



COMPLIANCE PARA LABORATÓRIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE FARMACÊUTICO

INFORMAÇÕES SOBRE CARTAS DE ADVERTÊNCIA DO FDA

Primer

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

INTRODUÇÃO.....	3
QUALIDADE E COMPLIANCE EM LABORATÓRIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE.....	5
Visão geral de compliance.....	5
Compliance para Etapas de fluxo de trabalho individual.....	6
Compliance através de todas as Etapas de fluxo de trabalho.....	7
Garantia de qualidade e compliance através do Laboratório farmacêutico.....	7
PROJETANDO UM QC LAB PARA COMPLIANCE: REVISANDO AS DESCOBERTAS DE INSPEÇÃO.....	8
Sistema de qualidade.....	9
Documentação/Procedimentos.....	10
Qualificação de vendedor/fornecedor/prestador de serviços.....	11
Qualificação do pessoal.....	12
Materiais padrão.....	13
Validação de procedimentos analíticos.....	14
Qualificação de equipamentos de laboratório.....	18
Validação dos sistemas informáticos de laboratório.....	22
Amostragem e manipulação de amostragem.....	24
Testes e relatórios dos resultados de teste.....	25
Lidando com situações fora de especificação/fora de tendência.....	27
Integridade de dados e segurança.....	28
REFERÊNCIAS.....	31

AUTOR

Dr. Ludwig Huber
Consultor chefe de compliance global com o FDA, Labcompliance
ludwig_huber@labcompliance.com

O Dr. Ludwig Huber é o editor do site www.labcompliance.com, o recurso on-line global para validação e compliance. Ele é autor dos livros "Validation and Qualification in Analytical Laboratories" e "Validation of Computerized Analytical and Networked Systems". Ele já fez várias apresentações, principalmente sobre a GLP/GMP, 21 CFR Parte 11 e validação em todo o mundo, inclusive seminários, workshops e apresentações para o FDA dos EUA, CFDA da China, MFDS da Coreia, HSA, ISPE de Cingapura, PDA, PIC/S do Japão e várias outras agências nacionais de saúde. Para obter mais informações, acesse o site do Dr. Huber's: www.ludwig-huber.com.

Aviso legal:

a Agilent está compartilhando esse documento apenas para fins informativos. As informações e o material contido nesse Primer estão sujeitos à alterações e não pretendem ser definitivos. Os leitores sempre devem consultar a equipe regulatória para determinar a aplicabilidade de qualquer item aqui contido.

INTRODUÇÃO

A missão do United States Food and Drug Administration (FDA) e das agências internacionais equivalentes é proteger a saúde e segurança do consumidor no âmbito federal de alimentos, medicamentos e cosméticos ou das leis internacionais equivalentes. As agências desenvolveram duas estratégias básicas para com esta missão:

- Monitorar a qualidade dos produtos por meio de atividades de vigilância, tais como amostragem e análise de produtos na distribuição.
- Avaliar através de inspeções de fábrica as condições em que os produtos são desenvolvidos, fabricados, testados, embalados, rotulados, e armazenados.

Embora o processo e a implementação das inspeções regulamentares sejam muito semelhantes para a maioria das agências regulatórias, eles são melhor documentados pelo FDA dos EUA. Esta é uma das razões pelas quais o foco deste primer está nas inspeções do FDA dos EUA. Outra razão é que mais empresas são afetadas pelas inspeções do FDA do que por qualquer outra agência.

Espera-se que o FDA realize inspeções de rotina nas fábricas a cada dois anos, e pode também iniciar inspeções "por justa causa" por qualquer motivo, incluindo a má qualidade dos medicamentos encontrados durante o monitoramento rotineiro de medicamentos no mercado ou como resultado de outros riscos graves para a saúde que sejam trazidos à atenção do FDA.

Antes da aprovação do produto, o FDA realiza uma inspeção pré-aprovação; após o produto ter sido aprovado, o FDA pode realizar uma inspeção pós-aprovação. Além disso, quando uma empresa fizer uma alteração em seu processo de fabricação do produto, o FDA deve ser notificada. O FDA pode decidir inspecionar o novo processo para compliance.

Houve uma mudança das inspeções tradicionais de classificação de perfis para inspeções de sistema com base em riscos. Segurança para os pacientes e consumidores é a principal preocupação do FDA. Como parte das inspeções tradicionais, os inspetores do FDA têm verificado a compliance de um produto específico durante os estágios de fabricação em todos os departamentos e sistemas, tais como áreas de produção, almoxarifados e laboratórios. Desde 2003, o FDA tem promovido a abordagem das inspeções de sistema com base em riscos e definiu seis sistemas:

1. Sistema de qualidade: garante o cumprimento geral com as boas práticas de fabricação atuais e os procedimentos internos. A unidade de garantia da qualidade é parte deste sistema em conjunto com Controle de mudanças, Controles de gestão, Ações corretivas e preventivas (CAPA), e outros.
2. Sistemas de materiais: inclui medições e atividades para controlar produtos em processo e finalizados. A validação dos sistemas de estoques computadorizados é uma parte destes sistemas.
3. Sistemas de produção: inclui medições e atividades para controlar a fabricação de medicamentos e produtos farmacêuticos. A validação de processos e o desenvolvimento de procedimentos de fabricação são parte destes sistemas.
4. Sistemas de controle de laboratórios: inclui medidas e atividades relacionadas com os procedimentos e processos de laboratório da amostragem ao teste e arquivamento dos registros laboratoriais.
5. Sistemas de embalagem e rotulação: inclui medições e atividades para controlar a embalagem e a rotulação de medicamentos. A validação das operações de embalagem e rotulação é uma parte destes sistemas.
6. Instalações e equipamentos: inclui as medidas e atividades que proporcionem um ambiente físico adequado e recursos. Qualificação da fabricação do equipamento e validação de limpeza são uma parte destes sistemas.

Os sistemas de qualidade são sempre inspecionados. O escopo deste primer abrange as inspeções de sistemas de qualidade e sistemas de controle de laboratório. Durante as inspeções, o FDA verifica se os procedimentos e processos de uma empresa estão em conformidade com os regulamentos do FDA GxP como Boas práticas de laboratório, Boas práticas clínicas e Boas práticas de fabricação. Se as inspeções do FDA identificarem divergências nos regulamentos, emitirão observações de inspeção usando o formulário 483, também conhecido como "483s" ou observações de inspeção. Dependendo da gravidade das divergências, instâncias de observações repetidas, e uma resposta da empresa para o 483, o FDA poderá emitir uma carta formal listando alguma ou todas as divergência do 483, chamada Carta de advertência do FDA.

Embora as normas e diretrizes possam permanecer tipicamente inalteradas por muitos anos, as interpretações, as inspeções e práticas de execução sofrem alterações frequentes e devem ser monitorizadas regularmente. Cartas de advertência, relatórios de inspeção estabelecimento, e 483s (se disponível publicamente) são fontes ideais para descobrir o que os inspetores estão procurando em momentos específicos, e os comunicados de imprensa do FDA fornecem informações sobre as políticas atuais de inspeção do FDA.

Nos últimos dois anos, um número crescente de empresas têm recebido Observações de inspeção 483 e Cartas de advertência do FDA. O FDA publica a maioria das cartas de advertência e alguns 483s e relatórios de estabelecimento na Internet.^{1,2} A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também possui um website com informações de resultados de inspeções,³ tornando consumidores, concorrentes e parceiros de negócios conscientes do não cumprimento de uma empresa.

Está muito além do escopo deste primer fornecer aos leitores informações detalhadas sobre as normas e orientações necessárias. O capítulo deste primer intitulado "Qualidade e compliance nos laboratórios de controle de qualidade" fornece uma visão geral dos temas mais importantes. Para informações mais detalhadas, mais literatura está disponível, incluindo um primer de 120 páginas sobre GLP e GMP.⁴

"Projetando um QC Lab para compliance: Revisar os resultados da inspeção" incidirá sobre divergências de compliance citadas e observadas durante as inspeções do FDA. Centenas de Cartas de advertência relacionadas com GMP e relatórios de inspeção foram analisadas. Os leitores podem usar esta informação para educar-se sobre o pensamento atual dos inspetores do FDA, bem como sobre os erros feitos por outras empresas no passado e como evitá-los. Com base em informações provenientes destas citações, algumas práticas que podem ajudar a projetar a compliance regulatória em laboratórios de controle de qualidade também foram incluídas.

Enquanto este primer fornece uma visão geral das citações das Cartas de advertência do FDA com conselhos sobre melhorias adequadas no que diz respeito a divergências observadas, há uma série de recursos úteis disponíveis a partir do FDA, outros órgãos regulatórios, e autores particulares que ajudam a fornecer informações adicionais e mais completas incluindo, mas não limitado, ao seguinte:

- Guia do FDA para inspeções de laboratórios de controle de qualidade farmacêutico: Este documento é mais relevante para o tema deste primer.⁵
- Programa de inspeções de fabricação de medicamentos.⁶ Embora não seja específico para laboratórios, oferece informação útil para laboratórios de controle de qualidade.
- Guia de PIC/S: Inspeção de laboratórios de controle de qualidade farmacêutico.⁷ Este guia foi desenvolvido por inspetores de PIC/S em preparação para laboratórios de controle de qualidade.
- Manual de operações de investigação da FDA, versão 2014.⁸ Este documento contém a maioria das informações detalhadas sobre as inspeções do FDA. Está voltado para inspetores do FDA, mas também é útil para leitura por parte das indústrias reguladas e outros inspetores.
- Websites de Cartas de advertência do FDA.^{1,2,9}

Recursos para leitura adicional e compreensão mais completa

QUALIDADE E COMPLIANCE EM LABORATÓRIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Os objetivos primários das inspeções regulatórias são: (1) verificar se os dados medidos em laboratórios de controle de qualidade são confiáveis e precisos, e (2) garantir que apenas medicamentos seguros e eficazes sejam autorizados para comercialização e liberados para embarque do produto. Os laboratórios de controle de qualidade são considerados como áreas de alto risco porque são, muitas vezes, a etapa final da verificação da qualidade do medicamento antes do embarque. Portanto, eles devem seguir as normas de GMP para demonstrar a qualidade e integridade dos dados. Estar em compliance é um pré-requisito para o sucesso da inspeção do FDA. Este capítulo vai lhe dar um breve panorama dos requisitos regulatórios de GMP para laboratórios de controle de qualidade farmacêutico.

Os requisitos de compliance para os laboratórios de controle de qualidade podem ser divididos em duas categorias:

1. Requisitos gerais de sistemas de qualidade que se aplicam a todas as atividades regulamentadas dentro de uma empresa, por exemplo, controle de documentos, auditorias internas, e qualificação de pessoal. Estes são chamados de requisitos de sistemas de qualidade e, normalmente, estão sujeitos à fiscalização do sistema de qualidade. A maioria deles não é específica para laboratórios.
2. Os requisitos regulatórios técnicos específicos para laboratórios que se aplicam a situações específicas em um laboratório, por exemplo, validação de métodos analíticos, verificação dos métodos de compêndios, qualificação de equipamentos, validação de sistemas informáticos, amostragem, revisão e aprovação dos relatórios de testes.

Visão geral de compliance

O impacto global das normas em um laboratório farmacêutico pode ser melhor ilustrado observando o fluxo de trabalho de dados/amostra (Figura 1). A parte superior da figura mostra um fluxo de trabalho de um típico laboratório de amostras e dados de ensaio, juntamente com os principais requisitos abaixo. A parte do meio mostra os requisitos de compliance de GMP que são aplicáveis a todo o fluxo de trabalho de dados ou da amostra. A parte inferior mostra os requisitos gerais de garantia de qualidade que são aplicáveis não só aos laboratórios regulamentados, mas também a outros departamentos dentro de uma empresa.

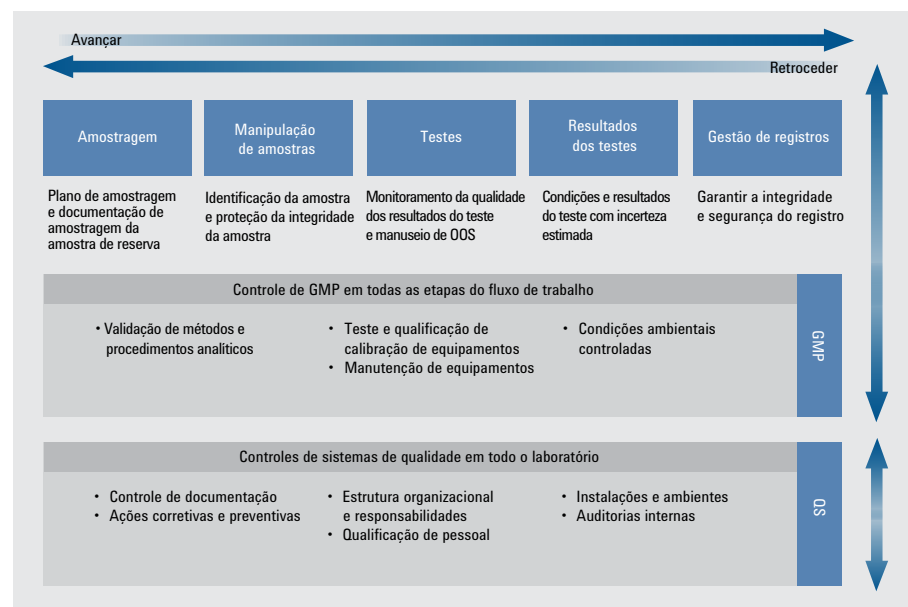


Figura 1: Sistemas de qualidade e compliance junto com o fluxo de trabalho de amostra e dados

Compliance para etapas de fluxo de trabalho individuais

Todos os passos individuais do fluxo de trabalho, como mostrado na Figura 1, têm requisitos específicos. Isto inclui:

- **Amostragem**

A amostragem de substâncias, materiais ou produtos para os testes subsequentes devem seguir um procedimento bem documentado. Um plano de amostragem com uma descrição do sistema de amostragem, como a amostragem é realizada e por quem, devem estar no local. Os dados de amostragem devem ser registrados, assim como o procedimento de amostragem utilizado, a localização, a identificação da pessoa que colheu a amostra e os equipamentos utilizados para as condições de amostragem e ambientais, se for relevante.

- **Manipulação de amostras**

Os laboratórios devem assegurar a correta identificação e proteção de amostras a partir do momento em que a amostra é colhida até o momento de seu descarte. O recebimento, proteção, armazenamento, processamento, retenção e descarte devem ser descritos em um procedimento. O procedimento deve incluir disposições relativas à proteção contra a deterioração, perda ou dano durante o transporte, manuseio e armazenamento.

- **Testes**

Os procedimentos para os testes devem garantir que só os métodos validados sejam usados, que o equipamento esteja qualificado e que sejam realizados suficientes testes de adequação do sistema. Especificações e critérios de aceitação devem ser definidos para que a amostra seja testada. Os procedimentos e parâmetros para os testes devem ser documentados. As GMPs exigem que uma investigação seja realizada sempre que observado que o resultado de um teste está fora dos critérios de aceitação especificados anteriormente. Isso inclui testes de laboratório durante a fabricação de APIs, matéria-prima e teste de produtos acabados, na medida em que os regulamentos de GMP forem aplicáveis.

- **Resultados de testes:**

Os resultados dos testes devem ser assinados pelo analista e analisados e aprovados por uma segunda pessoa, por exemplo, o supervisor do analista ou um membro da equipe de QA.

- **Gerenciamento de registros**

Todos os registros associados aos testes devem ser arquivados. Esses registros incluem certificados de análise (COA), instrumento e parâmetros do método, dando suporte às informações como registros de cromatogramas, espectros e qualificação de equipamentos. O período de arquivamento é definido por normas individuais e pode variar de 6 a 15 anos ou mais. Os controles devem ser feitos no local para garantir a segurança, integridade e disponibilidade dos registros durante todo o período de arquivamento. Deve-se dar uma atenção especial aos registros eletrônicos. Eles devem ter os atributos de ALCOA; ou seja, Atribuível (quem os gerou), legível (são legíveis), contemporâneo (são registrados em tempo real), original (você tem certeza que não tenham sido alterados) e são precisos?

Compliance em todas as etapas do fluxo de trabalho

Alguns requisitos de compliance são aplicáveis para todas as etapas do fluxo de trabalho. Eles estão listados na seção do meio da Figura 1, e incluem:

- **Validação de métodos e procedimentos analíticos**

As GMPs exigem métodos e procedimentos analíticos para serem validados para demonstrar aptidão para o uso pretendido. O objetivo final do processo de validação do método é fornecer evidências de que o método faz o que se pretende fazer: precisão, confiabilidade e reprodutibilidade. As características típicas para que o método seja validado são: precisão de quantidades, reprodutibilidade, especificidade, linearidade, precisão, robustez, limite de quantificação, e limite de detecção.

- **Calibração e qualificação do equipamento**

Todos os equipamentos que impactam as atividades regulamentadas devem ser qualificados e os sistemas informáticos devem ser validados. O objetivo é fornecer provas de que os equipamentos e sistemas informáticos são adequados para o uso pretendido.

- **Manutenção de equipamentos**

Os equipamentos devem ser bem cuidados para garantir o desempenho adequado. Os procedimentos devem ser feitos no local para manutenção preventiva regular de hardware para detectar e corrigir problemas antes que possam ter um impacto negativo sobre os dados analíticos.

- **Condições ambientais controladas**

As condições ambientais, tais como temperatura e umidade deve ser controladas e monitorizadas para assegurar que não afetarão adversamente o desempenho do equipamento e dos materiais. Os requisitos regulatórios ambientais são tipicamente prestados por fornecedores de equipamentos e materiais.

Laboratórios farmacêuticos deverão seguir as normas de garantia da qualidade. Isto inclui:

- **Controle da documentação**

As GMPs exigem que os documentos regulamentados sejam controlados a partir de criação e aprovação até a distribuição, arquivamento e descarte. A documentação típica inclui: políticas, planos de qualidade, planos mestres, procedimentos operacionais padrão e registros, tais como registros de teste de análise e registros de treinamento.

- **Estrutura organizacional e responsabilidades**

Os arranjos organizacionais devem ser tais que os departamentos com interesses conflitantes não influenciem negativamente na qualidade e conformidade dos dados. Por exemplo, os departamentos de finanças e QA devem operar de forma independente das atividades do laboratório. As tarefas e responsabilidades devem ser definidas para cada trabalho.

- **Qualificação do pessoal**

O pessoal deve ser qualificado para a tarefa atribuída. A qualificação é baseada na educação, experiência no trabalho e no treinamento. A eficácia dos treinamentos deverá ser verificada e documentada.

- **Instalações e equipamentos**

O laboratório deve assegurar que as suas instalações e condições ambientais não prejudiquem ou invalidem a manipulação de amostras, instrumentação, calibração e qualificação de instrumentos e os testes analíticos.

- **Auditorias internas**

As auditorias internas são um elemento-chave de qualquer sistema de qualidade. Seu objetivo é avaliar as atividades e documentação existente para confirmar que estas cumpram com os padrões internos ou externos pré-determinados e/ou que as normas ou requisitos do cliente sejam satisfeitos.

Garantia de qualidade e compliance em todo o laboratório farmacêutico

DESENVOLVIMENTO DE UM LABORATÓRIO DE QC PARA COMPLIANCE: ANÁLISE DE RESULTADOS DE INSPEÇÃO

As Cartas de advertência do FDA podem fornecer insights sobre o pensamento atual e específico do FDA sobre a interpretação das normas e oferecer informações valiosas para o desenvolvimento, melhoria e implementação de um programa de compliance. Este capítulo lista citações das Cartas de advertência categorizadas em vários tópicos com as melhores práticas para permitir aos gestores e analistas de laboratórios implementar um programa de compliance. Áreas onde foram observadas divergências:

- Sistema de qualidade
- Documentação/procedimentos
- Qualificação de vendedor/fornecedor/prestador de serviços
- Qualificação do pessoal
- Materiais padrão
- Validação de procedimentos analíticos
- Qualificação de equipamentos de laboratório
- Validação dos sistemas informáticos de laboratório
- Amostragem e manipulação de amostragem
- Testes e relatórios dos resultados de teste
- Lidando com situações fora de especificação/fora de tendência
- Segurança e integridade dos dados

Sistema de qualidade

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Não há um sistema de qualidade robusto implementado.	Divergências de gestão e compliance técnica são geralmente associadas com falta ou inadequação de sistemas de qualidade. A gestão corporativa é responsável por garantir a qualidade e segurança dos medicamentos. A gestão corporativa deve iniciar a implementação de um sistema global de qualidade utilizando ICH Q10 "Sistemas de qualidade farmacêutica", como orientação. Os gerentes de operações de laboratório também são aconselhados a revisar a seção de gestão ISO/IEC 17025 como orientação.
Falha ao estabelecer procedimentos de revisão de gestão e falha ao documentar as datas e resultados dessas avaliações de gestão.	As revisões de gestão fazem parte do sistema de qualidade; devem ser realizadas periodicamente pela alta gerência para assegurar a melhoria contínua do sistema de qualidade. A revisão deve concentrar-se na qualidade e outras políticas e procedimentos críticos, relatórios da gerência e supervisão, número e tipo de resultados OOS, ações corretivas e preventivas, resultados de auditorias internas e externas, testes intralaboratórios e de proficiência e feedback dos clientes e reclamações.
Falha de gestão com responsabilidade executiva para garantir que a política de qualidade estabelecida seja entendida, implementada e mantida em todos os níveis da organização. A gerência não garantiu que os requisitos do sistema da qualidade tenham sido efetivamente estabelecidos e mantidos.	A unidade de qualidade corporativa precisa iniciar um programa de treinamento em toda a empresa para certificar-se de que todos os funcionários envolvidos entendam os requisitos do sistema de qualidade. A implementação bem sucedida e a manutenção contínua do sistema de qualidade devem ser verificadas por meio de unidades locais de qualidade, por exemplo, através de verificações aleatórias e auditorias regulares.
Falha ao estabelecer procedimentos para a implementação de ações corretivas e preventivas abordando a análise de fontes de dados de qualidade para identificar as causas existentes e potenciais de produtos não conformes ou outros problemas de qualidade.	Ações corretivas e preventivas (CAPA) são uma parte importante do sistema de qualidade. Um POP (procedimento operacional padronizado) deve ser desenvolvido sobre como lidar com a identificação de fontes de problemas de qualidade, para corrigir problemas e antecipar potenciais problemas que não estão visíveis. Parte do procedimento deve descrever como verificar a eficácia das ações corretivas e preventivas.

Pontos principais:

- A gestão corporativa é responsável pela implementação de um sistema de qualidade global robusto.
- O ICH Q10 e até certo ponto o ISO/IEC 17025 podem ser usados para estabelecer um sistema de qualidade em operações laboratoriais.
- Um treinamento de nível corporativo e um programa de auditoria interno devem garantir que o sistema de qualidade seja compreendido, implementado em todos os níveis e preservado.

Documentação/procedimentos

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Durante a inspeção, o nosso investigador pediu para ver os resultados das investigações laboratoriais fora de especificação (OOS) e foi informado de que estas investigações são conduzidas, mas não documentadas.	A documentação é importante em todas as áreas regulamentadas. Qualquer atividade regulamentada que não estiver documentada simplesmente "não aconteceu" para os reguladores. Portanto, um procedimento deve estar disponível e descrever claramente todas as atividades regulamentadas que precisem ser documentadas.
Falha ao estabelecer e manter procedimentos adequados para controlar os documentos e garantir que todos os documentos obsoletos sejam prontamente retirados de uso ou de outra forma impedidos de uso não intencional.	O procedimento acima mencionado deve descrever como os documentos oficiais são iniciados, autorizados, revistos, aprovados, distribuídos, regularmente revistos e atualizados. O processo deve também descrever como as pessoas são treinadas em procedimentos novos e atualizados e como os documentos obsoletos são removidos ou, por outro lado, indicados como obsoletos, por exemplo, por meio de uma data de expiração.
Nenhuma avaliação de risco realizada para avaliar o efeito das divergências de POPs (procedimentos operacionais padronizados).	Em caso de qualquer divergência de qualquer POP, a divergência deve seguir um POP que descreva as circunstâncias da mesma, inclusive, quem precisa autorizar uma divergência, como ela deve ser documentada, e uma avaliação de risco sobre possíveis eventos adversos, com a probabilidade, severidade e medidas de mitigação de risco.
Os controles laboratoriais são deficientes em procedimentos que a sua empresa tem estabelecido que permitem a média dos resultados dos testes analíticos de fora de especificação (OOS) e dentro de especificação de corridas de amostras separadas.	Certifique-se de que os procedimentos (por controles de laboratório) estão corretos de acordo com a regulamentação e as orientações oficiais em vigor. Neste caso, siga o guia do FDA, "Investigando resultados de testes fora de especificação (OOS) para produção farmacêutica".
O pessoal de controle de qualidade deixou de seguir os procedimentos na condução das calibrações de GC.	Pode haver várias razões para essa observação, incluindo a falta de treinamento, falta de tempo, ou um procedimento difícil de entender. Em resposta a esta carta de advertência, a empresa deve descobrir e documentar o motivo correto e desenvolver um plano preventivo e corretivo adequado.
Os registros são emitidos a partir dos registros do depósito sem qualquer procedimento de verificação escrito.	Qualquer outro documento que não seja utilizado para atividades do dia-a-dia é transferido para o arquivo por todo o período de retenção. Quando o documento é necessário para uso temporário, por exemplo, na preparação para as inspeções do FDA ou para avaliações científicas, a verificação e retorno devem seguir um POP. O procedimento irá descrever o acesso ao documento, como a verificação e o retorno serão documentados, e como a integridade do documento retornado é assegurada.

Pontos principais

- Qualquer atividade regulamentada que não está documentada simplesmente não aparece para os reguladores.
- A criação, distribuição e remoção de documentos do arquivo devem seguir um POP.
- Qualquer atividade regulamentada deve seguir procedimentos por escrito. Os procedimentos devem ser adequados para a tarefa, o treinamento deve ser concluído, os procedimentos devem ser seguidos e o cumprimento dos procedimentos deve ser confirmado.

Qualificação de vendedor/ fornecedor/prestador de serviço

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Falha ao estabelecer e manter os requerimentos que devem ser cumpridos pelos fornecedores. Por exemplo, sua empresa não especificou os requisitos de qualidade para os fornecedores, não manteve listas de fornecedores aprovados e não desenvolveu procedimentos escritos que descrevam como os fornecedores são avaliados para os requisitos de qualidade.	Inclui requisitos para fornecedores de equipamentos e materiais no plano mestre de compliance da empresa. Eles devem incluir critérios claros para a seleção de fornecedores. O mais importante é definir os requisitos de qualidade para os fornecedores. Somente fornecedores que atendam a essas exigências se tornam fornecedores aprovados. Esteja preparado para responder a pergunta: por que você escolheu um fornecedor específico?
Não há garantia de que a sua empresa estabelece a confiabilidade do certificado de análise (COA) do fornecedor através da validação adequada dos resultados dos testes do fornecedor em intervalos apropriados. A empresa não tem um POP para a qualificação do fornecedor, nem tal qualificação documentada foi realizada.	Confirme se o material entregue pelo fornecedor atende a especificação. Em princípio isto pode ser feito de duas maneiras: (1) teste de todo o material que entra e comparar os resultados com o certificado de análise (COA) entregue pelo fornecedor. (2) Como parte de um acordo de qualidade o fornecedor demonstra em uma auditoria de fornecedores ou de outra forma como o material é testado para garantir a compliance com as especificações. Normalmente, a qualidade é verificada por meio de uma combinação de 1 e 2. Embora inicialmente o foco estará em testes, a experiência vai mostrar a confiabilidade dos resultados dos testes do fornecedor através da verificação consistente e documentação, diminuindo potencialmente a frequência dos testes do material recebido. Este processo deve seguir um POP.
Falha em avaliar potenciais fornecedores e empreiteiros.	A seleção e qualificação de fornecedores devem seguir um procedimento. O procedimento deve incluir uma tabela com os requisitos e critérios de aceitação. Os exemplos de critérios de seleção incluem: história e tamanho da empresa, experiência anterior com o fornecedor, reconhecimento no mercado e suporte.
A empresa tem utilizado um prestador de serviços para o teste de água purificada; no entanto não houve nenhuma auditoria realizada neste laboratório contratado.	Desenvolver um programa de qualificação dos prestadores de serviços, que é apoiado por um acordo de qualificação. As funções e responsabilidades de ambas as partes devem ser claramente definidas. O acordo deve exigir que o prestador de serviços descreva completamente os procedimentos de teste e como a qualidade é assegurada.

Qualificação de vendedor/ fornecedor/prestador de serviço

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A empresa não recebe e revisa todos os dados brutos dos laboratórios de teste de contrato.	Incluir uma declaração no acordo de qualidade, que o laboratório de contrato deve apresentar todos os dados brutos dos testes de contrato. Desenvolver um procedimento para rever todos os dados brutos recebidos da mesma forma como a empresa patrocinadora.
A empresa não tem um POP para a qualificação dos fornecedores e laboratórios de contrato, nem tal qualificação documentada foi realizada. A calibração realizada por um fornecedor externo não foi verificada.	Desenvolver e implementar um POP para qualificar fornecedores e subcontratados. Um POP deve indicar as atividades dos subcontratados que devem cumprir as normas de GMP. Trabalho crítico como calibração, qualificação e validação de sistemas informáticos devem ser verificados para garantir que a atividade esteja em compliance com as normas GMP.

Pontos principais

- Acordos de qualidade com fornecedores de material e equipamentos básicos, assim como com subcontratados, devem estar em vigor.
- O acordo com o laboratório contratado deve garantir que o mesmo realize atividades em compliance com seus próprios requisitos regulatórios e de qualidade.
- A seleção de fornecedores, prestadores de serviço e laboratórios contratados deve seguir um procedimento documentado e deve ser justificado.
- Deve haver um processo para garantir que o material recebido está em compliance com as especificações previamente redigidas e acordadas.

Qualificação de pessoal

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
O programa de treinamento formalizado é inadequado, de modo que não aborda as boas práticas de fabricação atuais (cGMP).	O programa de treinamento da empresa deve ser documentado no plano mestre de compliance ou em um plano mestre de treinamento separado. O plano deve especificar em que o pessoal deve estar treinado. Isto inclui treinamento não apenas sobre as tarefas operacionais, mas também em GMP.
Os funcionários que gerenciam, executam, e avaliam o trabalho que afeta a qualidade não foram adequadamente treinados como membros da unidade de qualidade da empresa. Os funcionários de garantia de qualidade não realizaram efetivamente a condução da investigações de reclamações, atividades de ações corretivas/preventivas, atividades de desenho, auditorias internas, análise de risco e/ou revisão de documentos.	Definir os requisitos específicos de treinamento do departamento no plano mestre de treinamento da empresa. Por exemplo, os gerentes e técnicos que trabalham na unidade de qualidade devem ser treinado em tarefas que são específicas para a unidade de qualidade, por exemplo, a realização de investigações de reclamações, atividades de ações corretivas/preventivas, atividades de desenho, auditoria interna, análise de riscos, análises de documentos e aprovações.
O programa de treinamento da empresa revelou que não havia necessidade de treinamento contínuo em cGMP para os funcionários. A empresa só tinha uma formação inicial em cGMP e não forneceu treinamento regular de cGMP para todos os funcionários envolvidos na fabricação de medicamentos. Não há nenhuma referência de treinamento em cGMP dos supervisores ou diretores.	O treinamento não é um evento único, especialmente para itens que podem mudar ao longo do tempo, por exemplo, regulamentos, tecnologia e métodos analíticos. O tipo, frequência e duração do retreinamento deve ser documentado no plano mestre de formação. Por exemplo, uma atualização em GMP deve ocorrer anualmente. A duração deve ser, de no mínimo, metade de um dia.

Qualificação de pessoal

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Não há procedimentos que definem o treinamento, qualificação, desqualificação e requalificação dos operadores de ambientes estéreis quando excedem os limites microbianos definidos.	Definir os requisitos de treinamento específicos da pessoa em um procedimento que defina as tarefas da pessoa, requisitos de qualificação, conhecimento, lacunas resultantes, as necessidades de treinamento e um plano de como preencher as lacunas por meio de treinamento. O POP também deve definir o tipo e a frequência da atualização de treinamento.
O diretor do centro não tinha recebido qualquer treinamento sobre este sistema informático, ainda que ele mantenha um alto nível de segurança para os dados inseridos no sistema do computador.	Treinamentos sobre o uso de equipamentos e sistemas informáticos devem ser fornecidos a quem usa o sistema. Isso inclui todos os níveis de gestão e todos os tipos de pessoal, incluindo o pessoal com empregos de meio período.
Supervisores não documentaram qualquer de seus subordinados como sendo qualificado para executar o trabalho de análise a que foram atribuídos.	Definir no plano mestre de treinamento que os supervisores devem documentar as tarefas dos subordinados, requisitos de qualificação e forma como são cumpridos os requisitos de qualificação, por exemplo, através da educação, experiência de trabalho, ou treinamentos.
O programa de treinamento é limitado a leitura de POPs e não requer uma demonstração de competência em procedimentos específicos do trabalho.	O plano mestre de treinamento deverá indicar também como o treinamento é documentado e como a eficiência do treinamento é verificada e documentada. Por exemplo, a formação de sucesso de um analista pode ser demonstrada através da execução bem sucedida de uma amostra de controle de qualidade utilizando o mesmo equipamento e metodologia que é utilizada para o teste de amostras que a pessoa vai analisar.

Pontos principais

- Desenvolver um plano mestre de treinamento em toda a empresa que define quem deve receber treinamento sobre o quê, o tipo, a duração e a frequência do treinamento e como o treinamento é documentado e se a eficiência do mesmo é verificada.
- Desenvolver um procedimento (POP) sobre como documentar a qualificação adequada dos funcionários. Como primeira etapa, as tarefas e requisitos de qualificação atribuídos às pessoas devem ser documentados. Isso pode ser comparado com o conhecimento que as pessoas obtiveram por meio da formação ou experiência. As divergências entre os requisitos e o conhecimento devem ser abordadas por um programa de treinamento.
- A unidade de qualidade deve verificar por meio de auditorias internas a implementação bem sucedida do plano mestre e procedimentos de treinamento.

Materiais padrão

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A empresa não possui um sistema de recepção e armazenamento de padrões e produtos químicos analíticos.	Desenvolver um POP intitulado "Material padrão" que descreva como é assegurada a qualidade do material recebido e como a qualidade e integridade do material é mantida. Por exemplo, ele deve descrever como os padrões são armazenados, como são protegidos da luz durante o uso em laboratório, e como são descartados quando não estão mais em uso.
Padrões vencidos foram utilizados para a calibração de equipamento. Não há dados para suportar a extensão da validade para o padrão.	Certifique-se sempre de utilizar apenas as normas que não estejam vencidas. Em casos excepcionais onde a data de validade do material padrão possa ser prorrogada, a estabilidade ou outras experiências necessárias devem ser realizadas para garantir a qualidade sustentada do padrão.
Não foram realizados testes para certificar a qualquer um dos seus padrões de laboratório como padrões secundários (por exemplo, teste contra padrões primários USP). O padrão de referência secundário em uso não foi qualificado.	Padrões secundários ou de trabalho podem ser usados, desde que a qualidade tenha sido comparada com o padrão de referência primário ou certificado. A comparação deve seguir um POP que descreva o procedimento de teste, por exemplo, ele deve declarar que os métodos validados, deverão ser utilizados para comparação.
As soluções de trabalho não foram devidamente rotuladas ou documentadas nos blocos de notas do laboratório.	Para os padrões de trabalho ou secundários, a mesma informação deve estar disponível assim como para o padrão primário. Além disso, eles devem incluir o nome da pessoa que elaborou o padrão de trabalho, o local onde foi preparado, e o procedimento de como foi preparado.

Pontos principais

- Deve haver um POP sobre como garantir a qualidade do material padrão recebido e como manter a integridade e a qualidade.
- Quando a validade do material padrão é estendida, a qualidade do padrão deve ser verificada através de testes.
- Padrões secundários podem ser preparados após a qualificação adequada usando padrões primários e rotulagem.

Validação de procedimentos analíticos

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A precisão, sensibilidade, linearidade, LOD, LOQ, e/ou a especificidade não foram avaliados na validação do método.	Siga o ICH Q2 "Validação de procedimentos analíticos: teste e metodologia" para selecionar os parâmetros de validação para diferentes tarefas de análise, tais como impurezas quantitativas, e para testes de limite e de identificação. Esteja ciente de que os parâmetros de validação listados nesta e outras citações do FDA, muitas vezes, não são suficientes. O ICH Q2 também tem recomendações para procedimentos de testes. Reveja o primer, "Validação de métodos analíticos" ¹⁰ para uma visão geral abrangente de todos os aspectos da validação do método.
Linearidade e limites de detecção foram determinados acima do limite do teste.	Certifique-se de que todos os limites reais de teste, como linearidade, limite de quantificação, limite de detecção, e gama são cobertos pelos limites dos parâmetros de validação. Por exemplo, se o limite de concentração da amostra é de 0,1%, o limite de quantificação deve ser determinado em 0,05%, ou abaixo.
Todos os métodos não incluem testes de compatibilidade do sistema para assegurar que o sistema esteja operando corretamente.	O teste de compatibilidade do sistema é exigido pelo capítulo USP <621>. O capítulo lista os parâmetros mínimos de teste. Parâmetros adicionais são sugeridos para aplicações específicas. Por exemplo, para testes quantitativos de impurezas, o ruído na linha de base de um detector de HPLC deve ser rotineiramente verificado. Os parâmetros exatos e a frequência dos testes devem ser determinados durante o desenvolvimento do método quando as informações mais detalhadas estão disponíveis na robustez dos métodos. A frequência dos testes dentro de uma sequência de corrida da amostra deve ser justificada e documentada em um POP.
Falha ao manter registros completos de qualquer modificação de um método estabelecido empregado nos testes.	Os registros necessários para a alteração do método incluem: quem alterou o método, por que o método foi alterado, a data, e os antigos e novos parâmetros. Quando os computadores são usados para inserir os parâmetros do método, as informações como as listadas acima, além do tempo, devem ser registrados pelo computador em uma tabela de monitoramento de auditoria eletrônica.

Validação de procedimentos analíticos

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Métodos alternativos foram usados sem demonstrar equivalência ao atual método USP.	O US Food, Drug, and Cosmetic Act exige que a metodologia USP seja seguida se disponível. Os avisos gerais da Farmacopeia Americana têm uma declaração de que podem ser usados métodos alternativos. O método alternativo deve ser validado e a equivalência do método com a metodologia USP devem ser demonstrados por meio de testes. Para a validação, as melhores práticas incluem seguir o ICH Q2 e para as melhores práticas de testes de equivalência usar testes comparativos sobre a faixa linear completa usando amostras de teste bem caracterizadas. Esteja ciente de que quando uma empresa utiliza métodos alternativos e tem de enviar amostras para o FDA para verificar os testes apresentados, o FDA provavelmente irá seguir a metodologia USP, e em caso de qualquer divergência entre os dois testes, a empresa terá dificuldade em argumentar que o método da Farmacopeia Americana seja o motivo do erro.
As verificações do método para os testes de compêndios não são executadas.	A parte 211 do 21 CFR do FDA exige que qualquer método, incluindo os métodos de compêndio, deve ser verificado para ser adequado sob as condições reais de utilização. O capítulo geral USP <1226> deve ser usado como um guia para a verificação dos métodos de compêndios.
Os métodos de teste não foram verificados para garantir a adequação às condições reais de uso. Especificamente, a empresa não conseguiu efetuar uma verificação adequada dos métodos de testes de compêndio do USP conforme o aplicado para a produção de API. Você concorda que o capítulo USP <1226> - Verificação dos procedimentos de compêndio, afirma que a verificação não é necessária para os procedimentos de testes compêndios básicos que sejam rotineiramente realizados a menos que haja uma indicação de que o procedimento compendial não seja apropriado para o artigo em teste. Não concordamos com suas afirmações de que a verificação não é necessária para os métodos de teste USP utilizados pela sua empresa.	Não realizar qualquer teste para provar que o método é adequado para o uso pretendido em condições reais de uso não é uma boa ideia. A melhor prática é seguir o USP <1226> e demonstrar a adequação do método por meio de testes de adequação do sistema apoiado por dois experimentos de validação que se espera que sejam os mais críticos.
A empresa utiliza os métodos USP para analisar os produtos, mas as alterações foram feitas para os métodos USP e nenhuma validação foi realizada.	O USP permite GC e HPLC através do seu capítulo <621> alterando parâmetros sem revalidação desde que as alterações de parâmetros estejam dentro dos limites especificados pelo capítulo <621> e se o sistema passar no teste de compatibilidade do sistema. Pode ser apropriado desenvolver um POP intitulado "Alterações versus ajustes" de métodos analíticos de acordo com o USP <621>".

Validação de procedimentos analíticos

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Os métodos que foram validados em uma instalação e transferidos para outro local estão sendo usados sem transferência de método ou protocolo de revalidação.	O processo de transferência de métodos associado com a demonstração para provar que o método é adequado para a utilização pretendida no laboratório que recebe está documentado no capítulo USP <1224>. O capítulo descreve quatro opções para a transferência: testes comparativos, revalidação parcial ou total, covalidação, e não fazer nada; no entanto, não fazer nada nunca é um bom conselho em ambientes regulados. A opção mais frequentemente utilizada é o teste comparativo. Uma amostra bem caracterizada é testada no laboratório e o método de recepção é transferido formalmente se os resultados dos testes estiverem dentro dos critérios de aceitabilidade definidos anteriormente.
Falha em cumprir o programa de teste de estabilidade escrito como requerido pelo 21 CFR 211,166 (a), no qual a empresa não tem dados de validação para demonstrar que o método utilizado para analisar a estabilidade dos produtos é capaz de detectar a degradação dos produtos.	Os métodos usados para testes de estabilidade devem ser validados. Os parâmetros de validação, testes, e critério de aceitação são, em grande medida, o mesmo que para os outros métodos analíticos. O principal objetivo consiste em assegurar que o método possa separar todos os degradantes de cada um dos outros e da substância ativa da droga. O maior problema é encontrar amostras que tenham tipos e concentrações reais de degradantes. A amostra deve ser feita em laboratório através de degradação forçada. A substância ativa é tratada sob temperatura, umidade e luz elevadas; as condições são selecionadas de forma que entre 5 e 20% da amostra seja degradada. O parâmetro de validação mais importante é a especificidade, onde os detectores de espectrometria (ex: espectrometria de massas) devem ser usados além do equipamento de HPLC padrão.

Pontos principais

- Todos os métodos analíticos usados em áreas regulamentadas devem ser adequados para o uso previsto em condições reais de uso; em outras palavras, eles devem ser validados.
- O padrão global para validação de métodos analíticos é o Guia ICH Q2.
- A adequação de métodos de compêndio segue o capítulo <1226> do USP e a transferência de métodos validados entre dois laboratórios diferentes segue o capítulo <1224> do USP.
- As alterações nos métodos devem ser documentadas e os métodos devem ser reavaliados após a mudança. Quando computadores são usados para inserir parâmetros do método, as alterações devem ser registradas na trilha de auditoria eletrônica.
- Quando métodos de compêndio de HPLC e GC são alterados dentro dos limites definidos no <621> do USP, a revalidação pode ser evitada se o método passar nos testes de adequação do sistema.
- Os métodos usados para testes de estabilidade devem ser validados. As amostras de teste são geradas através da degradação forçada.

Qualificação de equipamento de laboratório

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
<p>Falha da unidade/laboratório de controle de qualidade ao garantir que a instrumentação analítica e equipamentos de teste usados para assegurar a qualidade das APIs foram qualificados e calibrados de forma adequada para o uso previsto.</p>	<p>Comece com um plano mestre de qualificação de equipamentos abrangente que deve contar com uma lista de todos os equipamentos do laboratório usados em ambientes regulados. Use o capítulo <1058> do USP como estrutura para a qualificação de equipamentos analíticos. Atribua a todos os equipamentos uma das três categorias USP A, B e C. Defina etapas e documentos de qualificação de alto nível que deverão ser desenvolvidos para cada categoria. Decida se todo o equipamento ou parte dele será qualificado pela sua empresa ou por um prestador de serviço externo.</p> <p>Estude o primer, "Qualificação de instrumentos analíticos e validação de sistema"¹¹ para obter informações sobre a abordagem e implementação do USP <1058>.</p>
<p>O procedimento de calibração para sistemas HPLC é inadequado pois não inclui a linearidade do detector, a reprodutibilidade do injetor e a precisão de ajustes de temperatura para o aquecedor da coluna.</p>	<p>Defina procedimentos de calibração e/ou qualificação detalhados e critérios de aceitação para cada categoria de instrumento e desenvolva POPs para executar qualificações.</p>
<p>Durante a inspeção, a empresa não fornece um POP para a verificação de desempenho dos sistemas HPLC e GC. Serviços para a verificação dos sistemas que estão sendo contratados e dos POPs de prestadores de serviços que estão sendo adotados. Cada um deles tem POPs diferentes que incluem tipos distintos de testes não semelhantes. A empresa deve estabelecer um procedimento para garantir a uniformidade, fornecendo orientações e requisitos específicos para todos os sistemas de GC e HPLC.</p>	<p>Use o mesmo procedimento adequado para a qualificação de um tipo específico de instrumento, independentemente do fabricante e de quem está prestando o serviço. Caso contrário, podem haver discussões sobre por que procedimentos diferentes foram usados para o mesmo equipamento. Isso pode ser simplificado por um prestador de serviço capaz de qualificar instrumentos de diferentes fornecedores.</p>
<p>Os equilíbrios analíticos são usados fora da faixa especificada.</p>	<p>Defina a faixa operacional de cada instrumento como parte do exercício de especificação de requisitos. Verifique se a faixa de qualificação inclui a faixa operacional especificada conforme exigido pelos procedimentos analíticos previstos.</p>
<p>Falha ao documentar a identificação do equipamento, a data de calibração, o indivíduo realizando a calibração e a próxima data de calibração.</p>	<p>Rotule os instrumentos com informações sobre a última e a próxima data de qualificação, a pessoa que realizou a qualificação e o número de ativo do equipamento. Os instrumentos que não estão qualificados devem ser rotulados como Não qualificado, não utilizar. O equipamento deve ser removido do laboratório.</p>

Qualificação de equipamento de laboratório

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
<p>Sua empresa não mantém dados brutos associados à requalificação e calibração dos instrumentos do laboratório. Durante a inspeção, os investigadores foram informados de que a requalificação e a calibração anual dos equipamentos do seu laboratório (ex: HPLC, GC, polarímetro e equilíbrio analítico) foram realizadas. No entanto, você não forneceu documentação ou dados brutos relacionados à qualificação e calibração de seus instrumentos e dados para demonstrar que a unidade de qualidade analisou e aprovou o trabalho realizado pelo prestador de serviço.</p>	<p>Durante a análise do trabalho de qualificação realizado antes da aprovação, verifique se os registros de qualificação estão completos. Desenvolva um POP que defina o que constitui um registro completo para cada instrumento. Dados brutos, material comprobatório como cromatogramas e espectros, assinaturas do engenheiro que realizou a qualificação e a assinatura de um avaliador são alguns exemplos. Quando a qualificação é realizada por um prestador de serviço, um representante da empresa do usuário deve verificar e aprovar se a qualificação foi realizada de acordo com os procedimentos da empresa do usuário. O trabalho de qualificação (inclusive testes, pontos e limites de definição) deve ser aprovado antes de o trabalho ser realizado. Esta análise deve abordar qualquer diferença entre a qualificação realizada e os procedimentos das empresas. Esse processo é colaborativo. A qualificação realizada por um prestador de serviço pode ser cientificamente equivalente, mas diferente da realizada anteriormente.</p>
<p>Sua empresa não limpou e executou a manutenção dos equipamentos em intervalos adequados para prevenir a contaminação que modificaria a segurança, identidade, força ou qualidade do produto da droga.</p>	<p>Desenvolva um POP para a Manutenção de equipamentos. O POP deve englobar etapas, tarefas e um cronograma para a limpeza de instrumentos e atividades de manutenção preventiva. O POP também deve ter ou fazer referência a uma tabela para documentar todas as atividades de limpeza e manutenção.</p>
<p>O equilíbrio usado para pesar mais de 20 mg não está em compliance com o requisito USP 0,1% para a incerteza de medição equilíbrio.</p>	<p>Se a metodologia USP para qualificação e/ou calibração de equipamentos estiver disponível, verifique se o seu procedimento está em compliance com a versão atual do capítulo. O capítulo obrigatório e atual para equilíbrio é o <41>.</p>
<p>Divergências devido a falhas de equipamentos do laboratório não foram investigadas. Durante a análise dos livros de registro de relatórios de serviço de unidades de HPLC e GC, o investigador encontrou muitos casos de manutenção devido a problemas em instrumentos que não foram documentados como divergências.</p>	<p>Qualquer mau funcionamento do equipamento que pode causar impacto nos testes de controle de qualidade devem ser registrados e investigados de forma adequada. As investigações devem englobar uma avaliação se a qualidade dos resultados dos testes, gerados no momento ou antes do mau funcionamento, poderia ser afetada.</p>
<p>Não há documentação de que uma investigação foi realizada para determinar a causa raiz das calibrações com falha do cromatógrafo gasoso. Além disso, sua empresa não implementou uma ação corretiva adequada para evitar a recorrência.</p>	<p>Se houver falha na calibração ou qualificação do equipamento, a causa raiz da falha deve ser identificada. Assim que a causa raiz for identificada, uma ação corretiva deve ser iniciada para solucionar o problema específico do equipamento. Por exemplo, se um POP errado for a causa raiz, o mesmo deve ser corrigido, o equipamento deve ser qualificado novamente e após ser aprovado na requalificação o POP atualizado deve ser usado em todos os outros equipamentos do mesmo tipo.</p>

Qualificação de equipamento de laboratório

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
<p>A empresa não realizou a requalificação das câmaras de estabilidade.</p>	<p>A qualificação de equipamentos não é um evento único; o FDA exige requalificações regulares. Os testes e critérios de aceitação devem ser os mesmos da qualificação inicial. A frequência da requalificação varia de acordo com o instrumento. Os agentes do FDA recomendam perguntar aos fornecedores do equipamento, pois geralmente eles têm mais experiência. A melhor prática é requalificar equipamentos de cromatografia anualmente, a não ser que uma avaliação de riscos justificada e documentada sugira ciclos mais curtos ou longos.</p>
<p>A qualificação do desempenho de HPLC necessita de energia de amostra (intensidade de fonte de luz) e determinação das horas de uso da lâmpada</p>	<p>A qualificação de desempenho deve garantir que o equipamento funcione diariamente sem apresentar qualquer tipo de problema. Inclua medições no sistema, como a análise da função de peças essenciais (ex: lâmpadas) que afetam diretamente os limites de detecção e quantificação. O tempo de uso da lâmpada é um fator importante, mas a medição constante da energia da lâmpada é mais importante.</p> <p>Para equipamentos de cromatografia, a relação entre o trabalho realizado durante uma qualificação e os testes feitos durante o uso de rotina deve ser bem clara. Por exemplo, alguns aspectos do desempenho do instrumento são avaliados toda vez que o instrumento é usado, enquanto outros são avaliados durante a qualificação.</p>
<p>O laboratório não verifica se a calibração realizada por um prestador de serviço externo foi concluída ou realizada conforme exigido pelo procedimento operacional padrão estabelecido, a Qualificação operacional e manutenção de HPLC. Este POP exige quatro testes para a verificação operacional: testes de energia, diagnóstico, precisão e reprodutibilidade e linearidade. Os testes de reprodutibilidade e linearidade não foram realizados.</p>	<p>Antes de a qualificação do equipamento ser terceirizada, o prestador de serviço deve ser aprovado pela empresa para realizar o trabalho. Geralmente, esse processo de aprovação inclui uma análise de alto nível do sistema de qualidade. Em seguida, o prestador de serviço verifica se os procedimentos usados seguiram um processo de ciclo de desenvolvimento, validação e aprovação adequado em seu sistema de qualidade. Durante o processo de aprovação do prestador de serviço, qualquer diferença entre o trabalho de qualificação que será realizado e os requisitos da empresa deve ser abordada. Em alguns casos, os procedimentos da empresa podem ser atualizados, ou quando houver um requisito regulatório, o prestador de serviço pode ser capaz de configurar o trabalho de qualificação realizado para atender aos requisitos do laboratório. Qualquer diferença deve ser documentada e justificada.</p>

Qualificação de equipamento de laboratório

Citação da Carta de advertência

A empresa não realizou qualificações adequadas dos instrumentos analíticos e não testou os equipamentos. Por exemplo, o método de solvente residual usado para testar a API tem uma temperatura inicial de forno de cromatógrafo gasoso (GC) abaixo de 100°C. A qualificação da temperatura de forno de GC atual da sua empresa não engloba temperaturas abaixo de 100°C.

Melhores práticas

O FDA exige pontos de ajuste de qualificação de equipamentos específicas para a aplicação. A melhor prática é que a qualificação englobe os ajustes do equipamento que também são usados para a análise de amostras reais. Novamente, isso exige flexibilidade por parte do prestador de serviço para acomodar os pontos de ajuste específicos do instrumento do usuário.

Pontos principais

- Desenvolver um plano mestre de qualificação de equipamentos relacionando todos os equipamentos que serão qualificados e descrevendo o método de qualificação de equipamentos.
- Usar o capítulo <1058> do USP como estrutura para a qualificação de equipamentos analíticos.
- Usar uma explicação lógica e dados disponíveis na literatura para definir procedimentos de testes para equipamentos individuais.
- Usar o mesmo procedimento de qualificação e os critérios de aceitação para o mesmo tipo de equipamento, independentemente do fornecedor.
- Rotular o equipamento com o estado de qualificação. Verificar se apenas equipamentos qualificados são usados para a análise de amostras.
- Manter todos os dados brutos dos testes de qualificação.
- Fazer atividades de limpeza e manutenção dos equipamentos regularmente.
- Se o USP tiver uma metodologia para calibração ou qualificação, sempre use a versão atual.
- Investigar a causa raiz de execuções de calibração que apresentaram falha.
- Quando um laboratório de QC terceiriza as atividades de qualificação, o mesmo ainda é responsável pela qualificação.
- Desenvolver e seguir um cronograma para requalificação regular.

Validação de sistemas de computador de laboratório

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Falha ao validar de forma adequada o software para o uso previsto.	A validação dos sistemas de software e computador devem adotar uma abordagem de ciclo de vida para estar em compliance com os requisitos regulatórios. Comece com um plano de validação seguido do requisito de especificações, avaliação de riscos, avaliação de fornecedor, testes de instalação e verificação; desenvolva e implemente procedimentos como controle de mudanças, revalidação e análise para manter o sistema validado. Estude o capítulo quatro e as referências relacionadas ao primer Agilent, Qualificação de instrumentos analíticos e validação de sistema. ¹¹ Consulte também Os Princípios gerais de validação de software do FDA; Orientação final para o setor e equipe do FDA, 2002
Situações de sobrecarga do computador não foram testadas para provar que o sistema pode executar diversos aplicativos em paralelo ao mesmo tempo, como documentado nas especificações de requisito do usuário.	Os sistemas de computador do laboratório não devem ser testados apenas em condições corriqueiras/de rotina, mas também em condições de carga elevada de acordo com as especificações de requisito do usuário (URS). Por exemplo, se a URS especificar que um sistema de espectrometria de massas computadorizado pode ser executado em paralelo com um sistema de gestão de documentos, os dois sistemas devem ser executados ao mesmo tempo durante o teste. Ou, se a URS especificar que um sistema HPLC computadorizado pode controlar até quatro HPLCs, o teste deve incluir uma situação com quatro HPLCs controlados pelo sistema do computador.
A validação de software de banco de dados de treinamento usado para documentar o treinamento de funcionários apresentou falhas; os scripts do teste não estavam disponíveis para demonstrar a execução do protocolo de validação do software. Aparentemente, pelo menos 5 (cinco) testes especificados no protocolo aprovado não foram realizados.	Como parte da qualificação operacional, um plano de testes deve ser desenvolvido incluindo o objetivo do teste, os critérios de aceitação e as etapas do teste, com a documentação esperada dos resultados do teste. Antes dos testes, o plano deve ser aprovado pela garantia de qualidade e por um engenheiro de validação sênior. Após a execução, os protocolos de teste devem ser aprovados pelo engenheiro de testes e o departamento de QA deve verificar e confirmar através da aprovação que os protocolos de teste foram executados de acordo com o plano.
Diagramas completos e descrições de texto identificando todas as outras interfaces do programa de rede não foram mantidos ou atualizados a partir das especificações de design original.	Para sistemas complexos, como sistemas de dados de laboratório do cliente-servidor em rede, diagramas de sistema de fácil compreensão devem ser criados para serem usados para explicar a amostra e o fluxo de dados. Esses diagramas são documentos regulamentados e devem ter a versão controlada e atualizada sempre que o sistema for alterado.

Validação de sistemas de computador de laboratório

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A empresa confia apenas na validação do sistema de computador realizada na instalação do fornecedor; nenhum teste foi realizado na instalação dos usuários.	Como parte do plano de validação, desenvolva um plano de teste que demonstre, com base na avaliação de riscos, que o sistema funciona de forma confiável na instalação do usuário. No mínimo, todas as funções que foram configuradas na instalação dos usuários devem ser testadas, por exemplo, o acesso limitado e autorizado ao sistema, trilha de auditoria eletrônica e ajustes de configuração de rede. Além disso, realize um teste de sistema que execute todas as principais funções. Para um sistema de dados cromatográficos, inclua controle de instrumentos, aquisição de dados, integração de pico e outras etapas de processamento de dados, assim como relatórios, arquivamento e recuperação de dados.
Nenhuma pessoa da empresa analisou ou aprovou os resultados de terceiros.	Quando um laboratório de QC terceiriza a validação de software e os sistemas de computador, o laboratório de QC ainda é responsável pela validação. No entanto, a melhor prática é o laboratório de QC analisar e aprovar o relatório de validação.
Falta de um procedimento de validação adequado para planilhas computadorizadas usadas para cálculos analíticos de produtos em processo e finalizados.	Desenvolva um POP relacionada à validação e ao uso de aplicativos de planilhas. O procedimento deve verificar se os resultados gerados pela planilha estão corretos, se as fórmulas usadas para qualquer cálculo são documentadas e se a planilha é submetida a um controle rigoroso de mudanças. O POP também deve garantir que os usuários usem apenas modelos de planilhas desenvolvidas pelo laboratório e que a planilha exata usada seja documentada como parte dos resultados.
Não há POPs para determinar o grau de teste necessário para garantir o funcionamento adequado do sistema após qualquer modificação de hardware ou software.	Desenvolva um POP para controlar as mudanças de software e sistemas de computador. O procedimento deve descrever como iniciar, autorizar, implementar, validar e documentar qualquer mudança.

Validação de sistemas de computador de laboratório

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Não há POPs disponíveis para revalidar e contestar o software periodicamente para garantir que os dados adquiridos no sistema sejam precisos e confiáveis para determinar a pureza e potência de produtos.	Mesmo que o software por si só não mude com o passar do tempo, os periféricos de hardware e interfaces de rede mudam com frequência. Portanto, o funcionamento correto constante do software no ambiente selecionado deve ser demonstrado através de uma requalificação operacional completa e/ou através de uma análise regular do sistema.
IQ, OQ ou PQ não foi realizado durante a vida útil do sistema. Nenhum relatório de validação foi gerado historicamente.	Sistemas de computador e software não validados não devem ser usados em um ambiente regulado pelo FDA. Nesses casos, interrompa o uso do sistema imediatamente e valide o sistema de forma retroativa seguindo os mesmos princípios para um sistema novo. Parte do exercício deve ser uma avaliação do impacto dos sistemas nos resultados de testes gerados pelo sistema não validado.

Pontos principais

- Os sistemas de software e computador usados em um ambiente regulado pelo FDA devem ser validados (21 CFR Parte 11 Seção 11.10a).
- A validação dos sistemas de software e computador devem seguir uma abordagem de ciclo de vida para estar em compliance com os requisitos regulatórios.
- Como parte do plano de validação, desenvolver um plano de testes com critérios de aceitação e todas as etapas necessárias para realizar testes. Preparar diagramas para sistemas complexos, como sistemas de dados de laboratórios em rede de cliente-servidor.
- O software desenvolvido e testado na instalação dos fornecedores ainda exige que testes funcionais sejam feitos na instalação dos usuários.
- Aplicativos de planilha do Excel devem ser validados.
- Mudanças feitas no hardware ou software do computador devem ser controladas.
- Sistemas de software e de computador exigem análise e/ou revalidação periódica.

Amostragem e manuseio de amostras

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Falha ao estabelecer e manter procedimentos para garantir que os métodos de amostragem sejam adequados para o uso previsto, e que os planos de amostragem sejam compilados com base em uma explicação lógica válida.	Desenvolva um plano de amostragem que englobe o método de amostragem, o número de unidades por lote que será testado com base em uma explicação lógica, o equipamento que será usado, a quantidade de amostra que será usada, a documentação da representatividade da amostra, as instruções para qualquer subdivisão necessária de amostra, o tipo e a condição do recipiente da amostra que será usado e as instruções para limpar e armazenar ferramentas de amostragem.

Amostragem e manuseio de amostras

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Amostras representativas não são tiradas de cada envio de cada lote de componentes e dos recipientes de produto de droga para teste ou exame.	Desenvolva um POP para coletar amostras representativas de cada envio para o teste de produto. O número de recipientes que será amostrado e a quantidade de material retirada de cada recipiente deve ter como base critérios adequados, como critérios estatísticos para variabilidade de componente, níveis de confiança, o grau de precisão desejado e a quantidade necessária para a análise mais a quantidade necessária para a amostra de reserva.
Determinados elementos de integridade de amostra são abordados em POPs, mas nenhum dos procedimentos requer a manutenção da integridade durante o teste da amostra.	Desenvolva um procedimento para garantir a integridade da amostra durante todo o seu uso. Isso inclui procedimentos para transporte, recebimento, manuseio, proteção, armazenamento, retenção e/ou descarte de itens de teste.
A amostra de reserva de produto de droga não tem pelo menos duas vezes a quantidade necessária para realizar todos os testes necessários de produto de droga.	A melhor prática é que a amostra de reserva tenha 2,5 vezes a quantidade necessária para realizar todos os testes necessários.
As amostras de reserva de lotes de amostras representativas de produtos de droga não são examinadas visualmente pelo menos uma vez ao ano para deterioração.	O FDA GMP 21 CFR 211, como outros regulamentos GMP, exige que as amostras de reserva sejam examinadas visualmente pelo menos uma vez ao ano para deterioração, como a precipitação de material sólido, alterações de cor ou perda de volume devido à evaporação de líquidos voláteis. Investigue qualquer evidência de deterioração e documente os resultados do exame e de qualquer investigação com outros dados de estabilidade sobre o produto de droga.
As amostras de reserva do produto de droga não estão armazenadas no mesmo sistema de recipiente fechado ou em um que tenha essencialmente as mesmas características do que foi usado para o produto comercializado.	Guarde a amostra de reserva por pelo menos um ano além da data de validade do lote do produto correspondente. A amostra deve ser guardada sob as mesmas condições que as dos produtos comercializados, no mesmo sistema de recipiente fechado usado para armazenar o produto de droga comercializado ou em um que tenha essencialmente as mesmas características.

Pontos principais

- A amostragem deve seguir um plano de amostragem.
- O plano de amostragem deve garantir que as amostras sejam representativas.
- Garantir a integridade da amostra ao longo de todo o uso.
- Separar 2,5 vezes o tamanho da amostra para amostras de reserva.
- Armazenar a amostra de reserva sob as mesmas condições do produto comercializado.
- Inspecionar visualmente a amostra de reserva todos os anos.

Testes e relatórios de resultados de testes

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Falha ao realizar testes laboratoriais em cada lote do produto de droga antes do lançamento para determinar a compliance satisfatória com as especificações finais do produto de droga, inclusive a identidade e a força de cada ingrediente ativo.	Inclui uma declaração de alto nível no plano mestre de compliance de que cada lote de um produto deve ser testado para determinar a compliance dos produtos com as especificações. Desenvolva um procedimento para realizar esses testes, para incluir critérios de aceitação de ajustes, verificação do analista de que o equipamento usado está qualificado e de que o método foi validado.
Um operador de QC entrevistado durante a inspeção declarou que integrações são realizadas e refeitas até que os picos de cromatografia estejam bons, mas ele não foi capaz de explicar como a integração é realizada.	Desenvolva um POP sobre como integrar e reintegrar manualmente picos de cromatografia. O procedimento deve englobar exemplos de quando a reintegração não é permitida, e se a mesma deve ser aprovada. Cada etapa de reintegração deve ser registrada, junto com o motivo, o método e os resultados da integração. Essas etapas devem ser registradas pela trilha de auditoria eletrônica.
Os dados brutos de cromatografia não incluem o método de processamento usado para produzir os resultados analíticos finais. Os registros laboratoriais nem sempre incluem uma descrição e identificação da amostra recebida para teste, a data que a amostra foi colhida, a data que a mesma foi recebida para o teste e dados derivados dos testes.	Verifique se todas as informações exigidas pelos GMPs estão disponíveis e contam com métodos de processamento de cromatografia, assim como os cálculos usados para converter dados brutos em resultados finais e informações sobre a amostragem e a amostra do teste. Estude o FDA 21 CFR 211.194, que relaciona os registros laboratoriais necessários, e desenvolva um POP adequado. O POP deve incluir ou fazer referência a uma lista de verificação usada pelo avaliador dos resultados do teste. O FDA espera que todas as anotações feitas em livros de registro, registros de lote, documentação laboratorial e todas as outras documentações sejam assinadas pela pessoa que realizou a operação. A assinatura de um supervisor não oferece o mesmo nível de responsabilidade. Verifique se cada registro crítico está assinado pela pessoa que gerou o registro. Por exemplo, um resultado de teste analítico deve ser assinado pelo analista que realizou o teste.

Testes e relatórios de resultados de testes

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Nem sempre há as iniciais ou a assinatura de uma segunda pessoa mostrando que os registros originais foram analisados de forma adequada por uma outra pessoa.	Os registros críticos devem ser analisados por uma segunda pessoa. Por exemplo, após o analista assinar os resultados do teste analítico, um avaliador também deve analisar e aprovar esses resultados. O FDA não especifica o cargo do avaliador, mas geralmente recomenda que ele seja independente; sendo assim, alguém do departamento de QA é considerado mais independente do que um supervisor de laboratório. As tarefas do avaliador devem ser definidas em um POP. Se as tarefas forem de natureza técnica, como julgar a integração de pico de cromatografia adequada com base em marcas de integração, o avaliador deve ser uma pessoa do departamento de QA com experiência em laboratório.

Pontos principais

- Cada lote de um produto deve ser testado para determinar a compliance dos produtos com as especificações.
- A integração e reintegração manual devem seguir procedimentos documentados.
- Procurar no FDA 21 CFR 211.194 registros que devem ser disponibilizados para cada análise de amostra.
- Os resultados dos testes devem ser assinados pelo analista.
- Os resultados dos testes devem ser assinados por um avaliador, de preferência uma pessoa do departamento de QA com experiência em laboratório de QC.

Manuseio de situações fora da especificação/fora da tendência

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Os dados do teste de cromatografia que refletem resultados fora da especificação não foram registrados nos cadernos do laboratório. Em vez disso, um novo preparo de amostras foi injetado na mesma corrida cromatográfica sem a aprovação do supervisor.	Qualquer resultado obtido fora da especificação deve ser investigado e documentado de acordo com um POP. Esse procedimento deve contar com a análise de dados, avaliação da extensão e causa do problema e alocação de tarefas para ações corretivas e conclusões. Estude o guia do FDA, Investigação de resultados de teste fora da especificação (OOS) para produção farmacêutica no preparo para a elaboração do procedimento.
A investigação não se estendeu a outros lotes que podem ter sido associados à falha ou divergência específica.	Realize três etapas para uma investigação OOS bem sucedida: (1) Identifique a causa raiz do erro, (2) Corrija o erro e (3) Estenda o OOS para investigar se o problema também pode ocorrer em outros lotes; em caso afirmativo, a ação corretiva deve ser implementada em todos os lotes que podem ser afetados.

Manuseio de situações fora da especificação/fora da tendência

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
Picos de HPLC estranhos foram explicados como sendo contaminação do injetor automático, sem uma investigação mais aprofundada.	Investigue resultados atípicos, como picos de HPLC estranhos, até que a causa raiz seja identificada, o problema corrigido e a correção verificada com sucesso.
Sua empresa não fez uma análise de tendências dos resultados de amostra.	Desenvolva um POP para lidar com resultados fora da tendência (OOT). Execute cerca de 5% das corridas de amostra como amostras de controle de qualidade e gere gráficos de controle de qualidade com alerta e limites OOT. As amostras de controle de qualidade que geram resultados acima dos limites de alerta são resultados OOT e devem ser investigadas.
Embora os resultados acima dos limites de alerta possam ser uma indicação de um problema contínuo não corrigido, nenhuma investigação foi realizada para identificar uma possível causa raiz do problema.	Se os limites de alerta forem gerados durante a análise de tendências, uma investigação deve ser iniciada para evitar que resultados OOS surjam da falta de investigação e correção da causa raiz do alerta.
A inspeção revelou que as amostras do lote foram testadas novamente até que resultados aceitáveis fossem obtidos.	Desenvolva um POP para lidar com resultados OOS. Siga o guia do FDA, Investigação de resultados de teste fora da especificação (OOS) para produção farmacêutica no preparo para a elaboração do procedimento. Esse guia determina que uma investigação de falha deve ser iniciada após uma situação OOS e os testes devem ser interrompidos.

Pontos principais

- Qualquer resultado OOS deve ser investigado de acordo com o Guia do FDA, Investigação de resultados de teste fora da especificação (OOS) para produção farmacêutica.
- Estender a investigação a lotes semelhantes.
- Investigar todos os resultados característicos, como picos de HPLC estranhos.
- Realizar análise de tendências com ações corretivas para evitar situações OOS.

Segurança e integridade dos dados

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A empresa designou químicos de validação de métodos, químicos-chefe e supervisores de laboratório, como administradores de sistema capazes de modificar e excluir arquivos de dados brutos no sistema de aquisição de dados de HPLC.	Desenvolva controles administrativos e técnicos para evitar que os analistas e supervisores possam modificar e excluir arquivos de dados brutos e outros registros importantes. Desenvolva, implemente e aplique controles administrativos e técnicos para evitar que analista e supervisores possam modificar e excluir arquivos de dados brutos e outros registros importantes.
A função trilha de auditoria para sistemas de cromatografia foi desativada no momento da inspeção.	Use software com uma função de trilha de auditoria que não pode ser desativada, ou uma que possa ser desativada apenas pelos administradores do sistema.
A empresa precisou atualizar varias peças do equipamento. Principalmente porque o HPLC antigo estava usando o equivalente a um registrador de gráfico linear.	Selecione, compre, instale e valide um sistema de dados de cromatografia com funcionalidades para permitir que os usuários estejam em compliance com a 21 CFR Parte 11.

Segurança e integridade dos dados

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A resposta das empresas não incluiu uma auditoria dos dados de cromatografia antigos para determinar os dados usados para suportar a versão e os estudos de estabilidade de cromatogramas integrados de forma adequada.	Qualquer ação corretiva relacionada a integridade de dados sempre deve contar com uma avaliação da extensão do problema de integridade e se esse problema afetou dados antigos.
A empresa não impediu a deterioração ou exclusão de dados de backup.	Proteja fisicamente o sistema de backup de dados ou limite o acesso aos dados, por exemplo, através de segurança eletrônica.
A trilha de auditoria não reflete de forma verdadeira a identidade dos indivíduos responsáveis. Os indivíduos conseguiram fazer login no sistema com a conta de outros indivíduos e fizeram mudanças que apareceram na trilha de auditoria do primeiro indivíduo.	Desenvolva controles técnicos e processuais para obter acesso ao sistema e aos dados através de controle exclusivo de usuário e senha. Instrua todos os usuários sobre o novo processo. Verifique se a função de trilha de auditoria eletrônica registra alterações feitas por usuários específicos e as reporta aos respectivos nomes de usuário. Como medida preventiva, implemente as mesmas funcionalidades de processo e software em todos os sistemas regulamentados no laboratório.
As empresas que analisam dados laboratoriais não incluem o histórico de trilha de auditoria/revisão para determinar se mudanças não aprovadas foram feitas.	Crie uma lista de mudanças aprovadas e não aprovadas. O departamento de QA informa todos os usuários do sistema que mudanças não aprovadas são estritamente proibidas, todas as mudanças serão registradas pela trilha de auditoria e que o departamento de QA analisará registros de trilha de auditoria eletrônica. Inclua na lista de verificação de análise de dados de QA um item que diz, Análise de trilha de auditoria para mudanças não aprovadas.
Os computadores do laboratório não excedem o tempo limite. Se um funcionário não efetuar logoff em um computador e se afastar, outras pessoas podem acessar o computador facilmente com a conta dos primeiros funcionários.	Desenvolva e implemente um POP para encerrar automaticamente a sessão do sistema após um período de inatividade. Justifique e documente o tempo de inatividade especificado com base na avaliação de riscos. Para sistemas de alto risco, o tempo de inatividade deve ser mais curto. Os critérios para a avaliação de riscos englobam a importância dos registros do sistema para a segurança do paciente e o número de pessoas que podem acessar o sistema.
Os protocolos de segurança de dados não foram estabelecidos para descrever as funções e responsabilidades dos usuários em termos de seus privilégios para acessar, alterar, modificar, criar e excluir projetos e dados.	Desenvolva um procedimento para definir e implementar privilégios de usuário para acessar o sistema e criar ou excluir dados. O gerente do laboratório junto com o departamento de Garantia de qualidade define os privilégios com base na função e responsabilidade dos indivíduos.
Não há procedimentos para fazer backup de dados do computador pessoal (PC) conectado ao HPLC e ao espectrofotômetro UV/Vis.	Desenvolva um procedimento geral para fazer backup de dados regulamentados com frequência. O departamento de TI deve definir um programa de backup automatizado e validado e treinar os usuários sobre o seu uso, inclusive como recuperar dados perdidos no PC de trabalho. Como medida de prevenção, implemente o mesmo procedimento em todos os outros sistemas regulamentados.

Segurança e integridade dos dados

Citação da Carta de advertência	Melhores práticas
A validação do software de laboratório usado para controlar instrumentos, gerar dados, realizar cálculos e armazenar dados de testes de material bruto e produto final não demonstrou a segurança adequada.	Desenvolva um procedimento de validação com protocolos de teste para verificar o funcionamento correto de todos os recursos de segurança. Por exemplo, procedimentos relacionados ao acesso restrito (ou seja, permitindo apenas usuários individuais autorizados) a sistemas e dados devem ser verificados.
A planilha de 18 de setembro de 2013 mostra que a pesagem da amostra foi feita incorretamente. No entanto, a correção da folha de dados de estabilidade deste lote dá a impressão de que a pesagem da amostra foi feita em 10 de agosto de 2013.	Desenvolva e aplique um POP para práticas de documentação para garantir que os analistas sempre registrem os dados de forma contemporânea, proibindo a datação retroativa de dados ou a recriação de resultados sem documentos comprobatórios. Treine todos os analistas e supervisores de forma adequada.
A empresa não guarda dados brutos completos de testes realizados para garantir a qualidade de suas APIs. Especificamente, sua empresa exclui todos os dados brutos eletrônicos que comprovam os testes de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) de todos os produtos API lançados no mercado dos Estados Unidos.	Defina arquivos eletrônicos originais como dados brutos para análise de HPLC e para técnicas semelhantes e mais complexas. Desenvolva controles processuais e técnicos para garantir que os arquivos de dados brutos eletrônicos sejam salvos, junto com a tabela da trilha de auditoria e com o software para permitir a análise de dados brutos durante as inspeções. Treine os analistas de forma adequada. Como medida preventiva, implemente esse procedimento em todos os sistemas HPLC e semelhantes regulamentados.

Pontos principais

- Desenvolver controles administrativos e técnicos para evitar que pessoas que trabalham no laboratório de QC excluam dados brutos.
- Verificar se a função de trilha de auditoria eletrônica foi implementada, validada e está sempre ativada.
- Ter um avaliador independente para analisar a tabela da trilha de auditoria eletrônica.
- Fazer backup de dados diariamente. Validar o processo de backup e recuperação.
- Implementar um programa automatizado para exibir o tempo limite de inatividade.
- Implementar privilégios para acessar o sistema e criar, modificar ou excluir dados.
- Verificar o funcionamento correto de todos os recursos de segurança.
- Verificar se os analistas sempre registram os dados de forma contemporânea.
- Definir e manter arquivos eletrônicos originais como dados brutos para análise de HPLC.

REFERÊNCIAS

1. Cartas de advertência publicadas pelo Office of Regulatory Affairs (ORA) do FDA.
<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm250720.htm>
2. Cartas de advertência fornecidas pelo CDER Freedom of Electronic Information Office.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>
3. Informações de inspeção publicadas pela EMA.
<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>
4. Agilent Technologies: Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice, P/N 5988-6197EN, 2002.
<http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/59886197.pdf>
5. FDA Inspection Guide: Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories 1993.
6. FDA Compliance Guide: Drug Manufacturing Inspections Program 7356.002. 2002.
7. Pharmaceutical Inspection Convention/Cooperation Scheme, Aide Memoire, Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories, 2007.
http://www.picscheme.org/pdf/14_pi-021-3-2-inspection-of-quality-control-laboratories.pdf
8. FDA Investigations Operations Manual, Versão 2014.
<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>
9. Resumos de mais de 300 cartas de advertência do FDA relacionadas a GxP, com pesquisa de palavras-chave. www.fdawarningletter.com
10. Agilent Technologies: Validation of Analytical Methods, P/N 5990-5140EN, 2010.
<http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/5990-5140EN.pdf>
11. Agilent Technologies: Analytical Instrument Qualification and System Validation, P/N 5990-3288EN, 2009.
<http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/5990-3288EN.pdf>

Saiba mais

www.agilent.com/chem/pharma

Encontre um centro de atendimento ao cliente Agilent

www.agilent.com/chem/wheretobuy

Essas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc. 2015
Impresso nos EUA, 15 de janeiro de 2015
5991-5456PTBR



Agilent Technologies