

PROTEGENDO A
QUALIDADE BOTÂNICA.



INTEGRIDADE DE DADOS DENTRO DE UM LABORATÓRIO DE CQ DE MEDICAMENTOS

CURITIBA, 31.10.2023, GUSTAVO BERTOL

OS TÓPICOS ABAIXO SERÃO APRESENTADOS

Agenda

1. Conceito
2. Panorama sobre a integridade de dados nas normas de BPL
3. Requisitos
4. Sistemas baseados em papel
5. Sistemas computadorizados
6. Principais não conformidades
7. Conclusão

Integridade de dados é o **registro e gestão acurados, completos e consistentes** de um dado ou informação. Esse registro pode ser em papel ou em um sistema Informatizado.

FDA - Para efeitos da presente orientação, a integridade dos dados refere-se à integralidade, consistência e precisão dos dados. Dados **completos, consistentes e precisos** devem ser atribuíveis, legíveis, contemporaneamente registrados, originais ou cópias fiéis, e precisos (ALCOA)



At last he had found the Regulatory Guidelines.

CONCEITO



A

• **ATRIBUÍVEIS**

Confere a causa, autoria ou posse de algo

L

• **LEGÍVEIS**

Identificação imediata, sem dúvidas

C

• **CONTEMPORÂNEOS**

Registrados no momento da ocorrência

O

• **ORIGINAIS**

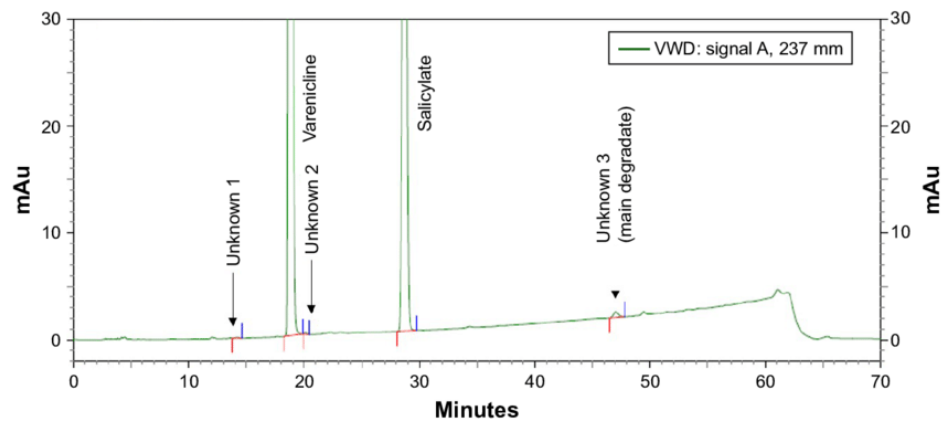
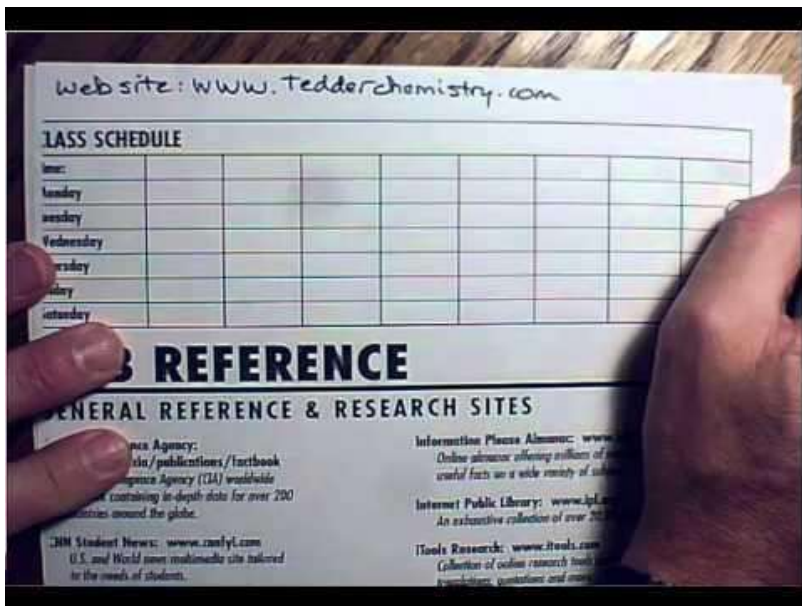
Originário, primitivo, autêntico

A

• **ACURADOS**

Precisos, apurados, aprimorados

CONCEITO



Name	Retention time (min)	Area	Area %	Resolution (USP)
	14.180	32,002	0.02	0.00000
Varenicline	18.727	110,180,607	73.71	0.00000
	20.140	37,815	0.03	3.40379
Salicylate	28.687	38,945,363	26.06	18.55158
	47.020	273,166	0.18	27.14540
Totals		149,468,953	100	



QUALITY TIME

IT MAY NOT BE SEXY, BUT QUALITY ASSURANCE
IS BECOMING A CRUCIAL PART OF LAB LIFE.

BY MONYA BAKER

456 | NATURE | VOL 529 | 28 JANUARY 2016

R

ebecca Davies remembers a time when quality assurance terrified her. In 2007, she had been asked to lead accreditation efforts at the University of Minnesota's Veterinary Diagnostic Laboratory in Saint Paul. The lab needed to ensure that the tens of thousands of tests it conducts to monitor disease in pets, poultry, livestock and wildlife were watertight. "It was a huge task. I felt sick to my stomach," recalls Davies, an endocrinologist at the university's College of Veterinary Medicine.

She nevertheless accepted the challenge, and soon found herself hooked on finding — and fixing — problems in the research process. She and her team tracked recurring tissue-contamination issues to how containers were being filled and stored; they traced an assay's erratic performance to whether technicians let an enzyme warm to room temperature; and they established systems to eliminate spotty data collection, malfunctioning equipment and neglected controls. Her efforts were crucial to keeping the diagnostic lab in business, but they also forced her to realize how much researchers' work could improve. "That is the beauty of quality assurance," Davies says. "That is what we were missing out on as scientists."

Scientific rigour has taken a drubbing in the past few years, with reports that fewer than one-third of biomedical papers can be reproduced (see *Nature* <http://doi.org/477>; 2015). Scientific culture, training and incentives have all been blamed for promoting sloppy work; a common refrain is that the status quo values publication counts over careful experimentation and documentation. “There is chaos in academia,”

RDC 658 / 2022 – BPF de medicamentos

Art. 115. Existem dois tipos principais de documentação utilizados para gerenciar e registrar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, as instruções (orientações e requerimentos) e os registros e/ou relatórios.

Parágrafo único. As Boas Práticas de documentação devem ser aplicadas de acordo com o tipo de documento.

Art. 116. Devem ser implementados **controles adequados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade** dos documentos.

RDC 512 / 2021 – BPL

Art. 22. O laboratório deve estabelecer e manter procedimentos que garantam a proteção, guarda, recuperação, transmissão, **integridade** e confidencialidade dos registros.

Art. 44. O laboratório deve, com relação aos sistemas computacionais para a entrada, armazenamento, registro, processamento, recuperação, atualização e transmissão de dados, ter:

II - procedimentos documentados e validados para proteger a **integridade**, a confidencialidade, a rastreabilidade, a recuperação, a cópia de segurança (back up) dos dados;

Art. 51. O laboratório deve implantar procedimentos para a proteção, guarda, recuperação, transmissão e **integridade** e das informações confidenciais dos clientes, relatadas nas reclamações.

ISO 17025 / 2017 – Requisitos para a competência de laboratórios

7.11.3 O(s) sistema(s) de gestão da informação laboratorial deve(m):

- a) ser protegido(s) contra o acesso não autorizado;
- b) ser protegido(s) contra adulteração ou perda;
- c) ser operado(s) em um ambiente que esteja em conformidade com as especificações do provedor
ou do laboratório ou, no caso de sistemas não informatizados, prover condições que protejam a
exatidão dos registros e transcrições manuais;
- d) ser mantido(s) de forma que assegure(m) a **integridade** dos dados e informações;

REQUISITOS

- Dados devem ser protegidos íntegros durante todo o seu ciclo de vida;

RDC 658 - Art. 127. A documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a certificação do lote por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, o que for mais longo.

- Pessoal treinado – compreensão do seu impacto;

- Sistema de qualidade deve incluir disposições adequadas para:

- Gestão de documentos e registos BPL;
- Boas práticas de documentação;
- Garantir que os funcionários que utilizam dados BPL estejam cientes dos requisitos de integridade de dados;
- Assegurar que os sistemas computadorizados que tratam dados BPL sejam adequados para o seu uso pretendido.

REQUISITOS

- Sistemas computadorizados utilizados para dados BPL devem atender:

- *Audit trail*;
- Assinatura eletrônica;
- Backup periódico automático em servidor;
- Recuperação dos dados;
- Inviolabilidade de dados;
- Controle de acesso;



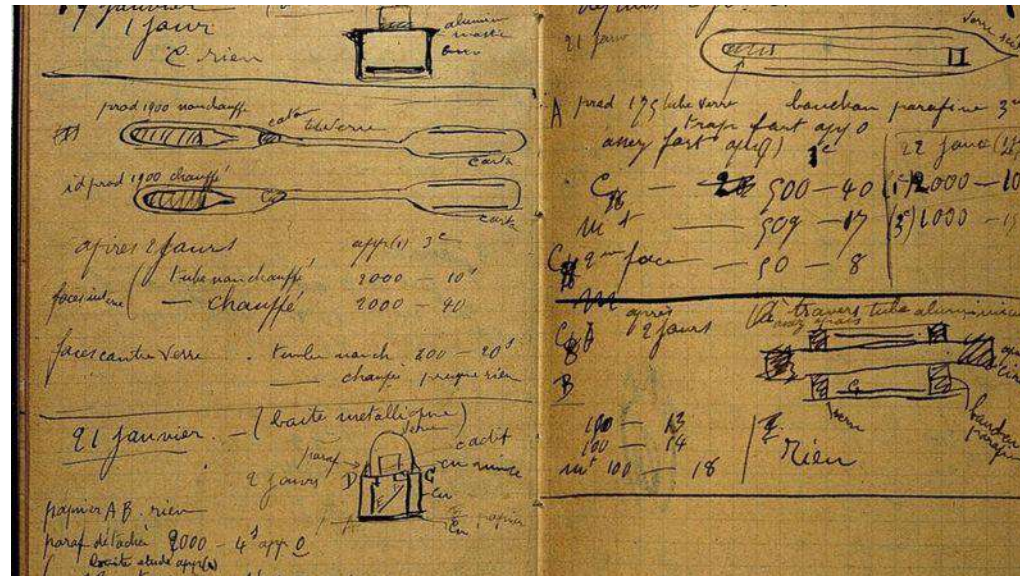
REQUISITOS

- As instalações e os sistemas devem ser configurados para:
 - Não permitir acesso para alterar data e hora do sistema;
 - Acesso a relógios para registro de eventos com tempos definidos – evitar erros;



REQUISITOS

- Acessibilidade dos registros BPL nos locais onde as atividades ocorrem, de modo que não ocorra registro provisório de dados e posterior transcrição para registros oficiais;



- Acesso a dados brutos para indivíduos que realizam atividades de verificação de dados;
- Controle de impressão de formulários em branco para registro de dados – Incluir data e hora;

REQUISITOS

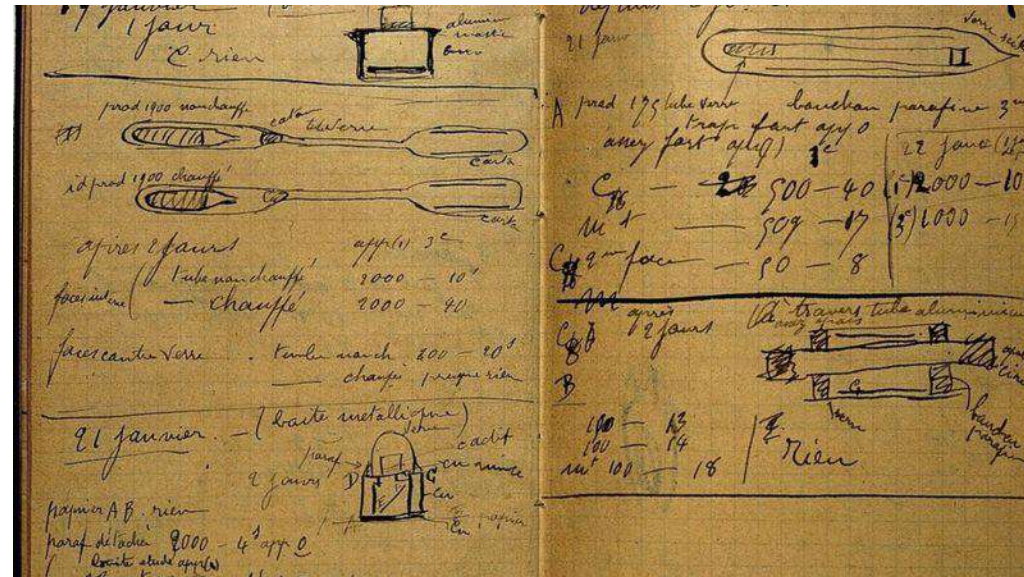
- Captura de dados automatizada ou impressoras conectadas a equipamentos como balanças;



- Proximidade das impressoras às atividades relevantes;
- Dupla conferência (*doble check*) - **TRANSCRIÇÕES**.

MONITORAR EM AUDITORIA

- O dado bruto / primário deve ser registro diretamente do documento BPL, não usar:



*Caso seja usado, vira o dado bruto e deve ser arquivado junto com a documentação de BPL.

SISTEMAS BASEADOS EM PAPEL

- Jamais utilizar:
 - Lápis;
 - Borracha;
 - Corretivo;
 - Borrões;
 - Escrever sobre palavras

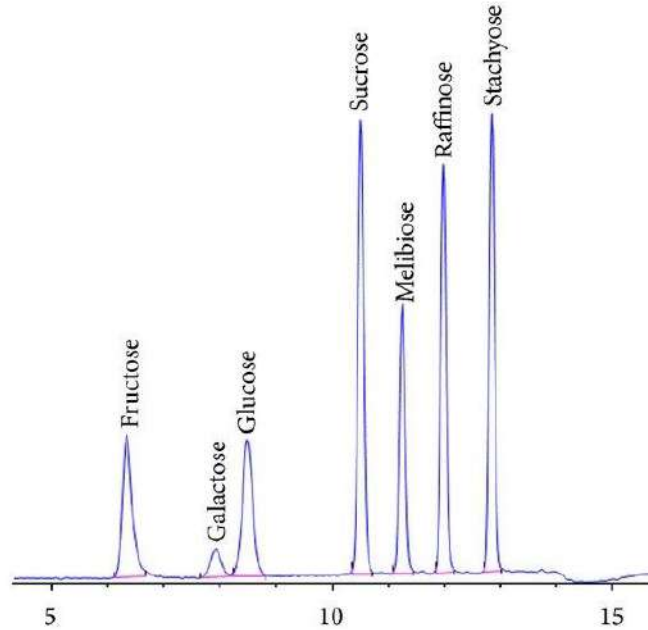


Resolvi escrever um artigo sobre o
~~modo de vida. Como?~~
significado de Retoque e Rasura

~~razura~~ rasura

- Todos os envolvidos devem assinar o documento;
- Espaços em branco devem ser anulados;
- Dados repetidos devem ser inseridos tantas vezes quantas necessárias, não é permitido uso de sinais – idem / flechas;
- Cálculos devem ter a participação de duas pessoas;
- Deve existir uma lista de assinaturas e rubricas.

- Todos o processo de processamento / conversão dos dados deve ser rastreável;



- Emissão dos relatórios deve ser em arquivo não editável.

- Dados devem ser armazenados e existir backup;
- Documentar backup: quais arquivos, local, tipo (incremental Vs diferencial), periodicidade, tempo de retenção;
- Segurança dos dados;
- Trilhas de auditoria – quem, quando, o que?, porque?



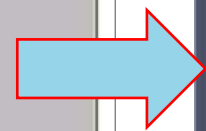
Copyright 2005 by Randy Glasbergen.
www.glasbergen.com



“We back up our data on sticky notes because sticky notes never crash.”

- Descontinuação de softwares

The screenshot displays the 'Instrument 1 (offline 1): Method & Run Control' window. It features a top menu bar with options like 'File', 'Run/Control', 'Instrument', 'Method', 'Sequence', 'ChemStore', 'View', 'Abort', and 'Help'. Below the menu is a toolbar with icons for various functions. The main area shows a 'Ready' status and 'Reprocess Data Mode' button. A central diagram illustrates the instrument setup with parameters: InjVol: 5.00 µl, Flow: 0.000 ml/min, and a DAD detector. A 'Welcome' dialog box is open, offering 'What's New?' and 'Tutorial' options. A 'ChemStation States' window shows the status as 'Ready'. At the bottom, there is a note: 'Click to get a DEMO of the system diagram or HELP for the graphical user interface.'



The screenshot shows the 'Result Review Mode' window. The top part displays a chromatogram with a peak at approximately 10 minutes. Below the chromatogram is the 'Instrument Setup' window, which includes a 'Baseline Check' section and a table of signal sources. The table is as follows:

Select...	Signal Source	Data Rate / Min Peak Width	Zero	Save
FID - Front	#1: Front Signal (FID)	30 Hz / 0.004 min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dual FPD - Back	#2: Back Signal (FPD)	30 Hz / 0.004 min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NPD - Third	#3: Diagnostic: Test Plot	30 Hz / 0.004 min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Events	#4: Diagnostic: Test Plot	30 Hz / 0.004 min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

The bottom part of the window shows a 'Front Back' table with columns for 'Run #', 'Status', and 'Run Type'. The status is 'SMB TIME FULL'. The system tray at the bottom indicates the user is 'Matthias Wenzel Admin (S:\RFP\user-admin)' and the project is 'VOC'. The system clock shows 'ENG 2:31 AM INTL 10/9/2019'.

- Criação de perfis de usuários e atribuição de níveis de acesso – critérios.





Users Overview

Click the user's name to see and change the details of a specific user. You can also add and remove users.

Note that roles set here apply directly to a user. The symbol  indicates a role inherited from membership in a g

[Add New User](#)

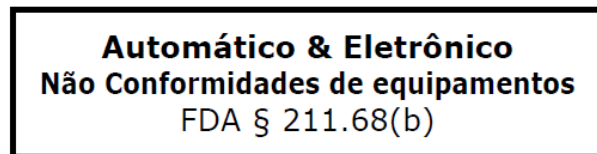
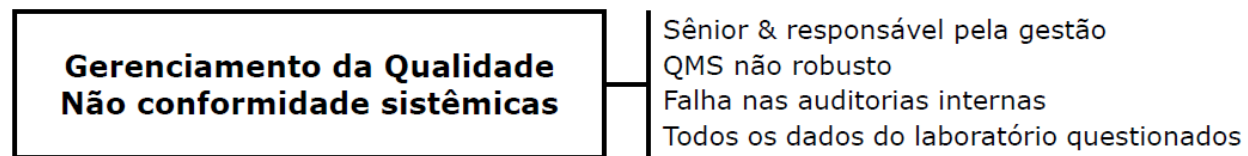
User Search:

User name	Roles							
	Contributor	Editor	Member	Reader	Reviewer	Site Administrator	LabManager	LabClerk
 (johannasm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 (johnnych)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 (sheaar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 (daleno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

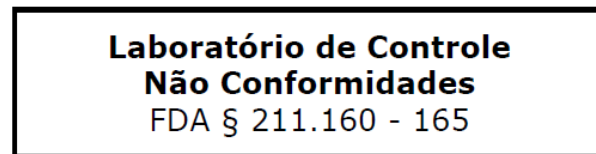
SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

- Assinaturas eletrônicas;
- Audit log – confirmar que acessos realizados são autorizados;
- Validação de sistemas computadorizados.

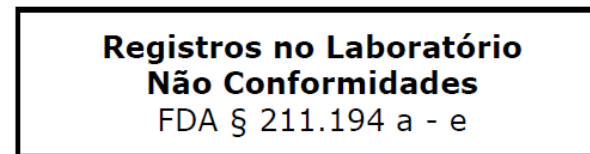
NÃO CONFORMIDADES



- Identificação de usuários compartilhados: para ambos CDS & sistema operacional;
- Impossibilidade de bloqueio ao sair do sistema;
- Privilégios de acesso de usuários inapropriados;
- Falha na separação das funções de administrador do sistema;
- Falta de procedimento de backup;
- Dados deletados;
- Dados perdidos;
- Dados não arquivados consistentemente no servidor da rede;
- Falta de POP para o gerenciamento de dados brutos;
- Ausência de software CDS software para leitura de dados antigos;
- Numerosas falhas de energia não investigadas.



- Tetes não oficiais;
- Registros não documentados contemporaneamente;
- Rescrever dados;
- Omissão de instrumentos/CDS durante inspeção;
- Falta de POP sobre ciclo de vida de sistema computadorizado.



- Audit trail desabilitado;
- Audit trail não revisado;
- Tentativa/testes de injeções para determinar se o lote passa;
- Dados completos não disponíveis;
- Reintegração para passar;
- Não salvar o método de procedimento;
- Deleção de dados;
- Falsificação dos pesos das amostras;
- Falta de padronização/detalhamento no preparo de soluções;
- Falta de informação do lote;
- Omissão da assinatura do executor da análise;
- Omissão da assinatura do revisor das análises.

Warning letters –
FDA

Maioria das NCs
associadas ao CQ

Falsificações:

- a) Registrar os resultados no papel sem evidência documental que sustentem tais registros;

- b) Persistir com os testes até obter resultados satisfatórios. Essa prática pode ser acompanhada de deleção dos dados anteriores ou uso de amostras no lugar do padrão para injeções *SST (system suitability test)*, desta forma obtém-se uma curva de calibração falsificada de forma superficial;

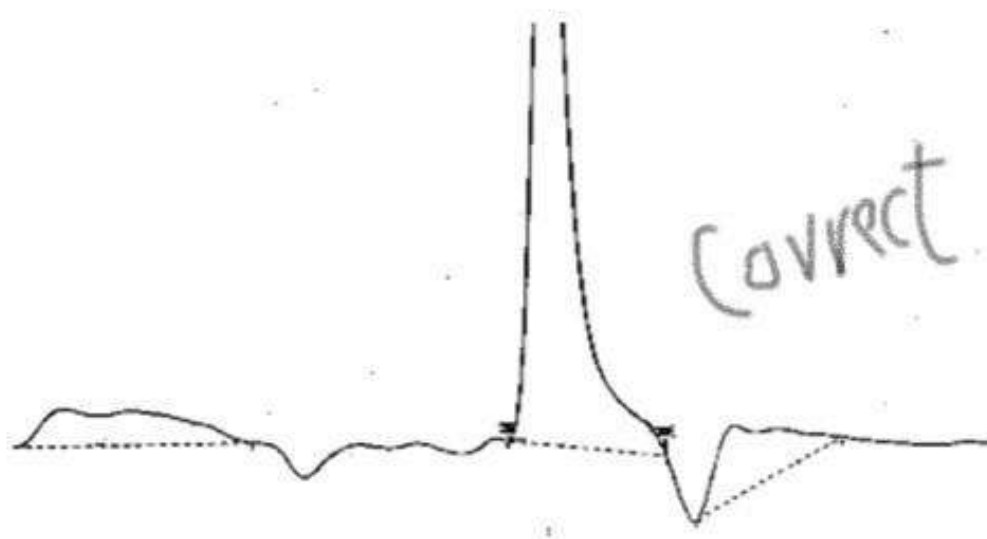
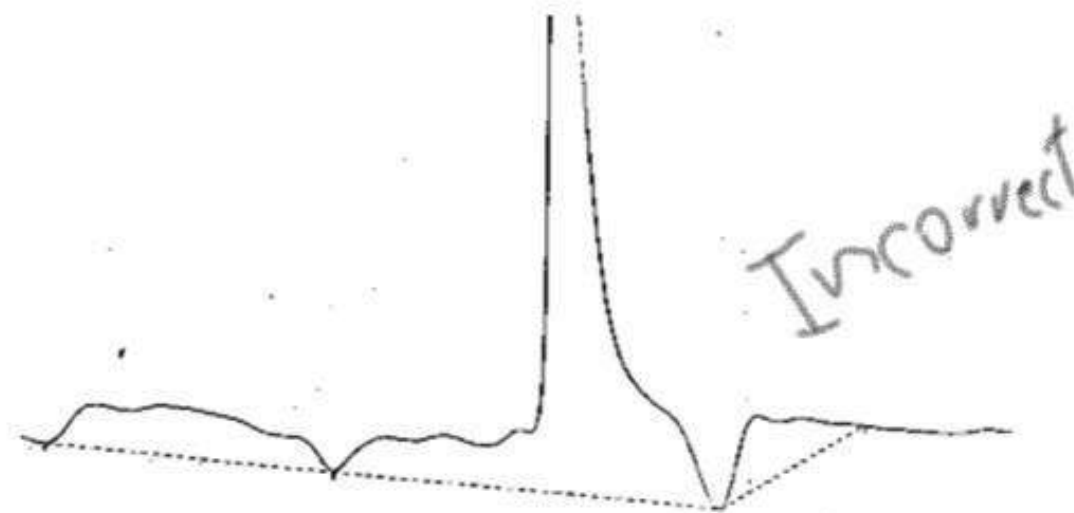
- c) Copiar um arquivo de resultado aprovado de um lote para dentro de um novo lote sem executar as análises verdadeiras;

- d) Executar uma análise e calcular qual deveria ser o peso da amostra e então “fabricar” os dados da balança de forma que fiquem coerentes;

- e) Executar análise cromatográfica sem nenhum cromatograma gerado, meramente reintegrando dados de lotes anteriores e imprimindo o mesmo conjunto de dados utilizando o *CDS (Chromatography Data System)*;

- f) Integração manual de cromatogramas reais gerados amenizando ou aumentando picos de cromatogramas padrões, mas não das amostras ou vice-versa.

NÃO CONFORMIDADES



Gestão:

- a) Ausência de qualificação de fornecedor de serviços de nuvem, incluindo impacto na integridade de dados armazenados pelo fornecedor deste tipo de serviço;
- b) Área usuária ter acesso diretamente ao banco de dados ou arquivos editáveis, podendo violar e alterar os dados diretamente no banco;
- c) Falta de dados completos (dados brutos + metadados);
- d) Falha na assinatura dos resultados como executor do teste;
- e) Falha na revisão e assinatura do revisor no pacote de documentos que expressam os resultados;
- f) Usar uma balança analítica sem impressora acoplada e somente registrar os resultados manualmente;
- g) Economizar dinheiro nas licenças dos usuários compartilhando contas que deveriam ser individuais de forma que o autor das análises não possa ser identificado;

NÃO CONFORMIDADES

- h) Uso de contas de usuários genéricas;
- i) Definir o dado bruto como papel quando é possível utilizar os dados do sistema computadorizado;
- j) Usar estações que não são conectadas à rede;
- k) Falha no backup dos registros eletrônicos;
- l) Deleção de registros eletrônicos;
- m) Falha para identificar o método utilizado – não são bem vistos backup em mídias móveis e CDs executados diretamente pelos usuários finais;
- n) Falha no registro do peso das amostras utilizadas nas análises;
- o) Registros de testes, logbooks entre outros em folhas soltas sem encadernação ou controle de cópias;
- p) Os dados brutos não permitem a rastreabilidade de reagentes, substâncias químicas de referência, equipamentos, métodos, procedimentos de preparo e registros de cada análise.

O atendimento aos requisitos de integridade de dados é...

- Importante para garantir segurança, rastreabilidade e confiabilidade dos processos farmacêuticos;
- Requer cultura organizacional;
- Treinamento e capacitação de todos os envolvidos;
- Monitoramento constante;

MUITO OBRIGADO
AGUARDAMOS SEU CONTATO.

Seu contato
Gustavo Bertol

(41) 3434-5266
dallsolucoes.com.br

DALL PhytoLab
Rua Holanda, 1560
Curitiba-PR
Brasil