

MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Relatório de estágio na Paralab

Controlo de Qualidade na Indústria Farmacêutica

Sara Alexandra Campos Rocha



Controlo de Qualidade na Indústria Farmacêutica

**Estudo desenvolvido no âmbito de um estágio realizado na
Paralab**

Dissertação do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre em Tecnologia
Farmacêutica

Sara Alexandra Campos Rocha

Trabalho realizado sob a orientação dos Professores:

Doutor José Catita

Professor Doutor José Paulo Cabral de Sousa e Silva

Julho de 2026

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES RELATÓRIOS DE ESTÁGIO
APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO
INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Agradecimentos

Em primeiro lugar, expresso a minha profunda gratidão ao meu orientador, Dr. José Catita, por ter aberto as portas da sua “casa”, pela constante disponibilidade, pela clareza com que sempre respondeu às minhas dúvidas e pela compreensão e preocupação demonstrada ao longo de todo este percurso. A sua orientação foi determinante para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento académico.

Ao meu coorientador, Professor Dr. José Paulo Cabral de Sousa e Silva, agradeço igualmente a orientação, apoio e disponibilidade prestados durante o meu mestrado.

À Dra. Regina Torres, deixo um sincero obrigada por me ter acompanhado ao longo destes meses, pela paciência perante todas as minhas perguntas, pelos ensinamentos transmitidos e por toda a compreensão. Todo o conhecimento que me proporcionou será, sem dúvida, uma mais-valia para o meu futuro académico e profissional.

A toda a equipa da Paralab, obrigada por me terem acolhido tão bem e por me terem feito sentir parte da equipa desde o primeiro dia. Agradeço cada ensinamento e cada momento partilhado. São uma equipa extraordinária, e guardo com enorme carinho os meses que passei convosco.

À minha família, que sempre moveu o mundo para nada me faltasse, deixo a minha mais profunda gratidão. Fizeram inúmeros sacrifícios apenas para me verem feliz, e por isso serei eternamente grata. Sem vocês, não teria alcançado metade do que alcancei.

Mãezinha, obrigada por seres uma supermãe, pelos concelhos que me guiam, pelos abraços que são sinónimo de casa e pelo amor que nunca falha. Obrigada por me encorajares em cada passo e por acreditares em mim, mesmo quando eu duvidava. Espero um dia retribuir metade do que já fizeste por mim.

Hélder, o meu segundo pai, que está comigo desde pequenina e que me ensina todos os dias. Obrigada por me acolheres sempre, por todos os “chupas abertos” e por tudo o que fazes por mim e pela nossa família. Sou extremamente grata por teres entrado na minha vida e por cuidares tão bem de nós.

Fábio, obrigada por seres um irmão exemplar e, mais do que isso, um amigo. Obrigada, por todas as vezes em que vieste ao meu socorro, sobretudo quando eu chorava desesperadamente por causa do computador que nunca queria funcionar. Obrigada por fazeres sempre tudo por mim, mesmo que reclames.

Às minhas “In-So-Sas”, Carol e Belly, que estão comigo desde que eu me lembro. Obrigada por me apoiarem em tudo, por celebrarem cada vitória como se fosse vossa e por chorarem comigo sempre que preciso. Obrigada por serem o meu porto de abrigo, por me lembrarem sempre que sou capaz e por nunca me deixarem cair. Sem vocês, este mestrado teria sido mais difícil. Tenho um orgulho imenso em nós e em tudo o que vivemos juntas. Vou estar sempre a torcer por vocês.

Às minhas eternas “biologistas”, Sara, Maria e Dani, obrigada por terem feito Coimbra uma verdadeira casa. Sem vocês, Coimbra não teria tido o mesmo encanto. Guardarei para sempre os três anos que partilhámos, cheios de amor, caos e memórias. Obrigada por tudo o que construímos juntas.

Às minhas meninas de Espinho: Ana, Vero, Veloso, Isa e Nik, obrigada. Crescer ao vosso lado é um privilégio, e as vossas amizades são muito importantes para mim. Cada uma de vocês ocupa um lugar especial na minha vida. Obrigada por me acompanharem sempre, por nunca deixarem que a distância fosse um obstáculo e por serem tão importantes na minha história. Tenho um orgulho enorme em vocês, em ser vossa amiga e em ver-vos crescer e conquistar. Todas merecem o mundo, e eu estarei sempre na primeira fila, a torcer e a celebrar cada passo que dão.

Às minhas meninas do mestrado, os meus “rissóis ou baguete?”. Ema, Inês e Margarida, obrigada por terem tornado este mestrado muito mais especial. Ema, a eterna bióloga, serei eternamente grata pela tua recomendação que me abriu as portas para o mundo da fantasia. Inês, obrigada por nos ensinares com tanta paciência, por acreditares sempre em nós e por seres esse equilíbrio tão necessário. Margarida, fizeste Bioquímica comigo, mas só o Porto nos uniu, e que surpresa tão boa foste. Obrigada às três por cada momento, cada riso e cada apoio. Prometo que a distância física não nos vai afastar, e terão sempre os meus áudios (icónicos, eu sei), no vosso bolso. Vou estar sempre a torcer por vocês.

Não posso deixar de agradecer a mim mesma, por ter continuado quando tudo parecia impossível. Por ter tentado sempre e por nunca ter desistido. Foram anos difíceis, caóticos e cheios de aprendizagens, mas também anos de crescimento e resiliência. Sei que é apenas o início, e que o futuro será ainda melhor.

Por último, mas nunca menos importante: Pai, isto é para ti. Sei que estás muito orgulhoso da tua princesa. Não me viste licenciar, nem agora vêes-me tornar mestre, mas eu sei que estás sempre comigo, todos os dias, a todas as horas. Foste um pai exemplar, com um coração gigante, e eu tenho um orgulho imenso em ti, na pessoa que foste e na pessoa que me ensinaste a ser. Tudo o que alcanço tem um bocadinho de ti.

Resumo

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado na Paralab, no seu laboratório de análises de controlo de qualidade físico-químico, certificado pelo INFARMED para as Boas Práticas de Fabrico (BPF) na indústria farmacêutica. O principal objetivo consistiu na interpretação crítica, aplicação prática e consolidação dos princípios regulamentares que orientam o desenvolvimento, a validação e a transferência de métodos analíticos, essenciais para assegurar a qualidade e, indiretamente, a segurança e a eficácia dos medicamentos.

As indústrias farmacêuticas da União Europeia operam sob um enquadramento legal rigoroso, consolidado na EudraLex, elaborado pela Comissão Europeia. O Volume 4 deste regulamento, constitui o guia da BPF, que estabelece normas aplicáveis a todo o ciclo de vida do medicamento, abrangendo aspetos como pessoal, instalações, equipamentos, materiais, documentação, realização de ensaios e gestão de defeitos ou reclamações. Estas diretrizes asseguram que os processos de fabrico e de controlo de qualidade sejam definidos, validados, revistos e devidamente documentados.

No que respeita ao desenvolvimento de métodos analíticos, este deve cumprir as indicações e requisitos descritos nas ICHs (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* – ICH) e eventualmente na Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopoeia* - USP), que asseguram a sua correta elaboração e implementação. Após o desenvolvimento, o método deve ser validado em conformidade com estas diretrizes, de modo a garantir a sua robustez, fiabilidade e conformidade regulamentar. Adicionalmente, em processos de transferência analítica, é imprescindível seguir as diretrizes, garantindo consistência, fiabilidade e reprodutibilidade no novo espaço e contexto laboratorial.

Para além da revisão teórica e normativa, o estágio incluiu uma componente prática de transferência de um método analítico, permitindo aplicar diretamente os princípios regulamentares e técnicos estudados. Esta experiência demonstrou a importância da integração entre as BPF e as normas internacionais (ICH e USP) na garantia da qualidade.

Em síntese, o estágio possibilitou o aprofundamento dos conhecimentos regulamentares e a consolidação de competências práticas essenciais para a atuação profissional na área de controlo de qualidade, contribuindo para uma formação sólida e alinhada com os padrões internacionais da indústria farmacêutica.

Palavras-chaves: Boas práticas de Fabrico, Eudralex, Transferência de métodos analíticos, Diretrizes ICH, USP.

Abstract

This report describes the curricular internship carried out at Paralab, in its physical-chemical quality control laboratory, certified by INFARMED for Good Manufacturing Practices (GMP) in the pharmaceutical industry. The main objective was the critical interpretation, practical application, and consolidation of the regulatory principles that guide the development, validation, and transfer of analytical methods, which are essential to ensure the quality and, indirectly, the safety and efficacy of medicines.

Pharmaceutical industries in the European Union operate under a rigorous legal framework, consolidated in EudraLex, developed by the European Commission. Volume 4 of this regulation constitutes the GMP guide, establishing standards applicable to the entire life cycle of a medicinal product, covering aspects such as personnel, facilities, equipment, materials, documentation, testing, the management of defects or complaints. These guidelines ensure that manufacturing and quality control processes are clearly defined, validated, reviewed, and properly documented.

Regarding the development of analytical methods, these must comply with the guidelines and requirements described in the ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) and, when applicable, in the United States Pharmacopoeia (USP), which ensure their proper development and implementation. After development, the method must be validated in accordance with these standards to ensure its robustness, reliability, and regulatory compliance. Additionally, in analytical transfer processes, it is essential to follow the guidelines to ensure consistency, reliability, and reproducibility in the new laboratory setting and context.

In addition to the theoretical and regulatory review, the internship included a practical component involving the transfer of an analytical method, allowing for the direct application of the regulatory and technical principles studied. This experience demonstrated the importance of integrating GMP and international standards (ICH and USP) to ensure analytical quality.

In summary, the internship enabled the deepening of regulatory knowledge and the consolidation of practical skills essential for professional performance in quality control, contributing to a solid education aligned with international standards of the pharmaceutical industry.

Keywords: Good Manufacturing Practices, Eudralex, Analytical Method Transfer, ICH Standards, USP.

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Abstract.....	vii
Índice	viii
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xii
Índice de equações.....	xiii
Lista de abreviaturas siglas e símbolos.....	xiv
Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Objetivos	1
1.2 A Paralab.....	1
Capítulo 2: Enquadramento teórico.....	3
2.1 Eudrallex.....	3
2.1.1 Eudrallex Volume 4 – Guia das Boas Práticas de Fabrico.....	3
2.1.1.1 Capítulo 1: Sistema de Qualidade Farmacêutico	6
2.1.1.2 Capítulo 2: Pessoal.....	8
2.1.1.3 Capítulo 3: Instalações e Equipamentos	10
2.1.1.4 Capítulo 4: Documentação	11
2.1.1.5 Capítulo 6: Controlo de Qualidade	13
2.2 Qualificação de Equipamentos.....	15
2.3 Diretrizes que regem a qualidade farmacêutica.....	16
2.3.1 Diretrizes ICH	17
2.3.2 Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.).....	18
2.3.3 Farmacopeia Americana (USP)	19
2.4 Desenvolvimento de um Método Analítico.....	20
2.4.1 Perfil Alvo Analítico	21
2.4.2 Seleção da Tecnologia e Gestão de Risco.....	22
2.4.3 Identificação de intervalos de confiança	22
2.4.4 Robustez	23

2.4.5 Estratégia de controle	23
2.4.5.1 Teste de adequação ao sistema	23
2.4.5.2 Avaliação da adequação da amostra/preparação da mesma.....	24
2.4.5.3 Condições Estabelecidas	24
2.5 Validação de um Método Analítico	25
2.5.1 Exatidão.....	26
2.5.2 Precisão	27
2.5.3 Especificidade	28
2.5.4 Amplitude e Linearidade	29
2.5.5 Limite de Detenção e Limite de Quantificação	31
2.5.6 Robustez.....	32
2.5.7 Elementos necessários para a validação	33
2.6 Transferência de um método analítico	35
2.7 Reologia.....	37
2.7.1 Tensão de corte.....	38
2.7.2. Velocidade de deformação	38
2.7.3 Viscosidade	39
2.7.3.1 Viscosidade dinâmica	39
2.7.3.2 Viscosidade cinemática	39
2.7.4 Comportamento dos fluidos	39
2.7.4.1 Fluidos newtonianos	40
2.7.4.2 Fluidos não newtonianos	41
2.7.4.2.1 Pseudoplástico.....	41
2.7.4.2.2 Dilatante.....	42
2.7.4.2.3 Comportamento Plástico	43
2.7.4.2.4 Tixotrópico.....	43
2.7.4.2.5 Reopéticos	44
2.7.5 Fatores que influenciam a viscosidade	44
2.7.6 Determinação da viscosidade	45
2.7.6.1 Viscosímetro capilar	46
2.7.6.2 Viscosímetro rotacional	47

2.7.6.2.1 Viscosímetro rotacional de <i>spindle</i> - First Pro Plus	47
Capítulo 3: Componente prática do estágio	50
3.1 Contrato de Qualidade.....	50
3.2 Qualificação do Equipamento	51
3.2.1 Qualificação de Instalação (IQ).....	51
3.2.2 Qualificação de Operação (OQ)	52
3.2.3 Qualificação de Desempenho (PQ)	52
3.3 Protocolo de Transferência (TAP).....	54
3.3.1 Equipamento e materiais	54
3.3.2 Procedimento analítico	55
3.3.3 Análise de risco	55
3.3.3.1 Diagrama de <i>Ishikawa</i>	55
3.3.3.2 Aplicação FMEA	57
3.3.4 Procedimento de revalidação parcial.....	61
3.3.4.1 Repetibilidade	61
3.3.4.2 Precisão intermédia	62
3.3.4.3 Robustez	62
3.3.5 Critérios de aceitação	62
3.4 Resultados da revalidação parcial do método analítico.....	63
3.4.1. Repetibilidade	63
3.4.2 Precisão intermédia	63
3.4.3 Robustez	64
3.4.3.1 Variação dos tempos de medição	64
3.4.3.2 Variações de temperatura.....	68
3.5 Relatório final.....	69
Capítulo 4: Conclusão	70
Referências Bibliográficas	71
Anexo 1: <i>Spindles</i> disponíveis no sistema RV/LV	74
Anexo 2: Certificado de análise do óleo certificado pela Paragon Scientific Ltd	75
Anexo 3: Exemplo de um Relatório	76
Anexo 4: Exemplo de um CoA	87

Índice de figuras

Figura 1: Ciclo de vida de um procedimento analítico; adaptado de (27)	21
Figura 2: Exemplificação visual do modelo de duas placas.....	37
Figura 3: Utilização do modelo de duas placas para calcular parâmetros reológicos.....	37
Figura 4: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de escoamento, para dois fluidos newtonianos (35);.....	40
Figura 5: Relação entre a viscosidade (η) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de viscosidade de dois fluidos newtonianos (35);.....	40
Figura 6: Relação entre a viscosidade (η) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de viscosidade de um material pseudoplástico (35)	41
Figura 7: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de escoamento de um material pseudoplástico (35).....	41
Figura 8: Relação entre a viscosidade (η) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de viscosidade de um material dilatante (35)	42
Figura 9: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação (γ) correspondente à curva de escoamento de um material dilatante (35).....	42
Figura 10: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de escoamento de um material plástico (35)	43
Figura 11: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação (γ), correspondente à curva de escoamento de um material tixotrópico e anti-tixotrópico.....	44
Figura 12: Viscosímetro capilar de vidro sem pressão (42).....	46
Figura 13: Viscosímetro capilar pressurizado (35)	46
Figura 14: Viscosímetro rotacional de spindle (43).....	47
Figura 15: Estrutura física do First Pro Plus.....	48
Figura 16: Visor Touchscreen e botão on/off do First Pro Plus	48
Figura 17: Medição da viscosidade do óleo certificado fornecido pela empresa Paragon Scientific Ltd.....	52
Figura 18: Recipiente de 60 mL com a amostra de gel.....	54
Figura 19: Recipiente de 60 mL com a amostra de gel e o spindle RV6.....	54
Figura 20: Diagrama de Ishikawa	56

Índice de tabelas

Tabela 1: Ensaios analíticos e respetivos parâmetros/testes de validação necessários para a avaliação de atributos de qualidade	33
Tabela 2: Elementos necessários para a validação nas diferentes categorias de ensaios analíticos	34
Tabela 3: Resultados de 5 medições da viscosidade e respetiva temperatura, em °C.....	53
Tabela 4: Valor obtido experimentalmente e valor verdadeiro, em Pa.s, utilizados para calcular o erro relativo, em percentagem.	53
Tabela 5: Configurações operacionais do viscosímetro	55
Tabela 6: Escala de avaliação dos parâmetros S, O e D utilizados na análise FMEA.....	58
Tabela 7: FMEA aplicada ao processo de medição da viscosidade: falhas, causas, efeito, RPN e ações corretivas	59
Tabela 8: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	63
Tabela 9: Resultados de 3 medições da viscosidade, realizados por 3 analistas diferentes, em 3 dias diferentes, e a respetiva temperatura, em °C, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	64
Tabela 10: Resultados das medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, em diferentes intervalos de tempo (0, 2, 5 e 10 minutos de espera) incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	65
Tabela 11: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 0 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	66
Tabela 12: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 2 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	66
Tabela 13: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 5 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	67
Tabela 14: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 10 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	67
Tabela 15: Resultados da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação	68

Índice de equações

Equação 1: Limite de Quantificação	32
Equação 2: Limite de Detecção	32
Equação 3: Tensão de corte	38
Equação 4: Unidades da tensão de corte	38
Equação 5: Velocidade de deformação	38
Equação 6: Viscosidade dinâmica – Equação de Newton	39
Equação 7: Viscosidade cinemática	39
Equação 8: Tensão de corte de um fluido newtoniano.....	40
Equação 9: Erro relativo, em percentagem	53
Equação 10: Número de prioridade de risco	58
Equação 11: Coeficiente de variação, em percentagem	62
Equação 12: Coeficiente de variação, em percentagem	62

Lista de abreviaturas siglas e símbolos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATP - *Analytical Target Profile* (Perfil Alvo Analítico)

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CQA - *Critical Quality Attributes* (Atributos Críticos da Qualidade)

CTD - *Common Technical Document* (Documento Técnico Comum)

CV - Coeficiente de Variação

DL - *Detection Limit* (Limite de Detecção)

DoE - *Design of Experiments*

DP - Desvio Padrão

ECs - *Established Conditions* (Condições estabelecidas)

EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (Direção Europeia da Qualidade do Medicamento e Cuidados de Saúde)

Er - Erro Relativo

FDA - *Food and Drug Administration*

FMEA - *Failure Mode and Effects Analysis* (Modo de falha e análise dos efeitos)

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos dos Medicamentos para Uso Humano)

ISO – *International Organization for Standardization* (Organização Internacional para Padronização)

IQ – *Installation Qualification* (Qualificação de Instalação)

OQ – *Operational Qualification* (Qualificação de Operação)

Ph. Eur. – *European Pharmacopoeia* (Farmacopeia Europeia)

PQ – *Performance Qualification* (Qualificação de Desempenho)

QL - *Quantitation Limit* (Limite de Quantificação)

QP – *Qualified Person* (Diretor Técnico)

QTPP - *Quality Target Product Profile* (Perfil Alvo da Qualidade do Produto)

RPN - *Risk Priority Number* (Número de Prioridade de Risco)

SMF – *Site Master File*

SOPs– *Standard Operating Procedure* (Procedimentos Operacionais Normalizados)

SQF – Sistema da Qualidade Farmacêutico

SST - *System Suitability Test* (Teste de adequação ao sistema)

TAP - *Transfer of Analytical Procedures* (Transferência de Procedimentos Analíticos)

USP- *United States Pharmacopeia* (Farmacopeia dos Estados Unidos)

$\dot{\gamma}$ - Velocidade de deformação

η – Viscosidade dinâmica

ν – Viscosidade cinemática

ρ – Densidade

τ – Tensão de corte

Capítulo 1: Introdução

O Mestrado em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto oferece uma formação avançada que integra conhecimentos aplicáveis a diferentes indústrias, nomeadamente farmacêutica, cosmética, alimentar, entre outras.

No âmbito desta formação, optei por direcionar o meu percurso académico para a área de controlo de qualidade na indústria farmacêutica, reconhecendo o seu papel central na proteção da saúde. Desta forma, com o objetivo de aprofundar a minha experiência prática e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica, realizei um estágio curricular integrado na Unidade Curricular de “Estágio”, que decorreu entre 22 de setembro e 19 de dezembro de 2025, no laboratório de controlo de qualidade da empresa Paralab.

1.1 Objetivos

O presente relatório tem como objetivo apresentar o trabalho desenvolvido durante o estágio curricular, evidenciando a aplicação prática e a interpretação e consolidação dos princípios regulamentares que orientam o desenvolvimento, a validação e a transferência de métodos analíticos no âmbito da avaliação e do controlo de qualidade farmacêutica. Para tal, foi considerada a legislação vigente, nomeadamente a legislação europeia, com destaque para o Volume 4 da EudraLex, as diretrizes internacionais do Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos dos Medicamentos para Uso Humano (ICH, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) e, adicionalmente, as normas farmacopeias, incluindo a Farmacopeia Europeia (Ph. Eur., *European Pharmacopeia*) e a Farmacopeia Americana (USP, *United States Pharmacopeia*).

Adicionalmente, este relatório evidencia o trabalho prático realizado no contexto de uma transferência de um método analítico para a avaliação da viscosidade de um medicamento de uso humano. Esta transferência demonstra a execução técnica e a conformidade com os requisitos regulamentares.

1.2 A Paralab

A Paralab é uma empresa sediada em Valbom, Gondomar, fundada em 1992, que se destaca como entidade de referência no setor de distribuição de equipamento científico. A

sua missão consiste em “ser uma empresa de referência, economicamente viável, na área de fornecimento de equipamento científico e analítico, potenciando o crescimento dos seus clientes, o desenvolvimento dos seus colaboradores e contribuindo para uma sociedade mais justa e equilibrada” (1).

A empresa apresenta uma ampla gama de equipamentos laboratoriais e industriais, disponibilizando soluções tecnológicas de elevada qualidade, capazes de responder às necessidades de diferentes áreas científicas e industriais. Este serviço é complementado por um apoio pós-venda assegurado por uma equipa experiente e altamente qualificada, que acompanha os clientes em todas as fases de utilização dos produtos. O suporte inclui assistência técnica e manutenção, bem como apoio remoto, assegurando a continuidade operacional e a fiabilidade dos equipamentos fornecidos (2).

A Parabol oferece ainda serviços de formação e consultoria, contribuindo para a capacitação técnica dos seus clientes e para a implementação de soluções inovadoras e sustentáveis. Paralelamente, detém um laboratório certificado segundo as normas da Organização Internacional para Padronização (ISO, *International Organization for Standardization*), nomeadamente a ISO 9001, e em conformidade com as Boas Práticas de Fabrico (BPF). Este laboratório possui capacidade para desenvolver, validar e transferir métodos analíticos, recorrendo a diversas técnicas instrumentais (2).

A combinação entre produtos de excelência, serviços especializados e uma equipa dedicada reforça o estatuto da Parabol como empresa de referência no setor científico e industrial.

Capítulo 2: Enquadramento teórico

2.1 Eudralex

As indústrias farmacêuticas localizadas na União Europeia estão sujeitas a um rigoroso enquadramento legal, concebido para garantir elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Este enquadramento encontra-se consolidado no regulamento intitulado *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, mais conhecido como EudraLex, elaborado pela Comissão Europeia (3).

A EudraLex organiza-se em dez volumes, cada um dedicado a diferentes aspetos da regulamentação farmacêutica, dos quais apenas o Volume 1 e o Volume 5 apresentam diplomas legais (3). Os volumes são os seguintes:

- Volume 1: Legislação Farmacêutica para Medicamentos de Uso Humano
- Volume 2: Avisos aos Requerentes e Diretrizes Regulatórias para Medicamentos de Uso Humano
- Volume 3: Diretrizes para Medicamentos de Uso Humano
- Volume 4: Guia das BPF para Medicamentos de Uso Humano e Veterinário
- Volume 5: Legislação Farmacêutica para Medicamentos de Uso Veterinário
- Volume 6: Orientações aos Requerentes para Medicamentos de Uso Veterinário
- Volume 7: Diretrizes para Medicamentos de Uso Veterinário
- Volume 8: Limites Máximos de Resíduos
- Volume 9: Diretrizes para Farmacovigilância para Medicamentos de Uso Humano e Veterinário
- Volume 10: Diretrizes para Ensaio Clínicos de Medicamentos de Uso Humano

2.1.1 Eudralex Volume 4 – Guia das Boas Práticas de Fabrico

Com o objetivo de assegurar a produção de medicamentos de elevada qualidade, foram estabelecidas as BPF, um conjunto de princípios e diretrizes que definem requisitos essenciais que garantem que os processos de produção e de controlo da qualidade são claramente definidos, validados, revistos e documentados (4). O seu principal objetivo é assegurar que os medicamentos cumprem os requisitos regulamentares, são produzidos e controlados de forma consistente e apresentam qualidade adequada ao uso pretendido (5).

Para além da vertente técnica, as BPF estabelecem que os colaboradores, as instalações e os materiais envolvidos sejam adequados e devidamente qualificados, assegurando a

conformidade em todas as etapas do processo de fabrico, incluindo a produção e o controlo de qualidade. Estas normas incluem igualmente uma componente legal, abrangendo responsabilidades relacionadas com o fabrico, a distribuição e a gestão de defeitos ou reclamações associadas aos produtos (4).

Desta forma, os princípios das BPF devem ser aplicados em todas as fases do ciclo de vida do medicamento, desde a aquisição de matérias-primas, armazenamento, produção e controlo de qualidade, até à eventual descontinuação do produto. É importante salientar que o seu âmbito pode estender-se ao desenvolvimento farmacêutico, conforme delineado na ICH Q10 – Sistema de Qualidade Farmacêutico (*Pharmaceutical Quality System*) (4).

No contexto europeu, os princípios e diretrizes das BPF para medicamentos destinados ao uso humano estão especificados na Diretiva (UE) 2017/1572. Para facilitar a interpretação e aplicação destas orientações, foi desenvolvido um guia correspondente ao Volume 4 da EudraLex. Estruturado em quatro partes e complementado por 19 anexos, este volume constitui uma referência normativa para fabricantes, profissionais e autoridades reguladoras do setor farmacêutico, oferecendo orientações detalhadas sobre as exigências de fabrico e de controlo de qualidade (5).

A Parte I contempla os princípios das BPF aplicáveis ao fabrico de medicamentos, incluindo aspetos como a gestão da qualidade, o controlo de processos e a documentação. É composta por nove capítulos, sendo estes:

- Capítulo 1 - Sistema da Qualidade Farmacêutico
- Capítulo 2 – Pessoal
- Capítulo 3 – Instalações e Equipamentos
- Capítulo 4 – Documentação
- Capítulo 5 – Produção
- Capítulo 6 – Controlo da Qualidade
- Capítulo 7 – Atividades Subcontratadas
- Capítulo 8 - Reclamações e Recolha de Produtos
- Capítulo 9 – Autoinspeções

Alguns destes capítulos não serão abordados neste relatório, uma vez que não se aplicam ao contexto do controlo de qualidade ou não se enquadram nos objetivos do estágio. Assim, os Capítulos 5, 7, 8 e 9 não serão abordados. O Capítulo 5 – Produção, não é pertinente, uma vez que a Paralab não produz medicamentos. O Capítulo 7 – Atividades subcontratadas centra-se nos requisitos para a formalização de contratos entre entidades contratantes e subcontratadas, sendo esta uma temática que não integrou as atividades desenvolvidas. O

Capítulo 8 – Reclamações e Recolha de Produtos não será abordado, uma vez que não existe comercialização de medicamentos, logo não haverá reclamações sobre os mesmos. Por fim, as autoinspeções descritas no Capítulo 9 não serão descritas, dado que não ocorreu nenhuma durante o período em que decorreu o estágio.

A Parte II do Volume 4 incide sobre as BPF aplicáveis às substâncias ativas utilizadas em medicamentos, baseando-se na diretriz ICH Q7A – Guia das Boas Práticas de Fabrico para Ingredientes Farmacêuticos Ativos (*Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*). Esta diretriz estabelece requisitos harmonizados para as substâncias ativas, com aplicação transversal ao setor humano e veterinário.

A Parte III reúne documentos complementares que clarificam as expectativas regulamentares. Por fim, a Parte IV contém os requisitos aplicáveis a medicamentos de terapia avançada (5).

Os dezanove anexos existentes apresentam informações detalhadas sobre áreas específicas, sendo estes:

- Anexo 1 - Fabrico de Medicamentos
- Anexo 2 – Fabrico de Substâncias Biológicas Ativas e Medicamentos para Uso Humano
- Anexo 3 – Fabrico de Radiofármacos
- Anexo 4 – Fabrico de Medicamentos Veterinários que não sejam Medicamentos Imunológicos Veterinários
- Anexo 5 – Fabrico de Medicamentos Imunológicos Veterinários
- Anexo 6 – Fabrico de Gases Medicinais
- Anexo 7 – Fabrico Medicamentos à base de plantas
- Anexo 8 – Amostragem de Matérias-primas e Materiais de Acondicionamento
- Anexo 9 – Fabrico de Líquidos, Cremes e Pomadas
- Anexo 10 – Fabrico de Preparações de Aerossol de Dose Calibrada Pressurizada para Inalação
- Anexo 11 – Sistemas computadorizados
- Anexo 12 – Uso de Radiação Ionizante no Fabrico de Medicamentos
- Anexo 13 – Fabrico de Medicamentos Experimentais
- Anexo 14 – Fabrico de Medicamentos Derivados de Sangue ou Plasma Humano
- Anexo 15 – Qualificação e Validação
- Anexo 16 – Certificação pelo QP e Libertação de Lote
- Anexo 17 – Testes de Lançamento em Tempo Real e Lançamentos Paramétricos

- Anexo 19 – Amostras de Referência e Retenção
- Anexo 21 – Importação de Medicamentos

Após os anexos, é apresentado um glossário com os termos utilizados ao longo do documento.

2.1.1.1 Capítulo 1: Sistema de Qualidade Farmacêutico

O titular de uma Autorização de Fabrico é responsável por assegurar que todos os medicamentos produzidos são adequados ao uso pretendido, cumprem com os requisitos regulamentares aplicáveis e apresentam segurança, qualidade e eficácia (6). Para garantir estes objetivos, é necessário implementar um Sistema de Qualidade Farmacêutico (SQF) robusto e eficaz, que integre as BPF e os princípios da Gestão de Riscos da Qualidade (6,7).

O SQF deve assegurar, de forma sistemática e sustentada, que os processos e os produtos permanecem em conformidade com os padrões regulamentares exigidos, promovendo simultaneamente a melhoria contínua. A sua estrutura, os elementos que o compõem e as respetivas responsabilidades devem estar formalmente descritos, garantindo clareza e consistência na sua aplicação (6).

A gestão de topo desempenha um papel determinante, assumindo a liderança do sistema e garantindo a colaboração entre todos os departamentos. Esta integração deve estender-se a fornecedores e distribuidores, assegurando a conformidade ao longo de toda a cadeia de distribuição. A operacionalização do sistema exige ainda colaboradores devidamente qualificados, equipamentos apropriados e instalações adequadas, de modo a assegurar que todas as atividades são executadas de forma controlada (6).

Neste capítulo são abordados três componentes essenciais do SQF: a Gestão de Qualidade, a Gestão de Riscos da Qualidade e a Revisão da Qualidade do Medicamento. Estes componentes, em conjunto, asseguram a manutenção da conformidade regulamentar e a melhoria contínua dos processos (6).

A Gestão da Qualidade consiste num conjunto estruturado de processos sistemáticos destinados a monitorizar todos os fatores que influenciam a qualidade do produto. O seu objetivo é garantir que os medicamentos cumprem os requisitos regulamentares e mantêm padrões adequados de segurança, eficácia e qualidade (6).

A Gestão de Riscos da Qualidade segue os princípios definidos na diretriz ICH Q9 – Gestão de Riscos da Qualidade (*Quality Risk Management*). Trata-se de um processo estruturado e sistemático que visa identificar, avaliar, controlar, comunicar e rever os riscos

que possam comprometer a qualidade do medicamento ao longo do seu ciclo de vida. Este processo pode ser aplicado de forma proativa ou retrospectiva, sendo particularmente eficaz ao nível local, onde os processos são executados e monitorizados. Ainda assim, determinados elementos podem ser definidos a nível global, assegurando a sua consistência (6).

O primeiro passo deste processo consiste na identificação dos riscos, seguida da sua avaliação, baseada em conhecimento científico e na experiência acumulada, tendo como foco central a proteção do doente. Conforme descrito na ICH Q9, podem ser usadas várias ferramentas para a classificação, avaliação e gestão do risco. A sua abordagem deve ser proporcional à criticidade do risco identificado, o que implica um ajuste do grau de esforço, da formalidade e do nível de documentação à complexidade de cada situação. Esta proporcionalidade permite uma gestão mais flexível, eficiente e adaptada (6).

A Revisão da Qualidade do Medicamento constitui uma análise sistemática e abrangente de diversos parâmetros críticos, realizada periodicamente, geralmente em ciclos anuais. Abrange todos os medicamentos autorizados e deve integrar os resultados das avaliações anteriores, garantindo continuidade, rastreabilidade e robustez do sistema (6).

As revisões podem ser organizadas por categorias de produto, abrangendo formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas), formas farmacêuticas líquidas (soluções), e medicamentos estéreis (injeções e colírios). Em todos os casos, é essencial avaliar a adequação das matérias-primas e dos materiais de embalagem, com especial atenção à introdução de novos fornecedores e à rastreabilidade da cadeia de abastecimento das substâncias ativas.

Paralelamente, devem ser revistos os pontos críticos de controlo durante a produção e analisados os resultados dos ensaios realizados sobre o produto acabado, assegurando que os parâmetros de qualidade continuam válidos e eficazes. Adicionalmente, é necessário identificar os lotes que apresentam resultados fora de especificações, desvios ou não conformidades, avaliando a eficácia das investigações realizadas e das ações corretivas e/ou preventivas implementadas (6).

Outro elemento essencial é a verificação da qualificação dos equipamentos e recursos, como sistemas de água purificada, gases comprimidos e outros serviços técnicos, garantindo que permanecem adequados à sua função.

Por fim, devem ser revistas as alterações submetidas no âmbito da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e nos dossiers de exportação, incluindo propostas aprovadas e recusadas. Nos casos de devoluções, reclamações e recolhas, a revisão deve incluir a

análise das investigações realizadas e das conclusões obtidas. Os compromissos pós-comercialização, especialmente em relação a novos medicamentos ou a alterações recentes, devem ser avaliados com igual rigor (6).

Nos casos em que o titular da AIM não coincide com o fabricante, deve existir um acordo técnico formal entre as partes envolvidas, cujas especificações são definidas no Capítulo 7 - Atividades Subcontratadas. Nestas circunstâncias, ambas as partes devem proceder à avaliação conjunta dos resultados obtidos e decidir sobre a necessidade de ações corretivas ou melhorias. Paralelamente, o contrato deve ser revisto, garantindo que permanece atualizado e em conformidade com os requisitos regulamentares (6).

2.1.1.2 Capítulo 2: Pessoal

O Capítulo 2 estabelece de forma clara as responsabilidades atribuídas às pessoas fundamentais envolvidas na gestão de qualidade, bem como as obrigações dos restantes colaboradores no contexto das BPF. Inclui ainda os requisitos relacionados com a higiene pessoal (8).

De forma a assegurar a conformidade com os padrões regulamentares, é fundamental nomear profissionais qualificados para desempenhar funções críticas, nomeadamente o Diretor Técnico (QP, *Qualified Person*), o Responsável do Controlo de Qualidade e o Responsável pela Produção (7, 8). Estes colaboradores devem exercer as suas funções em regime de tempo inteiro, sendo obrigatório que o Responsável do Controlo de Qualidade e o Responsável pela Produção sejam pessoas distintas, garantindo a imparcialidade e a integridade dos processos. Dependendo da dimensão e da estrutura organizacional da empresa, poderá ser necessário designar um Responsável de Garantia de Qualidade e/ou um Responsável da Unidade da Qualidade, cujas funções são articuladas com as dos Responsáveis de Produção e do Controlo de Qualidade (8).

O QP é responsável pela certificação de cada lote, assegurando que este cumpre todos os critérios de qualidade estabelecidos, sendo que a libertação dos medicamentos para venda ou distribuição só pode ocorrer após a emissão desta certificação (8). O processo de certificação e libertação dos lotes encontra-se detalhado no Anexo 16 – Certificação pelo QP e Libertação do Lote, que estabelece os requisitos, as responsabilidades e as verificações obrigatórias antes da certificação (8).

O Responsável da Produção deve assegurar que os produtos são fabricados e armazenados segundo a documentação adequada. Adicionalmente, aprova as instruções de

produção, garante a sua implementação e assegura que todos os registos são devidamente avaliados e assinados (8).

O Responsável do Controlo de Qualidade é responsável por aprovar ou rejeitar matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produtos a granel e produtos acabados. Aprova também especificações, instruções de amostragem, métodos de ensaio e outros procedimentos de controlo, garantindo que todos os ensaios são realizados e que os registos são devidamente avaliados (8).

Existem ainda responsabilidades partilhadas entre os Responsáveis do Controlo de Qualidade e da Produção. Entre elas incluem-se:

- a) a autorização de procedimentos escritos;
- b) a monitorização e controlo do ambiente de fabrico e das condições de higiene;
- c) a validação de processos;
- d) a qualificação e manutenção de equipamentos e instalações;
- e) a formação contínua dos colaboradores;
- f) a aprovação e monitorização de fornecedores de matérias-primas, materiais de embalagem e fabricantes contratados;
- g) a gestão das condições de armazenamento;
- h) a manutenção dos registos;
- i) a monitorização da conformidade com as BPF;
- j) a inspeção e recolha de amostras;
- k) a revisão do desempenho dos processos e do sistema de Gestão de Qualidade.

Para além das pessoas fundamentais, o capítulo aborda também os requisitos aplicáveis aos restantes colaboradores da empresa, que devem possuir formação adequada às funções atribuídas. A formação inicial deve abranger aspetos teóricos e práticos das BPF e do Sistema de Gestão da Qualidade, sendo complementada por um programa de formação contínua. Todas as formações realizadas devem ser avaliadas e documentadas (7, 8).

O capítulo inclui igualmente os requisitos de higiene pessoal considerados essenciais para assegurar a qualidade e segurança em ambientes de fabrico. Os programas de higiene devem ser detalhados, promovidos pelas chefias e integrados nas sessões de formação dos colaboradores, garantindo que são devidamente compreendidos e cumpridos. Devem incluir procedimentos relacionados com a saúde, práticas de higiene e normas de vestuário (8).

Entre os aspetos centrais destaca-se a correta higienização das mãos, bem como a proibição do contacto direto das mãos do operador com o produto ou com partes do

equipamento que entrem em contacto com os medicamentos. O acesso às áreas de fabrico deve ser controlado, sendo obrigatório o uso de vestuário de proteção adequado. A entrada é interdita a pessoas com infeções ou lesões abertas, de forma a evitar potenciais riscos de contaminação. Nestas áreas é igualmente proibido comer, beber, fumar, mastigar ou armazenar alimentos, bebidas ou medicamentos, uma vez que estas práticas representam potenciais fontes de contaminação (8).

2.1.1.3 Capítulo 3: Instalações e Equipamentos

O Capítulo 3 fornece diretrizes rigorosas para a conceção, organização e manutenção das instalações e equipamentos. O objetivo é minimizar os riscos operacionais e assegurar que os ambientes e os equipamentos utilizados estão adequadamente preparados para prevenir erros, contaminações cruzadas, acumulações de pó e falhas que possam comprometer a qualidade dos produtos (7, 9).

Todas as instalações devem apresentar uma organização lógica, interligada e compatível com o fluxo de trabalho, dispondo de espaço suficiente para a execução adequada das atividades. Durante a fase de conceção das instalações, devem ser adotadas medidas que minimizem a entrada de insetos e outros animais, e o acesso às zonas críticas deve ser restrito, evitando a sua utilização como áreas de passagem. As condições ambientais, nomeadamente a iluminação, temperatura, humidade e ventilação, devem ser adequadas ao tipo de operação e rigorosamente controladas. Além disso, devem existir protocolos escritos de limpeza e manutenção, claramente definidos e atualizados, garantindo que estas atividades são executadas corretamente e por colaboradores devidamente formados (9).

As áreas de Controlo de Qualidade devem estar fisicamente separadas das áreas de produção. Os laboratórios que manipulam amostras biológicas, microbiológicas ou radioisótopos devem ser isolados entre si e cumprir os seus requisitos específicos. Pode ser necessária a existência de salas separadas para proteger instrumentos sensíveis a vibrações, interferências elétricas, variações de humidade, entre outras condições (9).

As áreas auxiliares, como as salas de descanso, o refeitório e as instalações sanitárias, devem ser de fácil acesso e dimensionadas de acordo com o número de colaboradores, assegurando simultaneamente a sua separação física das zonas de produção e de armazenamento. As oficinas de manutenção devem permanecer separadas das áreas de produção, e as ferramentas utilizadas nestas operações devem ser armazenadas em locais designados. No caso de existirem biotérios, a sua localização deve obedecer a critérios de isolamento relativamente às restantes áreas (9).

Em relação aos equipamentos, estes devem ser concebidos, localizados e mantidos de acordo com a finalidade a que se destinam, não podendo apresentar qualquer risco para a qualidade dos produtos. A sua instalação deve prevenir erros operacionais, contaminações cruzadas ou outros fatores que possam comprometer os processos (7, 9).

Os equipamentos devem ser calibrados, verificados, limpos, reparados e submetidos a manutenção regular, seguindo protocolos previamente estabelecidos que assegurem a consistência e o controlo em todas as etapas. Estas operações nunca devem comprometer a qualidade dos produtos nem constituir uma potencial fonte de contaminação. Além disso, todos os procedimentos devem ser documentados, garantindo rastreabilidade e transparência (9).

No que respeita às balanças e equipamentos de medição, estes devem estar disponíveis com intervalos de gama e precisão adequados às exigências das operações de produção e controlo. As tubagens fixas devem ser etiquetadas com o conteúdo e a direção do fluxo. Já as tubagens destinadas à água destilada e desionizada devem ser higienizadas de acordo com procedimentos que detalham os limites de ação para contaminação microbiológica e as medidas a adotar (9).

Sempre que forem identificados equipamentos defeituosos, estes devem ser removidos. Caso não seja viável a sua remoção, devem ser claramente etiquetados como defeituosos (9).

2.1.1.4 Capítulo 4: Documentação

O Capítulo 4 fornece as diretrizes relativas à documentação, reconhecendo-a como um elemento essencial para o controlo, monitorização e registo de todas as atividades que influenciam, direta ou indiretamente, a qualidade dos medicamentos. Desta forma, a documentação constitui uma evidência formal de conformidade com as BPF e assegura a rastreabilidade e integridade dos processos (10). Podem existir em diferentes formatos, nomeadamente em suporte papel, eletrónico ou fotográfico, desde que sejam garantidos os princípios de autenticidade, legibilidade, segurança e acessibilidade (7, 10).

A documentação deve ser concebida, preparada, revista e distribuída com rigor, assegurando a compatibilidade com os ficheiros de especificação do produto e com os dossiês de autorização de fabrico. Todos os documentos devem ser claramente definidos quanto ao seu conteúdo e finalidade, e sujeitos a mecanismos de controlo que garantem a sua atualização, aprovação, acessibilidade e conformidade com o Sistema de Gestão da Qualidade. Devem ainda incluir detalhes instrucionais que facilitem a compreensão dos

requisitos, prevejam os registos necessários e orientem a avaliação de observações relevantes (10).

De forma a assegurar a exatidão, integridade, legibilidade e disponibilidade da documentação, devem ser implementados mecanismos de controlo robustos. No caso de documentos eletrónicos, exige-se a implementação de controlos específicos que garantem a integridade dos modelos, formulários e documentos principais utilizados durante todo o período de retenção. A reprodução de documentos a partir de documentos mestre deve ser controlada, evitando a introdução de erros. No caso de documentos em suporte papel, a escrita manual é desaconselhada e apenas permitida quando estritamente necessária. Nesses casos, deve ser clara, legível e indelével (10).

A documentação divide-se, essencialmente, em dois grandes grupos: os documentos de instrução e os documentos de registo/relatórios. Os documentos de instrução têm como finalidade orientar a execução de atividades específicas e devem ser redigidos de forma clara, precisa e isenta de erros, utilizando um estilo imperativo e obrigatório. Estes documentos devem ser aprovados, datados e assinados por pessoas autorizadas, contendo uma identificação única e uma data de entrada em vigor definida. A sua organização deve ser sistemática, permitindo um fácil acesso para consulta e verificação. Alguns exemplos incluem: especificações, fórmulas de fabrico, instruções de processamento e embalagem, instruções de teste, procedimentos operacionais normalizados (SOP, *Standard Operating Procedure*), protocolos, acordos técnicos e o *Site Master File* (SMF) (10).

Por sua vez, os documentos de registo/relatórios documentam a execução das atividades realizadas, servindo como prova de conformidade com as instruções previamente estabelecidas. Devem ser efetuados no momento da execução da atividade, garantindo rastreabilidade e fidelidade da informação. Qualquer alteração deve ser datada e assinada, permitindo a leitura da informação original e, quando necessário, incluindo o motivo da alteração. Alguns exemplos incluem: registos de produção e controlo, certificados de análise e relatórios (10).

No Controlo de Qualidade em âmbito BPF, os seguintes documentos são obrigatórios:

- Especificações de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produtos a granel e produtos acabados;
- Procedimentos que descrevam a amostragem, os ensaios e os registos (folhas de registo e/ou caderno de laboratório), incluindo a forma de registo e verificação;
- Procedimentos e registos das calibrações/qualificações dos instrumentos, bem como da manutenção dos equipamentos;

- Procedimento para investigar Resultados Fora de Especificação e Resultados Fora de Tendência;
- Relatórios e Certificados de Análises;
- Registo das condições ambientais (temperatura, humidade, etc);
- Relatório da validação/transferência/verificação dos Métodos Analíticos.

2.1.1.5 Capítulo 6: Controlo de Qualidade

O Capítulo 6 estabelece que cada entidade detentora de uma autorização de fabrico deve dispor de um departamento de Controlo de Qualidade autónomo e funcionalmente independente dos restantes departamentos, garantindo a imparcialidade das atividades e o cumprimento rigoroso dos requisitos regulamentares. Embora opere de forma independente da produção, este departamento deve ter acesso às áreas de fabrico sempre que seja necessário realizar uma recolha de amostras ou investigações (11).

Em conformidade com o Capítulo 2, a responsabilidade do departamento deve ser atribuída ao Responsável do Controlo de Qualidade. Os laboratórios associados devem cumprir as especificações estabelecidas no Capítulo 3 (11).

O Controlo de Qualidade engloba um conjunto estruturado de processos sistemáticos destinados a assegurar que todos os produtos utilizados, comercializados e distribuídos são seguros, eficazes e apresentam níveis de qualidade compatíveis com os requisitos regulamentares. O âmbito das suas funções não se restringe às atividades laboratoriais, devendo estar integrado em todas as decisões que possam influenciar a qualidade do produto (7, 11).

Entre as suas responsabilidades incluem-se:

- a) definir, validar e implementar procedimentos de controlo de qualidade;
- b) definir especificações;
- c) realizar amostragens;
- d) executar ensaios destinados à avaliação de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produtos a granel e produtos acabados;
- e) assegurar os procedimentos de libertação de produtos;
- f) conservar amostras de referência;
- g) verificar a conformidade da rotulagem;
- h) gerir o programa de estabilidade;
- i) participar na investigação de reclamações relacionadas com a qualidade;

- j) elaborar, organizar, arquivar e conservar a documentação associada ao controle de qualidade, obedecendo aos princípios definidos no Capítulo 4.

A execução destas atividades exige a recolha de amostras representativas do lote correspondente, podendo incluir amostras recolhidas em etapas críticas do processo, como o início e o fim. A recolha deve seguir procedimentos escritos e previamente aprovados, que detalhem: a quantidade de amostra a recolher, as instruções para eventuais subdivisões, o método de recolha, a identificação dos contentores de origem, as condições de armazenamento, o tipo e as condições dos contentores, o equipamento utilizado, acompanhado das instruções de limpeza e manutenção do mesmo, bem como quaisquer precauções especiais. Cada amostra deve ser devidamente rotulada com informação clara e completa, incluindo a descrição do conteúdo, o número de lote, a data de amostragem e a referência dos contentores de origem (11).

Os métodos de análise realizados devem ser previamente validados e executados segundo métodos aprovados, garantindo que todos os resultados obtidos são devidamente registados e analisados de forma coerente. Os registos devem incluir: a identificação do material ou produto analisado, o número de lote, as identificações e os números de lote do fabricante e/ou fornecedor (quando aplicável), referências às especificações e métodos de ensaio utilizados, as datas das análises, a identificação do técnico responsável pela execução e verificação, os resultados dos ensaios, incluindo observações, cálculos e referência a qualquer certificado de análise, assim como a decisão final relativa ao estado do lote (aprovado, rejeitado ou outro), devidamente assinada e datada pela pessoa responsável (11).

Os padrões de referência e os meios de cultura utilizados devem ser adequados à finalidade prevista, com qualificação e certificação documentadas. Sempre que existam padrões de referência compendiais provenientes de fontes reconhecidas, estes devem ser preferencialmente utilizados e aplicados exclusivamente para os fins descritos na monografia adequada (11).

Após a comercialização, a estabilidade do produto deve ser monitorizada através de um programa contínuo e apropriado, que permita avaliar o comportamento do produto ao longo da sua vida útil, assegurando que permanece dentro das especificações. A monitorização aplica-se sobretudo ao produto na sua embalagem final, mas deve igualmente considerar o produto a granel. O protocolo deve seguir as regras gerais do Capítulo 4 e incluir: o número de lotes por dosagem, os métodos de ensaio, os critérios de aceitação, as referências aos métodos utilizados, a descrição dos sistemas de fecho do recipiente, os intervalos de teste, as condições de armazenamento e outros parâmetros específicos do produto. Os resultados devem ser formalizados em relatórios e os

equipamentos utilizados devem ser qualificados e mantidos conforme o Capítulo 3. O número de lotes e a frequência dos testes devem garantir uma base estatística robusta para realizar uma análise de tendências, incluindo, no mínimo, um lote por ano do produto em cada concentração e tipo de embalagem primária. Em determinadas situações, poderão ser integrados lotes adicionais, considerando operações de retalho, reprocessamento ou recuperação (11).

Quanto à transferência de métodos de ensaio, deve-se verificar inicialmente a conformidade dos métodos com a autorização de comercialização ou com o dossier técnico correspondente, garantindo os requisitos regulamentares. Adicionalmente deve também ser efetuada e documentada uma análise de lacunas com o objetivo de identificar eventuais necessidades de validação suplementar. A transferência deve seguir um protocolo detalhado que contenha os requisitos adicionais de formação, a identificação dos testes a realizar, os métodos relevantes, os padrões e amostras a testar, as condições especiais de transporte e armazenamento, bem como os critérios de aceitação. Qualquer desvio ao protocolo deve ser investigado antes da conclusão do processo. No final, deve ser elaborado um relatório de transferência que documente os resultados comparativos e identifique eventuais áreas que requeiram revalidação adicional dos métodos (11).

Ao longo do processo de controlo de qualidade, qualquer desvio identificado deve ser registado, investigado e, quando necessário, devem ser implementadas medidas corretivas e/ou preventivas (11).

2.2 Qualificação de Equipamentos

A conformidade dos equipamentos com as BPF exige que estes se encontrem devidamente qualificados, conforme estabelecido no capítulo 2.1.1.3 “Capítulo 3: Instalações e Equipamentos”. A qualificação constitui, assim, um requisito essencial para assegurar que os equipamentos são adequados ao uso pretendido e mantêm um desempenho consistente ao longo do tempo (9). Este processo é detalhado no Anexo 15: Qualificação e Validação, do Volume 4 da Eudralex, que fornece as diretrizes essenciais para a sua execução. De acordo com este anexo, a qualificação deve ser conduzida de forma sistemática, por profissionais devidamente treinados e seguindo procedimentos aprovados que se encontram alinhados com o ciclo de vida do equipamento (12).

A qualificação de equipamentos compreende três etapas fundamentais: a Qualificação de Instalação (IQ, *Installation Qualification*), a Qualificação de Operação (OQ, *Operational*

Qualification) e a Qualificação de Desempenho (PQ, *Performance Qualification*) (12, 13, 14).

A IQ consiste na verificação da correta instalação dos equipamentos, assegurando que cumpre os critérios previamente definidos. Inclui a confirmação da instalação física e da ligação adequada às utilidades, a verificação da calibração dos equipamentos e a realização de testes preliminares de diagnóstico (12). A instalação é considerada concluída quando os resultados obtidos se encontram dentro das especificações aceitáveis pelo utilizador ou pelo engenheiro responsável pela instalação (12, 13).

A OQ é realizada após a conclusão da IQ e envolve a execução de testes concebidos com base no conhecimento técnico do equipamento, de modo a confirmar que o sistema funciona de forma consistente dentro dos limites operacionais estabelecidos (12). Assim, assegura-se que o equipamento responde adequadamente às condições operacionais previstas para o seu funcionamento (12, 13, 14).

Por último, a PQ é realizada após a conclusão satisfatória da IQ e da OQ. O seu objetivo é demonstrar que o equipamento, em condições normais de utilização, mantém os níveis de precisão e exatidão exigidos pelo método analítico (12, 13, 14). Para tal, são conduzidos ensaios utilizando matérias-primas, substitutos qualificados ou produtos criados, de modo a reproduzir o comportamento esperado nos processos previstos. Estes testes devem abranger toda a gama operacional e ser conduzidos de forma rotineira em instrumentos operacionais (12). Alguns dos ensaios podem coincidir com os realizados durante a OQ, embora as especificações aplicáveis possam diferir, refletindo a adaptação às condições reais de operação (12, 13).

Independentemente da etapa, todos os processos de qualificação devem ser documentados, formalmente aprovados e autorizados, garantindo rastreabilidade e conformidade regulatória (12).

2.3 Diretrizes que regem a qualidade farmacêutica

A qualidade farmacêutica é assegurada através de um conjunto de normas e diretrizes que orientam o desenvolvimento, fabrico, produção e controlo de qualidade. Estas têm como objetivo garantir que os medicamentos comercializados são fabricados de forma consistente, reduzindo erros, evitando a duplicação de ensaios e promovendo a harmonização entre diferentes sistemas regulatórios.

Entre as referências mais influentes encontram-se as diretrizes da ICH, bem como os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) e pela USP. Em conjunto, estas referências constituem a base normativa que orienta a indústria farmacêutica. Nas secções seguintes são descritos as principais características e o âmbito de aplicação de cada uma destas normas e diretrizes.

2.3.1 Diretrizes ICH

A ICH foi fundada em 1990, com o apoio da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, da Comissão Europeia e do Ministério da Saúde do Japão (15, 16). Em 23 de outubro de 2015, foi formalmente estabelecida como uma associação internacional sem fins lucrativos, com sede legal na Suíça (17).

Atualmente, é composta por 25 membros, 43 observadores e uma rede de aproximadamente 700 especialistas em todo o mundo, disponibilizando cerca de 80 diretrizes harmonizadas (18). A sua missão consiste em reunir entidades reguladoras e representantes da indústria farmacêutica com o objetivo de discutir e alinhar aspetos científicos e técnicos relacionados com o desenvolvimento e o registo de medicamentos, assegurando padrões globais de qualidade, segurança e eficácia (15, 18).

A criação da ICH decorreu da necessidade de harmonizar requisitos entre os principais mercados farmacêuticos, em resposta a tragédias associadas a medicamentos ao longo do século XX (17). Entre estas, destaca-se o caso da talidomida, um medicamento amplamente utilizado na Europa no início dos anos 60 do século XX, para o tratamento de náuseas em grávidas, que provocou graves malformações congénitas em recém-nascidos (19). Este caso evidenciou a importância de avaliações independentes e rigorosas antes da comercialização de medicamentos.

Como consequência, verificou-se um reforço legislativo e regulatório na maioria dos países, com a implementação de legislação e diretrizes destinadas à comunicação e avaliação de dados relativos à segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos. Contudo, persistiam divergências entre os requisitos técnicos de cada país, o que obrigava a indústria farmacêutica a duplicar procedimentos de ensaio e de validação para possibilitar a comercialização de novos medicamentos em diferentes mercados. Tal divergência representava um obstáculo relativamente à expansão internacional da indústria farmacêutica (17).

Desta forma, a harmonização da regulamentação promovida pela ICH, tornou-se essencial para evitar a duplicação de ensaios clínicos, reduzir o uso desnecessário de

animais em testes, assegurar uma utilização mais eficiente de recursos humanos e materiais, minimizar atrasos e custos no desenvolvimento de fármacos e facilitar o lançamento de novos medicamentos em diferentes países. Ao estabelecer padrões uniformes de qualidade, segurança e eficácia, a ICH contribui para reforçar a confiança internacional nos medicamentos (15, 16, 17).

2.3.2 Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.)

A Ph. Eur. constitui o principal referencial normativo para o controlo de qualidade de medicamentos e matérias-primas, incluindo substâncias ativas e excipientes, utilizadas pelos Estados que integram a Convenção relativa à sua elaboração. Esta estabelece normas oficiais, de carácter jurídico e científico, que orientam todas as fases do ciclo de vida dos medicamentos, garantindo que estes cumprem os requisitos rigorosos de segurança, eficácia e qualidade (20, 21).

As especificações definidas abrangem a composição dos produtos e os ensaios necessários para a avaliação de matérias-primas, produtos intermédios e medicamentos. Assim, todos os fabricantes de medicamentos e/ou substâncias destinadas ao uso farmacêutico devem aplicar estas normas para poderem comercializar os seus produtos nos países aderentes (20, 21).

A missão da Ph. Eur. consiste em promover a saúde pública através da definição de normas harmonizadas e reconhecidas internacionalmente para a qualidade dos medicamentos e dos seus componentes. Ao assegurar requisitos uniformes entre os Estados signatários, contribui para a proteção dos doentes e facilita a livre circulação de medicamentos na Europa e fora dela (21).

A Ph. Eur. é compilada e publicada pela Direção Europeia da Qualidade do Medicamento e Cuidados de Saúde (EDQM, *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*). A sua elaboração resulta de um processo colaborativo que envolve especialistas científicos, académicos, autoridades reguladoras e outros profissionais do setor farmacêutico (20). A entidade responsável pela elaboração, revisão e adoção dos textos é a Comissão da Farmacopeia Europeia, composta pela União Europeia e pelas delegações dos 39 Estados-Membros da Convenção. Estes reúnem-se periodicamente para tomar decisões técnicas por consenso (22).

A elaboração das monografias e capítulos gerais segue princípios metodológicos continuamente atualizados, de modo a acompanhar os avanços científicos, tecnológicos e regulamentares. Todas as monografias são experimentalmente verificadas e submetidas a

consulta pública antes da sua adoção, garantindo transparência e rigor científico. Já as revisões são realizadas de forma contínua, garantindo a atualidade e a relevância das normas aplicáveis ao controle de qualidade dos medicamentos (23).

2.3.3 Farmacopeia Americana (USP)

A USP é uma organização científica, privada, independente e sem fins lucrativos, dedicada ao desenvolvimento de normas que assegurem a qualidade dos medicamentos, suplementos dietéticos e ingredientes alimentares. A sua missão centra-se na proteção dos doentes e na promoção da saúde pública a nível global, através da aplicação rigorosa da ciência e da definição de padrões de qualidade que assegurem a produção de medicamentos seguros, eficazes e de elevada qualidade (24, 25).

As normas da USP aplicam-se a diferentes categorias de produtos, incluindo medicamentos biológicos, suplementos alimentares, medicamentos à base de plantas, excipientes, substâncias ativas, padrões de referência e ainda a aspetos relacionados com a segurança alimentar (24, 25). Estes padrões acompanham todas as fases do ciclo de vida de um medicamento contribuindo para acelerar a disponibilização de novos medicamentos, reforçar a confiança na exatidão dos resultados analíticos e assegurar a produção consistente de medicamentos de qualidade. Assim, as indústrias farmacêuticas operam com maior segurança e previsibilidade, reduzindo o risco de falhas em lotes de produção e atrasos na disponibilização de produtos, beneficiando tanto os doentes como os sistemas de saúde (26).

A organização da USP consiste em três órgãos compostos inteiramente por voluntários de diferentes regiões do mundo: a Convenção da USP, o Conselho de Administração e o Conselho de Especialistas, incluindo os seus respetivos comités (24).

Os membros da Convenção desempenham um papel central na definição de normas públicas, contando com a colaboração de milhares de especialistas voluntários responsáveis pelo desenvolvimento das normas, bem como cerca de 450 organizações membro da Convenção, que definem as áreas prioritárias de atuação. O Conselho de Administração é composto por líderes experientes e especialistas reconhecidos. Compete-lhe assegurar a sustentabilidade da organização, fornecendo orientação estratégica e supervisão, de modo a garantir a continuidade e a expansão do impacto da USP na saúde pública. Por sua vez, o Conselho de Especialistas supervisiona as decisões científicas e normativas. Cada comité é presidido por um especialista com competência técnica na respetiva área (24).

Nos Estados Unidos, as normas da USP apresentam um carácter legal e vinculativo, constituindo requisitos obrigatórios para a indústria farmacêutica. Fora dos Estados Unidos, estas normas têm carácter indicativo ou de referência, podendo ser utilizadas na União Europeia, quando a Farmacopeia Europeia ou a Farmacopeia Nacional não apresentam requisitos específicos aplicáveis. Nestes casos, a USP funciona como um padrão internacionalmente reconhecido que pode ser adotado para assegurar a qualidade dos medicamentos.

2.4 Desenvolvimento de um Método Analítico

Um procedimento analítico consiste num conjunto estruturado de instruções detalhadas que descrevem a realização de um ensaio, tendo como objetivo medir ou verificar atributos específicos de um produto. Quando bem concebido, pode ser aplicado a múltiplos produtos com pouca ou nenhuma necessidade de modificação das condições de medição, assegurado consistência e reprodutibilidade (27).

O desenvolvimento de um método analítico deve seguir as diretrizes estabelecidas na ICH Q14 - Diretriz sobre o desenvolvimento de procedimentos analíticos (*Guideline on analytical procedure development*). Esta diretriz determina que o procedimento deve ser descrito com detalhe suficiente para permitir que um analista qualificado execute a análise e interprete corretamente os resultados. Para tal, o procedimento deve incluir a descrição das amostras e dos materiais de referência, a especificação dos reagentes, as instruções de preparação da amostra e dos controlos, as condições de utilização do equipamento, a geração da curva de calibração, a definição do número de réplicas, as fórmulas de cálculo e todos os passos adicionais necessários (27).

O desenvolvimento pode seguir duas abordagens distintas: mínima ou melhorada (27). A abordagem mínima garante que o método cumpre o seu propósito sem exigir estudos adicionais, sendo suficiente para garantir que o procedimento é confiável e pode ser usado com segurança. Nesta abordagem, o laboratório identifica os atributos críticos do produto que necessitam de ser avaliados, seleciona a tecnologia e os equipamentos adequados, realiza estudos básicos para caracterizar o desempenho do procedimento analítico e, por fim, documenta o procedimento, incluindo a estratégia de controlo (27, 28, 29).

A abordagem melhorada é mais sistemática e detalhada. O seu objetivo é gerar conhecimento robusto sobre o procedimento analítico e o seu comportamento em diferentes condições, assegurando maior robustez do método. Para tal, o laboratório recorre ao conhecimento prévio do produto e do processo, a fim de identificar os atributos de

qualidade que possam influenciar o desempenho do método. Neste contexto, estabelece-se o Perfil Alvo Analítico (ATP, *Analytical Target Profile*), que define os critérios de desempenho esperados. Em seguida, são realizadas análises de risco e estudos avançados, uni ou multivariados, complementados por modelações que exploram os intervalos operacionais e as interações entre parâmetros. Com base nestes estudos, definem-se intervalos aceitáveis comprovados, que conferem maior flexibilidade na aplicação do procedimento. Por fim, estabelece-se uma estratégia de controlo mais robusta, com pontos de regulação e intervalos bem definidos para os parâmetros críticos. O resultado é um procedimento analítico mais confiável, que sustenta a estratégia de controlo (27, 28).

Independentemente da abordagem utilizada, o procedimento analítico apresenta um ciclo de vida, ilustrado na Figura 1. Dependendo da finalidade e da abordagem de desenvolvimento adotada, a ordem e extensão das etapas podem variar, podendo inclusive ocorrer etapas simultâneas (27).

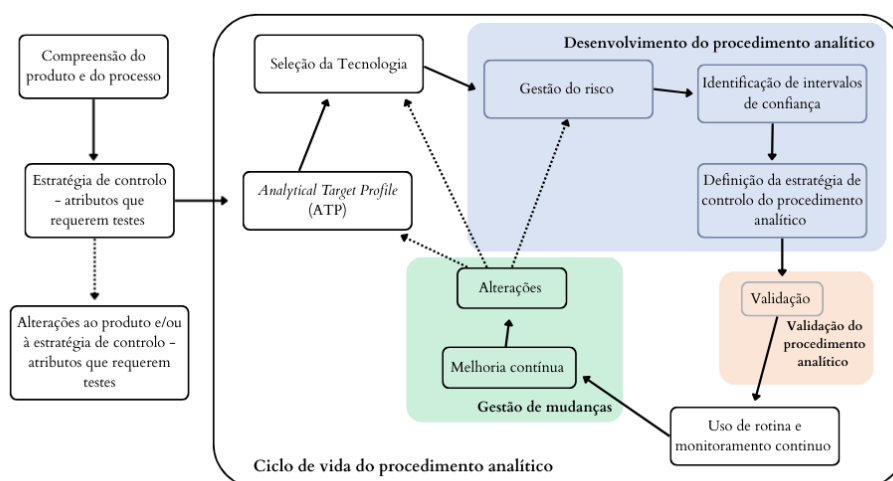


Figura 1: Ciclo de vida de um procedimento analítico; adaptado de (27)

2.4.1 Perfil Alvo Analítico

Um elemento central no ciclo de vida do procedimento analítico é a definição do ATP (27). Este documento descreve os objetivos e a finalidade do procedimento, especifica os atributos a medir e define as características de desempenho relevantes, bem como os critérios de aceitação associados.

O ATP constitui a base para o desenvolvimento do método, atuando como guia para a seleção da tecnologia mais adequada e para a definição dos critérios que devem ser cumpridos para ser considerado válido, além de facilitar a comunicação com as autoridades reguladoras. Adicionalmente, o ATP apoia a melhoria contínua, ao fornecer uma estrutura

clara para a avaliação e a evolução dos procedimentos. Desta forma, o ATP orienta o desenvolvimento, a validação e a manutenção dos métodos analíticos (27).

A sua construção é alimentada pelo Perfil Alvo da Qualidade do Produto (QTPP, *Quality Target Product Profile*), que define o perfil de qualidade desejado para o produto final e integra os Atributos Críticos da Qualidade (*Critical Quality Attributes*, CQA). Estes atributos devem ser identificados, monitorizados e controlados, uma vez que as suas alterações podem comprometer a qualidade do produto. Assim, ao incluir os CQAs, o QTPP fornece ao ATP os atributos que necessitam de monitorização, assegurando a robustez e a relevância do método ao longo do ciclo de vida (27).

2.4.2 Seleção da Tecnologia e Gestão de Risco

Após a definição do ATP, procede-se à seleção da tecnologia analítica e à implementação das estratégias de gestão de risco (27). Este processo é sustentado pela gestão do conhecimento, em conformidade com as diretrizes da ICH Q10, assegurando a melhoria contínua do processo e garantindo que os procedimentos analíticos são eficazes, seguros e de elevada qualidade.

Aliado à gestão de conhecimento é realizada a gestão do risco da qualidade. Este processo consiste na identificação, avaliação e controlo dos fatores que podem comprometer o desempenho dos procedimentos, contribuindo para o desenvolvimento de métodos robustos e para a redução da probabilidade de obter resultados insatisfatórios (27). A identificação dos parâmetros críticos deve recorrer a ferramentas descritas na ICH Q9, como o diagrama de *Ishikawa*, que permite estruturar de forma sistemática as potenciais causas de variabilidade. Posteriormente, avalia-se o impacto desses parâmetros e estabelecem-se prioridades para investigação experimental. Esta avaliação deve ser realizada no início do desenvolvimento e revista periodicamente. Os resultados devem ser formalmente documentados no SQF (27).

2.4.3 Identificação de intervalos de confiança

Com base na análise de risco, selecionam-se os parâmetros a estudar e definem-se os respetivos intervalos. Esta definição pode seguir duas abordagens distintas: avaliação univariada ou experimentação multivariada (27).

Na avaliação univariada, avalia-se um único parâmetro de cada vez, estabelecendo-se a gama aceitável de variação. Já nas experiências multivariadas, avaliam-se simultaneamente

vários parâmetros, recorrendo ao *Design of Experiments* (DoE) para investigar as interações entre eles (27).

2.4.4 Robustez

Em paralelo, é necessário avaliar a robustez do método selecionado, ou seja, verificar a sua capacidade de cumprir os critérios de desempenho esperados durante a sua utilização normal. Esta avaliação é realizada através de variações deliberadas dos parâmetros do procedimento, permitindo verificar a estabilidade do método perante pequenas alterações (27, 28, 29).

A robustez pode ser complementada pelos dados obtidos durante a validação, nomeadamente os dados relativos à precisão intermédia (27).

2.4.5 Estratégia de controle

Em seguida, estabelece-se a estratégia de controlo, concebida para garantir que o procedimento permanece adequado à sua finalidade ao longo de todo o ciclo de vida. Esta estratégia consiste num conjunto de controlos derivados da compreensão do procedimento analítico, integrando os dados de desenvolvimento, a avaliação de risco, os resultados da robustez e o conhecimento prévio. Inclui, entre outros aspetos, a avaliação dos parâmetros que necessitam de controlo, o teste de adequação ao sistema (SST, *System Suitability Test*), a avaliação da adequação da amostra/preparação da mesma e as condições estabelecidas (ECs, *Established Conditions*) (27).

Deve ser definida antes da validação do método e confirmada após a conclusão da avaliação da robustez (27).

2.4.5.1 Teste de adequação ao sistema

O SST assegura que os sistemas de medição e os processos analíticos funcionam corretamente durante a análise, garantindo que permanecem adequados ao fim pretendido (27, 28). Para isso, verifica-se se o equipamento, os reagentes, os métodos e as condições de operação se mantêm dentro dos parâmetros previamente definidos. A sua execução implica a seleção criteriosa de determinados componentes, cuja escolha deve ser fundamentada na gestão de risco, no conhecimento acumulado e na interpretação dos dados obtidos durante o desenvolvimento (27).

De forma geral, os parâmetros avaliados incluem a precisão, a repetibilidade e a sensibilidade. Para tal, recorre-se a materiais predefinidos, que podem incluir controlos positivos e/ou negativos. Os critérios de aceitação associados a estes testes são definidos com base no desempenho esperado do método, assegurando que a análise produz resultados fiáveis e consistentes (27).

A importância do SST reside no facto de a validade dos resultados depender diretamente da sua aprovação: se o sistema não cumprir os critérios estabelecidos, os resultados não podem ser considerados confiáveis (27).

2.4.5.2 Avaliação da adequação da amostra/preparação da mesma

A avaliação da adequação da amostra garante que a amostra está adequada para fornecer uma resposta válida, assegurando que os resultados obtidos são representativos e confiáveis. A adequação é verificada comparando a resposta da amostra com a de um material de referência e avaliando se existem níveis aceitáveis de interferência provenientes da matriz, ou seja, de componentes que não são alvos da análise, mas podem afetar o resultado (27).

A resposta é considerada adequada quando se encontra dentro dos critérios de aceitação previamente definidos. Desta forma, a adequação da amostra, em conjunto com um SST satisfatório, é indispensável para validar os resultados, uma vez que, caso a amostra não seja adequada, mesmo que o sistema esteja em conformidade, os resultados podem ser inválidos ou enganadores (27).

2.4.5.3 Condições Estabelecidas

As ECs correspondem a informações críticas do procedimento analítico que devem ser definidas, controladas e mantidas. Representam parâmetros essenciais cuja alteração pode comprometer a capacidade do método em gerar resultados válidos e confiáveis. A sua principal função é garantir o correto funcionamento do procedimento, assegurar que o produto final apresenta a qualidade esperada e prevenir que alterações não controladas comprometam a eficácia do método (27).

A identificação das ECs é proposta pelo requerente e caso determinado parâmetro já esteja devidamente controlado por meio de testes, pode não ser classificado como EC ou ser incluído numa categoria de relatório inferior (27).

Para cumprir o seu papel, as ECs devem contemplar: as características de desempenho e os respetivos critérios, normalmente derivados do ATP; o princípio do procedimento analítico baseado na tecnologia ou fundamento físico-químico utilizado; os critérios de SST e de avaliação da adequação da amostra, bem como os pontos de regulação e/ou intervalos aceitáveis para os parâmetros críticos (27).

A sua natureza e extensão dependem diretamente da abordagem de desenvolvimento adotada. Numa abordagem minimalista, onde existe uma menor compreensão do método, é necessário definir um maior número de ECs e pontos de regulação fixos, resultando numa maior rigidez para garantir segurança. Já numa abordagem melhorada, caracterizada por maior compreensão dos requisitos de medição, da tecnologia e da relação entre os parâmetros e desempenho, a identificação das ECs torna-se mais eficiente. Esta abordagem permite reduzir o número de ECs, focando-se no desempenho e conferindo maior flexibilidade, uma vez que as condições são justificadas por dados experimentais e pela gestão de risco. Assim, mantém-se a qualidade com menos parâmetros críticos, sem comprometer a robustez do procedimento (27).

2.5 Validação de um Método Analítico

Após o desenvolvimento de um método analítico, é essencial proceder à sua validação. Este é um requisito indispensável tanto para a submissão de novos métodos às autoridades reguladoras como para a revisão de métodos já estabelecidos. A validação constitui um processo documentado que, através de evidências experimentais, demonstra que o método cumpre os objetivos propostos, sendo confiável, preciso e adequado para assegurar a qualidade do produto (29, 30). A responsabilidade por este processo recai sobre o requerente, que deve elaborar um protocolo detalhado no qual se definam a finalidade do método, as características de desempenho a validar e os critérios de aceitação associados (29).

A validação pode ser conduzida em conformidade com as diretrizes da ICH Q2 (R2) – Validação de Procedimentos Analíticos (*Validation of analytical procedures*) (29) e/ou da USP <1225> - Validação de Métodos Compendiais (*Validation of Compendial Procedures*) (30), que especificam os parâmetros a avaliar e a forma como devem ser avaliados. Entre estes incluem-se a exatidão, precisão, especificidade, linearidade, intervalos, limite de deteção, limite de quantificação e robustez (29, 30, 31, 32).

A estratégia de validação deve ser desenvolvida com base no conhecimento prévio do procedimento analítico e da sua finalidade, assegurando que o desempenho estabelecido é

adequado para garantir a qualidade dos resultados. Nos casos em que se recorre à informação proveniente de estudos de desenvolvimento ou de validações anteriores, deve ser apresentada uma justificação apropriada (29, 30, 32).

A representatividade deste processo depende de uma amostragem adequada, capaz de refletir o material real a ser analisado. Para tal, devem ser considerados o modo de processamento e o potencial risco de segregação, garantindo que a amostra é válida e representativa. Assim, o desenho experimental deve refletir o número de réplicas utilizadas na análise de rotina, podendo ser ajustado com base nos dados obtidos durante a validação (30). Durante os ensaios, é necessário recorrer a materiais de referência ou outros materiais devidamente caracterizados, cuja identidade, pureza e características relevantes estejam documentadas (29).

Por fim, os resultados obtidos devem ser resumidos num relatório de validação. De acordo com a ICH Q2 (R2), os dados devem ser apresentados nas secções correspondentes do Documento Técnico Comum (CTD, *Common Technical Document*), seguindo a diretriz da ICH M4Q (29).

Por sua vez, as normas ISO 5725-1 e ISO 3534-1 estabelecem que o resultado de um teste corresponde ao valor obtido pela aplicação do método analítico, podendo assumir diferentes formas: valor único, média de várias medições, mediana, desvio padrão ou outro cálculo estatístico. O resultado pode ainda corresponder a um valor corrigido, por exemplo, um valor ajustado às condições de temperatura e pressão padrão. Assim, os resultados devem ser comparados com os critérios de aceitação previamente definidos nas especificações do produto (30).

2.5.1 Exatidão

A exatidão é definida como o grau de proximidade entre o valor obtido por um procedimento analítico e o valor verdadeiro ou aceite como referência. Este parâmetro deve ser estabelecido em toda a gama de aplicação do método e avaliado sob condições normais de utilização (29, 30, 31, 32).

A sua determinação depende do tipo de análise e pode ser conduzida por diferentes abordagens. Uma das estratégias mais utilizadas consiste na análise de analitos de pureza conhecida, como materiais de referência, impurezas bem caracterizadas ou substâncias relacionadas. Os resultados são comparados com o valor teórico esperado, sendo esta abordagem particularmente útil em ensaios de doseamento de substâncias ativas (29, 30, 31, 32).

Outra abordagem é o método da adição de padrão, em que uma quantidade conhecida do analito de interesse é adicionada à matriz que contém todos os componentes, exceto o próprio analito. Desta forma, avalia-se a recuperação do analito e compara-se o desempenho entre amostras adicionadas e não adicionadas. Quando não é possível obter amostras contendo todos os componentes, o analito pode ser adicionado diretamente ao produto ou enriquecido na amostra de teste. Esta abordagem é comum em ensaios de doseamento de fármacos e em análises quantitativas de impurezas (29, 30, 31).

A exatidão pode ainda ser avaliada por comparação ortogonal de procedimentos, em que o método em estudo é comparado com outro(s) cuja precisão já tenha sido estabelecida. Esta estratégia é indicada em situações de doseamento de substâncias ativas, bem como em análises quantitativas de impurezas, quando não é possível obter amostras representativas de todos os componentes (29, 30).

Assim, a forma de expressar a exatidão varia conforme a abordagem utilizada. Pode ser expressa como percentagem de recuperação, ou seja, a proporção da quantidade conhecida de analito adicionada que é efetivamente recuperada pelo método. Alternativamente, pode ser avaliada pela diferença entre a média dos resultados obtidos e o valor verdadeiro (29, 30).

De acordo com a ICH Q2 (R2), a exatidão deve ser avaliada utilizando um número apropriado de determinações e níveis de concentração que abranjam o intervalo de trabalho, por exemplo, três concentrações com três réplicas cada (29). Os critérios de aceitação devem ser definidos com base na natureza do ensaio, na variabilidade do método e nas especificações do produto. Não é aceitável recorrer ao teste de hipótese nula, ou seja, não se pode basear a aceitação apenas na ausência da diferença estatística entre o declive e o valor 1. Adicionalmente, o intervalo de confiança para o declive da curva de calibração deve estar, idealmente, próximo de 1 (29).

2.5.2 Precisão

A precisão corresponde ao grau de concordância entre os resultados obtidos quando um procedimento analítico é repetidamente aplicado a múltiplas amostragens de uma amostra homogênea. Em outras palavras, expressa o quão próximos entre si são os resultados obtidos em condições controladas, independentemente da sua proximidade com o valor verdadeiro. Para avaliar a precisão, podem ser analisados diferentes parâmetros, como a repetibilidade, a precisão intermédia e a reprodutibilidade (29, 30, 31, 32).

A repetibilidade refere-se à consistência dos resultados sob as mesmas condições operacionais, isto é, quando o mesmo analista utiliza o mesmo equipamento num curto intervalo de tempo (30). A ICH Q2 (R2) recomenda que a repetibilidade seja determinada usando um mínimo de nove determinações que abranjam toda a gama de trabalho do procedimento, ou um mínimo de seis determinações a 100% da concentração do ensaio (29, 32).

A precisão intermédia avalia a influência de variações aleatórias que refletem o uso real do método, considerando diferentes dias, analistas ou equipamentos (29, 30, 31, 32). Neste caso, a ICH Q2 (R2) recomenda o recurso a planeamento experimental, em vez da análise individual de cada fator, sendo que as variações testadas devem ser selecionadas e justificadas com base no conhecimento adquirido durante o desenvolvimento do método e na avaliação de riscos (29, 32).

Por sua vez, a reprodutibilidade avalia a variabilidade entre diferentes laboratórios, geralmente por meio de estudos colaborativos (29, 30, 31, 32). Embora não seja obrigatório para submissões regulatórias, segundo a ICH Q2 (R2), é recomendada para a normalização de procedimentos analíticos, para a inclusão em farmacopeias e para métodos aplicados em múltiplos locais (29).

A determinação destes parâmetros exige a utilização de uma amostra homogênea e a realização de análises independentes que abranjam todas as etapas do procedimento, incluindo a preparação da amostra, a execução do ensaio e a obtenção dos resultados. A partir dos dados obtidos, calcula-se o desvio padrão (DP), que expressa a variação dos resultados em torno da média. Alternativamente, pode ser calculado o desvio padrão relativo, também conhecido como coeficiente de variação (CV), obtido pela razão entre o desvio padrão e a média, expresso em percentagem (29, 30).

De acordo com a ICH Q2 (R2), a avaliação da precisão deve considerar intervalos de confiança, geralmente de 95%, e os valores obtidos devem cumprir os critérios de aceitação previamente estabelecidos ou, caso contrário, devem ser devidamente justificados (29).

2.5.3 Especificidade

A especificidade é definida como a capacidade de um procedimento analítico identificar ou quantificar corretamente o analito, mesmo na presença de outras substâncias, como impurezas, produtos de degradação ou componentes da matriz. Em termos práticos, corresponde à aptidão do método para distinguir o analito dos demais componentes da

amostra. A ausência de especificidade pode, em determinados casos, ser compensada pela aplicação de outros procedimentos analíticos (29, 30, 31, 32).

A demonstração deste parâmetro pode ser realizada por três abordagens diferentes (29, 30, 32). A primeira consiste na avaliação da ausência de interferência, verificando se outras substâncias não afetam a medição do analito. Nos testes de identificação, recomenda-se avaliar amostras contendo o analito, que devem produzir resultados positivos, e amostras sem o analito, que devem resultar em respostas negativas. É fundamental que substâncias estruturalmente relacionadas não originem resultados positivos, assegurando a seletividade do método. No caso de procedimentos destinados à quantificação de impurezas, adicionam-se níveis apropriados de impurezas à substância e verifica-se se são detectadas com exatidão e precisão. Para ensaios de doseamento, deve-se demonstrar que o método não é influenciado pela presença de impurezas ou excipientes, o que é verificado através da adição controlada desses componentes e da confirmação da ausência de interferência nos resultados (29, 30).

A segunda abordagem baseia-se na comparação com métodos de referência. Esta estratégia é realizada quando não existem padrões de impurezas disponíveis, sendo os resultados do método em estudo comparados com os de um procedimento bem caracterizado e validado. Se ambos os métodos fornecerem resultados equivalentes, considera-se que a especificidade foi demonstrada (29, 30).

Por fim, a terceira abordagem corresponde à justificação pela tecnologia utilizada. Em determinados casos, a própria natureza da técnica garante especificidade, dispensando estudos adicionais (29).

A ICH Q2 (R2) estabelece uma distinção entre seletividade e especificidade (29). A seletividade é definida como a capacidade do método em fornecer resultados válidos mesmo na presença de interferências, podendo ser demonstrada quando o procedimento não é totalmente específico, mas ainda assim mantém um desempenho adequado (29).

2.5.4 Amplitude e Linearidade

A amplitude de um método analítico corresponde ao intervalo entre a maior e a menor concentração do analito para as quais o método demonstra precisão e exatidão, sendo expressa nas mesmas unidades dos resultados obtidos (29, 30, 31, 32). A sua determinação baseia-se na análise direta dos resultados experimentais, permitindo estabelecer uma gama sustentada por um modelo de calibração apropriado (29).

Dependendo da preparação da amostra e do procedimento analítico, pode ser necessário validar mais do que uma gama de trabalho, recorrendo-se frequentemente a cálculos matemáticos. Em situações onde não é possível obter amostras com pureza suficiente para validar toda a gama pretendida, pode-se recorrer à extrapolação, desde que devidamente justificada (29).

No modelo de calibração, podem ser obtidos três tipos de resposta: linear, não linear e multivariada. A resposta linear corresponde à capacidade do método analítico em produzir resultados proporcionais à concentração do analito dentro de um intervalo definido (29, 30, 31, 32). Esta relação pode ser demonstrada utilizando o produto final, materiais de referência adequados, pesagens independentes do analito ou misturas predefinidas, aplicando o procedimento proposto (29).

A linearidade é avaliada representando graficamente o sinal obtido em função da concentração ou teor do analito. A avaliação dos resultados é geralmente realizada através da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados, obtendo-se o coeficiente de correlação (r), o declive da reta e a interceção em y . A análise dos resíduos, isto é, a diferença entre valores reais e previstos, permite identificar padrões de erro e confirmar a tendência linear (29, 30, 32).

Para esta avaliação, a ICH Q2 (R2) recomenda a utilização de, pelo menos, cinco concentrações distribuídas de forma apropriada ao longo da gama de trabalho. Quando necessário, os dados podem ser sujeitos a transformações matemáticas, como funções logarítmicas, desde que devidamente justificadas (29).

Alguns procedimentos analíticos apresentam respostas não lineares, nas quais não existe proporcionalidade direta entre a concentração e a resposta. Nestes casos, recorre-se a modelos matemáticos capazes de descrever a relação entre a concentração e a resposta, avaliando a sua adequação através de métodos de regressão não linear, como o coeficiente de determinação (29). Este comportamento é comum em imunoensaios e ensaios celulares, que frequentemente apresentam curvas sigmoides. É importante salientar que a avaliação da linearidade é independente da forma da curva concentração-resposta, ou seja, o que se avalia é a capacidade do método em fornecer resultados proporcionais aos valores reais da amostra (29, 30).

A calibração multivariada aplica-se quando o método depende de múltiplas variáveis para prever um atributo de qualidade. Nestes casos, utilizam-se modelos matemáticos, lineares ou não lineares, para seleccionar os sinais relevantes. A validação envolve a comparação entre os valores previstos e reais, bem como a análise dos resíduos ao longo do

intervalo. É essencial considerar o erro do procedimento de referência e assegurar que a distribuição das amostras de calibração é adequada em toda a gama de trabalho (29, 30).

2.5.5 Limite de Detecção e Limite de Quantificação

Após a definição da amplitude, é necessário validar os limites escolhidos, estimando-se o limite de detecção (DL, *Detection Limit*) e o limite de quantificação (QL, *Quantitation Limit*) (29, 30).

O DL corresponde à menor quantidade de analito que pode ser detetada, embora não seja necessariamente quantificada. Trata-se de um parâmetro associado a ensaios de limite, cujo objetivo é apenas indicar se a quantidade de analito se encontra acima ou abaixo de um determinado nível. O QL, por sua vez, é definido como a menor quantidade de analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis. Ambos os parâmetros são geralmente expressos em unidades de concentração, como percentagem ou partes por bilhão (29, 30, 31, 32).

Existem diferentes métodos para estimar estes parâmetros. A primeira abordagem baseia-se na avaliação visual, aplicável a procedimentos instrumentais e não instrumentais (29, 30, 31, 32). Neste caso, analisam-se amostras com concentrações conhecidas e observa-se qual é a menor concentração em que o analito pode ser detetado ou quantificado com confiança (29, 30).

A segunda abordagem baseia-se na relação sinal-ruído, utilizada em métodos instrumentais que apresentam ruído de base (29, 30, 31, 32). Neste caso, compara-se o sinal medido em amostras com baixas concentrações conhecidas de analito com o ruído de amostras em branco. Para o DL, considera-se uma relação sinal-ruído de 2:1 ou 3:1, enquanto para o QL esta relação deve ser, pelo menos, 10:1. A determinação deve ser realizada dentro de uma região definida, preferencialmente em torno do local onde se encontraria o pico de interesse (29, 30).

A terceira abordagem consiste na estimativa baseada no desvio padrão da resposta linear e na inclinação da reta de regressão do analito. A inclinação é obtida a partir da curva de calibração, enquanto o desvio padrão pode ser estimado pela análise de várias amostras em branco ou pela construção de uma curva de calibração específica com concentrações próximas ao limite de detecção e de quantificação. Nesse caso, pode-se utilizar o desvio padrão residual da reta ou o desvio padrão das interseções em y das retas de regressão. Com estes valores, o DL e o QL são calculados recorrendo-se às equações 1 e 2 (29, 30, 31, 32).

Equação 1: Limite de Quantificação

$$QL = \frac{10\sigma}{S}$$

Equação 2: Limite de Detecção

$$DL = \frac{3,3 \sigma}{S}$$

onde:

- σ corresponde ao desvio padrão do ajuste;
- S corresponde à inclinação da curva de calibração.

No caso de testes compendiais, não é obrigatório determinar o DL nem o QL de forma exata, sendo suficiente demonstrar que os limites são suficientemente baixos por meio da análise de amostras com concentrações conhecidas acima e abaixo do nível necessário (29, 30).

Independentemente da abordagem utilizada, ambos os parâmetros devem ser validados por meio da análise de um número adequado de amostras próximas aos respectivos limites. Este procedimento assegura a confiabilidade das estimativas e garante que o método é adequado ao seu propósito, seja para indicar a presença de um analito em níveis muito baixos ou para quantificá-los com exatidão e precisão (29, 30).

A ICH Q2 (R2), acrescenta considerações em relação à USP <1225>, estabelecendo que, quando o DL é determinado por avaliação visual ou pela relação sinal-ruído, a apresentação dos dados é considerada uma justificação aceitável. Já nos casos em que os valores são estimados por cálculo ou extrapolação, é necessário validá-los. A validação pode ser omitida quando o QL se encontra muito abaixo do limite, por exemplo, aproximadamente 10 vezes inferior, desde que seja apresentada uma justificativa adequada (29, 30).

2.5.6 Robustez

A robustez é definida como a capacidade de um método analítico permanecer inalterado frente a pequenas, mas deliberadas, variações nos parâmetros do procedimento. Esta característica assegura que o método permanece adequado durante o uso normal, evitando que ajustes mínimos nas condições experimentais comprometam a qualidade dos resultados. A avaliação da robustez pode ser realizada durante o desenvolvimento do procedimento analítico e depende do tipo de procedimento em estudo (29, 30, 32).

De acordo com a ICH Q2 (R2), os testes de robustez envolvem a introdução de variações deliberadas nos parâmetros do procedimento analítico, a avaliação da estabilidade das preparações das amostras e dos reagentes durante a duração do procedimento, ou a verificação de que tais variações não afetam os resultados (29, 32).

2.5.7 Elementos necessários para a validação

Durante o processo de validação de um método analítico são avaliados os parâmetros mencionados, contudo, nem todos são necessários em cada estudo, uma vez que os requisitos variam em função do tipo de procedimento analítico. Assim, podem ser aplicados diferentes esquemas de validação de acordo com a finalidade do método, sendo essencial selecionar apenas os parâmetros mais relevantes (29, 30). Neste contexto, a ICH Q2 (R2) e a USP <1225> apresentam abordagens distintas na forma de estruturar os requisitos e os parâmetros de desempenho aplicáveis à validação.

A ICH Q2 (R2) apresenta uma sistematização funcional, oferecendo uma visão harmonizada ao propor uma tabela (tabela 1), que relaciona os atributos de qualidade a medir com os ensaios analíticos habitualmente utilizados. Este sistema constitui uma ferramenta que orienta a seleção dos parâmetros mais pertinentes em cada situação (29).

Tabela 1: Ensaios analíticos e respectivos parâmetros/testes de validação necessários para a avaliação de atributos de qualidade. Adaptado de (29)

Atributos de qualidade medidos		Identificação	Impurezas (pureza); Outras medições quantitativas		Doseamento; Outras medições quantitativas
			Teste Quantitativo	Teste limite	
Especificidade		+	+	+	+
Amplitude	Resposta (modelo de calibração)	-	+	-	+
	Limite inferior do intervalo	-	QL	DL	-
Exatidão		-	+	-	+
Precisão	Teste de repetibilidade	-	+	-	+
	Teste de precisão intermédia	-	+	-	+

Legenda:

- + Significa que o parâmetro é normalmente determinado;
- - Significa que o parâmetro não é normalmente determinado.

Por sua vez, a USP <1225> estabelece quatro categorias de procedimentos analíticos. A Categoria I é referente a procedimentos destinados à quantificação de substâncias ativas, a granel ou em produtos acabados, e conservantes. A Categoria II abrange procedimentos para a determinação de impurezas em substâncias ativas a granel ou compostos de

degradação em produtos acabados, englobando ensaios quantitativos e testes limite. A Categoria III inclui os procedimentos destinados à avaliação de características de desempenho, como perfil de libertação de fármaco e outras características. Por último, a Categoria IV corresponde aos testes de identificação (30, 31).

Cada categoria exige informações analíticas específicas, que devem ser avaliadas de forma sistemática de acordo com a finalidade do método. Para orientar esse processo, a USP <1225> apresenta uma tabela (tabela 2) que relaciona as diferentes características analíticas de desempenho, indicando se são obrigatórias, opcionais ou não aplicáveis (30).

Tabela 2: Elementos necessários para a validação nas diferentes categorias de ensaios analíticos. Adaptado de (30)

Características analíticas de performance (parâmetros)	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativa	Teste limite		
Exatidão	Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*	Sim
Limite de Detecção	Não	Não	Sim	*	Não
Limite de Quantificação	Não	Sim	Não	*	Não
Linearidade	Sim	Sim	Não	*	Não
Amplitude	Sim	Sim	*	*	Não

Legenda:

- * Significa que o pode ser necessário avaliar, dependendo da natureza do método.

Desta forma, apesar de ambas as normas contemplarem os mesmos parâmetros fundamentais, existem diferenças na forma como são organizados. Na USP <1225>, os limites de detecção e de quantificação são tratados como parâmetros independentes, enquanto na ICH Q2 (R2) surgem integrados na secção relativa à Amplitude, como “limite inferior do intervalo”. A precisão, na ICH, é explicitamente subdividida em repetibilidade e precisão intermédia, distinção que não é formalizada na USP.

Além disso, ao contrário da USP, a ICH não contempla uma coluna equivalente à Categoria III, relativa à avaliação de características de desempenho. A ICH apresenta uma coluna de “Identidade”, correspondente à Categoria IV, uma coluna de “Impurezas” equivalente à Categoria II, e uma coluna de “Doseamento”, que corresponde à Categoria I.

Em síntese, a USP <1225> adota uma abordagem categórica, estruturando os métodos em grupos, enquanto a ICH Q2 (R2) segue uma abordagem funcional, relacionando os parâmetros diretamente ao tipo de ensaio analítico. Ambas reconhecem que nem todos os parâmetros necessitam de ser avaliados em todos os métodos, mas diferem na forma como organizam e apresentam essa seleção. Assim, a ICH assume um carácter mais universal e

harmonizado, orientado para o registo de medicamentos, enquanto a USP <1225> revela uma natureza mais prática e aplicada.

2.6 Transferência de um método analítico

Um método analítico desenvolvido e validado num laboratório pode ser aplicado noutro laboratório, sendo necessário realizar um processo de transferência analítica (27, 33, 34). Este processo deve cumprir as normas e diretrizes da ICH Q14 e/ou a USP <1224> - Transferência de Método Analítico. É importante salientar que a ICH Q14 não descreve o processo de transferência, limitando-se a indicar as diferentes estratégias que podem ser aplicadas, enquanto a USP <1224> fornece orientações práticas mais específicas.

A Transferência de Procedimentos Analíticos (TAP, *Transfer of Analytical Procedures*), constitui um processo formal e documentado que qualifica o laboratório recetor para executar um método analítico previamente estabelecido (desenvolvido e validado) pelo laboratório transferidor. Este processo assegura que o laboratório recetor possui o conhecimento técnico e as competências necessárias para aplicar o procedimento conforme pretendido, garantindo a integridade dos resultados e a conformidade com os requisitos de qualidade (27, 33, 34).

A TAP pode ser realizada através de diferentes estratégias, sendo estas: o teste comparativo, a convalidação interlaboratorial, a validação completa, a validação parcial ou até mesmo a isenção de transferência. Cada abordagem deve ser selecionada e fundamentada com base numa análise de risco abrangente, que considere a complexidade do método, o conhecimento e a experiência do laboratório recetor, as especificações do produto e o desempenho do procedimento (27, 33, 34).

No teste comparativo ambos os laboratórios realizam análises sobre amostras homogêneas do material alvo, provenientes de lotes padrão ou preparadas intencionalmente para o ensaio. Os resultados são comparados, com o objetivo de verificar a capacidade do laboratório recetor em aplicar o método de forma equivalente ao laboratório transferidor (33, 34).

Na convalidação interlaboratorial, o laboratório recetor participa diretamente na validação do método, como membro da equipa técnica, gerando dados de reprodutibilidade. Consequentemente, o laboratório recetor obtém a qualificação necessária para a execução do método (33, 34).

A validação total ou parcial é realizada pelo laboratório recetor, com o objetivo de confirmar que o método permanece válido após a transferência, seguindo as normas de validação. Alternativamente, pode ser justificada uma isenção de transferência, desde que devidamente documentada. Para realizar esta estratégia, o laboratório recetor já se encontra qualificado para aplicar o procedimento analítico sem a necessidade de estudos comparativos ou a geração de dados interlaboratoriais (33).

Independentemente da abordagem, a TAP requer uma fase prévia de preparação e formação das partes envolvidas. O laboratório transferidor deve fornecer o procedimento analítico, os padrões de referência, os relatórios de validação e toda a documentação necessária, além de prestar assistência e formação, que devem ser devidamente documentadas. Por sua vez, o laboratório recetor deve assegurar que dispõe de colaboradores qualificados, equipamentos devidamente qualificados e sistemas laboratoriais conforme às regulamentações aplicáveis. Nesta fase, é recomendado realizar reuniões de pré-transferência para esclarecer dúvidas técnicas e antecipar possíveis problemas operacionais (33, 34).

É igualmente essencial que seja previamente acordado um protocolo de transferência. Este documento deve refletir um consenso entre as partes envolvidas e descrever, de forma clara e estruturada, a estratégia de execução do processo de transferência. Deve incluir o objetivo, o âmbito de aplicação, as responsabilidades de cada unidade, os materiais, os padrões de referência, as amostras e os instrumentos a utilizar. Deve igualmente apresentar os detalhes do procedimento analítico, o desenho experimental e os critérios de aceitação definidos. Além disso, deve incluir os modelos de relatório que assegurem a consistência dos resultados obtidos e a uniformidade entre laboratórios, bem como prever informações adicionais para a gestão de desvios, com orientações sobre o tratamento de eventuais não conformidades. Caso alguma característica de desempenho analítica não seja incluída, deve ser apresentada uma justificação adequada (33, 34).

Os critérios de aceitação devem basear-se em princípios estatísticos robustos, incluindo a comparação entre médias dos resultados obtidos por cada laboratório, a definição de intervalos de aceitação e a estimativa da variabilidade por meio do desvio padrão relativo.

Após a conclusão da TAP, a unidade recetora deve elaborar um relatório de transferência, apresentando os resultados obtidos, a comparação com os critérios de aceitação, as conclusões relativas à qualificação do laboratório e a documentação de quaisquer desvios ocorridos, devidamente justificados. Caso os critérios de aceitação sejam cumpridos, considera-se que a transferência foi bem-sucedida e que o laboratório recetor está qualificado para aplicar o método. Caso contrário, devem ser implementadas medidas

corretivas e, somente após a sua aplicação e verificação, o procedimento poderá ser considerado oficialmente transferido (33, 34).

2.7 Reologia

A reologia é a ciência que estuda o escoamento e a deformação dos materiais, constituindo um ramo da física e da físico-química que abrange tanto líquidos como sólidos sujeitos à ação de tensões externas (35, 36). Por meio do estudo da reologia, é possível obter informações detalhadas sobre o comportamento do escoamento de líquidos e sobre o comportamento da deformação de sólidos, permitindo uma compreensão integrada das propriedades mecânicas dos materiais (35, 36).

No contexto farmacêutico, o estudo das propriedades reológicas assume particular relevância, sendo essencial para o desenvolvimento, fabrico e manuseamento de formas farmacêuticas, incluindo formas semissólidas (pomadas, cremes, geles, pastas) e formas líquidas (soluções, suspensões). A caracterização reológica destes sistemas possibilita a otimização da sua estabilidade, da eficácia terapêutica e da facilidade de administração por diferentes vias, incluindo a cutânea e a ocular (36).

Para o estudo dos parâmetros reológicos fundamentais, recorre-se frequentemente ao modelo de duas placas, representado na figura 2. Neste modelo, duas placas paralelas, representadas a vermelho, são separadas por uma distância h . A placa superior, com área A , é colocada em movimento mediante a aplicação de uma força de corte F , sendo medida a velocidade resultante (v). A placa inferior permanece estacionária, ou seja, apresenta $v=0$ (figura 3). A amostra é colocada entre as duas placas, representada a azul na figura 2, sendo submetida ao esforço de corte (35).



Figura 2: Exemplificação visual do modelo de duas placas

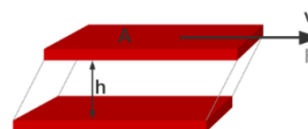


Figura 3: Utilização do modelo de duas placas para calcular parâmetros reológicos

Para que o cálculo dos parâmetros seja rigoroso, pressupõe-se que a amostra adere integralmente às superfícies das duas placas, sem deslizamento, e que o fluxo se mantém em regime laminar, visualizado como camadas paralelas que deslizam umas sobre as outras, sem turbulência ou formação de vórtices (35).

Assim, o cálculo dos parâmetros reológicos exige a definição prévia de conceitos fundamentais, nomeadamente a tensão de corte e a velocidade de deformação.

2.7.1 Tensão de corte

A tensão de corte (τ) é definida como a força (F) por unidade de área (A) que atua paralelamente às camadas do fluido (35, 36). Este parâmetro é obtido aplicando a equação 3.

Equação 3: Tensão de corte

$$\tau = \frac{F}{A}$$

onde:

- F corresponde à força de corte, expressa em Newton (N);
- A corresponde à área de corte, expressa em metros quadrados (m²).

A unidade da tensão de corte é o Pascal (Pa). Esta unidade pode ser decomposta em outras unidades, como é representado na equação 4.

Equação 4: Unidades da tensão de corte

$$1 \text{ Pa} = 1 \frac{\text{N}}{\text{m}^2} = 1 \frac{\text{kg}}{\text{m} \times \text{s}^2}$$

2.7.2. Velocidade de deformação

A velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$) representa a variação da velocidade (v) entre camadas adjacentes, sendo definida pela equação 5 (35, 36, 37).

Equação 5: Velocidade de deformação

$$\dot{\gamma} = \frac{v}{h}$$

onde:

- v corresponde à velocidade, expressa em metros por segundo (m/s);
- h corresponde à distância entre as placas, expressa em metros (m).

A unidade da velocidade de deformação é o inverso do segundo (s⁻¹).

2.7.3 Viscosidade

Entre os parâmetros reológicos, a viscosidade assume particular relevância, sendo essencial para compreender o comportamento dos fluidos em diferentes condições de aplicação. A viscosidade descreve a resistência ao escoamento, representando a força interna que se opõe ao movimento relativo entre camadas adjacentes. Esta resistência está diretamente associada ao atrito intermolecular.

Distinguem-se dois tipos de viscosidade: a dinâmica (η) e a cinemática (ν) (35, 36, 37, 38).

2.7.3.1 Viscosidade dinâmica

A viscosidade dinâmica, representada por η , refere-se à resistência ao corte entre camadas do fluido, sendo expressa em Pascal-segundo (Pa.s). A sua determinação é feita recorrendo à equação 6 (35, 37, 38).

Equação 6: Viscosidade dinâmica – Equação de Newton

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

2.7.3.2 Viscosidade cinemática

A viscosidade cinemática, representada por ν , corresponde à razão entre a viscosidade dinâmica e a densidade do fluido, sendo expressa em metros quadrados por segundo (m^2/s). Esta característica pode ser determinada recorrendo à equação 7 (35, 37).

Equação 7: Viscosidade cinemática

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

onde:

- ρ corresponde à densidade, expressa em quilogramas por metro cúbico (kg/m^3)

2.7.4 Comportamento dos fluidos

Os fluidos podem ser classificados conforme o seu comportamento reológico, sendo divididos em dois grandes grupos: newtonianos ou não newtonianos (35, 36, 37, 38).

2.7.4.1 Fluidos newtonianos

Um fluido newtoniano, também denominado como comportamento viscoso ideal, é descrito pela lei de Newton (35, 36). Segundo esta lei, a tensão de corte é proporcional à velocidade de deformação, obedecendo à equação 8.

Equação 8: Tensão de corte de um fluido newtoniano

$$\tau = \eta \dot{\gamma}$$

Nestes casos, a viscosidade é constante e independente da tensão de corte (35, 36, 37, 38). Graficamente, este comportamento é representado pela curva de escoamento e pela curva de viscosidade, sendo que a curva de viscosidade é derivada da curva de escoamento.

A curva de escoamento, representada pela figura 4, corresponde à velocidade de deformação no eixo das abcissas e a tensão de corte no eixo das ordenadas, refletindo uma proporcionalidade linear entre as grandezas. Por sua vez, a curva de viscosidade, representada na figura 5, apresenta a velocidade de deformação no eixo das abcissas e a viscosidade no eixo das ordenadas, evidenciando a invariabilidade da viscosidade ao longo de todo o intervalo de corte considerado (35, 37).

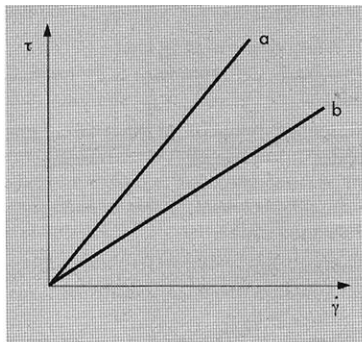


*Figura 4: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de escoamento, para dois fluidos newtonianos (35);
a -apresenta uma viscosidade mais elevada;
b- apresenta uma viscosidade mais baixa.*

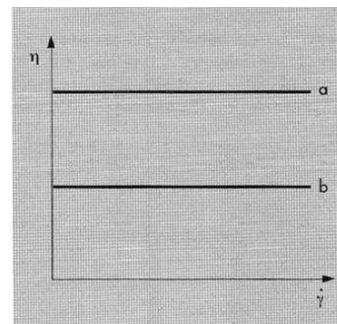


*Figura 5: Relação entre a viscosidade (η) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de viscosidade de dois fluidos newtonianos (35);
a -apresenta uma viscosidade mais elevada;
b- apresenta uma viscosidade mais baixa.*

Exemplos típicos de fluidos newtonianos incluem a água, solventes e óleos minerais (35, 37).

2.7.4.2 Fluidos não newtonianos

Os fluidos não newtonianos caracterizam-se por apresentarem uma viscosidade que varia em função da tensão aplicada. Nestes casos, a viscosidade pode diminuir ou aumentar em função da velocidade de deformação. De acordo com o seu comportamento reológico, estes fluidos subdividem-se em duas categorias: dependentes do tempo e independentes do tempo (35, 37, 38, 39).

Os fluidos independentes do tempo são aqueles cuja viscosidade depende exclusivamente da velocidade de deformação, sem influência da duração da aplicação da tensão. Nesta categoria incluem-se os pseudoplásticos, dilatantes e plásticos (35, 37, 38).

Por sua vez, os fluidos dependentes do tempo apresentam uma viscosidade que varia em função da velocidade de deformação e do tempo de aplicação da tensão. Nesta categoria encontram-se os fluidos tixotrópicos e os fluidos reopéticos, também conhecidos como antitixotrópicos (35, 37, 38).

2.7.4.2.1 Pseudoplástico

O comportamento pseudoplástico, também conhecido como *shear-thinning*, corresponde a materiais cuja viscosidade diminui com o aumento da tensão de corte (35, 37, 38). Assim, a curva de viscosidade, representada na figura 6, apresenta um declive negativo, mostrando que o material se torna mais fluido quanto submetido a uma maior velocidade de deformação (35, 37).

Por outro lado, a curva de escoamento, representada pela figura 7, apresenta um declive positivo, evidenciando que, à medida que a velocidade de deformação aumenta, a tensão necessária para manter o escoamento também aumenta, mas não de forma proporcional. Este aumento é não linear e a curva torna-se mais plana com o aumento da velocidade de deformação (35, 37).

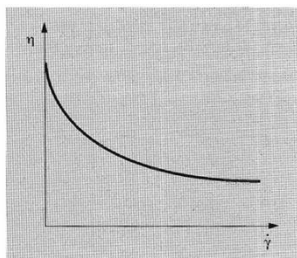


Figura 6: Relação entre a viscosidade (η) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de viscosidade de um material pseudoplástico (35)

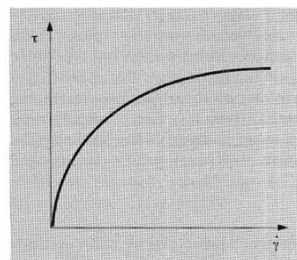


Figura 7: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de escoamento de um material pseudoplástico (35)

Nestes materiais, a razão entre a tensão de corte e a velocidade de deformação varia com a intensidade do corte, sendo designada por viscosidade aparente. Este conceito indica que os valores obtidos correspondem apenas a pontos específicos da curva, e não a uma viscosidade constante (35, 37).

Exemplos incluem dispersões poliméricas (ex.: geles), tintas, colas e champôs. Todos estes exemplos são caracterizados por se tornarem mais fluidos quando submetidos a tensão (35, 37).

2.7.4.2.2 Dilatante

O comportamento dilatante, também denominado como *shear-thickening*, caracteriza materiais cuja viscosidade aumenta com o aumento da tensão de corte. Assim, a curva de viscosidade, representada na figura 8, apresenta um declive positivo, mostrando que o material se torna mais viscoso quando sujeito a cisalhamentos elevados (35, 37, 38).

Por outro lado, a curva de escoamento, ilustrada na figura 9, apresenta igualmente um declive positivo, porém este declive aumenta progressivamente. Esta curva evidencia que, à medida que a velocidade de deformação aumenta, a tensão necessária para manter o escoamento também aumenta, demonstrando que o material oferece cada vez mais resistência ao corte (35, 37, 38).

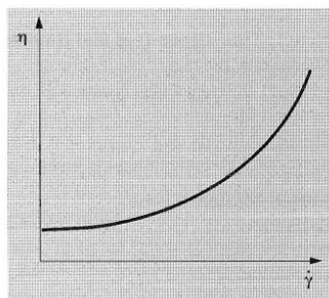


Figura 8: Relação entre a viscosidade (η) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de viscosidade de um material dilatante (35)

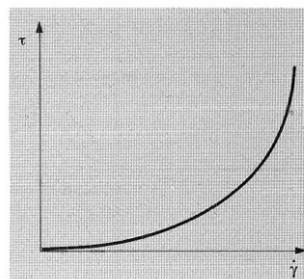


Figura 9: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$) correspondente à curva de escoamento de um material dilatante (35)

Tal como nos materiais pseudoplásticos, utiliza-se a viscosidade aparente para descrever este comportamento (35, 37).

Exemplos típicos incluem dispersões com elevada concentração de materiais sólidos, suspensões, cerâmicas e pastas (35).

2.7.4.2.3 Comportamento Plástico

Os materiais com comportamento plástico apenas iniciam o escoamento quando a tensão de corte excede um valor crítico, denominado *yield point* (ponto de cedência ou escoamento) (35, 37, 38).

Abaixo desse valor, o material comporta-se como um sólido macio, mas rígido, apresentando apenas pequenas deformações reversíveis após a remoção da força, ou seja, comporta-se de forma elástica. Apenas quando a tensão aplicada supera a resistência interna associada à sua coesão estrutural ocorre a cedência e o material começa a escoar. Este comportamento é exemplificado na figura 10 (35, 37, 38).

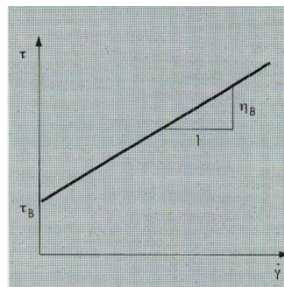


Figura 10: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de escoamento de um material plástico (35)

Exemplos incluem dispersões com elevada concentração de partículas sólidas, como pasta de dentes, massas cerâmicas e batons (35).

2.7.4.2.4 Tixotrópico

O comportamento tixotrópico corresponde à redução da força estrutural de um sistema durante a aplicação de tensão, seguida da regeneração durante o repouso. Desta forma, este comportamento é dependente do tempo.

Em termos práticos, significa que a viscosidade diminui progressivamente com o tempo quando a tensão é aplicada e aumenta novamente quando a tensão é reduzida ou cessada (35, 37, 39). A sua curva de escoamento é ilustrada na figura 11.

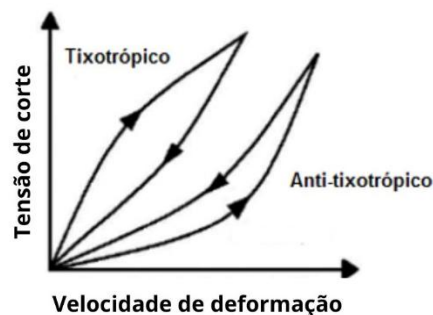


Figura 11: Relação entre tensão de corte (τ) e a velocidade de deformação ($\dot{\gamma}$), correspondente à curva de escoamento de um material tixotrópico e anti-tixotrópico

Exemplos incluem dispersões como pastas, cremes, geles e determinados produtos alimentares, como ketchup (39).

2.7.4.2.5 Reopéticos

Por último os materiais reopéticos, também conhecidos como anti-tixotrópicos, apresentam um comportamento inverso ao tixotrópico. Nestes casos, a viscosidade aumenta com o tempo após a aplicação de uma tensão e diminui com o tempo após a sua redução. Este fenómeno corresponde igualmente a um comportamento dependente do tempo (35, 39).

A sua curva de viscosidade é igualmente representada na figura 11.

2.7.5 Fatores que influenciam a viscosidade

A viscosidade depende de diversos fatores físico-químicos. Entre os mais relevantes destacam-se a temperatura, a pressão, a estrutura molecular e as forças externas aplicadas (35, 40).

A temperatura constitui o fator dominante na determinação da viscosidade. Em regra, nos líquidos, observa-se uma relação inversamente proporcional, ou seja, quanto maior for a temperatura, menor é a viscosidade. Este fenómeno resulta do aumento da energia térmica, que promove maior mobilidade molecular e enfraquecimento das forças intermoleculares, reduzindo a resistência ao escoamento. A magnitude desta variação depende da natureza da substância, sendo que, em alguns fluidos, um aumento de apenas 1°C pode reduzir a viscosidade em cerca de 10%. A viscosidade cinemática é menos

dependente da temperatura do que a viscosidade dinâmica, uma vez que a densidade é quase independente da temperatura (35, 40).

Nos gases, o comportamento é distinto: a viscosidade aumenta com a temperatura. O aumento da energia cinética conduz a um maior número de colisões intermoleculares, intensificando a resistência ao movimento (35, 40).

A pressão, por sua vez, exerce uma influência menos significativa do que a temperatura, sobretudo em condições de baixa ou média compressão, devido à relativa incompressibilidade dos líquidos. O aumento da pressão reduz o volume livre disponível na estrutura interna, restringindo o movimento das moléculas e intensificando as forças intermoleculares. Como consequência, verifica-se uma maior resistência ao escoamento e, portanto, um aumento da viscosidade. Alterações consideráveis de pressão podem provocar variações de viscosidade equivalentes às obtidas com uma alteração de apenas 1°C na temperatura (35, 40).

A estrutura molecular e as ligações intermoleculares também desempenham um papel determinante na viscosidade. Substâncias cujas moléculas apresentam forte associação, seja por ligações de hidrogénio, forças de *Van der Waals* ou interações poliméricas, apresentam maior resistência à deformação. Consequentemente, apresentam uma viscosidade mais elevada (40).

Por último, as forças externas e a velocidade de deformação influenciam a viscosidade em sistemas não-newtonianos. Nos fluidos newtonianos, a viscosidade é independente da força aplicada, mantendo-se uma relação linear entre o corte e a velocidade de deformação. Já nos fluidos não-newtonianos, a viscosidade varia em função da intensidade e da duração da força aplicada. Nestes casos, pode haver uma diminuição, aumento ou mesmo comportamento tixotrópico, conforme a natureza do sistema (35, 37, 38, 40).

2.7.6 Determinação da viscosidade

A determinação da viscosidade pode ser realizada por diferentes métodos, dependendo da natureza do fluido em análise. Em fluidos newtonianos, recorre-se frequentemente a viscosímetros capilares, enquanto os viscosímetros rotativos são utilizados em fluidos não newtonianos e também em fluidos newtonianos (41).

2.7.6.1 Viscosímetro capilar

Os viscosímetros capilares podem ser subdivididos em dois grandes grupos: os viscosímetros capilares de vidro sem pressão e os viscosímetros capilares pressurizados.

Nos capilares de vidro sem pressão, o escoamento do líquido através do capilar ocorre exclusivamente devido à pressão hidrostática, resultante do peso do líquido em análise. Trata-se de um método simples, particularmente adequado para líquidos de baixa a média viscosidade (35). A figura 12 ilustra este tipo de viscosímetro.

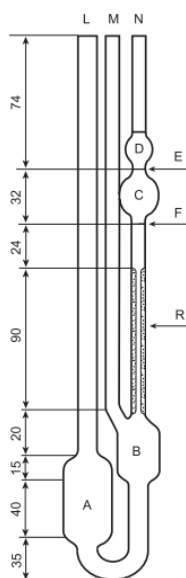


Figura 12: Viscosímetro capilar de vidro sem pressão (42)

A, B, C e D- bulbos; E- Primeira marca de referência; F- Segunda marca de referência; L- Tubo de enchimento; M- Tubo de ventilação; N – Tubo de ligação.

Por sua vez, os viscosímetros capilares pressurizados, representados na figura 13, são utilizados sobretudo na caracterização de polímeros fundidos em condições de corte médio. Estes instrumentos consistem num cilindro vertical aquecido, equipado com um pistão que se movimenta sob a ação de um peso definido pela gravidade, e por um capilar de extrusão localizado na base do cilindro (35).

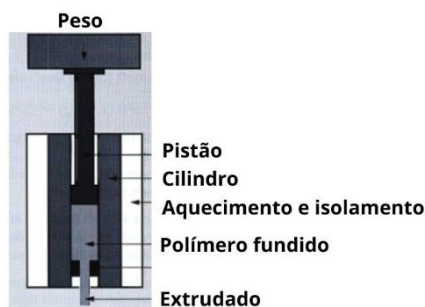


Figura 13: Viscosímetro capilar pressurizado (35)

2.7.6.2 Viscosímetro rotacional

O princípio do viscosímetro rotacional consiste em medir o torque gerado por um motor quando roda a uma velocidade angular constante no interior de um líquido. O torque obtido reflete a resistência ao movimento, permitindo calcular a viscosidade. Este tipo de viscosímetro apresenta a vantagem de ser aplicável tanto a fluidos newtonianos como não newtonianos, possibilitando uma caracterização mais abrangente das propriedades reológicas (35, 43).

Os viscosímetros rotacionais podem ser classificados como absolutos ou relativos. Nos viscosímetros absolutos, o escoamento na geometria de medição encontra-se definido, permitindo obter valores absolutos de viscosidade diretamente comparáveis com outros valores absolutos. Nos viscosímetros relativos, o escoamento não é rigorosamente definido, pelo que os resultados obtidos correspondem a valores relativos de viscosidade, que só podem ser comparados se determinados pelo mesmo equipamento e segundo o mesmo método (43).

Entre os principais tipos de viscosímetros rotacionais destaca-se o viscosímetro de *spindle* (agulha), ilustrado na figura 14, que é classificado como relativo. Estes utilizam um motor imerso no líquido e fornecem valores comparativos de viscosidade aparente, dependentes do método e do equipamento utilizado (43).

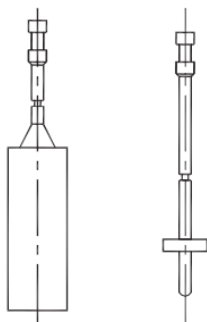


Figura 14: Viscosímetro rotacional de spindle (43)

2.7.6.2.1 Viscosímetro rotacional de *spindle* - First Pro Plus

O First Pro Plus, da marca *LAMY RHEOLOGY INSTRUMENTS*®, é um viscosímetro rotacional de *spindle* concebido para medições precisas de viscosidade em diferentes tipos de amostras (44).

O equipamento permite ajustar a velocidade de rotação entre 0,3 e 250 rpm e apresenta um torque que varia entre 0,02 e 13 mNm na versão *standard*, ou entre 0,005 e 0,8 mNm na versão LR. A precisão é de $\pm 1\%$, com repetibilidade de $\pm 0,2\%$, assegurando resultados consistentes e confiáveis. Para garantir medições rigorosas, recomenda-se a instalação do

instrumento num ambiente limpo, livre de vibrações e sobre uma superfície estável e nivelada (44).

A estrutura do equipamento integra um visor, um interruptor *on/off*, um braço em alumínio, uma haste de aço inoxidável e um suporte em alumínio anodizado, conforme ilustrado na figura 15. O visor *touchscreen* constitui a interface principal, onde são apresentados os parâmetros essenciais, nomeadamente a velocidade de rotação (rpm), a referência do sistema de medição, a temperatura (°C), o torque registado (mN.m) e a viscosidade dinâmica (mPa.s), conforme representado na figura 16 (44).

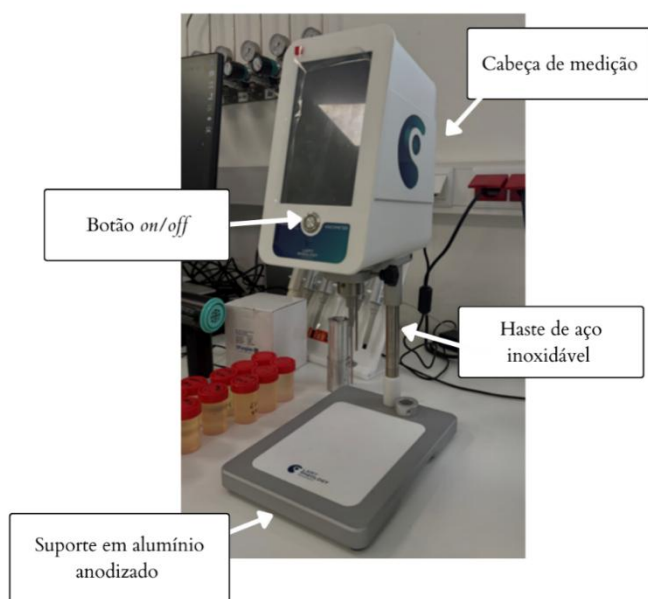


Figura 15: Estrutura física do First Pro Plus



Figura 16: Visor Touchscreen e botão *on/off* do First Pro Plus

Este equipamento é compatível com diferentes sistemas de medição, incluindo o sistema RV/LV, que lhe confere versatilidade para diversas aplicações laboratoriais. Cada sistema de medição requer *spindles* específicos, permitindo adaptar o equipamento às características particulares das amostras e às exigências analíticas de cada aplicação (44).

O sistema RV/LV é particularmente indicado para medições simples de viscosidade realizadas sob condições de velocidade de rotação controlada, sendo aplicável em diferentes áreas de atividade. Os *spindles* disponíveis neste sistema estão agrupados em duas categorias distintas: o grupo L, destinado à análise de fluidos de baixa viscosidade, e o grupo R, adequados para fluidos de viscosidade média a elevada. No grupo L estão disponíveis quatro *spindles* completos, designados LV-1, LV-2, LV-3 e LV-4, fornecidos como unidades independentes e prontos para utilização. Já o grupo R, inclui um eixo identificado como R 1-6, ao qual podem ser acoplados os discos RV-1 a RV-6. Adicionalmente, este grupo inclui

spindle RV-7, que se apresenta como uma unidade autónoma. É importante salientar que, ao contrário do grupo L, em que os *spindles* são fornecidos completos, no grupo R é necessária a ligação dos discos ao eixo R 1-6 (44).

No anexo 1 encontram-se representados os diferentes *spindles* e as suas dimensões.

Capítulo 3: Componente prática do estágio

Neste capítulo são apresentadas as atividades desenvolvidas no âmbito da transferência de um método analítico, com o objetivo de o implementar no laboratório da Paralab. A empresa recebeu amostras de um gel fornecido por um cliente que solicitou a determinação da sua viscosidade. Como referência, foi indicado o procedimento compendial descrito no capítulo 2.2.10- *Rotating Viscometer Method* da Ph. Eur. (43).

A transferência analítica teve como objetivo assegurar que as análises de viscosidade são realizadas em conformidade com o método disponibilizado, garantindo a adequabilidade do método compendial, bem como a sua reprodutibilidade e robustez. Para tal, todas as etapas foram desenvolvidas em conformidade com as BPF e com as normas e diretrizes da USP <1224>, USP <1225>, ICH Q14 e ICH Q2 (R2), assegurando o cumprimento dos requisitos regulamentares e de qualidade aplicáveis.

O processo compreende quatro fases essenciais:

- Elaboração de um acordo formal, intitulado Contrato de Qualidade, entre as entidades;
- Elaboração prévia da TAP com aprovação dos dois laboratórios;
- Aplicação da TAP pelo laboratório recetor;
- Elaboração e aprovação de um relatório consolidando os resultados obtidos – Relatório de transferência.

Após a conclusão destas etapas, o método é considerado transferido e pode ser aplicado no laboratório recetor.

3.1 Contrato de Qualidade

Antes do início da transferência do método, é necessário estabelecer um acordo formal entre o contratante e a entidade contratada (Paralab), que assegure e evidencie que ambas as partes atuam em conformidade com as BPF. Este documento, designado Contrato de Qualidade, define de forma clara as responsabilidades e obrigações das entidades envolvidas e deve cumprir com as indicações estabelecidas no Capítulo 7 do Volume 4 da Eudralex.

No que respeita às diretrizes relativas ao Pessoal, descritas no Capítulo 2 da Eudralex e abordadas no ponto 2.1.1.2, a Paralab demonstrou possuir os colaboradores necessários para a execução do método, nomeadamente o QP e o Responsável pelo Controlo de

Qualidade. Ambos evidenciaram formação adequada e pleno conhecimento das suas funções e responsabilidades. Adicionalmente, foi comprovado que os restantes colaboradores dispõem de conhecimentos técnicos apropriados e formação documentada, garantindo a competência necessária para a execução do método em questão. Por fim, a empresa apresentou programas detalhados de higiene pessoal devidamente implementados e cumpridos por todos os colaboradores.

Relativamente às instalações e equipamentos, conforme estabelecido no Capítulo 3 da EudraLex e abordado no ponto 2.1.1.3, foi evidenciado que a empresa dispõe de instalações adequadamente concebidas e localizadas, cumprindo todos os requisitos regulamentares aplicáveis. O equipamento já se encontrava instalado e possuía protocolos documentados de limpeza e manuseamento, devidamente estruturados e integrados num calendário previamente definido. Assim, foi apenas necessário demonstrar a existência desses procedimentos e comprovar que são executados de forma sistemática e contínua, garantindo a preservação da integridade e do desempenho do equipamento ao longo do tempo. Por fim, verificou-se que a instalação e localização do equipamento não representam riscos para a qualidade do produto.

3.2 Qualificação do Equipamento

Antes do início da transferência é necessário demonstrar que o equipamento se encontra devidamente qualificado. Para tal, devem estar concluídas as três etapas fundamentais de qualificação: IQ, OQ e PQ, caso ainda não existam.

3.2.1 Qualificação de Instalação (IQ)

No caso do viscosímetro utilizado, a IQ já se encontrava concluída, uma vez que o equipamento já se encontrava instalado. Esta etapa confirma que a instalação foi realizada em conformidade com as especificações do fabricante, assegurando o cumprimento de todos os requisitos técnicos previamente definidos. A verificação inclui uma inspeção visual detalhada do equipamento, a avaliação da correta ligação aos sistemas de apoio necessários e a avaliação da conformidade com os parâmetros técnicos estabelecidos (5, 13).

Desta forma, assegura-se que o equipamento se encontra devidamente instalado, com as devidas calibrações e apto para avançar para as etapas subsequentes de qualificação.

3.2.2 Qualificação de Operação (OQ)

A OQ também já se encontrava concluída. Esta etapa demonstra que o equipamento opera em conformidade com as especificações técnicas definidas (5, 13, 14).

A verificação foi realizada através da análise de padrões de viscosidade, garantindo que o desempenho do viscosímetro é adequado e que o equipamento funciona de forma consistente dentro dos limites operacionais estabelecidos.

3.2.3 Qualificação de Desempenho (PQ)

A PQ assegura que o equipamento opera corretamente em condições reais de utilização e permanece adequado ao fim pretendido entre a última OQ e a seguinte (5, 13, 14). Assim, antes do início da transferência do método, foi realizada uma PQ recorrendo a um óleo certificado fornecido pela empresa *Paragon Scientific Ltd*, com viscosidade de 110487 mPa.s a 20°C, sendo este um valor próximo da viscosidade da amostra em estudo. O respetivo certificado de análise encontra-se no Anexo 2, constituindo uma evidência documental da conformidade do material de referência.

A análise foi realizada recorrendo ao *spindle* especificado no método analítico, ou seja, o *spindle* RV6, garantindo total conformidade com os parâmetros definidos. A figura 17 apresenta imagens obtidas durante a medição da viscosidade do óleo.

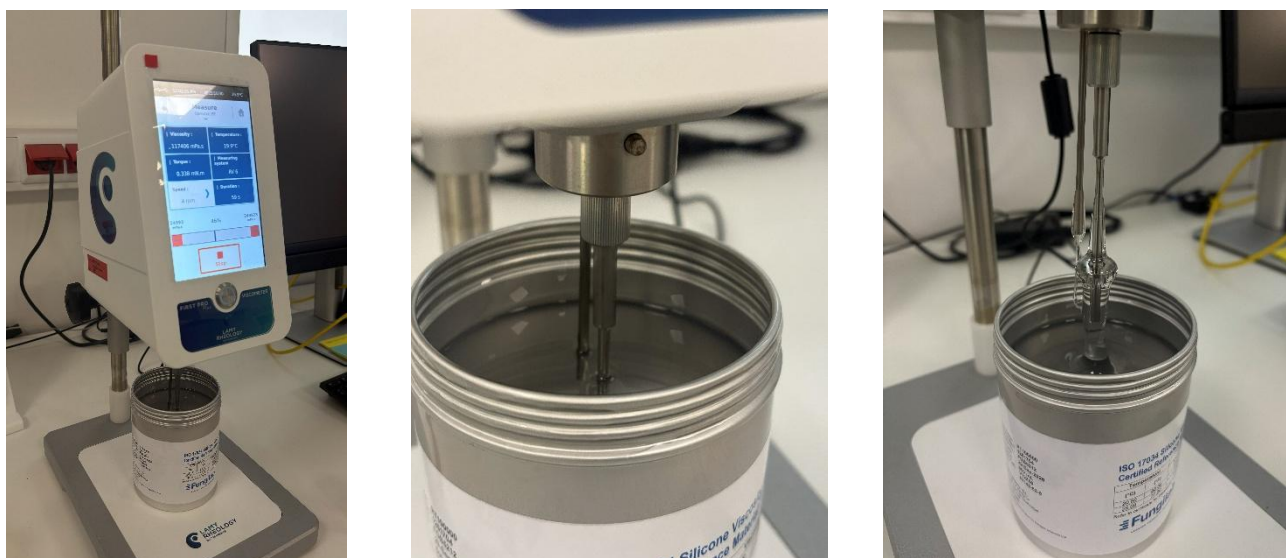


Figura 17: Medição da viscosidade do óleo certificado fornecido pela empresa *Paragon Scientific Ltd*

Com base nos resultados obtidos experimentalmente, procedeu-se ao cálculo do erro relativo (Er), em conformidade com GUIA Relacre 13 (45). O erro relativo é determinado recorrendo à equação 9.

Equação 9: Erro relativo, em percentagem

$$Er = \frac{X_{lab} - X_v}{X_v} * 100$$

onde:

- X_{lab} representa o valor obtido experimentalmente;
- X_v representa o valor verdadeiro, correspondente ao valor certificado do padrão utilizado.

Os resultados das cinco medições encontram-se sintetizados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de 5 medições da viscosidade e respetiva temperatura, em °C. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do Sistema Internacional (SI).

Medição	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
#1	21,6	113530	113,530
#2	21,7	113308	113,308
#3	21,7	113634	113,634
#4	21,8	113099	113,099
#5	21,8	113321	113,321
Média	21,72	113378	113,378

A média das medições foi 113,378 Pa.S, a uma temperatura média de 21,72 °C.

Tabela 4: Valor obtido experimentalmente e valor verdadeiro, em Pa.s, utilizados para calcular o erro relativo, em percentagem.

X_{lab} (Pa.s)	X_v (Pa.s)
113,378	110,487
Er (%)	2,6

O erro relativo é 2,6%, sendo este um valor abaixo do limite de aceitação (5%) estabelecido como critério geral no GUIA (45). Este resultado confirma a conformidade do desempenho do equipamento, apresentando uma precisão adequada para a execução do método analítico em estudo.

Assim, a PQ evidencia que o viscosímetro apresenta desempenho satisfatório e fiabilidade para a determinação da viscosidade, encontrando-se plenamente qualificado para a aplicação do método transferido.

3.3 Protocolo de Transferência (TAP)

Após a elaboração do Contrato de Qualidade e da preparação inicial, iniciou-se o processo de transferência do método. Neste caso, o método a transferir corresponde a um método compendial descrito na Ph. Eur. Por essa razão, não é necessária uma validação completa, sendo suficiente uma revalidação parcial, conforme estabelecido na ICH Q2 (R2) e na USP <1224>. O objetivo desta revalidação é confirmar que o método mantém a sua precisão e robustez no novo ambiente laboratorial.

Para formalizar esta etapa, foi elaborada a TAP, que estabelece um acordo técnico entre as partes envolvidas e define o protocolo de execução previsto.

3.3.1 Equipamento e materiais

A determinação da viscosidade do gel, em conformidade com o método analítico estabelecido, é realizada com recurso ao viscosímetro rotacional First Pro Plus (LAMY RHEOLOGY INSTRUMENTS ®), equipado com o *spindle* RV6, conforme especificado no procedimento. Os materiais necessários incluíram as amostras de gel fornecidas pelo laboratório externo e um recipiente com capacidade de 60 mL.

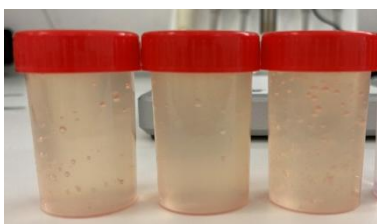


Figura 18: Recipiente de 60 mL com a amostra de gel



Figura 19: Recipiente de 60 mL com a amostra de gel e o spindle RV6

3.3.2 Procedimento analítico

O procedimento iniciou-se com o enchimento de um recipiente de 60 mL com a amostra a analisar, evitando a formação de bolhas de ar, uma vez que estas podem comprometer a fiabilidade da medição.

De seguida, o *spindle* foi introduzido no centro do recipiente, garantindo que a ranhura se encontra totalmente imersa na amostra. Considerando que a distância entre a extremidade do *spindle* e a ranhura é de 5 cm, assegurou-se que o *spindle* permanecia mergulhado pelo menos até essa profundidade. Durante esta etapa, é fundamental minimizar a introdução de bolhas de ar.

O viscosímetro foi configurado de acordo com as condições da Tabela 5.

Tabela 5: Configurações operacionais do viscosímetro

Velocidade	4 rpm
Tempo	60 segundos
Temperatura	Ambiente

Após a configuração, procedeu-se às medições e ao registo dos resultados obtidos.

3.3.3 Análise de risco

A avaliação sistemática dos riscos associados ao processo é fundamental para assegurar a fiabilidade dos resultados e a robustez do método. Neste âmbito, foi realizada uma análise estruturada que permite identificar potenciais falhas, estimar a probabilidade da sua ocorrência e avaliar o respetivo impacto. Foram também definidas medidas de mitigação adequadas, em conformidade com as BPF e com os requisitos regulamentares aplicáveis.

Com este propósito, desenvolveu-se um Diagrama de *Ishikawa*, seguido da aplicação da metodologia FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis* - Modo de falha e análise dos efeitos). Esta análise permite identificar e analisar os fatores críticos que influenciam o desempenho do método analítico.

3.3.3.1 Diagrama de *Ishikawa*

O diagrama de *Ishikawa* constitui uma ferramenta estruturada que permite organizar e visualizar graficamente os fatores que podem influenciar os resultados analíticos. Neste contexto, foram considerados cinco grandes grupos de variáveis: matéria-prima, método,

instrumento, pessoas e meio ambiente. Esta estrutura permite uma abordagem sistemática à identificação de potenciais causas de variabilidade ou erro durante a execução do método, considerando todos os passos críticos.

O diagrama desenvolvido encontra-se representado na figura 20.

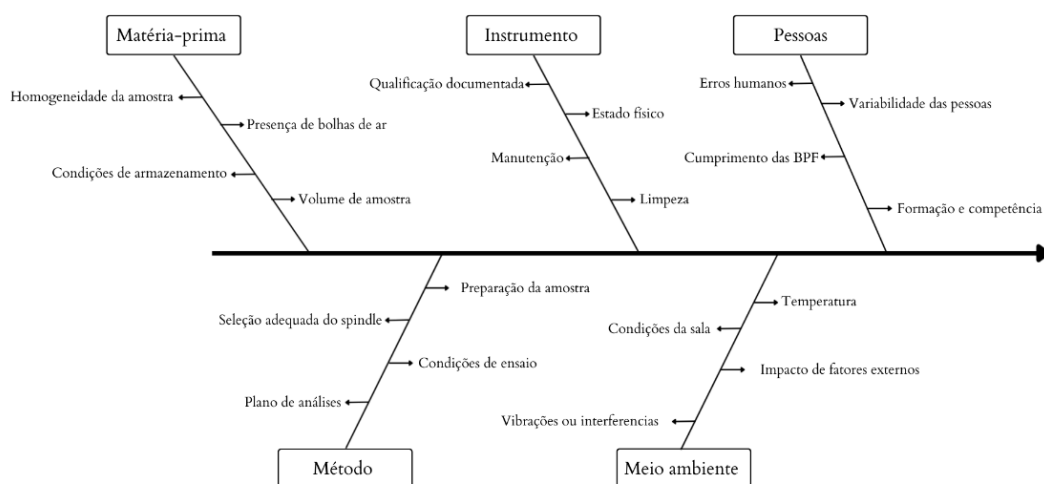


Figura 20: Diagrama de Ishikawa

No grupo da matéria-prima, foram considerados como fatores críticos a homogeneidade da amostra, a presença de bolhas de ar, as condições de armazenamento e o volume de amostra.

A homogeneidade e a presença de bolhas de ar influenciam diretamente o torque aplicado, afetando o valor obtido para a viscosidade. As condições de armazenamento, nomeadamente a temperatura e humidade, podem comprometer a estabilidade da amostra. Relativamente ao volume, é necessário garantir uma quantidade suficiente que permita a imersão total do *spindle*, assegurando uma medição adequada.

Em relação ao método, destacam-se como variáveis críticas, a preparação da amostra, a seleção adequada do *spindle*, as condições de ensaio e o plano de análises.

A preparação engloba a homogeneização da amostra, o tempo de repouso necessário para a estabilização e a adoção de procedimentos que evitem a formação de bolhas, dado que todos estes parâmetros influenciam a viscosidade. A escolha do *spindle* varia consoante as características da amostra, devendo ser considerado o tipo e a geometria mais apropriados para a medição pretendida. As condições de ensaio, como o tempo de leitura e a velocidade de rotação, devem ser ajustadas para garantir a reprodutibilidade dos resultados. O plano de análises contempla o número de medições e o intervalo entre elas,

devendo ser definido em função do comportamento da amostra, de forma a preservar a sua estabilidade e assegurar a coerência dos resultados.

No grupo relativo ao instrumento, são considerados como fatores determinantes a qualificação e manutenção do equipamento, o seu estado físico e a limpeza.

O equipamento deve estar devidamente qualificado (IQ/OQ/PQ), com documentação que comprove a conformidade com as BPF. Adicionalmente, deve possuir um protocolo de manutenção preventiva, com planos e registos que assegurem o correto funcionamento. O estado físico, incluindo o *spindle*, deve ser verificado regularmente, garantindo que não apresenta desgaste. A limpeza deve seguir protocolos definidos e documentados, prevenindo contaminações que possam comprometer a medição.

Em relação às pessoas, são considerados como fatores de risco a formação e competência dos operadores, o cumprimento das BPF, a variabilidade entre indivíduos e a possibilidade de erros humanos.

Os operadores devem possuir formação específica para a tecnologia utilizada, permitindo a correta execução do método e interpretação dos resultados. O cumprimento rigoroso das BPF é essencial para garantir a adesão aos procedimentos escritos e assegurar uma documentação completa e rastreável. Por último, a variabilidade entre operadores e a possibilidade de erros humanos devem ser minimizadas através de formação contínua e práticas padronizadas.

Por fim, no grupo do meio ambiente, destacam-se como fatores críticos as condições da sala, as vibrações, o ruído, a temperatura e o impacto de fatores externos.

A temperatura ambiente influencia diretamente a temperatura da amostra e, consequentemente, a viscosidade. A sala deve estar limpa, evitando contaminações cruzadas. As vibrações, os ruídos e outras interferências externas podem comprometer a estabilidade da medição, sendo necessário implementar medidas de controlo adequadas.

Através desta análise, foi possível identificar todos os parâmetros do procedimento que influenciam diretamente o resultado obtido, reforçando a robustez do método.

3.3.3.2 Aplicação FMEA

Com base na estrutura definida no Diagrama de *Ishikawa*, foi realizada uma análise FMEA com o objetivo de identificar potenciais modos de falhas, as respetivas causas e os principais efeitos sobre o resultado analítico. Esta metodologia permite estabelecer

prioridades entre os atributos que requerem maior controle, avaliando cada falha segundo três critérios: severidade (S), ocorrência (O) e detecção (D).

A severidade corresponde ao impacto da falha nos resultados analíticos. A ocorrência traduz a probabilidade de a falha ocorrer, enquanto a detecção representa a capacidade de identificar a falha antes de comprometer o resultado. Cada critério é avaliado numa escala de três níveis, conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6: Escala de avaliação dos parâmetros S, O e D utilizados na análise FMEA

Critério	1	2	3
S	Pouco severo	Moderadamente severo	Muito severo
O	Pouco provável	Possível	Muito provável
D	Facilmente detetável	Detetável	Difícilmente detetável

A combinação destes parâmetros permite calcular o Número de Prioridade de Risco (RPN, *Risk Priority Number*), segundo a equação 10.

Equação 10: Número de prioridade de risco

$$RPN = S * O * D$$

O valor máximo possível é 27. Foi considerado, que sempre que o RPN for superior a 9, devem ser implementadas ações corretivas ou preventivas sobre o parâmetro em estudo. Estas ações podem incluir a eliminação da causa, a redução da probabilidade de ocorrência ou a implementação de medidas que evitem o risco.

A tabela 7 apresenta a FMEA aplicada ao processo de medição da viscosidade, incluindo as falhas identificadas, as respectivas causas, os efeitos observados, os valores atribuídos a cada critério e as ações propostas.

Tabela 7: FMEA aplicada ao processo de medição da viscosidade: falhas, causas, efeito, RPN e ações corretivas

Falha	Causa	Principal efeito /consequência	S	O	D	RPN	Ações
Bolhas de ar na amostra	Má preparação da amostra	Leitura incorreta; Oscilação de torque.	2	3	1	6	---
Temperatura não estabilizada	Controlo térmico inadequado	Variação da viscosidade	3	1	3	9	Aguardar estabilização térmica após o enchimento do recipiente
Volume incorreto de amostra	Enchimento inadequado	Imersão inadequada do <i>spindle</i> ; Erro sistemático	3	1	1	3	Garantir imersão total do <i>spindle</i> até à ranhura
<i>Spindle</i> inadequado	Seleção fora das condições de operação recomendadas	Erro sistemático	3	1	1	3	---
Tempo de leitura inadequado	Seleção fora das condições de operação recomendadas	Variabilidade	3	1	1	3	---
Velocidade de rotação inadequada	Seleção fora das condições de operação recomendadas	Resultados não comparáveis	3	1	1	3	---
Tempo de espera entre medições	Seleção fora das condições de operação recomendadas	Tixotropia não controlada	3	3	3	27	Durante a validação do método deve-se determinar o intervalo de tempo ideal entre medições
Falha de qualificação	IQ/OQ/PQ incompletos ou desatualizados	Erros sistemáticos não detetados	1	2	1	2	---

Falha	Causa	Principal efeito /consequência	S	O	D	RPN	Ações
Desgaste do <i>spindle</i>	Uso prolongado; Danos mecânicos	Desvio na leitura	3	1	1	3	Qualificação anual para verificar o estado do equipamento
Sujidade no <i>spindle</i>	Limpeza insuficiente ou inadequada	Leitura contaminada; Resultados comprometidos	3	1	1	3	---
Falha de manutenção do equipamento	Manutenção preventiva em falta	Instabilidade	1	2	1	1	---
Falha na limpeza do equipamento	O protocolo de limpeza não é seguido corretamente	Contaminação cruzada; Erro de leitura	3	1	1	3	---
Vibrações na bancada;	Ambiente instável	Leitura erradas; Oscilações de torque	3	1	1	3	---
Formação insuficiente	Falta de formação por parte da empresa	Erros operacionais; Má interpretação	3	1	1	3	Formação antes da utilização do equipamento/método
Não cumprimento das BPF	Procedimentos/documentos não seguidos	Falha de rastreabilidade	3	1	3	9	---

Com base nos resultados obtidos, foram implementadas diversas medidas de controlo e prevenção destinadas a mitigar os riscos identificados. Uma das primeiras ações consistiu em garantir que, após o enchimento do recipiente, a amostra permanece em repouso durante um período adequado, permitindo a estabilização térmica relativamente ao ambiente externo. Esta etapa revelou-se essencial para evitar variações de temperatura que possam comprometer a fiabilidade da medição da viscosidade.

Durante a verificação do método, foram igualmente realizados ensaios específicos para determinar o intervalo de tempo ideal entre medições, no âmbito do estudo da robustez. Este procedimento permitiu controlar fenómenos de tixotropia e garantir que a variabilidade associada ao comportamento reológico da amostra não influencia negativamente a repetibilidade das medições. Paralelamente, foi avaliada a precisão intermédia, com o objetivo de quantificar a variabilidade introduzida por diferentes operadores e assegurar que o método mantém um desempenho consistente independentemente do utilizador. Estes aspetos serão aprofundados no ponto seguinte.

Adicionalmente, foram reforçadas orientações operacionais relativas a aspetos críticos identificados na FMEA, nomeadamente a necessidade de garantir a imersão correta do *spindle* durante a medição. Esta medida visa prevenir erros decorrentes de volumes inadequados ou posicionamento incorreto do *spindle*, assegurando que a medição permanece constante e que o torque registado reflete exclusivamente o comportamento reológico da amostra.

3.3.4 Procedimento de revalidação parcial

De acordo com a USP <1225>, um método analítico destinado à avaliação de características de desempenho, como a viscosidade, enquadra-se na Categoria III. Nesta categoria, recomenda-se apenas a avaliação da precisão, incluindo a repetibilidade e a precisão intermédia. No entanto, de forma complementar e com o objetivo de aprofundar a compreensão do comportamento da amostra, procedeu-se também à avaliação da robustez.

3.3.4.1 Repetibilidade

A repetibilidade foi definida na TAP como a realização de cinco medições, sob as mesmas condições experimentais, efetuadas pelo mesmo analista e no mesmo dia. Entre cada medição foi estabelecido um intervalo de cinco minutos, durante o qual o *spindle* é removido e devidamente limpo, garantindo a consistência das condições de medição.

3.3.4.2 Precisão intermédia

A precisão intermédia foi definida como a execução de três medições em três dias distintos, realizadas por três analistas diferentes. Todas as medições foram conduzidas utilizando o mesmo equipamento, sob condições experimentais idênticas e em conformidade com o protocolo estabelecido, permitindo avaliar a variabilidade introduzida por diferentes operadores.

3.3.4.3 Robustez

A robustez do método foi avaliada mediante a alteração controlada de duas condições experimentais: o tempo de espera entre medições e a temperatura. A primeira variável permitiu analisar o comportamento da amostra ao longo do tempo e verificar se diferentes intervalos influenciam os resultados de viscosidade. Para tal, foram definidos tempos de espera de 0, 2, 5 e 10 minutos. Nas medições com tempos de espera superiores a zero, o *spindle* é levantado e limpo antes de ser novamente introduzido na amostra.

A segunda condição experimental corresponde à variação da temperatura, permitindo avaliar o impacto deste parâmetro na viscosidade do gel. Para isso, foram realizadas medições após alterações controladas de temperatura, tanto por aumento como por diminuição, permitindo observar e interpretar possíveis alterações no comportamento reológico da amostra.

3.3.5 Critérios de aceitação

Os critérios de aceitação estabelecidos para a avaliação da repetibilidade definem que o CV deve ser inferior a 2%. No caso da precisão intermédia e da robustez, o método deve apresentar um CV inferior a 5%.

De acordo com o GUIA Relacre 13, o CV, expresso em percentagem, é determinado seguindo a equação 11 (45).

Equação 11: Coeficiente de variação, em percentagem

$$CV(\%) = \frac{S_m}{\bar{x}} * 100$$

onde:

- S_m corresponde ao desvio padrão das medições;
- $\bar{x}$ corresponde à média dos valores obtidos.

Os critérios de aceitação foram definidos em conjunto com o cliente, tendo sido acordados após discussão técnica sobre o procedimento e o comportamento esperado da amostra. Desta forma, os limites estabelecidos refletem tanto os requisitos regulamentares como a experiência prévia do cliente com este produto e procedimento.

3.4 Resultados da revalidação parcial do método analítico

3.4.1. Repetibilidade

Os resultados obtidos para a avaliação da repetibilidade encontram-se apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Medição	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
#1	20,7	101299	101,299
#2	20,7	101951	101,951
#3	20,9	101351	101,351
#4	21,1	100426	100,426
#5	21,4	102876	102,876
Média	20,96	101581	101,581
Desvio Padrão	0,30	-	906
Coeficiente de Variação (%)	1,42	-	0,89

O coeficiente de variação obtido foi de 0,89%, ou seja, é inferior ao limite de aceitação definido (2%). Este resultado demonstra que o método analítico apresenta elevada repetibilidade, evidenciando consistência entre as medições realizadas sob condições operacionais idênticas.

3.4.2 Precisão intermédia

Os resultados obtidos para a precisão intermédia encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados de 3 medições da viscosidade, realizados por 3 analistas diferentes, em 3 dias diferentes, e a respetiva temperatura, em °C, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Analista	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
#1	22,3	103150	103,150
#2	23,6	106486	106,486
#3	23,7	98082	98,082
Média	23,2	102573	102,573
Desvio Padrão	0,78	-	4232
Coeficiente de Variação (%)	3,37	-	4,1

O coeficiente de variação obtido foi de 4,1%, ou seja, inferior ao critério de aceitação acordado (5%). Este resultado demonstra que o método mantém o seu desempenho sob condições variáveis de execução, incluindo diferentes dias e analistas.

Assim, confirma-se que o método analítico apresenta precisão intermédia adequada, evidenciando estabilidade e fiabilidade em contexto operacional real.

3.4.3 Robustez

3.4.3.1 Variação dos tempos de medição

Os resultados da avaliação da robustez relativamente ao tempo de repouso encontram-se apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados das medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, em diferentes intervalos de tempo (0, 2, 5 e 10 minutos de espera) incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Tempo de repouso entre medições	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
0 min	23,6	107138	107,138
	23,6	106486	106,486
	23,5	103306	103,306
	23,5	101156	101,156
	23,5	99436	99,436
2 min	22,4	110790	110,790
	22,7	113791	113,791
	22,8	107073	107,073
	23,0	107073	107,073
	23,2	104336	104,336
5 min	20,7	101299	101,299
	20,7	101951	101,951
	20,9	101351	101,351
	21,1	100426	100,426
	21,4	102876	102,876
10 min	22,9	106512	106,512
	22,9	106708	106,708
	23,1	101364	101,364
	23,3	101742	101,742
	23,3	101625	101,625
Média	22,6	104322	104,322
Desvio padrão	1,03	-	3757
Coeficiente de variação (%)	4,57	-	3,6

O coeficiente de variação global foi de 3,6%, ou seja, inferior ao critério de aceitação estabelecido (5%), confirmando que o método é robusto face a variações no tempo de espera entre medições. No entanto, observa-se que esta variável influencia a variabilidade dos resultados, justificando uma análise mais detalhada por intervalo de tempo.

Com o objetivo de identificar o intervalo de tempo que introduz menor variabilidade, foram calculados e analisados os CV individuais de cada grupo. Os resultados correspondentes aos tempos de espera de 0, 2, 5 e 10 minutos encontram-se apresentados nas Tabelas 11, 12, 13 e 14, respetivamente.

Tabela 11: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 0 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Tempo de repouso entre medições	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
0 min	23,6	107138	107,138
	23,6	106486	106,486
	23,5	103306	103,306
	23,5	101156	101,156
	23,5	99436	99,436
Média	23,5	103504	103,504
Desvio padrão	0,1	-	3324
Coeficiente de variação (%)	0,23	-	3,21

Tabela 12: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 2 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Tempo de repouso entre medições	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
2 min	22,4	110790	110,790
	22,7	113791	113,791
	22,8	107073	107,073
	23	107073	107,073
	23,2	104336	104,336
Média	22,8	108613	108,613
Desvio padrão	0,3	-	3694
Coeficiente de variação (%)	1,33	-	3,40

Tabela 13: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 5 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Tempo de repouso entre medições	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
5 min	20,7	101299	101,299
	20,7	101951	101,951
	20,9	101351	101,351
	21,1	100426	100,426
	21,4	102876	102,876
Média	21,0	101581	101,581
Desvio padrão	0,3	-	906
Coeficiente de variação (%)	1,42	-	0,89

Tabela 14: Resultados de 5 medições da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, com um tempo de espera de 10 minutos entre as medições, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Tempo de repouso entre medições	Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
10 min	22,9	106512	106,512
	22,9	106708	106,708
	23,1	101364	101,364
	23,3	101742	101,742
	23,3	101625	101,625
Média	23,1	103590	103,590
Desvio padrão	0,2	-	2761
Coeficiente de variação (%)	0,87	-	2,67

A análise dos CV individuais revelou que cinco minutos é o tempo de espera que introduz menor variabilidade (0,89%), seguido por dez minutos (2,67%), zero minutos (3,21%) e, por último, dois minutos (3,40%).

Este comportamento está associado às propriedades reológicas da amostra. O sistema apresenta um comportamento tixotrópico, ou seja, após ser submetido a uma velocidade de deformação durante a medição, a amostra necessita de um período de repouso para recuperar a sua estrutura interna.

Os intervalos de zero e dois minutos, revelam-se insuficientes para estabilizar a estrutura interna da amostra. Isto quer dizer que a recuperação estrutural ainda está em

curso, o que origina maior variabilidade. O intervalo de cinco minutos, por sua vez, permite que o sistema atinja um estado de equilíbrio mais estável, assegurando leituras mais consistentes. Já o intervalo de dez minutos volta a introduzir variabilidade, possivelmente devido ao surgimento de outros fatores externos, como por exemplo, a própria secagem da amostra, que influenciam o comportamento reológico.

Assim, recomenda-se a adoção de um intervalo de cinco minutos entre medições, assegurando maior fiabilidade, consistência e reprodutibilidade dos resultados analíticos.

3.4.3.2 Variações de temperatura

Na avaliação da robustez relativamente à temperatura, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Resultados da viscosidade e da respetiva temperatura, em °C, incluindo a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os valores de viscosidade em mPa.s, correspondem às leituras obtidas diretamente no viscosímetro, enquanto os valores em Pa.S representam a conversão para as unidades do SI.

Temperatura (°C)	Viscosidade (mPa.s)	Viscosidade (Pa.s)
20,7	101299	101,299
20,9	101351	101,351
21,1	100426	100,426
21,4	102876	102,876
22,3	103150	103,150
22,4	110790	110,790
22,7	113791	113,791
22,8	107073	107,073
22,9	106708	106,708
23	107073	107,073
23,1	101364	101,364
23,2	104336	104,336
23,3	101742	101,742
23,4	100687	100,687
23,5	98303	98,303
23,6	109407	109,407
23,7	98082	98,082
Média	104027	104,027
Desvio Padrão	-	4452
Coeficiente de Variação (%)	-	4,3

O coeficiente de variação obtido foi de 4,3%, ou seja, inferior ao limite de aceitação estabelecido (5%), sendo considerado aceitável. Este resultado indica que o método analítico é robusto face a variações de temperatura (20,7 °C - 23,7 °C).

Adicionalmente, observa-se que, com o aumento da temperatura, a viscosidade tende a diminuir. Este comportamento é esperado para sistemas reológicos deste tipo. Esta tendência confirma a coerência física dos dados e reforça a fiabilidade do método.

3.5 Relatório final

Após a conclusão de todas as etapas definidas na TAP, foi elaborado um relatório final contendo todos os resultados obtidos durante a execução das atividades. Como todos os parâmetros avaliados se encontravam dentro dos limites de aceitação estabelecidos, os resultados foram considerados satisfatórios e a TAP foi formalmente concluída.

Este relatório constitui uma evidência documental da conformidade do método analítico com os critérios de desempenho definidos, demonstrando que o método transferido mantém precisão, repetibilidade e robustez, confirmando a sua capacidade de produzir resultados precisos, consistentes e reprodutíveis. Adicionalmente, confirma que o laboratório da Paralab se encontra plenamente qualificado para a execução das análises da viscosidade do gel proveniente do laboratório externo, assegurando a fiabilidade e a consistência do método transferido.

Capítulo 4: Conclusão

O objetivo principal deste estágio consistiu na aplicação prática e na consolidação dos princípios regulamentares que orientam o desenvolvimento, a validação e a transferência de métodos analíticos no âmbito do controlo da qualidade farmacêutica. Esta experiência permitiu aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da minha formação académica e compreender, de forma aprofundada, os requisitos normativos que asseguram a conformidade dos processos laboratoriais com os padrões internacionais.

Ao longo do estágio, aprofundei o meu conhecimento sobre a EudraLex e sobre as exigências regulamentares que uma entidade deve cumprir para garantir a sua operacionalidade e conformidade. Esta aprendizagem revelou-se essencial para compreender a importância da harmonização normativa, da implementação de sistemas de qualidade robustos e da integração das boas práticas laboratoriais no quotidiano profissional.

A nível prático, tive a oportunidade de participar na transferência de um método analítico, o que me permitiu consolidar competências técnicas e compreender os desafios inerentes a este processo. Esta experiência foi particularmente enriquecedora para o aprofundamento dos meus conhecimentos em reologia, permitindo-me aplicar conceitos teóricos em contexto real e interpretar resultados com maior rigor científico.

Para além das competências técnicas, este estágio contribui significativamente para o desenvolvimento de capacidades transversais, como a gestão de tempo, a comunicação científica e o trabalho em equipa. Proporcionou ainda uma visão realista do funcionamento de um laboratório de controlo de qualidade certificado e inserido numa empresa, permitindo-me compreender a dinâmica e preparar-me de forma mais sólida para o mercado de trabalho.

Em termos globais, considero que os objetivos definidos foram plenamente atingidos. Esta experiência constitui uma base sólida para o meu futuro profissional, permitindo-me consolidar competências, adquirir novos conhecimentos e desenvolver uma visão crítica sobre o papel da regulamentação e da qualidade no contexto do fabrico de medicamentos.

Referências Bibliográficas

- (1) A empresa Paralab. Disponível em <https://paralab.pt/empresa/> [acedido 17/12/2025]
- (2) Os serviços da Paralab. Disponível em <https://paralab.pt/servicos/> [acedido 17/12/2025]
- (3) European Commission. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.
- (4) Boas Práticas de Fabrico. Disponível em <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp> [acedido 17/12/2025]
- (5) European Commission. Eudralex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines
- (6) Gouveia B, Rijo P, Gonçalo T, Reis C. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(2):87.7
- (7) Gouveia B, Rijo P, Gonçalo T, Reis C. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(2):87.
- (8) European Commission. Eudralex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 2.
- (9) European Commission. Eudralex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 3.
- (10) European Commission. Eudralex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 4.
- (11) European Commission. Eudralex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6.
- (12) European Commission. Eudralex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annexe 15.
- (13) Ghosh G, Bodroth R, Dutta B. Impact of process validation and equipment qualification in production of bio-therapeutics. Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics. 2022;5(1):163-75.
- (14) Kulwant G, Rawat S, Jaybhaye S, Muley Y, Phoke S. A Review On Qualification Of Laboratory Equipment. EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR). 2024
- (15) Ahirwar P, Khare B, Jain PK, Jain A, Khan R, Thakur B. Compressive Review on Role of ICH Guidelines in Registration of Pharmaceutical Products. Asian Journal of Dental and Health Sciences. 15 de setembro de 2022;2(3):1-8.

- (16) Gupta A, Goel R, Jain S, Saini V. A Review on Impact of ICH and its Harmonisation on Human Health Care and Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Research & Clinical Practice*. 4(2).
- (17) A história da ICH. Disponível em <https://www.ich.org/page/history> [acedido 17/12/2025]
- (18) A ICH. Disponível em <https://www.ich.org/> [acedido 05/07/2026]
- (19) Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences*. julho de 2011;122(1):1–6.
- (20) A missão da Farmacopeia Europeia. Disponível em <https://www.edqm.eu/en/background-and-mission> [acedido 01/04/2026]
- (21) Elaboração e revisão da Farmacopeia Europeia. Disponível em <https://www.edqm.eu/en/elaboration-revision> [acedido 01/04/2026]
- (22) A Farmacopeia Europeia. Disponível em <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-new-online-only-12th-edition> [acedido 01/04/2026]
- (23) Comissão da Farmacopeia Europeia. Disponível em <https://www.edqm.eu/en/the-european-pharmacopoeia-commission> [acedido 01/04/2026]
- (24) Sobre a USP. Disponível em <https://www.usp.org/about> [acedido 17/12/2025]
- (25) Heyward J, Padula W, Tierce JC, Alexander GC. The Value of U.S. Pharmacopeial Standards: A Review of the Literature. *J Pharm Sci*. outubro de 2018;107(10):2611–7.
- (26) As diretrizes de referência da USP. Disponível em <https://www.usp.org/reference-standards> [acedido 17/12/2025]
- (27) The European Medicines Agency. ICH Q14 Analytical procedure development - Scientific guideline
- (28) Doltade M, Saudagar R. The Analytical Method Development and Validation: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 15 de maio de 2019;9(3):563–70.
- (29) The European Medicines Agency. ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline
- (30) United States Pharmacopeial Convention. USP <1225> Validation of compendial procedures.
- (31) Bhagat R, Saudagar RB. A Review on Analytical method Development and Validation. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 20 de junho de 2019;9(3-s):1064–7.
- (32) Thapar S, Chawla A, Gupta G. A concise review on method development and validation parameters. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 30 de abril de 2022;19(1):066–77.

- (33) United States Pharmacopeial Convention. USP <1224> Transfer of Analytical Procedures
- (34) Limberger M, Ermer J, Lis K, Faust T, Astner I, Behrens D, et al. Transfer of Analytical Procedures: Position Paper.
- (35) Mezger T. The Rheology Handbook. Vincentz Network; 2020.
- (36) Rades T, Müllertz A, Perrie Y. Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences. 2016. 719–750 p.
- (37) Barnes HA., Hutton JF., Walters Kenneth. An introduction to rheology. Vol. 3. Elsevier; 2005.
- (38) van Canneyt K, Verdonck P. Mechanics of Biofluids in Living Body. Em: Comprehensive Biomedical Physics. Elsevier; 2014. p. 39–53.
- (39) de Souza Mendes PR, Thompson RL. Time-dependent yield stress materials. Curr Opin Colloid Interface Sci. outubro de 2019; 43:15–25.
- (40) Muhammed N. Review in causes of viscosity in fluids [Internet]. Vol. 6, January Edition |www.jbino.com | Innovative Association J.Bio.Innov. 2017. Disponível em: www.jbino.com
- (41) European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 2.2.8 Viscosity. Na European Pharmacopoeia. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2005. p. 184–186.
- (42) European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 2.2.9 Capillary viscometer method. In: European Pharmacopoeia. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2005.
- (43) European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 2.2.10 Viscosity: rotating viscometer method. In: European Pharmacopoeia. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2005.
- (44) Manual de utilização do First Pro Plus da marca LAMY RHEOLOGY INSTRUMENTS®,
- (45) Relacre. Guia 13: Validação de Métodos Internos de Ensaio em Análise Química

Anexo 1: *Spindles* disponíveis no sistema RV/LV

Tabela S1: Diferentes *spindles* disponíveis no sistema RV/LV, acompanhados das respectivas dimensões (diâmetro e comprimento, em milímetros) e imagens representativas dos mesmos; Adaptado (44)

Nome	Dimensão (mm)		
	Diâmetro	Comprimento	
<i>Spindle</i> LV-1	18,80	65,1	
<i>Spindle</i> LV-2	18,72	6,86	
<i>Spindle</i> LV-3	12,60	1,78	
<i>Spindle</i> LV-4	3,20	31	
Eixo R 1-6 sem disco	eixo roscado		
Disco RV-1	56,23	-	
Disco RV-2	46,93	-	
Disco RV-3	34,69	-	
Disco RV-4	27,30	-	
Disco RV-5	21,14	-	
Disco RV-6	14,62	-	
<i>Spindle</i> RV-7	3,20	-	

Anexo 2: Certificado de análise do óleo certificado pela Paragon Scientific Ltd



LEADING VISCOSITY TECHNOLOGY

The parent batch for this sample was manufactured, tested, packaged and stored on our behalf in accordance with the requirements of ISO 17025 and ISO 17034 by Paragon Scientific Ltd. The certificate of analysis issued by Paragon Scientific Ltd for this product is reproduced below.



The FGB Company, S.L.
Enric Morera, 14 planta 1ª
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona - SPAIN

www.fungilab.com



CERTIFICATE OF ANALYSIS

ISO 17034 VISCOSITY CERTIFIED REFERENCE MATERIAL

Product Code: **RT100000** Batch Number: **1251704** Certificate No.: **FGB5212**
Part Number: **V12Z50** Issue Date: **30-Sep-2025** Expiry Date: **29-Sep-2028**

Temperature		Viscosity		Density
(°C)	(°F)	mm²/s (cSt) Kinematic	mPa s (cP) Dynamic	(g/mL)
20.00	68.00	113308	110487	0.9751
25.00	77.00	102630	99613	0.9706

Paragon Scientific Ltd. certifies that the kinematic viscosity measurements have been made in accordance with ASTM D445 using Reference Viscometers certified in accordance with ASTM D446 and ASTM D2162. See also ASTM D445, D446, D2171, ISO 3104, ISO 3105, IP 71 Sections 1 and 2 and IP 222. The viscosity data reported is based on the primary standard of pure water at 20 °C (ITS-90) having a value of 1.0034 mm²/s (cSt) ± 0.17%, as adopted by NIST, ASTM, IP and ISO (ISO 3666). Density measurements have been made in accordance with ASTM D1480. Kinematic viscosity and density measurements were made by a single laboratory with ISO 17025 accreditation for the test relevant method. Temperature measurements were made using thermometers specified in ASTM D445 & ASTM D1480 which have a current calibration traceable to the National Physical Laboratory (NPL), National Institute Standards and Technology (NIST) and other recognised national standards laboratories. The measured temperature is based on the International Temperature Scale of 1990 (ITS 90).

Uncertainties:

Viscosity Range	Expanded Uncertainty	
	Kinematic Viscosity	Dynamic Viscosity
2 to 8	± 0.40 %	± 0.40 %
8 to 80	± 0.41 %	± 0.41 %
80 to 400	± 0.43 %	± 0.43 %
400 to 800	± 0.44 %	± 0.44 %
800 to 4000	± 0.45 %	± 0.45 %
4000 to 8000	± 0.46 %	± 0.46 %
8000 to 125000	± 0.47 %	± 0.47 %

Uncertainties stated on this certificate do not include the uncertainty for the value of the viscosity of water at 20 °C (ITS-90) having a value of 1.0034 mm²/s (cSt) ± 0.17 %.

Density Uncertainty: Expanded Uncertainty 0.012 %

The reported expanded uncertainties are based on a combined standard uncertainty multiplied by a coverage factor of k=2, which for a normal distribution corresponds to a coverage probability of approximately 95%. The evaluation has been carried out in accordance with UKAS requirements.

Notes: This CRM is intended for the calibration and/or validation of equipment used for the measurement of viscosity, specifically rotational viscometers. The shelf life of this product is guaranteed until the expiry date, provided the bottle is unopened and stored upright at 5 °C to 30 °C. The guarantee is void if the bottle seal is broken. Filtration of product before use is not necessary. This product has been produced according to in-house procedures and its homogeneity is guaranteed to be fit for purpose when used with a sample size appropriate for the intended measurement method.

Units: Kinematic Viscosity: 1 cSt = 10⁻² St = 10⁻⁶ m²/s = 1 mm²/s
Dynamic Viscosity: 1 mPa s = 10⁻³ Pa s = 1 cP = 10⁻² P
Dynamic Viscosity = Kinematic Viscosity x Density (at the same temperature)

Approved Signatory, Mr. P. Whitehurst, Technical Director

This certificate is issued in accordance with the laboratory accreditation requirements of the United Kingdom Accreditation Service (UKAS). It provides traceability of measurement to the SI system of units and/or to units of measurement realised at the National Physical Laboratory (NPL) or other recognised national metrology institutes. This certificate may not be reproduced other than in full, except with the prior written approval of the issuing laboratory. UKAS is one of the signatories to the Multilateral Agreement of European co-operation for Accreditation (EA) for the mutual recognition of calibration certificates issued by accredited laboratories.



UKAS ACCREDITED REFERENCE MATERIAL PRODUCER NO. 4589 ACCREDITED TO ISO 17034
Paragon Scientific Limited, 6 Prenton Way, North Cheshire Trading Estate, Prenton, Wirral, CH43 3DU, UK
Telephone: +44 (0) 151 649 9955 e-mail: paragon.sales@lgcgroup.com Web Site: www.lgcstandards.com/Paragon_Scientific

Page 1 of 1

Anexo 3: Exemplo de um Relatório



Analytical Verification

Determination of viscosity

(, gel)

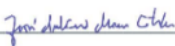
Customer: 

Contact Person: 

Date: 21/11/2025

Doc Nr.: 8897


(Hugo Gonçalves – Applications Specialist)


(Ver. José A. M. Catita – Technical Manager)


(José P. Sousa e Silva – Qualified Person)

www.paralab.pt • www.paralab.es • analises@paralab.pt

Rua Dr. Joaquim Manuel Costa, 946
Armazém B e C • 4420-437 Valbom, Gondomar

PORTO • LISBOA • SANTANDER • MADRID • BARCELONA

Contents

Summary	3
Analytical target profile for partial revalidation	4
Method Verification (Partial Revalidation).....	5
Instrument.....	5
Experimental parameters of the method.....	5
Method revalidation.....	5
Samples.....	5
Precision.....	6
Repeatability.....	6
Intermediate precision.....	7
Robustness.....	8
Influence of temperature	8
Conclusions	9
Procedure.....	10
Post Approval of the report.....	11
Annex 1 – Client's Method	
Annex 2 – Repeatability	
Annex 3 – Intermediate Precision	
Annex 4 – Robustness	

Summary

This report provides a detailed description of analytical verification for viscosity measurement of [REDACTED] gel, using the rotating viscometer method (Annex 1). The analytical verification included a partial revalidation (ICH Q2(R2) – Guideline on Validation of Analytical Procedures, USP <1225> - Validation of compendial procedures, and USP <1226> - Verification of compendial procedures). The method follows EP 2.2.10 (VISCOSITY - ROTATING VISCOMETER METHOD).



Analytical target profile for partial revalidation

Intended Purpose		
Determine the viscosity of [REDACTED] gel		
Link to CQA (Critical Quality Attributes)		
Viscosity is a finished product specification (between [REDACTED] cPs) See annex 1.		
Characteristics of the Reportable Results		
Characteristic	Suggested Acceptance Criteria	Rationale
Accuracy	NA	NA
Precision (Repeatability and intermediate precision)	Expected repeatability with %RSD below 2 %. Expected intermediate precision with %RSD equal or below 5 %.	The standard deviation, relative standard deviation (coefficient of variation) and confidence interval should be reported for each level of precision investigated.
Specificity/Selectivity	NA	NA
Concentration Range	NA	NA
Working Range	NA	NA
Robustness	Assessed together with the method partial revalidation.	Considering the product rheological properties, some method parameters were deliberately changed. Room temperature between 20 and 24 °C.

Method Verification (Partial Revalidation)

Instrument

Viscometer First Pro Plus; LAMY RHEOLOGY ®; Serial Number: 21.05.FPP020.

Last qualification test: 15/04/2025

Experimental parameters of the method

The parameters that deliver the expected analytical target profile are presented below.

PARAMETER	Value / Description / OBS
Equipment	Rotating viscometer
Spindle	RV6
Speed	4 rpm
Measurement Time	1 minute
Temperature	Room Temperature

Method revalidation

The partial revalidation process will assess key performance characteristics: precision (repeatability and intermediate precision) and robustness.

Samples

	Samples
BATCH:	
SAMPLING:	Customer
APPEARANCE:	Gel

Sample Reception Date: 28/10/2025

Sample Storage: Room temperature

Precision

Repeatability

The repeatability was determined after five consecutive measurements (5 minutes of rest between measurements) of the sample [REDACTED] performed by the same analyst. Repeatability is expressed as the relative standard deviation (coefficient of variation).

File Name	Measurement	Temperature (°C)	Viscosity (cPs)
Rep1 – P2 – D3	# 1	20.7	101299
Rep2 – P2 – D3	# 2	20.7	101951
Rep3 – P2 – D3	# 3	20.9	101351
Rep4 – P2 – D3	# 4	21.1	100426
Rep5 – P2 – D3	# 5	21.4	102876
Average			101581
Std			906
RSD%			0.9

*Equipment measurement reports in annex 2.

Observation: The RSD% value obtained for repeatability is less than 2 %, in agreement with the ATP.

Intermediate precision

The intermediate precision of method was calculated after analysing the sample [REDACTED] in three different days, by three different analysts.

File Name	Analyst	Day	Temperature (°C)	Viscosity (cPs)
PI-HG-P2	# 1	# 1	22.3	103150
PI-RT-P2	# 2	# 2	23.6	106486
PI-BM-P2	# 3	# 3	23.7	98082
Average				102573
Std				4232
RSD%				4.1

*Equipment measurement reports in annex 3.

Observation: The RSD% value obtained for intermediate precision is less than 5 %, in agreement with the ATP.

Robustness

Influence of temperature on the measurement was studied between 20 and 24 °C.

Influence of temperature

File name	Temperature (°C)	Viscosity (cPs)
Rep1 - P2 - D3	20.7	101299
Rep3 - P2 -D3	20.9	101351
Rep4 - P2- D3	21.1	100426
Rep5- P2- D3	21.4	102876
PI-HG-P2	22.3	103150
Rep 1 - P2	22.4	110790
Rep 3- P2	22.7	113791
Rep 4- P2	22.8	107073
R2-P2	22.9	106708
Rep 5 -P2	23.0	107073
R3-P2	23.1	101364
Rep 6-P2	23.2	104336
R4-P2	23.3	101742
R3 -P3	23.4	100687
R5 -P3	23.5	98303
PI-RT-P2	23.6	109407
PI-BM-P2	23.7	98082
Average		104027
Std		4452
RSD%		4.3

Equipment measurement reports in annex 4.

Observation: The RSD% value obtained for robustness is less than 5 %.

Conclusions

Results		
Determine the viscosity of [REDACTED] gel		
Link to CQA (Critical Quality Attributes)		
Viscosity is a finished product specification (between [REDACTED] cPs) See annex 1.		
Characteristics of the Reported Results		
Characteristic	Forecasted	Achieved
Accuracy	NA	NA
Precision (Repeatability and intermediate precision)	Expected repeatability with %RSD equal or below 2 %. Expected Intermediate precision with %RSD equal or below 5 %.	Repeatability: %RSD = 0.9 % Int. Precision: %RSD = 4.1 %
Specificity/Selectivity	NA	NA
Concentration Range	NA	NA
Working Range	NA	NA
Robustness	Accessed together with the method partial revalidation.	The method is robust within the temperature range evaluated.

Procedure

- Place the sample in a 60 mL flask, (minimum height: 6 cm, minimum diameter: 3 cm), carefully to minimize the formation of air bubbles.
- Zero the instrument (See the Operating Procedure (POE) for the equipment).
- Attach the spindle RV6 in the instrument (See the Operating Procedure (POE) for the equipment).
- Immerse the spindle into the sample up to the indicated mark (See the Operating Procedure (POE) for the equipment).
- Visually inspect to ensure that no air is trapped between the spindle and the sample.
 - o If air bubbles are observed, repeat the immersion process until they are eliminated.
- Confirm that the selected method follows the parameters below:

PARAMETER	Value / Description / OBS
Equipment	Rotating viscometer
Spindle:	RV6
Speed:	4 rpm
Measurement Time:	1 minute
Temperature:	Room Temperature

- Perform three measurements, allowing a 5-minute rest period between each, and report the integer average.

Post Approval of the report

1) Report prepared by

Name: Hugo Gonçalves

Designation: Head of Contract Analysis

Date/signature: 24/11/2025



2) Report Reviewed by

Name: José Catita

Designation: Technical Manager

Date/signature: 21 de nov de 2025



3) Report Approved by

Name: José Paulo Silva

Designation: Technical Manager

Date/signature: 21 de nov de 2025



4) Report Reviewed by client

Name: [REDACTED]

Designation: [REDACTED]

Date/signature: 21 de nov de 2025 [REDACTED]

5) Report Approved by client

Name: [REDACTED]

Designation: [REDACTED]

Date/signature: 21 de nov de 2025 [REDACTED]

Anexo 4: Exemplo de um CoA



Certificate of Analysis (CoA)

Determination of viscosity

([REDACTED], gel)

Customer: [REDACTED]

Address: [REDACTED]
[REDACTED]

Contact: [REDACTED]

Contact Person: [REDACTED]

Issue Date: 28/11/2025

Doc N°: 8958_a

Regina Torre
(Regina Torre – Analyst)

José A. M. Catita
(Ver. José A. M. Catita – Technical Manager)

José Paulo Sousa e Silva
(José P. Sousa e Silva – Qualified Person)

www.paralab.pt - www.paralab.es - analises@paralab.pt

Rua Dr. Joaquim Manuel Costa, 946
Armazém B e C • 4420-437 Valbom, Gondomar

PORTO • LISBOA • SANTANDER • MADRID • BARCELONA

Version 1.0



Certificate of GMP Compliance
F075/S1/MH/001/2025

I15/8958_a

Sample

MATERIAL.:	██████ gel
BATCH/ID:	██████
SAMPLING PROCEDURE	Customer
APPEARANCE:	Transparent gel
SAMPLE RECEPTION DATE:	28/10/2025
SAMPLE STORAGE:	Room temperature

Method

Viscosity - rotating viscometer method (██████).

Note 1: Analytical Verification of ██████ at Paralab (Report Nr. 8897- Analytical Verification: Determination of viscosity (██████, gel)).

Instrument:

Lamy First Pro Plus; Lamy Rehology®; Serial Number: 2105FPP020

Accessory: RV6

Last Qualification test: 15/04/2025

Results

Sample	Viscosity (cPs)
██████	██████

Temperature measurement: 18 °C

Analysis Date: 27/11/2025

Specifications:

Viscosity: ██████ cPs

Compliance: Product complies with the established specifications.

Comments: NA

Checklist – Verification of Report Nr. 8958_a

Procedures:

Conformity of the template used with the technique(s) used;

Customer data verification;

Verification of the date in the report issued;

Document number verification;

Document Footer Check;

Verification of sample number and identification;

Verification of the date of receipt of samples and their storage conditions;

Verification of the equipment used and its serial number;

Agreement of the results reported in the report with those obtained by the software of the equipment used;

Verification of calculations performed: Conformity of the equation/calculation applied, conformity of the result (if applicable);

Verification of annexes (numbering and concordance):

The title page is not paginated and the annexes do not have a footer;

Verification of the signature of the author of the report;

Signature of the person responsible for the verification of the report.

All items were verified

Date: 28/11/2025

Signature:

