# INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 9, DE 8 DE outubro DE 2014.

**(Publicada no DOU nº 195, de 9 de outubro de 2014)**

Aprova o Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos.

**A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária,** no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VI nos §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 2 de junho de 2014, e suas atualizações, nos incisos III do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 2 de outubro de 2014, e

considerando as disposições contidas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 56, de 8 de outubro de 2014, que dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas em Biodisponibilidade/ Bioequivalência de medicamentos, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, constante do ANEXO desta Instrução Normativa, nos termos do art. 4º da Resolução – RDC nº 56, de 2014, que dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

**DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO**

Diretor-Presidente

**ANEXO**

**ROTEIRO DE INSPEÇÃO em Centros de biodisponibilidade/Bioequivalência**

**1. ETAPA CLÍNICA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.1. INSTALAÇÕES - CONDIÇÕES GERAIS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.1.1 | INF | Qual é a área física da ala de internação? |
| 1.1.2 | INF | Existem fontes de poluição ou contaminação ambiental próximo à unidade clínica? |
| 1.1.3 | N | Os arredores dos edifícios estão limpos? |
| 1.1.4 | R | Quanto ao aspecto externo do (s) edifício (s) apresenta (m) boa conservação (isento de rachaduras, infiltrações, etc.)? |
| 1.1.5 | N | Os pisos, paredes e tetos são apropriados às atividades desenvolvidas na área? |
| 1.1.6 | N | As instalações são construídas de forma a permitir a proteção contra a entrada de insetos e outros animais? |
| 1.1.7 | R | A iluminação é apropriada? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.2. INSTALAÇÕES AUXILIARES** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.2.1 | R | Existem vestiários em quantidade suficiente para os funcionários (relacionar com a área e a quantidade de funcionários) ? |
| 1.2.2 | N | Estão em condições higiênicas apropriadas? |
| 1.2.3 | R | Existem sanitários em quantidade suficientes para os funcionários (relacionar com a área e a quantidade de funcionários)? |
| 1.2.4 | N | Estão em condições higiênicas apropriadas? |
| 1.2.5 | R | O acesso aos sanitários dos funcionários é independente das áreas de internação? |
| 1.2.6 | N | Existe gerador de energia elétrica para os casos de emergência? |
| **1.3. ALA DE INTERNAÇÃO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.3.1 | **I** | A área é exclusiva aos voluntários durante os períodos de internação? |
| 1.3.2 | N | A iluminação da ala de internação é apropriada? |
| 1.3.3 | N | A ventilação da ala de internação é apropriada? |
| 1.3.4 | INF | Como é a distribuição dos leitos, em enfermaria com vários leitos ou em apartamentos? |
| 1.3.5 | INF | Quais os móveis e equipamentos das áreas dos leitos? |
| 1.3.6 | N | Existe sanitário em número suficiente? |
| 1.3.7 | N | Os sanitários estão em condições higiênicas e são providos de água quente e/ou fria, sabonetes, e toalhas ou secadores? |
| 1.3.8 | N | Há posto de enfermagem? |
| 1.3.9 | INF | Qual a área da enfermaria? |
| 1.3.10 | R | Existe área de descanso para a equipe de enfermagem? |
| 1.3.11 | **I** | Dispõem de médico de plantão no local de estudo durante todo o período de internação? |
| 1.3.12 | R | Existe área de descanso para o médico? |
| 1.3.13 | N | Há consultório para avaliação dos voluntários? |
| 1.3.14 | **I** | A unidade clínica dispõe de UTI? |
| 1.3.15 | INF | O sistema de UTI é do tipo móvel ou faz parte da unidade clínica? |
| 1.3.16 | **I** | No caso de UTI móvel, a mesma ficará disponível no local de internação no período de maior risco de ocorrência de eventos adversos graves? |
| 1.3.17 | **I** | No caso de UTI móvel, há unidade fixa pré-estabelecida para a transferência do voluntário? |
| 1.3.18 | INF | Qual a distância entre a ala de internação e a UTI? |
| 1.3.19 | INF | Existe refeitório? |
| 1.3.20 | N | Existe área para lazer dos voluntários? |
| 1.3.21 | INF | Quais os móveis e equipamentos disponíveis na área de lazer? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.4. EQUIPAMENTOS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.4.1 | R | A distribuição dos equipamentos/instrumentos é ordenada de maneira racional? |
| 1.4.2 | R | Existe nobreak nos equipamentos para emergência? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.5. CONSULTÓRIO/ENFERMAGEM** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.5.1 | **I** | Existe esfigmomanômetro? Condições? |
| 1.5.2 | N | São periodicamente calibrados? Que tipo de calibração? |
| 1.5.3 | **I** | Existe estetoscópio? Condições? |
| 1.5.3 | **I** | Existem termômetros? Condições? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.6. CARRINHO DE EMERGÊNCIA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.6.1 | **I** | Possui máscara de oxigênio? |
| 1.6.2 | **I** | Possui Ambu? |
| 1.6.3 | **I** | Possui Laringoscópio? |
| 1.6.4 | **I** | Possui cânula de entubação com *cuff* em boas condições? |
| 1.6.5 | **I** | Possui seringas descartáveis? |
| 1.6.6 | **I** | Há medicamentos de emergência? Quais? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.7. SALA DE PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.7.1 | INF | As amostras são preparadas na unidade clínica ou enviadas a uma outra unidade? |
| 1.7.2 | R | Existe sala reservada para a preparação de amostras? |
| 1.7.3 | N | Existe centrífuga? È refrigerada? É calibrada? |
| 1.7.4 | N | Existe procedimento de limpeza e descontaminação da centrífuga? |
| 1.7.5 | R | Existe freezer? |
| 1.7.6 | N | Existe registro de temperatura dos freezers? Os termômetros utilizados são calibrados por laboratório credenciado à RBC? |
| 1.7.7 | R | Existe geladeira? |
| 1.7.8 | N | Existe registro de temperatura das geladeiras? |
| **1.8. DOCUMENTAÇÃO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.8.1 | N | Existe ficha clínica própria do estudo contemplando suas particularidades? |
| 1.8.2 | N | As fichas clínicas dos voluntários contêm todos os dados necessários (nome, idade, sexo, endereço, etc.)? |
| 1.8.3 | **I** | Os dados pessoais dos voluntários são manuseados dentro do sigilo médico? |
| 1.8.4 | INF | O sistema de entrada de dados é informatizado ou é manual em livro de protocolo? |
| 1.8.5 | N | Existe registro para controle dos medicamentos dispensados? |
| 1.8.6 | **I** | Os registros médicos dos voluntários são/serão mantidos por um período mínimo de cinco anos? |
| 1.8.7 | R | Existe banco de dados de voluntários? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.9. BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS** | | |
| 1.9.1 | **I** | O protocolo de estudo e as emendas são submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa? |
| 1.9.2 | **I** | Todos os Protocolos são aprovados pelo CEP antes de serem iniciados? |
| 1.9.3 | **I** | Os estudos são conduzidos em conformidade com o protocolo previamente aprovado pelo CEP? |
| 1.9.4 | INF | A instituição possui um CEP? |
| 1.9.5 | INF | O pesquisador ou algum membro de sua equipe faz parte do CEP? Em caso positivo, ele se abstém do julgamento das próprias pesquisas? |
| 1.9.6 | **I** | O Comitê de Ética em Pesquisa é registrado no CONEP? |
| 1.9.7 | **I** | O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é datado e assinado antes de qualquer procedimento clínico? |
| 1.9.8 | INF | Quem é o responsável pelo processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido? |
| 1.9.9 | N | Os estudos são conduzidos de acordo com as normas nacionais e internacionais (ICH/GCP)? |
| 1.9.10 | N | Todas as informações geradas no decorrer do estudo clínico são registradas e armazenadas a fim de garantir apurado relato? |
| 1.9.11 | N | Existe campo específico para registro dos eventos adversos nas fichas clínicas? |
| 1.9.12 | N | Os eventos adversos sérios estão sendo notificados ao CEP e a ANVISA? |
| 1.9.13 | **I** | A confidencialidade dos registros dos voluntários é devidamente mantida? |
| 1.9.14 | N | Os medicamentos dos estudos são estocados em local apropriado com controle de temperatura e umidade? |
| 1.9.15 | N | Os medicamentos dos estudos são dispensados de acordo com as normas do estudo? |
| 1.9.16 | N | Existe seguro para os voluntários? |
| 1.9.17 | N | Existe ressarcimento para os voluntários que participam dos estudos? |
| 1.9.18 | R | Existe procedimento de monitoria do estudo por parte do patrocinador? |
| 1.9.19 | N | Existe procedimento de encaminhamento médico dos voluntários nos quais se detectou alguma doença nos exames pré-estudo? |
| 1.9.20 | N | Existe compromisso de tratamento médico continuado em caso de seqüelas causadas por efeitos adversos das drogas? |
| **1.10. CORPO TÉCNICO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.10.1 | N | O investigador principal possui experiência na condução de estudos clínicos? |
| 1.10.2 | N | A equipe conta com o apoio de um corpo médico? |
| 1.10.3 | N | A equipe conta com apoio de uma equipe de enfermagem? |
| 1.10.4 | N | Existe um programa de capacitação e treinamento dos funcionários? |
| 1.10.5 | N | Existem registros referentes à capacitação e treinamento dos funcionários? |
| 1.10.6 | N | A equipe é uniformizada? |
| 1.10.7 | N | Os uniformes encontram-se limpos e em bom estado? |
| 1.10.8 | N | O número de encarregados pela coleta é suficiente para a quantidade de voluntários internados em cada período? |
| 1.10.9 | R | No caso de internação de voluntários realizada em unidade não hospitalar, o médico que acompanha o estudo tem Certificação em atendimento de emergência? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.11. PROCEDIMENTOS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.11.1 | INF | Quais são os exames realizados pelos voluntários? |
| 1.11.2 | INF | Qual o prazo de validade dos exames realizados pelos voluntários? |
| 1.11.3 | N | Na inclusão do voluntário no estudo, é respeitado o prazo de validade dos exames de no máximo três meses? |
| 1.11.4 | INF | Como é o procedimento de internação dos voluntários? |
| 1.11.5 | INF | Quem recebe os voluntários no local de internação? |
| 1.11.6 | R | No ato da internação é realizado inventário dos pertences dos voluntários com fins de certificar-se de que não estão trazendo alimentos, medicamentos e outros? |
| 1.11.7 | R | Os voluntários recebem um kit contendo uniforme e utensílios de higiene pessoal para uso durante a internação? |
| 1.11.8 | R | Existe uma pré-consulta imediatamente antes da internação dos voluntários? |
| 1.11.9 | N | Os voluntários são internados na véspera da ingestão do medicamento? |
| 1.11.10 | INF | Quem é o encarregado de receber, guardar e armazenar os medicamentos dos estudos? |
| 1.11.11 | N | O procedimento de preparo e limpeza dos leitos para a internação é adequado? |
| 1.11.12 | INF | Quem acompanha a ingestão/administração dos medicamentos pelos voluntários? |
| 1.11.13 | **I** | A primeira coleta de sangue é realizada antes da ingestão do medicamento? |
| 1.11.14 | **I** | Os tempos de coleta são respeitados de acordo com o estabelecido no protocolo? |
| 1.11.15 | INF | Qual o tipo de material utilizado na coleta (tubos, seringa, escalpes, etc.)? |
| 1.11.16 | N | Existe controle de temperatura e pressão arterial dos voluntários no período de internação? |
| 1.11.17 | **I** | O cardápio é elaborado por um nutricionista de acordo com as especificações de cada estudo? |
| 1.11.18 | INF | Qual o procedimento estabelecido para as refeições dos voluntários? |
| 1.11.19 | **I** | São realizados exames clínicos e laboratoriais pós-estudos nos voluntários? |
| 1.11.20 | N | As intercorrências, durante o período de internação dos voluntários, são registradas? |
| 1.11.21 | INF | No caso de eventos adversos, quais os procedimentos adotados? |
| 1.11.22 | INF | Qual o procedimento de alta do voluntário? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.12. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.12.1 | N | Possui POP para o recrutamento e seleção dos voluntários? |
| 1.12.2 | N | Possui POP para a coleta das amostras durante a internação? |
| 1.12.3 | N | Possui POP para identificação e preparação das amostras? |
| 1.12.4 | N | Possui POP para armazenamento e transporte das amostras? |
| 1.12.5 | N | Possui POP para a internação dos voluntários? |
| 1.12.6 | N | Possui POP para atendimento de emergência dos voluntários? |
| 1.12.7 | N | Existe POP para limpeza e preparação das áreas para a internação dos voluntários? |
| 1.12.8 | N | Possui POP para descarte de materiais biológicos e não biológicos? |
| 1.12.9 | N | Possui POP para recebimento e controle dos medicamentos em estudo? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.13. DELINEAMENTO DO ESTUDO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.13.1 | N | O Responsável pela Etapa possui qualificação na área de Estatística: |
| 1.13.2 | INF | O Centro possui assessoria de um estatístico? |
| 1.13.3 | N | O responsável participa do planejamento do estudo? (Decisões sobre o desenho do experimento, tamanho da amostra, etc.). |
| 1.13.4 | N | Existem critérios para a definição do desenho do experimento? Quais? |
| 1.13.5 | **I** | O método de alocação dos voluntários para a seqüência de ingestão dos medicamentos é aleatorizado? Qual o procedimento adotado? |
| 1.13.6 | INF | Softwares utilizados: |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.14. TRATAMENTO DOS DADOS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.14.1 | N | Existe POP relativo à execução da Etapa Estatística e/ ou obtenção dos parâmetros farmacocinéticos? |
| 1.14.2 | N | Existe procedimento para a crítica dos dados obtidos nos tempos de coleta? |
| 1.14.3 | INF | Como é feita a transcrição dos dados dos cromatogramas para as planilhas de trabalho? |
| 1.14.4 | INF | Qual é o procedimento adotado no caso de amostras faltantes e/ou problemas nos cromatogramas? |
| 1.14.5 | N | As ocorrências provenientes das etapas anteriores são documentadas? |
| 1.14.6 | N | O responsável recebe informações a respeito das ocorrências provenientes das etapas anteriores? |
| 1.14.7 | INF | Como é realizada a obtenção dos parâmetros farmacocinéticos? |
| 1.14.8 | INF | Quantas transcrições de dados são feitas desde o término da corrida analítica dos voluntários? |
| 1.14.9 | N | Existe registro datado e assinado para a checagem dos dados transcritos? |
| 1.14.10 | INF | As transcrições de dados são feitas manualmente ou por meio de interface digital? |
| 1.14.11 | INF | Quais os meios para o arquivamento das informações geradas no processo? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.15. ANÁLISE ESTATÍSTICA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 1.15.1 | R | É realizada análise preliminar (exploratória) dos dados antes de se proceder a modelagem estatística? |
| 1.15.2 | INF | Quais os pontos abordados na análise preliminar? Possui apresentação gráfica? |
| 1.15.3 | N | Quais os critérios adotados para a detecção de valores atípicos ou discrepantes? |
| 1.15.4 | INF | Quais as providências adotadas ao se detectar observações atípicas? |
| 1.15.5 | N | Os dados são transformados para a modelagem (ANOVA)? |
| 1.15.6 | **I** | Na Análise de Variância consideram-se os efeitos de seqüência (grupo), de voluntários dentro da seqüência, de período e de tratamento? |
| 1.15.7 | **I** | A ANOVA é feita baseada o desenho experimental adotado no estudo avaliado? |
| 1.15.8 | INF | Realiza-se a análise dos resíduos após a modelagem? |
| 1.15.9 | R | Utiliza-se alguma metodologia para constatar a presença de efeito de interação entre período e tratamento (efeito residual)? |
| 1.15.10 | INF | Quais são os métodos utilizados para a determinação do Intervalo de confiança? |
| 1.15.11 | N | Os softwares utilizados na análise estatística são apropriados? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2. ETAPA BIOANALÍTICA** | | |
| **2.1. INSTALAÇÕES - CONDIÇÕES GERAIS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.1.1 | INF | Qual é a área física do laboratório? |
| 2.1.2 | INF | Existem fontes de poluição ou contaminação ambiental próximo da empresa? |
| 2.1.3 | N | Os arredores dos edifícios estão limpos? |
| 2.1.4 | N | Quanto ao aspecto externo, o (s) edifício (s) apresenta (m) boa conservação (isento de rachaduras, infiltrações, etc.)? |
| 2.1.5 | N | As instalações são construídas de forma a permitir a proteção contra a entrada de insetos e outros animais? |
| 2.1.6 | N | Pisos, paredes e tetos são apropriados às atividades desenvolvidas na área? |
| 2.1.7 | INF | A área é exclusiva para análise de material biológico? |
| 2.1.8 | N | O acesso é restrito aos funcionários? |
| 2.1.9 | N | A iluminação é apropriada? |
| 2.1.10 | N | A climatização é adequada? Fazem controle e registro de temperatura e umidade com termômetro certificado pelo INMETRO ou laboratório credenciado (RBC)? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.2. INSTALAÇÕES AUXILIARES** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.2.1 | R | Existem vestiários em quantidade suficiente (relacionar com a área e a quantidade de funcionários)? |
| 2.2.2 | N | Estão em condições higiênicas apropriadas? |
| 2.2.3 | R | Existem sanitários em quantidade suficientes (relacionar com a área e a quantidade de funcionários)? |
| 2.2.4 | N | Estão em condições higiênicas apropriadas? |
| 2.2.5 | R | O acesso aos sanitários é independente das áreas técnicas do laboratório? |
| 2.2.6 | INF | Existe gerador de energia elétrica para os casos de emergência? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.3. ORGANIZAÇÃO DO AMBIENTE LABORATORIAL** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.3.1 | R | O espaço físico está distribuído adequadamente para realização das atividades do laboratório? |
| 2.3.2 | R | O posicionamento das bancadas, com relação aos armários e equipamentos, é operacional? |
| 2.3.3 | R | O posicionamento dos freezers e refrigeradores é operacional? |
| 2.3.4 | R | A área de circulação dos técnicos é boa? |
| 2.3.5 | R | Existe local adequado para colocar vidraria de uso imediato? |
| 2.3.6 | R | O acesso à corrente elétrica é facilitado? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.4. ORGANIZAÇÃO DA BANCADA DE TRABALHO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.4.1 | N | As bancadas são adequadas (com relação ao material de construção)? |
| 2.4.2 | N | Estavam limpas por ocasião da visita? |
| 2.4.3 | N | Os POPs são acessíveis aos técnicos? |
| 2.4.4 | R | Existe suporte para pipetas automáticas? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.5. BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.5.1 | N | Existe Sistema da Qualidade, com pessoal designado que assegure que as responsabilidades estão sendo desempenhadas de acordo com os princípios das normas técnicas existentes (BPL, ISO e OECD)? |
| 2.5.2 | N | O Programa da Qualidade é divulgado a todos os funcionários? |
| 2.5.3 | N | O laboratório possui um gerente da qualidade? |
| 2.5.4 | INF | O gerente da qualidade possui outras atribuições na rotina do laboratório? |
| 2.5.5 | N | A gerência da qualidade costuma fazer auditoria interna? |
| 2.5.6 | N | A periodicidade da auditoria interna é no mínimo anual? |
| 2.5.7 | N | Existem registros das auditorias internas? |
| 2.5.8 | **I** | O responsável pela Etapa Analítica possui qualificação e experiência com relação às atividades a que se propõe? |
| 2.5.9 | R | Existe programa de capacitação dos funcionários do laboratório? |
| 2.5.10 | N | Existem registros dos treinamentos e capacitação de cada funcionário? |
| 2.5.11 | N | A equipe é treinada e orientada de modo a garantir a correta e completa execução dos processos e procedimentos definidos? |
| 2.5.12 | N | Os novos procedimentos laboratoriais somente são implementados após completa avaliação e aprovação pela Garantia da Qualidade? |
| 2.5.13 | N | O laboratório possui organograma? |
| 2.5.14 | **I** | Possui Procedimentos Operacionais Padrão? |
| 2.5.15 | N | Os POPs são apropriados e utilizados pelos diversos setores? |
| 2.5.16 | N | O Laboratório possui registros nos diversos setores? |
| 2.5.17 | N | Existe Manual da Qualidade? |
| 2.5.18 | R | O Manual da Qualidade é de fácil acesso ao corpo técnico do laboratório? |
| 2.5.19 | N | O Manual da Qualidade contempla as atribuições individuais do corpo técnico e gerencial? |
| 2.5.20 | INF | Possui certificação de alguma entidade competente? Quais entidades? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.6. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.6.1 | N | Possui POP para transporte e recebimento de amostras? |
| 2.6.2 | N | Possui POP para armazenamento de amostras? |
| 2.6.3 | N | Possui POP para identificação de amostras? |
| 2.6.4 | N | Possui POP para lavagem de vidrarias? |
| 2.6.5 | N | Possui POP para uso, manutenção e validação dos sistemas cromatográficos? |
| 2.6.6 | N | Possui POP para a validação do método analítico? |
| 2.6.7 | N | Possui POP para estudos de estabilidade dos fármacos em líquidos biológicos? |
| 2.6.8 | N | Possui POP para uso e manutenção do Peagâmetro? |
| 2.6.9 | N | Possui POP para uso e manutenção de sistemas de refrigeração? |
| 2.6.10 | N | Possui POP para uso e manutenção de balanças? |
| 2.6.11 | N | Possui POP para uso e manutenção do sistema de água? |
| 2.6.12 | N | Possui POP para a seqüência das corridas analíticas? |
| 2.6.13 | N | Possui POP para uso e manutenção das pipetas? |
| 2.6.14 | N | Possui POP para desinfecção descarte de material biológico e não biológico? |
| 2.6.15 | N | Possui POP para avaliação da qualidade dos cromatogramas? |
| 2.6.16 | N | Possui POP estabelecendo os critérios para reanálise de amostras? |
| 2.6.17 | N | Possui POP para a preparação das soluções e padrões de uso? |
| 2.6.18 | N | Possui POP para a análise farmacocinética dos dados obtidos? |
| 2.6.19 | N | Possui POP para armazenamento da documentação dos estudos? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.7. EQUIPAMENTOS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.7.1 | INF | Quais os equipamentos utilizados para a análise das amostras? |
| 2.7.2 | R | Existe procedimento de desinfecção de equipamentos? |
| 2.7.3 | R | O manual de operação de cada equipamento está disponível no laboratório? |
| 2.7.4 | R | A distribuição dos equipamentos/instrumentos é ordenada de maneira racional? |
| 2.7.5 | R | Existe estabilizador de corrente elétrica? |
| 2.7.6 | N | Existe nobreak nos equipamentos do laboratório? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.8. SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.8.1 | **I** | Os equipamentos de cromatografia são Certificados/Qualificados periodicamente? |
| 2.8.2 | INF | Qual a periodicidade? |
| 2.8.3 | INF | Qual a data da última Certificação/Qualificação realizada nos equipamentos de cromatografia? |
| 2.8.4 | N | A certificação/qualificação foi realizada por uma empresa qualificada? |
| 2.8.5 | N | Possuem programa de manutenção preventiva e corretiva desses equipamentos? |
| 2.8.6 | N | Existe registro para a manutenção preventiva e corretiva? |
| 2.8.7 | N | Os equipamentos cromatográficos estão instalados adequadamente? |
| 2.8.8 | N | Possuem procedimento para uso, manutenção e armazenamento de colunas cromatográficas? |
| 2.8.9 | INF | As colunas são utilizadas para mais de um estudo? |
| 2.8.10 | **I** | Respeita-se a faixa de temperatura ideal para o funcionamento dos equipamentos? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.9. SISTEMAS DE REFRIGERAÇÃO/CLIMATIZAÇÃO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.9.1 | INF | Qual a especificação da temperatura dos freezers? |
| 2.9.2 | N | Existe registro da temperatura dos freezers? |
| 2.9.3 | INF | Os freezers possuem identificação? |
| 2.9.4 | N | Respeita-se a capacidade de armazenamento dos freezers? |
| 2.9.5 | N | Existe registro da temperatura das geladeiras? |
| 2.9.6 | **I** | Existem procedimentos alternativos para o caso de falta de energia, de modo a preservar o conteúdo dos freezers e refrigeradores? |
| 2.9.7 | N | Possuem termômetros instalados adequadamente nos sistemas de refrigeração? |
| 2.9.8 | N | Existe registro da temperatura ambiente? |
| 2.9.9 | N | Possuem higrômetro e registro da umidade ambiente? |
| 2.9.10 | R | Possuem procedimento para a manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos de climatização? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.10. SISTEMA DE ÁGUA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.10.1 | INF | Quais os equipamentos utilizados para a purificação da água? |
| 2.10.2 | INF | Existe depósito para o armazenamento de água purificada? |
| 2.10.3 | INF | Caso exista, por quanto tempo a água permanece armazenada? |
| 2.10.4 | N | A água utilizada sofre controle de qualidade? |
| 2.10.5 | INF | Com que freqüência? |
| 2.10.6 | N | Existe registro para o controle de qualidade da água? |
| 2.10.7 | R | Existe procedimento para a manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos de purificação da água? |
| 2.10.8 | N | Existe registro para a manutenção do sistema de tratamento de água? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.11. BALANÇA ANALÍTICA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.11.1 | N | A balança é certificada pelo INMETRO ou laboratório credenciado (Rede Brasileira de Calibração)? |
| 2.11.2 | N | A balança analítica encontra-se instalada de acordo com as recomendações do fabricante? |
| 2.11.3 | N | Existe procedimento operacional padrão para o uso de balança analítica? |
| 2.11.4 | INF | Existe procedimento para a manutenção preventiva e corretiva da balança analítica? |
| 2.11.5 | INF | O procedimento de verificação da calibração é efetuado diariamente? |
| 2.11.6 | N | Existe registro das calibrações realizadas? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.12. PEAGÂMETRO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.12.1 | **I** | O laboratório analítico possui peagâmetro? |
| 2.12.2 | N | Existe procedimento para o uso do peagâmetro? |
| 2.12.3 | R | Existe procedimento para a manutenção preventiva e corretiva do peagâmetro? |
| 2.12.4 | N | Possuem registro das calibrações do peagâmetro? |
| 2.12.5 | N | O peagâmetro é checado em pelo menos dois pontos de pH? |
| 2.12.6 | N | Os tampões de checagem são armazenados segundo as recomendações do fabricante? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.13. CENTRÍFUGA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.13.1 | N | A centrífuga encontra-se instalada de acordo com as recomendações do fabricante? |
| 2.13.2 | R | A centrífuga possui sistema de refrigeração? |
| 2.13.3 | R | Existe procedimento padrão para o uso da centrífuga? |
| 2.13.4 | R | Existe procedimento para a manutenção preventiva e corretiva da centrífuga? |
| 2.13.5 | R | Existe registro de manutenção da centrífuga? |
| 2.13.6 | N | Existe procedimento para a limpeza e descontaminação da centrífuga? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.14. VIDRARIA E PIPETAS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.14.1 | R | Realizam-se testes para a verificação da qualidade do processo de lavagem de vidrarias? |
| 2.14.2 | R | A vidraria volumétrica é certificada pelo INMETRO ou laboratório credenciado (Rede Brasileira de Calibração)? |
| 2.14.3 | R | A vidraria volumétrica é mantida em local adequado? |
| 2.14.4 | INF | Qual o tipo de material dos *vials* utilizados para a corrida analítica? |
| 2.14.5 | N | Os *vials* utilizados são descartados? |
| 2.14.6 | N | As pipetas automáticas são certificadas? |
| 2.14.7 | R | Possuem procedimento para o uso das pipetas automáticas? |
| 2.14.8 | INF | A periodicidade de manutenção/ calibração das pipetas automáticas é no mínimo anual? |
| 2.14.9 | N | Existe registro de manutenção/calibração de pipetas automáticas? |
| 2.14.10 | N | Possuem procedimento para a limpeza e descontaminação de pipetas/micropipetas? |
| 2.14.11 | **I** | As ponteiras utilizadas são descartadas? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.15. REAGENTES** | | |
| 2.15.1 | **I** | Os reagentes possuem número de lote, concentração, impurezas? |
| 2.15.2 | **I** | Os reagentes estão dentro do prazo de validade? |
| 2.15.3 | N | O armazenamento de reagentes é feito de acordo com as recomendações do fabricante? |
| 2.15.4 | N | O laboratório possui registro de temperatura e umidade dos locais de armazenamento? |
| 2.15.5 | R | O laboratório possui controle de estoque? |
| 2.15.6 | R | Os reagentes são separados por classes (inflamáveis, não inflamáveis, oxidantes, ácidos e bases)? |
| 2.15.7 | N | O laboratório possui capela de exaustão para a manipulação de reagentes tóxicos? |
| 2.15.8 | N | Utilizam boa rotulagem nas soluções-reagentes preparadas no laboratório? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.16. FASE MÓVEL** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.16.1 | INF | Qual o grau de pureza dos solventes utilizados para o preparo fase móvel? |
| 2.16.2 | INF | Qual o grau de pureza dos aditivos para o preparo da fase móvel (sais, ácidos, tampões, etc.)? |
| 2.16.3 | **I** | A água utilizada no preparo da fase móvel é tipo 1? |
| 2.16.4 | R | A fase móvel é preparada diariamente? |
| 2.16.5 | INF | O pH da fase móvel é previamente checado para a realização das corridas analíticas? |
| 2.16.6 | R | Realiza-se filtragem da fase móvel? |
| 2.16.7 | INF | Quais os meios utilizados para a filtragem da fase móvel? |
| 2.16.8 | R | Realiza-se o processo de desgaseificação da fase móvel? |
| 2.16.9 | INF | Qual o procedimento para a desgaseificação da fase móvel? |
| 2.16.10 | INF | Qual o procedimento de limpeza adotado para a limpeza do filtro do reservatório da fase móvel? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.17. SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.17.1 | INF | Utilizam Substâncias Químicas de Referência Farmacopêica? |
| 2.17.2 | **I** | As Substâncias Químicas de Trabalho (padrões secundários) possuem laudo de análise? |
| 2.17.3 | INF | Os padrões secundários são fornecidos por uma instituição independente da empresa contratante? |
| 2.17.4 | N | Os padrões de referência são armazenados em local adequado? |
| 2.17.5 | R | Existe registro do controle de estoque das substâncias de referência? |
| 2.17.6 | N | Existe procedimento para o descarte de padrões vencidos? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.18. AMOSTRAS** | | |
| 2.18.1 | N | Existe registro de recebimento de amostras? |
| 2.18.2 | R | O laboratório possui uma lista de conferência para o recebimento de amostras (histórico da temperatura, identificação e dados das amostras, condição da embalagem, etc.)? |
| 2.18.3 | INF | Qual a temperatura de armazenamento das amostras biológicas? |
| 2.18.4 | **I** | As amostras biológicas estão armazenadas de forma adequada nos freezers? Fazem controle de temperatura utilizando-se termômetros certificados pelo INMETRO ou laboratório credenciado (RBC)? |
| 2.18.5 | **I** | As amostras possuem rotulagem adequada contendo todos os dados necessários à sua identificação? |
| 2.18.6 | INF | As amostras biológicas são aliquotadas? Qual o procedimento adotado? |
| 2.18.7 | N | No caso de reanálise de amostras, as mesmas são devidamente justificadas e registradas? |
| 2.18.8 | N | No caso de perda de amostras, as mesmas são devidamente justificadas e registradas? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.19. TRANSPORTE EXTERNO DE AMOSTRAS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.19.1 | INF | Existe transporte externo de amostras biológicas? |
| 2.19.2 | INF | As amostras biológicas são pré-processadas no seu local de origem? |
| 2.19.3 | N | Existe um conhecimento prévio dos horários e datas de despacho rodoviário ou aéreo? |
| 2.19.4 | N | Usam-se caixas térmicas com material de refrigeração adequado para o tempo de transporte de amostras biológicas? |
| 2.19.5 | R | As amostras biológicas acompanham um dispositivo registrador de temperatura durante o trajeto? |
| 2.19.6 | INF | Qual o meio utilizado para o transporte externo de amostras? |
| 2.19.7 | INF | Qual o tempo médio de duração do transporte externo de amostras? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.20. TRANSPORTE INTERNO DE AMOSTRAS** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.20.1 | INF | Como é feito o transporte interno de amostras? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.21. VALIDAÇÃO DE METODOS ANALÍTICOS** | | |
| **NOME DO ESTUDO AUDITADO:** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.21.1 | **I** | O laboratório possui os registros completos das validações? |
| 2.21.2 | **I** | Realizam-se estudos de exatidão e precisão dentro dos limites aceitáveis? |
| 2.21.3 | N | Realizam-se análises para determinação do limite de quantificação? |
| 2.21.4 | N | Determina-se o nível de recuperação do método? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.22. ESTABILIDADE** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.22.1 | **I** | Realizam-se estudos de estabilidade em ciclos de congelamento e descongelamento das amostras? |
| 2.22.2 | **I** | Realizam-se estudos de estabilidade de curta duração? |
| 2.22.3 | **I** | Os estudos de estabilidade contemplam o período entre a coleta e análise da última amostra do estudo (estabilidade de longa duração)? |
| 2.22.4 | **I** | Realiza-se estudo de estabilidade do fármaco nas soluções estoque? |
| 2.22.5 | **I** | Realiza-se estudo de estabilidade pós-processamento. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.23. BIOSSEGURANÇA - PROTEÇÃO COLETIVA** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.23.1 | R | Existe Comissão de Biossegurança? |
| 2.23.2 | R | O corpo técnico do laboratório é submetido periodicamente a exames de saúde? |
| 2.23.3 | R | Existe Programa de Vacinação dos funcionários? |
| 2.23.4 | N | Existe Programa de tratamento de descartes? |
| 2.23.5 | N | Realiza descontaminação do lixo biológico produzido durante as atividades laboratoriais? |
| 2.23.6 | N | Cuidados são tomados para o acondicionamento e descarte final do lixo químico? |
| 2.23.7 | R | São usados recipientes adequados para o descarte de vidrarias quebradas? |
| 2.23.8 | N | Possuem chuveiro de emergência e lava olhos? |
| 2.23.9 | N | Extintores de Incêndio, areia/absorvente granulado estão disponíveis? |
| 2.23.10 | N | São feitas a prevenção e notificação de acidentes? |
| 2.23.11 | R | Existe sinalização educativa para prevenir o risco? |
| 2.23.12 | N | Existem informações sobre como agir em caso de emergência, tais como: telefone de hospitais, pronto-socorros e bombeiros? |
| 2.23.13 | R | São disponibilizados caixas com materiais para primeiros socorros para casos de acidentes? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.24. PROTEÇÃO INDIVIDUAL** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.24.1 | N | O laboratório disponibiliza e orienta os funcionários a utilizarem os EPIs (Equipamentos de Proteção Individual)? |
| 2.24.2 | N | Os funcionários utilizam jalecos longos com mangas compridas? |
| 2.24.3 | N | Os funcionários utilizam luvas descartáveis? |
| 2.24.4 | N | Os funcionários utilizam óculos de proteção ou protetor facial? |
| 2.24.5 | R | Os funcionários utilizam máscaras? |
| 2.24.6 | N | Os funcionários utilizam sapatos fechados ou sapatilhas de proteção? |
| 2.24.7 | N | Os funcionários utilizam vestimentas que protegem as pernas (calças compridas)? |
| 2.24.8 | R | A lavagem dos uniformes utilizados pelos funcionários é de responsabilidade do laboratório? |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **2.25. DOCUMENTAÇÃO** | | |
| **Nº** | **Qual.** | **Itens** |
| 2.25.1 | INF | Quais os meios de arquivamento para os cromatogramas dos estudos e demais documentos? |
| 2.25.2 | R | O acesso à documentação dos estudos é facilitado? |
| 2.25.3 | **I** | A documentação dos estudos é arquivada pelo período mínimo de 10 anos? |

**CLASSIFICAÇÃO DOS ITENS DO ROTEIRO DE INSPEÇÃO**

O critério estabelecido para a classificação está baseado no risco potencial inerente a cada item em relação à qualidade e segurança do ensaio e segurança do trabalhador em sua interação com as atividades realizadas, garantindo, dessa forma, a confiabilidade dos resultados obtidos.

1. **IMPRESCINDÍVEL (I):** Considera-se item IMPRESCINDÍVEL aquele que atende às recomendações de Boas Práticas de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, que pode influir em grau crítico na qualidade ou segurança dos ensaios e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos. Define-se por SIM ou NÃO.
2. **NECESSÁRIO (N):** Considera-se item NECESSÁRIO aquele que atende às recomendações deBoas Práticas de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, que pode influir em grau menos crítico na qualidade ou segurança dos ensaios e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos. Define-se por SIM ou NÃO.

Obs.: O item NECESSÁRIO, não cumprido em uma inspeção, consequentemente, será classificado como IMPRESCINDÍVEL nas Inspeções seguintes.

1. **RECOMENDÁVEL (R):** Considera-se RECOMENDÁVEL aquele que atende às recomendações de Boas Práticas de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos que pode influir em grau não crítico na Qualidade ou segurança dos ensaios e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos. Define-se por SIM ou NÃO.

Obs.: O item RECOMENDÁVEL, não cumprido em uma inspeção, consequentemente, será classificado como NECESSÁRIO nas inspeções seguintes. Não obstante, nunca será tratado como IMPRESCINDÍVEL.

1. **INFORMATIVO (INF):** Considera-se como item INFORMATIVO aquele que apresenta uma informação descritiva, que não afeta a qualidade e a segurança dos ensaios e a segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos. Poderá ser respondido por SIM ou NÃO, ou sob forma descritiva.