

**VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

*Enicy Cecília dos Santos<sup>1</sup>*  
*David Antônio Costa Barros<sup>2</sup>*  
*Stela Ramirez de Oliveria<sup>3</sup>*

**RESUMO:** Com a criação da política nacional de medicamentos, e conseqüentemente com a implantação dos genéricos no Brasil, o acesso aos medicamentos pela população tornou-se mais amplo e intenso, acarretando em maiores preocupações para os órgãos sanitários, que passaram a exigir cada vez mais dos fabricantes farmacêuticos a comprovação da qualidade de seus produtos, em termos de segurança e eficácia. Neste contexto o objetivo deste trabalho foi demonstrar se a validação de métodos analíticos é uma ferramenta adequada para garantir a confiabilidade e adequabilidade dos métodos que serão utilizados nas análises dos medicamentos tanto na equivalência farmacêutica quanto no controle de qualidade. Foi realizada uma revisão da literatura com análise integrativa e sistematizada. O estudo baseou-se em literaturas estruturadas, obtidas de livros e artigos científicos, provenientes de bibliotecas convencionais e virtuais. Através da revisão teórica concluiu-se que a validação de métodos analíticos é uma excelente ferramenta para garantir a qualidade das medições analíticas.

**Palavras-chave:** Validação. Métodos Analíticos. Controle de Qualidade. Indústria Farmacêutica.

---

**VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

**ABSTRACT:** Along with the creation of The National Drug Policy and the implement of generic drugs in Brazil, the access to drugs by the population has become wider and intensive bringing more worries for the health agencies, that began to demand more and more quality validation by the pharmaceutical industries to prove the quality of their products in terms of safety and effectiveness. In this context, this study aims to demonstrate that the Validation of Analytical methods is an appropriate approach to ensure the reliability and suitability of the method that are used in the analysis of drugs both in the Pharmaceutical Equivalence and in the control of quality. This study has been a literature review with integrative and systematic analysis was performed. The study was based on structured literatures obtained from books and scientific articles, from conventional and virtual libraries. By means of a literature review one concluded that The Analytical Validation Methods is an excellent tool to warrant the quality of the analytical measurements.

**Keywords:** Validation. Analytical Methods. Quality Control. Pharmaceutical Industry.

---

<sup>1</sup> Graduada em Farmácia pela Faculdade Alfredo Nasser.

<sup>2</sup> Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Graduado em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

<sup>3</sup> Professora na Faculdade Alfredo Nasser. Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Mestre em Ciências Farmacêuticas Universidade Federal de Goiás (UFG), Graduada em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Brasília (UnB).

## 1 INTRODUÇÃO

Com o intuito de garantir a qualidade e segurança no uso dos medicamentos, observa-se uma grande movimentação das autoridades sanitárias em todo o mundo em torno deste assunto. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de legislação e exigências, cobra cada dia mais das indústrias farmacêuticas a comprovação que seus produtos atendam a critérios de segurança, qualidade e eficácia. Baseado nesta temática, para a concessão ou renovação de registros de medicamentos similares e genéricos, e em alguns casos de alterações de pós-registro, a ANVISA determina que sejam realizados alguns estudos, dentre eles a equivalência farmacêutica (BRASIL, 2009).

O estudo de equivalência farmacêutica é entendido por um conjunto de ensaios físico-químicos e quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovem a qualidade farmacotécnica de um medicamento identificado como medicamento teste, comparando com um medicamento referência, comprovando assim que são equivalentes farmacêuticos. Os estudos devem ser realizados por um laboratório ou centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). REBLAS é uma rede de laboratórios públicos e privados certificados pela ANVISA para dar suporte ao controle de produtos sujeitos a vigilância sanitária e que comprovaram capacidade técnica para realizar os estudos e análises a que se comprometem, estando atentos aos princípios fundamentais da gestão da qualidade analítica e das boas práticas de laboratório (BPL). No portal da ANVISA é possível verificar quais laboratórios estão certificados por ela (BRASIL, 2010; QUENTAL et al., 2008).

Os métodos analíticos utilizados para estes estudos devem estar descritos na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios oficiais aprovados ou referendados pela ANVISA, devendo tanto a indústria farmacêutica no ato do desenvolvimento do seu produto, quanto ao centro responsável pelo estudo, testar a capacidade de seus equipamentos e analistas em reproduzir de forma fidedigna o método compendial, esse procedimento é designado por “Adequabilidade”. Porém, se ocorrer da metodologia inexistir nessas monografias oficiais, a indústria patrocinadora do estudo deve desenvolver e validar a metodologia que será utilizada. Há casos também de utilização de método farmacopeico onde se modifica algum parâmetro, no entanto, não cumpre integralmente com que é descrito na farmacopeia, nestes casos também devem-se validar o método. E ainda que validado pela indústria farmacêutica, o centro responsável pelo estudo de equivalência também deve realizar uma validação parcial, ou seja co-validar a metodologia (BRASIL, 2010).

De acordo com a RDC nº 899, de 29 de maio de 2003, o objetivo da validação é demonstrar que a metodologia escolhida é adequada para a finalidade pretendida, ou seja, comprovar por meio de análises que é possível a determinação qualitativa, semi-quantitativa, e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias nos produtos farmacêuticos garantindo que o método atenda as exigências das aplicações analíticas e assegure a confiabilidade dos resultados, comprovando assim que o produto pode ser analisado e as especificações comprovadas por tal método (RIBANI et al., 2004).

Cada teste é classificado por categoria de acordo com sua finalidade, e baseado nesta, existe um conjunto de parâmetros que devem ser atendidos. Os parâmetros utilizados em validação de métodos analíticos, também conhecidos por figuras de mérito são: especificidade e seletividade, linearidade, intervalo, precisão, limite de detecção, limite de quantificação, exatidão e robustez (BRASIL, 2003).

Atender à legislação sanitária brasileira, que enfatiza a comprovação da qualidade segurança e eficácia dos medicamentos, tem sido um trabalho rotineiro nas indústrias farmacêuticas. Portanto, o objetivo deste trabalho foi demonstrar por meio de revisão teórica que a validação é uma ferramenta capaz de assegurar a adequabilidade e confiabilidade dos métodos analíticos, também foi relacionado os conceitos de qualidade e confiabilidade com à validação, assim como discutido seus parâmetros e os testes realizados na equivalência farmacêutica.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura com análise integrativa e sistematizada. A revisão se baseou em literaturas estruturadas, obtidas de livros e artigos científicos, provenientes de bibliotecas convencionais e virtuais. O tipo de estudo visou à aproximação e familiaridade com o fenômeno-objeto da pesquisa, descrição de suas características, criação de hipóteses e apontamentos, e estabelecimento de relações entre as variáveis estudadas no fenômeno (GIL, 2002).

A análise integrativa é uma metodologia que analisa e sintetiza a pesquisa de forma sistematizada, contribuindo para o aprofundamento do tema em análise, e a partir dos estudos realizados separadamente, constrói-se uma única conclusão, pois foram investigados problemas idênticos ou parecidos (MENDES, 2008).

O estudo foi realizado por meio de busca *on-line* das produções científicas nacionais e internacionais sobre “validação de métodos analíticos”, no período de 2002 a 2016. A obtenção dos dados ocorreu através de buscas processadas, sendo utilizadas principalmente as bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic*

*Library Online* (SciELO). Também foram utilizados manuais, portarias, guias, decretos e RDCs da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Instituto de Metrologia (INMETRO) e da *International Conference on Harmonisation* (ICH). Os descritores utilizados para a busca foram: validação, equivalência farmacêutica, testes químicos, validação de métodos químicos, qualidade na indústria farmacêutica.

Para direcionar o estudo optou-se pela seguinte questão norteadora: validação de métodos analíticos na indústria farmacêutica. No que tange aos critérios de inclusão foram estabelecidos: estudos que abordem a temática, indexados nas bases de dados específicas, publicados em português e inglês, no período de 2002 a 2016 e que o texto completo estivesse disponível online. Seguindo pela escolha dos critérios de exclusão: não se adequassem aos objetivos e a questão norteadora do presente estudo.

Após a leitura dos títulos, realizou-se a leitura detalhada dos resumos, com o objetivo de selecionar as produções que se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Realizada a leitura exploratória e seleção do material, principiou a leitura analítica, por meio da leitura das obras selecionadas, que possibilitou a organização das ideias por ordem de importância e a sua sintetização que visou à fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa.

Seguido da leitura analítica, iniciou-se a leitura interpretativa que tratou do comentário feito pela ligação dos dados obtidos nas fontes, ao problema da pesquisa e dos conhecimentos prévios. Na leitura interpretativa, houve uma busca mais ampla de resultados, pois ajustaram o problema da pesquisa a possíveis soluções. Realizada a leitura interpretativa, iniciou-se a tomada de apontamentos referentes ao problema da pesquisa, ressaltando a idéia principal e dados mais importantes.

A partir das anotações da tomada de apontamentos, foram confeccionados fichamentos, em fichas estruturadas em um documento do Microsoft Word, que objetivaram a identificação das obras consultadas, o registro do conteúdo das obras, o registro dos comentários acerca das obras e ordenação dos registros. Os fichamentos proporcionaram a construção lógica do trabalho, que consistiram na coordenação das ideias, acatando os objetivos da pesquisa. Todo o processo de leitura e análise possibilitou a criação de cinco temas, sendo eles: 1) Relação entre qualidade, confiabilidade e validação; 2) Ensaio de equivalência farmacêutica; 3) Definição de validação; 4) Categorias dos testes; 5) Parâmetros da validação. Por fim, os dados obtidos foram discutidos

### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 RELAÇÃO ENTRE QUALIDADE, CONFIABILIDADE E VALIDAÇÃO**

Houve uma época em que várias catástrofes marcaram a história da atividade farmacêutica, como o caso do sulfametazol, que em 1940, após provocar a morte de mais de 300 pessoas por estar contaminado com fenobarbitol, foi retirado do mercado. Fica claro que a indústria farmacêutica é responsável pela qualidade de seus produtos, que além de cumprir com as exigências relativas ao registro, não devem expor o consumidor à riscos em função da inadequabilidade de seus produtos, em termos de segurança, qualidade e eficácia (SILVA et al., 2014; ROCCA et al., 2007).

Neste contexto, fica evidente que as indústrias farmacêuticas não cumpriam com suas responsabilidades, por permitirem que seus produtos fossem fabricados sem qualidade por falha em alguma etapa pelo quais passaram, como no desenvolvimento, ou controle de qualidade ou mesmo no processo produtivo, conseqüentemente acarretando como por exemplo a contaminação cruzada, contaminação por partícula e troca ou mistura de produtos. Frente a isso, em 1973, nos Estados Unidos ocorreu a criação do termo *Good Manufacturing Practices* (GMP), traduzido no Brasil por Boas Práticas de Fabricação (BPF), que cinco anos após foram aprovadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e expandidas para vários outros países (SILVA et al., 2013).

De acordo com a Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003, as Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que garante que os produtos sejam fabricados e controlados, com padrões de qualidade apropriados e de acordo com a finalidade pretendida e requerida pelo registro. Já a garantia da qualidade é definida por todas as ações sistemáticas e precisas necessárias para que o produto atenda aos critérios de qualidade, assim garantia da qualidade na indústria farmacêutica é fundamental para assegurar que os produtos, processos e serviços, obedeçam os padrões de qualidade estabelecidos pelos órgãos reguladores e pelas especificações interna (VALENTINE et al., 2007).

Contudo, este setor é responsável por agregar e fazer cumprir as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Boas Práticas de Laboratório (BPL), algumas de suas atribuições são garantir que: a projeção e desenvolvimento de produtos sejam realizados de forma a atender as BPF e BPL; as operações de produção sejam devidamente especificadas por escrito e de forma clara; o controle de qualidade analise e registre o resultado das análises das matérias-primas, material de embalagem, produto em processo e produto final, de acordo com o procedimento escrito e corretamente designado para cada análise; que a manipulação, envase, embalagem e armazenamento sejam realizados obedecendo rigorosamente aos procedimentos escritos; existam auditorias interna com a finalidade de melhorias contínua; a limpeza, utilização e calibração das máquinas, equipamentos e ambiente ocorram adequadamente, devendo existir procedimento por escrito serem registrados e; haja a validação de metodologia analítica, processos, limpeza e equipamentos dentro da indústria (VALENTINI et al., 2007). Segundo Valentini e colaboradores (2007), ao abordar o assunto qualidade é possível verificar um processo evolutivo, passando por um total de cinco eras. A

primeira, a da qualidade da inspeção, permite constatar que a preocupação com a qualidade de produtos e serviços não é recente. Os consumidores sempre tiveram o cuidado de inspecionar os bens e serviços que recebiam em uma relação de troca. Essa preocupação caracterizou a chamada "era da inspeção", que tinha como objetivo detectar produtos finais com defeito, na razão direta da intensidade da inspeção. Nesta época a maior preocupação não era em garantir a fabricação de produtos isentos de defeito, mas sim de inspecionar para que não fossem entregue ao cliente o produto com defeito (BARÇANTE, 2009).

A segunda era da qualidade, a do controle estatístico surgiu com o aparecimento da produção em massa, traduzindo-se na introdução de técnicas de amostragem e de outros procedimentos de base estatística, bem como, em termos organizacionais, no aparecimento do setor de controle da qualidade. Sistemas da qualidade foram desenvolvidos, esquematizados, melhorados e implantados em meados dos anos 30 nos Estados Unidos, um pouco mais tarde no Japão e em vários outros países do mundo. O controle estatístico do processo (CEP) foi um dos métodos introduzidos nesta época e ainda é muito utilizado nos dias atuais para monitoramento dos processos na indústria farmacêutica (GERENT et al., 2013).

O controle estatístico do processo (CEP) é uma ferramenta da qualidade usada para monitorar características nos processos produtivos no intuito de garantir o atendimento dos parâmetros definidos, e assim, aumentar a produtividade, evitando desperdícios de matéria-prima, insumos e outros produtos de industrialização, aumentando a eficiência do processo. Através do CEP, é possível obter uma descrição detalhada do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo. A partir de coletas programadas dos dados, que em seguida podem ser transferidas para gráficos de controle, é possível a análise e eliminação de possíveis causas de não conformidade responsáveis pela instabilidade do processo (GRANGEIRO JUNIOR et al., 2012).

A terceira era, da garantia da qualidade surgiu a partir da década de 50. Ela nasceu frente a preocupação com a gestão da qualidade, que trouxe uma nova filosofia gerencial com base no desenvolvimento e na aplicação de conceitos, métodos e técnicas adequados a uma nova realidade. A gestão da qualidade total, como ficou conhecida essa nova filosofia gerencial, marcou o deslocamento da análise do produto ou serviço para a concepção de um sistema da qualidade (GERENT et al., 2013).

A qualidade do produto deixou de ser responsabilidade apenas de um departamento específico, e passou a ser um problema da empresa, abrangendo, como tal, todos os aspectos de seu processo. Neste contexto é que surge nas indústrias farmacêuticas o departamento de Garantia da Qualidade. Dentro de uma indústria farmacêutica, a garantia da qualidade é o conceito mais abrangente que engloba todos os aspectos que individual ou coletivamente, influenciam na

qualidade do produto. É a totalidade das ações realizadas com a finalidade de garantir que os produtos apresentem a qualidade requerida para o uso pretendido (ARAÚJO et al., 2008).

A quarta era, a da qualidade da gestão estratégica, surgiu com a globalização, mais notavelmente por volta de 1970, e pode ser entendida como um sistema estratégico que fornece ganhos de produtividade e competitividade às empresas, visando a qualidade, já que esta passou a ser considerada uma estratégia de negócios após a internacionalização do mercado, que passa a oferecer maior variedade de produtos. A abordagem da gestão da qualidade é realizada com foco no cliente, procurando identificar e atender os requisitos e expectativas deste, essa estratégia permite competitividade, conquista e manutenção do mercado (GERENT et al., 2013).

Para obter êxito esta estratégia é executada com base nos conceitos de clientes internos e na visão sistêmica da cadeia, na melhoria de produtos e processos, ressaltando a abordagem científica para a tomada de decisões, e no esforço, comprometimento e envolvimento de todos para alcançar a qualidade exigida (GERENT et al., 2013).

E nos últimos 15 à 20 anos, pode-se identificar a quinta era da qualidade, a da validação. Sendo que esta pode ser definida por ato documentado que confirma que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente gere um resultado esperado (BRASIL, 2003).

A comprovação da qualidade dos resultados das medições químicas, por meio da comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade, evita situações que poderiam se tornarem desastrosas e a prejuízos financeiros irreparáveis. Para isso, torna-se necessário o desenvolvimento de um processo avaliativo do método, que é denominado por validação da metodologia analítica (RIBANI et al., 2004). O processo de validar uma metodologia analítica requer um alto investimento financeiro, pois necessita de fatores tais como: laboratório equipado, reagentes de boa procedência, padrões certificados, equipamentos calibrados e analistas habilitados. Porém, não validar o método pode acarretar em prejuízos ainda maiores (LEITE, 2008). Em seu livro “Validação em análises Químicas”, Leite (2008), propõe que a confiabilidade seja adquirida com a validação, orientando a utilizar o que é aplicável ou possível de ser feito, e integrando os analistas responsáveis por ela, a todos os setores da empresa que são ligados à qualidade do produto final.

Com ênfase em garantir a população produtos farmacêuticos dentro das especificações, ou seja seguros e eficazes, e partindo do pressuposto de que a validação de métodos analíticos é parte fundamental nesse processo, diversos guias e manuais foram publicados por diversas entidades envolvidas com o tema em todo o mundo, como por exemplo, pelas agências reguladoras e fiscalizadoras, e também por entidades nacionais e internacionais responsáveis por certificar e credenciar laboratórios analíticos. No Brasil a ANVISA, por meio da RDC 899, de 29 de maio de 2003, determinou o Guia Para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. O Instituto

Nacional de Metrologia, Normalização, e Qualidade Industrial (INMETRO) também disponibilizou um guia, o DOQ-CGRE-008 - Orientação Sobre Validação de Método Analítico (RIBANI et al., 2004).

A Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH - *International Conference on Harmonisation*), reúne desde 1990, as agências regulatórias do Estado Unidos da América (FDA - *Food and Drug Administration*), União Européia (EMA - *European Medicine Agency*) e Japão (MHLW - *Ministry of Health, Labour and Welfare*), com a finalidade de padronizar os requerimentos técnicos para pesquisa, desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos de uso humano. Como resultado dessa conferência, várias publicações foram lançadas e são utilizadas como referências por diversos países, um destes documentos é o *Text and Methodology Q2(R1)* (RIBEIRO et al., 2008).

A *International Standard Organization* (ISO), uma das mais importantes organizações de certificação de qualidade, utiliza um guia redigido pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), e publicou a norma internacional para laboratórios de ensaios e calibração ISO/IEC1725, que apresenta no item 5.4.5, a validação de métodos como um dos requisitos técnicos para assegurar a qualidade dos laboratórios de ensaios (RIBEIRO et al., 2008).

### 3.2 ENSAIOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Em 1999, a lei federal nº 9.787 de 10 de Fevereiro de 1999 e o decreto nº 3.181 de 23 de Setembro de 1999, respectivamente estabelecem e regulamentam os medicamentos genéricos no Brasil, com a finalidade de promover a produção de medicamentos de qualidade e baixo custo fomentando o acesso à esses medicamentos pela população. Este fato foi um marco importante para os brasileiros, porque além de terem mais acesso a medicamentos devido ao baixo custo destes, passaram a obter produtos mais confiáveis, isso porque para ter intercambialidade com o medicamento referência, o medicamento genérico, precisa ser submetido a testes de equivalência e bioequivalência realizados por laboratórios credenciados pela ANVISA (QUENTAL et al., 2008).

Antes da implantação dos genéricos, nesse país eram comercializados dois tipos de medicamentos em escala industrial os referências e os similares. Os medicamentos referência, geralmente são os inovadores. Medicamento inovadores são os medicamentos que passaram por todo o processo de pesquisa, ensaios pré-clínicos e clínicos, durante o seu desenvolvimento foi determinado a formulação e a forma farmacêutica de acordo com a via de administração e objetivo terapêutico, foi também estabelecido e validado os processos de fabricação e as especificações que devem ser reproduzidas em todos os lotes a serem produzidos. Antes de obter o registro foi determinado e demonstrado a biodisponibilidade além da comprovação da eficácia, segurança e

qualidade científica. Devido aos anos de investimentos em todo este processo, o laboratório farmacêutico desenvolvedor possui exclusividade sobre a comercialização da fórmula durante o período da patente, que pode durar entre dez e vinte anos (STORPIRTS et al., 2004).

O outro grupo, os similares, que são entendidos como aquele que contém o mesmo fármaco ou, em casos de mais de um, o mesmo composto de fármacos, na mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração posologia e indicação terapêutica de um medicamento já registrado. Os similares, no entanto, eram registrados junto ao órgão sanitário apenas de acordo com um conceito de similaridade sem a obrigatoriedade de comprovar os resultados de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, deixando assim de comprovar sua eficácia e segurança (BRASIL, 2010).

Porém em 2003, a ANVISA publicou uma regulamentação técnica específica para o registro e adequação de registro de medicamentos similares que já estavam sendo comercializados no país. Essa regulamentação estabeleceu igualdade de critérios para o registro e renovação de registro de medicamentos não inovadores (genéricos e similares), tendo como base os fundamentos da garantia da qualidade, eficácia e segurança, sendo que medicamentos já registrados antes desta regulamentação tiveram até o ano de 2014 para se adequarem, realizando os ensaios necessários (BRASIL, 2010).

Essa adequação foi orientada segundo um cronograma, que iniciou com a exigência destes ensaios para os medicamentos considerados de baixo índice terapêutico ou janela terapêutica estreita, que são aqueles cuja dose que produz o efeito terapêutico desejado é muito próximo da dose capaz de intoxicar, considerando assim que pequenos desvios no teor destes medicamentos podem causar graves danos ao paciente (QUENTAL et al., 2008).

Assim baseando-se na regulamentação técnica e na experiência de diversos países, a legislação brasileira estabeleceu que para um medicamento ser registrado como similar ou genérico e em alguns casos de alteração pós-registro é necessário a comprovação de sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento referência indicado pela ANVISA (BRUM et al., 2012).

Entende-se por equivalência farmacêutica entre dois medicamentos (um teste e um referência) a comprovação por meio de ensaios que ambos possuem o mesmo fármaco, ou seja, mesma base, sal ou éster de uma mesma molécula farmacologicamente ativa, e que ambos possuem mesma concentração e forma farmacêutica de administração, podendo diferenciar-se nas características que diz respeito ao tamanho, forma física do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, lembrando que essas diferenças são referentes à comparação entre os dois, mas que ambos devem cumprir individualmente com as características especificadas (STORPIRTIS et al., 2004).

Vale ressaltar que o desenvolvimento farmacotécnico dos medicamentos que buscam a intercambialidade com um medicamento referência, deve ser realizado de forma adequada, pois fatores tais como excipientes, veículo, processo de produção e origem do insumo ativo podem acarretar alterações na biodisponibilidade do fármaco o que compromete a bioequivalência. A natureza química do fármaco; a solubilidade; tamanho de partícula; polimorfismo; tipo e quantidade de excipientes; tipo de processo de mistura, secagem, granulação, compressão e instabilidade do fármaco são alguns dos fatores inerentes ao medicamento e que podem interferir na biodisponibilidade (BRUM et al., 2012).

As formas farmacêuticas de uso oral de liberação imediata ou modificada, como comprimidos, drágeas e cápsulas, onde o fármaco está na forma sólida e precisam passar pelo processo de dissolução para serem absorvidos e estarem disponíveis na corrente sanguínea, são as que merecem atenção especial, além disso são as formas farmacêuticas mais utilizadas (STORPIRTIS et al., 2004).

Os principais ensaios realizados na equivalência farmacêutica de formas sólidas são: determinação de peso, dureza, friabilidade, identificação, desintegração, dissolução e perfil de dissolução comparativo, descrição, uniformidade de doses unitárias, teor do princípio ativo, ensaios de pureza e substâncias relacionadas (BRUM et al., 2012).

Como exposto anteriormente, os medicamentos sólidos de uso oral são os que mais apresentam problemas relacionados com a biodisponibilidade, por isso é extremamente importante analisar como ocorre a dissolução do fármaco desse tipo de forma farmacêutica. O estudo de perfil de dissolução é um teste derivado do ensaio de dissolução, cujo objetivo é verificar como essa dissolução ocorre em função do tempo, para isso são coletadas amostras do meio de dissolução em tempos pré-estabelecidos e após as coletas é determinado a porcentagem de fármaco dissolvida em cada amostragem por método quantitativo desenvolvido e validado. Todo este contexto esclarece o fato da equivalência constituir-se um pré-requisito para a bioequivalência, pois este teste simula por meio de ensaios *in vitro* o que pode ocorrer *in vivo* (BRUM et al., 2012).

Sendo assim a qualidade dos dados analíticos é um fator intrínseco para o sucesso do programa de desenvolvimento de um medicamento, pois além de serem utilizados no monitoramento dos estudos de estabilidade, são utilizados também no estudo de equivalência farmacêutica e no controle de qualidade do produto acabado para liberação para a comercialização. Isto justifica a validação de metodologia analítica ser requisito inerente aos processos de registro de medicamentos, assim como em alguns casos de alteração pós-registro (VALENTINE et al., 2004).

### 3.3 VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Na literatura há várias definições para o termo validação e analisando o significado da própria palavra que pode ser: adequar, tornar confiável, comprovar e outros, conclui-se que validação de método analítico é um processo pelo qual parâmetros ou características são avaliados, a fim de comprovar que um determinado método é capaz de reproduzir resultados confiáveis e de qualidade de acordo com o uso pretendido (ANVISA, 2003).

Na fase de desenvolvimento de um fármaco, é essencial que ao desenvolver ou escolher a metodologia analítica, as análises gerem resultados confiáveis e interpretáveis, para que quando aplicados pelo controle de qualidade possam disponibilizar ao mercado produtos dentro de suas especificações (VALENTINI et al., 2007).

Para obter êxito em um processo de validação alguns fatores são importantes, como profissionais habilitados e qualificados, equipamentos calibrados, ambiente laboratorial adequado, padrões e reagentes de qualidade, entre outros. Portanto pode-se observar que realizar validação é um processo dispendioso para as indústrias farmacêuticas sendo necessário cada vez mais o aprimoramento dos conhecimentos e habilidades dos profissionais de todos os setores da empresa para que evite gastos desnecessários (LEITE, 2008).

O procedimento analítico deve ser validado, quando ele não for normalizado, quando for criado pelo próprio laboratório, quando mesmo normalizado for utilizado fora do escopo para o qual foi elaborado ou quando houver ampliação ou modificação de método normalizado (DOQ-CGCRE-008, 2010). Segundo Valentini e colaboradores (2007), a validação ou revalidação, também deve ocorrer sempre que tiver alteração no processo de fabricação, quando a qualidade do produto final estiver duvidosa, em casos de equipamentos novos, ou em casos de processo analítico novo.

Vale ressaltar que a rastreabilidade do estudo de validação dever ser garantida pela documentação e registro de todos os dados relevantes, tais como o planejamento, experimento e resultados obtidos. A documentação é composta pelo Plano Mestre, Protocolo, Planilha de Dados e Relatório. O Plano Mestre consiste em documento estratégico onde está descrito o cronograma de atividades e responsáveis pelo desempenho de cada tarefa, inclusive os responsáveis pela elaboração, revisão e aprovação dos documentos. O Protocolo descreve como o processo de validação deve ocorrer e o relatório corresponde à exposição dos resultados obtidos, os critérios de aceitação, comentários, declaração da validade e conclusão (BARROS, 2002).

### 3.4 CATEGORIAS DOS TESTES DE ACORDO COM A FINALIDADE

A resolução RE 899/2003 determina um guia para validação de métodos analíticos que é aplicado a métodos de cromatografia gasosa (CG), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE),

assim como em métodos não-cromatográficos como titulometria, espectrofotometria UV-VIS. Ainda de acordo com a resolução RE 899/2003, os ensaios são classificados em 4 categorias conforme tabela abaixo (BRASIL, 2003):

**Tabela 1.** Categorias de acordo com a finalidade do teste

<b>Categoria</b>	<b>Finalidade do teste</b>
<b>I</b>	Testes quantitativos para determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas (doseamento, uniformidade de doses unitárias).
<b>II</b>	Testes quantitativos ou ensaios limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas (teor de impurezas e substâncias relacionadas)
<b>III</b>	Teste de performance (dissolução, liberação do ativo).
<b>IV</b>	Teste de identificação.

Fonte: RE 899 de 23 de maio de 2003 (BRASIL, 2003).

Testes de identificação são destinados para assegurar a identificação de um analito na amostra. Este é normalmente obtido por uma comparação de uma propriedade da amostra, como exemplo pode-se citar o espectro, o comportamento cromatográfico, a reatividade química e outros, com as propriedades de um padrão referência (ICH, 2005).

Testes para impurezas podem ser ou um teste quantitativo ou um ensaio limite para a impureza na amostra. Ambos os testes são destinados para refletir exatamente as características da pureza da amostra. São requeridos parâmetros de validação diferentes para um teste quantitativo que para um ensaio limite. Este tipo de teste é amplamente utilizado na análise de matéria-prima, na análise de produtos de degradação no estudo de estabilidade, para o ensaio de substâncias relacionadas e outras (ICH, 2005).

Métodos de doseamento são destinados para medir o analito presente numa dada amostra. O analito é o principal ou os principais componente(s) da fórmula, ou seja, o(s) ativo(s). Os ensaios podem ser realizados por titulação clássica de neutralização, espectrofotometria ou cromatografia e outras (BRASIL, 2010).

O ensaio de dissolução fornece dados sobre a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais especificadas. O valor é dado em porcentagem de acordo com a quantidade rotulada (BRASIL, 2010).

O perfil de dissolução é entendido como um ensaio *in vitro* com coletas em múltiplos pontos (tempo) que possibilita a construção de uma curva de porcentagem do fármaco dissolvido em função do tempo, as condições empregadas são geralmente as estabelecidas no teste de dissolução. A comparação de perfis de dissolução permite conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los à ensaios de biodisponibilidade relativa e/ou bioequivalência (BRASIL, 2010).

A avaliação é feita analisando a curva como um todo empregando método modelo independente. Um método modelo independente simples consiste em utilizar um fator de diferença ( $f1$ ) e um fator de semelhança ( $f2$ ). O fator de diferença ( $f1$ ) calcula a porcentagem de diferença entre dois perfis avaliados em tempos de coletas iguais e correspondentes a uma medida de erro relativo entre os mesmos, e o de semelhança ( $f2$ ), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas entre ambos os perfis (BRASIL, 2010).

O teste de uniformidade de doses unitárias possibilita a administração de doses corretas, já que cada unidade do lote de um medicamento deve conter um valor aproximado ao do valor declarado. O teste avalia a quantidade do ativo em unidades individuais de um lote de medicamento e verifica se há uniformidade nas doses testadas. O teste pode ser aplicado à um medicamento com um único componente ativo ou com mais de um, neste caso, o teste se aplica individualmente a cada componente ativo do produto. O ensaio de uniformidade das doses unitárias pode ser realizado por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo (BRASIL, 2010).

A legislação brasileira também determina que revalidação pode ser necessária nas seguintes circunstâncias: mudança na síntese do fármaco, mudança na composição do produto acabado e mudança no método analítico (BRASIL, 2003).

### 3.5 PARÂMETROS NECESSÁRIOS DE ACORDO COM A FINALIDADE DO TESTE

Baseada na resolução RE 899/2003, a tabela a seguir demonstra quais os ensaios devem ser realizados, ou quais parâmetros devem ser atendidos para validação do método analítico de acordo com a sua finalidade.

**Tabela 2.** Parâmetros da validação de acordo com a categoria

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*	Sim
Linearidade	Sim	Sim	Não	*	Não
Intervalo	Sim	Sim	*	*	Não
Repetibilidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Precisão Intermediária	**	**	Não	**	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	*	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	*	Não
Exatidão	Sim	Sim	*	*	Não
Robustez	Sim	Sim	Sim	Não	Não

\*pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

\*\*se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da precisão intermediária.

Fonte: RE 899 de 23 de maio de 2003 (BRASIL, 2003).

#### 3.5.1 Especificidade e Seletividade

Especificidade e Seletividade refere-se à capacidade de medir exatamente o analito em presença de outros componentes ou interferentes que podem estar presentes na matriz da amostra.

Pode ser demonstrado comparando os resultados dos testes de amostra contendo impurezas ou produto de degradação, ou ainda através de placebo comparando os valores encontrados após análise da amostra sem os interferentes. No caso de comparação com placebo uma forma de verificação é a observação da ausência de picos em amostra placebo (BARROS, 2002; ROCCA et al., 2007).

Um método que fornece respostas para vários analitos em uma matriz, mas que pode distinguir a resposta de um componente da de outro é considerado seletivo. Já o método que fornece resposta para apenas um analito da matriz é considerado um método específico, por haver poucos métodos que gerem respostas específicas e por haver muitas confusões com os termos especificidade e seletividade, a IUPAC recomenda a utilização do termo seletividade. (RIBANI et al., 2004).

Para testes da categoria IV, a qual o objetivo é identificar o fármaco, é preciso expressar a capacidade de seleção do método entre compostos com estruturas relacionadas que podem estar presentes na amostra. Isto pode ser obtido comparando resultados positivos em amostras contendo o fármaco com resultados negativos em amostras que não contem o fármaco, porém com compostos estruturalmente semelhantes (BRASIL, 2003).

Para análises cujo objetivo é quantificar, como nos testes de doseamento e análise de impurezas, a especificidade pode ser demonstrada comparando amostras contaminadas com certas quantidades de impurezas ou excipientes frente a amostras não contaminadas a fim de comprovar que o resultado do teste não é afetado por esses elementos (BRASIL, 2003).

### 3.5.2 Linearidade

Para atender o parâmetro linearidade o método analítico tem que ser capaz de reproduzir resultado, diretamente proporcional ou matematicamente transformado, à concentração do analito na amostra. A resolução brasileira determina que sejam realizados no mínimo cinco concentrações diferentes atendendo os seguintes intervalos: quando o ensaio é para determinação quantitativa do analito em formas farmacêuticas o intervalo deve ser de 80% a 120% da concentração especificada; Para determinação de impurezas o intervalo deve refletir do nível esperado até 120% do limite máximo especificado; Para ensaios de uniformidade de conteúdo o intervalo é de 70% a 130% da concentração especificada no teste; Para o ensaio de dissolução, se houver mais que um tempo especificado, o intervalo deve abranger de -20% sobre o menor valor e +20% sobre o maior valor, e para tempo único o intervalo é de -20% a +20% sobre o valor especificado (BRASIL, 2003).

A linearidade do método pode ser visualizada pela elaboração da curva de calibração ou curva analítica, que consiste na construção de um gráfico através da relação entre os resultados

obtidos das análises (variável dependente Y) com as concentrações que foram utilizadas (variável independente X). O ajuste da curva de calibração pode ser realizado por tratamentos estatísticos para exclusão de valores aberrantes e verificação de homocedasticidade, por exemplo (RIBEIRO et al., 2008).

Havendo relação linear os resultados dos ensaios são avaliados por métodos estatísticos e calculados o coeficiente de correlação (r), o qual deve ser no mínimo = 0,99; intersecção com o eixo Y; coeficiente angular; soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e; desvio padrão relativo (BRASIL, 2003).

### 3.5.3 Intervalo

O intervalo é um ensaio que geralmente deriva do estudo de linearidade, refere-se a faixa entre o menor e o maior nível de quantidade do componente em estudo na amostra. O valor do intervalo depende da finalidade do teste assim como na linearidade e comprova que o procedimento analítico apresenta exatidão, precisão e linearidade adequadas quando aplicados á amostras contendo quantidades de substancias dentro do intervalo especificado (VALENTINI et al., 2007; BRASIL, 2003).

### 3.5.4 Precisão

Precisão de um método analítico pode ser demonstrada pelo grau de proximidade entre resultados obtidos em uma série de medidas em torno de um valor central, efetuando várias vezes na mesma amostra. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (ou coeficiente de variação) segundo a equação abaixo:

Equação 1: Cálculo da Precisão do Método

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100 \quad \dots(1)$$

O Desvio Padrão Relativo (DPR) é a relação entre o desvio padrão (DP) e a concentração média determinada (CMD) multiplicada por cem (BARROS, 2002; BRASIL, 2003).

A precisão pode ser considerada em três níveis: repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. A repetibilidade deve ser considerada pela sucessão de medições feitas dentro de um único laboratório, por um único analista e utilizando sempre os mesmos equipamentos, obtendo proximidade dos resultados realizados por nove (9) determinações e três (3) concentrações, baixa, média e alta com três (3) réplicas cada, ou seis (6) determinações com concentração em 100%;

Precisão intermediária define a precisão dos resultados das análises realizadas do mesmo laboratório, porém, obtidos em dias diferentes, com analistas e /ou equipamentos diferentes. Já a reprodutibilidade é a concordância dos resultados de uma metodologia analítica testada em laboratórios diferentes (BRASIL, 2003; RIBEIRO et al., 2008)

### 3.5.6 Limite de Detecção

Corresponde ao menor valor da substância em estudo que pode ser detectado, sem ser necessária sua quantificação. Em métodos não instrumentais, tais como cromatografia em camada delgada, titulação e comparação de cor, essa detecção pode ser visual, onde será observado o menor valor de concentração capaz de produzir o efeito esperado, como uma mudança de cor, turvação, e outras. No caso de métodos instrumentais onde a técnica demonstra o ruído da linha de base, como cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia gasosa, absorção atômica e outras técnicas, o limite de detecção pode ser determinado pela relação sinal/ruído (BRASIL, 2003).

Porém técnicas como cromatográficas e eletroforéticas, onde a medição do ruído não revela maiores qualidades, e a vezes a curva analítica é dependente da área, e não só do sinal do detector, a área de picos maiores aumentam a relação sinal/ruído, diminuindo o valor do limite de quantificação, nestes casos portanto, é mais viável utilizar o método baseado em parâmetros da curva analítica, que pode ser expresso pela equação:

Equação 2: Determinação do Limite de Detecção com parâmetros da curva analítica.

$$LD = \frac{DPa \times 3}{IC} \quad \dots(2)$$

A demonstração do Limite de Detecção (LD), utilizando os parâmetros da curva analítica, pode ser dado pela relação do Desvio Padrão da resposta da análise (DPa) com a inclinação ou coeficiente angular da curva analítica (IC) numa proporção de 3:1 (RIBANI et al., 2004; BRASIL, 2003).

### 3.5.7 Limite de Quantificação

É estabelecido pela menor quantidade do analito na amostra que pode ser determinado com exatidão e precisão em condições experimentais estabelecidas. É realizado por uma série de análises com concentrações decrescentes da substância em análise, até o menor nível que pode ser quantificado com precisão e exatidão (BRASIL, 2003).

Da mesma maneira que para o limite de detecção (LD), a estimativa do limite de quantificação (LQ), pode ser feita por métodos específicos para técnicas com resposta visual,

técnicas utilizando sinal/ruído, ou pelos dados da curva analítica. E a equação que representa o LQ é a seguinte:

Equação 3: Determinação do Limite de Quantificação com parâmetros da curva analítica.

$$LQ = \frac{DPa \times 10}{IC} \quad \dots(3)$$

A demonstração do Limite de Quantificação (LQ), utilizando os parâmetros da curva analítica, pode ser dado pela relação do Desvio Padrão da resposta da análise (DPa) com a inclinação ou coeficiente angular da curva analítica (IC) numa proporção de 10:1 (RIBANI et al., 2004; BRASIL, 2003).

### 3.5.8 Exatidão

A exatidão do método analítico é determinada pelo grau de proximidade entre o valor médio obtido de uma série de medições e um valor de referência aceito. A metodologia para determinação da exatidão depende da finalidade do ensaio, como por exemplo, para impurezas pode ser comparado o resultados com métodos que utilizam adição de padrão de impurezas ou produto de degradação (ROCCA, 2007).

A exatidão do método pode ser demonstrada em porcentagem pela relação entre a concentração média determinada na análise e a concentração teórica correspondente a esta, como mostra a equação abaixo:

Equação 4: Determinação da Exatidão

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100 \quad \dots(4)$$

Segundo a legislação brasileira a exatidão do método deve ser verificada com no mínimo nove determinações, sendo, três concentrações baixa, média e alta, com três réplicas cada, devendo conter o intervalo linear do procedimento (BRASIL, 2003).

### 3.5.9 Robustez

A robustez indica que o método é confiável porque comprova que o resultado não altera mesmo que o método sofra pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. De acordo com a legislação brasileira, vários fatores podem ser considerados para indicar a robustez de um método analítico como no preparo das amostras onde pode modificar levemente a estabilidade das soluções analíticas e tempo de extração (BRASIL, 2003).

Na técnica de espectrofotometria, variação do pH da solução, da temperatura e diferentes fabricantes de solventes podem ser utilizadas para demonstrar a robustez do método, assim como em cromatografia líquida pela variação do pH da fase móvel, da temperatura, do fluxo ou composição da fase móvel, além de diferentes lotes ou fabricantes de coluna e em cromatografia gasosa, diferentes lotes ou fabricantes de coluna, variação da temperatura e velocidade do gás de arraste (BRASIL, 2003).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a criação da Política Nacional de Medicamentos e implantação dos genéricos no Brasil, o acesso à medicamentos pela população tornou-se mais amplo e intenso acarretando em maiores preocupações para os órgãos sanitários, que passaram a exigir cada vez mais dos fabricantes farmacêuticos a comprovação da qualidade de seu produtos, em termos de segurança e eficácia.

Observa-se que atualmente que há grande competitividade no mercado farmacêutico, principalmente pela existência dos genéricos e similares, que devido ao baixo custo aumenta o acesso desses medicamentos para a população. Porém aumenta também a necessidade das indústrias farmacêuticas em comprovar a qualidade, segurança e eficácia de seus produtos. Neste contexto a qualidade das medições analíticas torna-se fundamental, já que estão presentes em todas as etapas em que o medicamento passa, como no desenvolvimento, nos testes de equivalência para o registro e no controle de qualidade do produto final.

Para isso foram criadas resoluções brasileiras, baseando-se nas experiências de outros países, que determinaram que se os métodos analíticos em questão não forem farmacopeicos, estes deverão passar pelo processo de validação, com a finalidade de comprovar a qualidade analítica da metodologia. Portanto a validação é um processo avaliativo que se corretamente elaborado, utilizando-se de profissionais habilitados, materiais certificados, e equipamentos devidamente calibrados, comprova que o método é adequado para garantir confiabilidade nas análises analíticas, consequentemente confiabilidade do produto analisado.

Através da revisão teórica concluiu-se que a validação de métodos analíticos é uma excelente ferramenta para garantir a qualidade das medições analíticas.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, E. B.; LAVINAS, T.; COLTURATO, M. T.; MENGATTI, J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n.1, p. 1-11,2008.

BARÇANTE; L. C., **Qualidade Total: Uma visão brasileira**. Disponível em: <<http://www.professorbarcante.files.wordpress.com/2009/05/capitulo1.pdf>>. Acessado em: 5 abr. 2016.

BARROS, C. B.; Validação de métodos analíticos. **Biológico**, v. 64, n. 2, p.175-177, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 12 de agosto de 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 07 de outubro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 02 de junho de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 02 de junho de 2003.

BRASIL. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5. Ed. Brasília, 2010. Volume 1.

BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; PONS JÚNIOR, F. R.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012.

GERENT, G. F.; SILVA, J. A.; PARIS, W. S. Gestão estratégica da qualidade. **Revista Eletrônica Multidisciplinar FACEAR**, v.1, p. 1-11, 2013.

GIL, A. C. **Como elaborar trabalho de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas; 2002.

HIGAR, E. F. E.; TREVIZAN, M. A. Os estilos de liderança idealizados pelos enfermeiros. **Revista Latino-Am Enfermagem**, v.13, n.13, p. 59-64, 2005.

GRANGEIRO JUNIOR, S.; SILVA, I. J. M.; SILVA, J.; OLIVEIRA, M. A. C.; CARDOSO, W. O.; LIMA, A. A. N. Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do controle estatístico do processo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 4, p. 529-536, 2012.

ICH – Harmonised Tripartite Guidance. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005.

INMETRO Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **DOC-CGCRE-008 Orientação sobre validação de métodos analíticos**, Revisão 04, jul. 2011. Disponível em: <[www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8\\_04.pdf](http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_04.pdf)>. Acesso em: 02 abr. 2016

LEITE, F. **Validação em análises químicas**. 5. ed. Campinas: Átomo, 2008.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. de C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, v.17, n. 4, p. 758-764, 2008.

QUENTAL, C.; ABREU, J. C.; BOMTEMPO, J. V.; GADELHA, C. A. G.; Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciências e Saúde Coletiva**, v.13, p. 619-628, 2008.

RIBANI, M.; BOTTALI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RIBEIRO, F. A. L.; FERREIRA, M. M. C.; MORANO, S. C.; SILVA, L. R.; SCHNEIDER, R. P. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. **Química Nova**, v. 31, n.1, p.164-171, 2008.

ROCCA, M.F.; SOBRINHO, J.L.S.; NUNES, L.C.C.; NETO, P.J.R. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos: passo importante na produção de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 4, p. 177-180, 2007.

SILVA, J. R.; VARGEM, D. S.; AMORIM, A. G.; MONTEIRO JUNIOR, J. L.; BONIFÁCIO, L. A.; CASTRO, L. F. Aplicação das boas práticas de fabricação em um operador logístico. **Revista de ciências gerenciais**, v. 17, n. 25, p. 153-175, 2013.

STORPIRTS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.

VALENTINI, S.R.; SOMMER W.A.; MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos. **Arquivos do Mudi**, v.11, n. 2, p. 26-31, 2007.