

---

# XI SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO EM **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**



**GTT CRF-PR**  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

# INVESTIGAÇÃO DE RESULTADOS FORA DA ESPECIFICAÇÃO (RFDE)

**LAERTE DALL'AGNOL**

FARMACÊUTICA ESPECIALISTA EM GESTÃO DA QUALIDADE

08 de Outubro de 2019

# BREVE HISTÓRICO SOBRE RFDE

- Ao contrário do que se pode imaginar, toda a polêmica de resultados fora da especificação não foi iniciada por nenhum órgão ligado a indústria farmacêutica ou equipamentos analíticos e sim criada pelo **Juiz Alfred M. Wolin** quem em **1993** foi indicado para conduzir uma ação judicial contra um fabricante de medicamentos genéricos (FDA x Ind Farm Norte Americana).
- Objeto: Teste de Dissolução
- **“ Testar até a conformidade”**

# BREVE HISTÓRICO SOBRE RFDE

A conclusão do Juiz foi que um RFDE pode pertencer a uma das 03 categorias abaixo:

- Erro do laboratório
- Erro do operador (não relacionado ao processo)
- Erro do processo de fabricação

A decisão fortaleceu muito o FDA, trouxe uma visão inovadora, porém, ambas as partes, naquele momento, tiveram dificuldades de entender o alcance da decisão judicial.

- Somente em 1998 o FDA lançou um draft sobre OOS (out of specification)
- Versão oficial foi publicada em 2006.

# GUIA 8/2018 – VERSÃO 2

## Vigente 09/10/2018

**OBJETIVO:** propor uma abordagem científica para efetuar a investigação das causas de resultados fora de especificação, incluindo:

- discussões de como investigar o evento;
- as responsabilidades do pessoal do laboratório e de outros departamentos (garantia da qualidade, produção, pesquisa e desenvolvimento, engenharia e manutenção), quando aplicável;
- a definição de fases de investigação;
- os testes e amostragens adicionais que podem ser necessários;
- a extrapolação das investigações para fora das instalações laboratoriais e
- a avaliação final dos resultados

# O que é um resultado FDE??

- Resultados de ensaios analíticos físico-químicos e microbiológicos, quando aplicáveis, **fora das especificações** informadas:
- **registro do produto;**
- **arquivo mestre de produto** (drug master file);
- **farmacopeia;**
- **padrões de qualidade** definidos pelo fabricante;
- **estudos de estabilidade;**
- **testes de controle em processo.**

# ESCOPO DE INVESTIGAÇÃO

- Testes para liberação de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários, materiais de partida, produtos a granel e terminados de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA), e excipientes farmacêuticos;
- Testes de controle em processo – se utilizados para cálculo de rendimento ou para decisão sobre o lote;
- Resultados de estudos de estabilidade de produtos terminados de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA) e excipientes farmacêuticos; e
- Resultados fora de especificação em amostras de retenção de lotes (testados em decorrência de investigação).

# NÃO SÃO CONSIDERADOS RFDE

- Estudos realizados em parâmetros variáveis para verificar o impacto do desvio (por exemplo, na validação do processo em parâmetros variáveis)
- Resultados de testes de controle em processo obtidos durante o ajuste de equipamentos e dispositivos e que não atenderam às especificações não são considerados como FDE



# O que é uma investigação?

Dá-se o nome de investigação a uma **avaliação detalhada** aos resultados fora dos padrões pré estabelecidos nos protocolos de análises.



# RESULTADO ANALÍTICO

- Premissa básica: Ter uma especificação
- Comparar o resultado analítico com a especificação e /ou com carta controle
- Resultado Conforme: **LIBERAÇÃO**
- Resultado Não Conforme: iniciar a investigação quando o resultado encontra-se FDE ou fora de tendência (estabilidade)

*“ Ativar botão Sherlock Holmes ”*



# RFDE

- ❖ **Importante:** treinar os analistas para que mantenham todos os materiais de análise até a liberação final do material (“cena do crime”).
- ❖ **Importante:** não usar os valores médios fora da especificação misturados com valores dentro das especificações, para se obter a devida aprovação
- ❖ **Dificuldade:** obter o comprometimento do investigador com o grupo de analistas e o seu comprometimento com os procedimentos existentes.

# RFDE

- As boas práticas de fabricação determinam que qualquer resultado FDE deve ser imediatamente investigado para a determinação de sua causa raiz por meio de um **procedimento aprovado.**
- A rejeição de um lote **não justifica a não necessidade de investigação,** que deve ser objetiva, metódica, devidamente documentada, conclusiva e monitorada

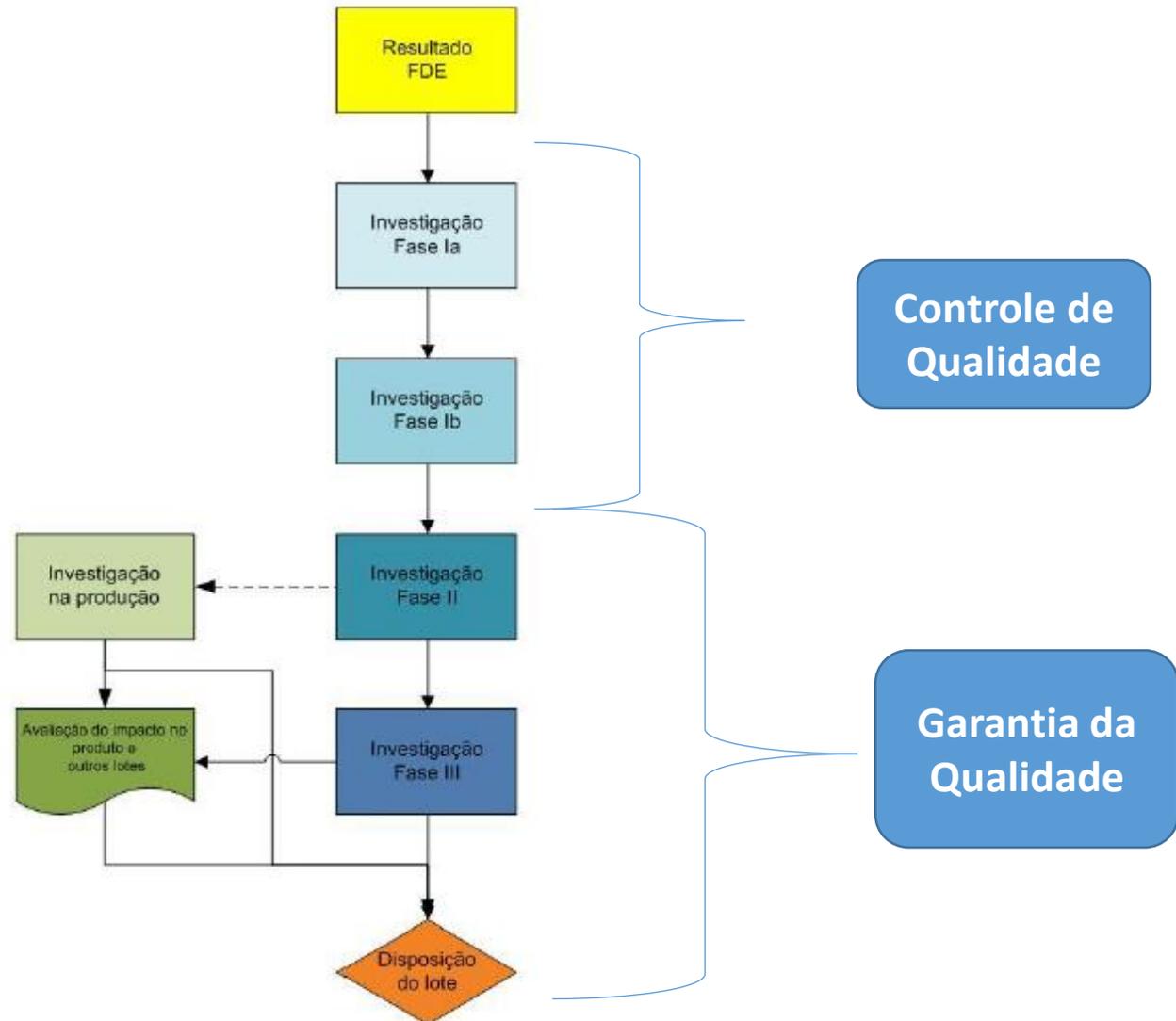
# ABRANGENCIA DA INVESTIGAÇÃO

❖ Deve abranger **TODOS** os **COMPONENTES**:

- Mão de obra
- Métodos
- Validações/Qualificações
- Reagentes/Padrões
- Equipamentos/Vidrarias
- Processos/Procedimentos
- Condições ambientais/infraestrutura
- Histórico de resultados

# FASES DA INVESTIGAÇÃO

Figura 1 - Fluxo de investigação de resultados FDE



# FASES DA INVESTIGAÇÃO

## ❖ Fase I

- A primeira fase envolve uma avaliação inicial sobre a exatidão dos dados obtidos no laboratório e pode ser dividida em **Fase Ia e Fase Ib**.
- Essa fase é normalmente efetuada pelo analista e pelo supervisor (ou cargo equivalente) do laboratório de controle de qualidade.

# FASES DA INVESTIGAÇÃO

## ❖ FASE Ia

- A fase Ia é a fase de investigação na qual, sob responsabilidade do analista, se verifica a ocorrência de algum erro óbvio no laboratório, identificado após a obtenção de um resultado FDE.
- Geralmente os erros óbvios são relacionados a circunstâncias externas como queda de energia, falha no equipamento ou outros erros detectados pelo analista **antes da geração dos dados.**

# ERROS ÓBVIOS



- Derramamento de amostras
- Transferência incompleta de amostras;
- Crescimento de microrganismos em placas de Petri armazenadas fora de locais apropriados e das condições ideais;
- Falta de controles positivos ou negativos;
- Erros de cálculos;
- Fase móvel em canais errados ;
- Seleção errada do método;
- Etc

# Erros óbvios identificados

## O que fazer??



- Nessa etapa o analista pode, a seu critério ou do seu supervisor, interromper a continuidade de uma análise durante a qual tenha se observado um erro óbvio.
- Todos os erros confirmados devem ser documentados;
- Os resultados da análise devem ser considerados inválidos;
- Ensaio deve ser refeito, exceto em casos que não impactam no resultado como o erro em determinados cálculos (fazer a correção mantendo-se a rastreabilidade dos dados);

# Erros óbvios não identificados O que fazer??

Figura 2 – Fluxo de investigação (Fase Ia)



# FASE Ib

- ❖ Nesta fase a investigação deve ser focada EM:
  - na revisão dos dados brutos;
  - nas informações sobre os equipamentos;
  - materiais (vidrarias, filtros, reagentes);
  - procedimentos e métodos de análises envolvidos.
  - Normalmente utiliza-se uma lista de verificação (*check list*) como guia.

# Check list

- O método analítico executado correspondente à **última versão aprovada**;
- A **validação ou adequabilidade** das metodologias analíticas;
- O **procedimento de amostragem** e os registros de tomada de amostras:
  - as instruções/as precauções
  - **o plano de amostragem**
  - as quantidades
  - a identificação
  - a correta condição de transporte e armazenamento.
- A **integridade das amostras** relacionada à estanqueidade do fechamento dos recipientes e ao seu armazenamento temporário;
- Os registros de **preparação de meios de cultura e reagentes**;

# Check list

- Os prazos de **validade** de soluções, meios de cultura, SQR e reagentes;
- A quantidade de **passagens/gerações** e a rastreabilidade das cepas de microrganismos padrões;
- Os **dados brutos** encontrados em todas as etapas da análise, por exemplo, cromatogramas e espectrogramas. A verificação deve buscar a identificação de dados anormais ou suspeitos;
- Os **cálculos** derivados dos dados brutos e a integridade dos dados. Deve-se incluir nessa verificação a ausência de alterações indevidas nos dados registrados pelos sistemas automatizados (integridade dos dados);
- As **calibrações** dos instrumentos, seus registros e se os procedimentos de calibração foram realizados apropriadamente;
- As **qualificações** e os registros de uso de equipamentos utilizados.;

# Check list

- Os livros de registros dos equipamentos e confirmação do desempenho e o uso dos instrumentos designados no procedimento de análise ;
- A **adequabilidade do sistema**;
- O treinamento e a qualificação do analista no método;
- O desempenho do método, ou seja, a concordância do resultado encontrado com o resultado esperado, com base nos **dados de validação e dados históricos**;
- Os dados de identificação e de qualidade de:
  - padrões de referência (e sua caracterização quando aplicável);
  - padrões de trabalho
  - soluções reagentes
  - solventes e outras substâncias utilizadas.

**A verificação deve buscar dados da validade, especificações, aparência, condições de armazenamento e qualquer outra de suas especificações de controle de qualidade (por exemplo: pré tratamento, como dessecação, correção de teor etc);**

# Check list

- Limpeza e armazenagem correta dos recipientes, vidrarias e utensílios utilizados na amostragem e na análise;
- Indícios de contaminação da amostra:
  - a amostra permaneceu aberta ou abandonada;
  - o sistema de insuflamento e exaustão são adequados e estavam funcionando corretamente no momento da amostragem;
  - houve compartilhamento de utensílios;
- **Histórico de problemas** relacionados ao ensaio em questão;
- Desvios das condições ambientais relacionadas à temperatura, umidade ou incidência luminosa durante o ensaio;
- Verificação dos dados de lotes que estavam sendo analisados em conjunto;

# Check list

- *Status* de validação, qualificação e limpeza dos equipamentos, instrumentos e utilidades utilizadas;
- Resultados, limites e dados de tendência do monitoramento ambiental das áreas de teste, de suporte e áreas produtivas;
- A identificação do microrganismo e as suas possíveis fontes de contaminação e suas compatibilidades com os tipos de microrganismos encontrados. As identificações devem ser em nível de espécie;
- A confiabilidade do fornecedor das cepas padrões de microrganismos;

# Conclusão Etapa Ib

- Nesta etapa o analista deve ser entrevistado para confirmar o seu conhecimento para realizar corretamente o procedimento de análise.
- A determinação da causa raiz da FDE pode ser confirmada pela **reanálise das soluções retidas** como parte da investigação laboratorial.
- Já em casos nos quais a causa raiz não tenha sido determinada assertivamente, mas hipóteses foram levantadas, testes adicionais devem ser realizados com o objetivo de tentar comprovar a hipótese formulada e com ela a determinação da causa raiz antes da confirmação do resultado FDE.

# Erros no Laboratório identificados

## O que fazer??

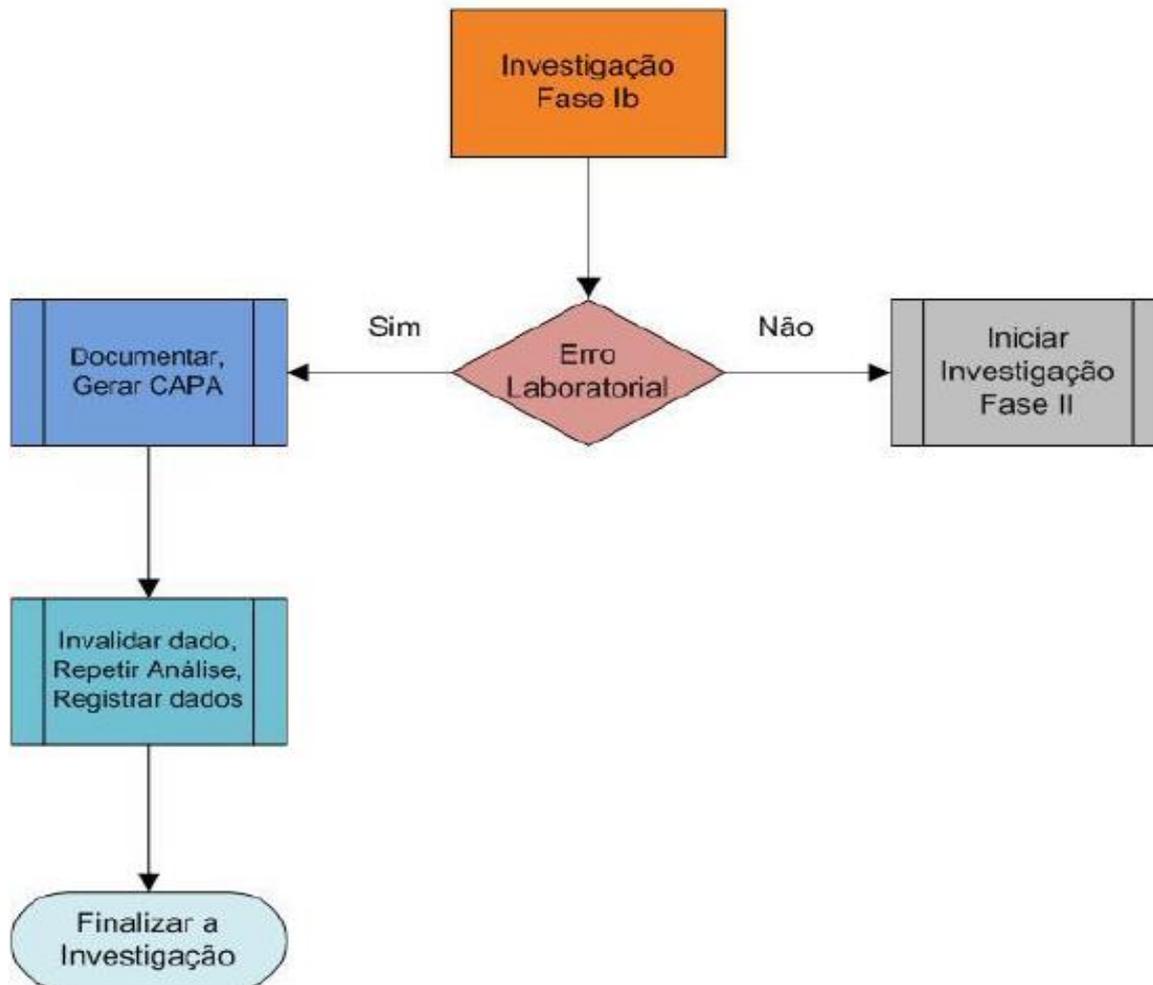


- Todos os erros confirmados devem ser documentados;
- Os resultados da análise devem ser considerados inválidos;
- Ensaio deve ser refeito, porém, **ambos os resultados devem ser mantidos nos registros.**
- Registrar uma NC/CAPA

# Erros no laboratório não identificados

## O que fazer??

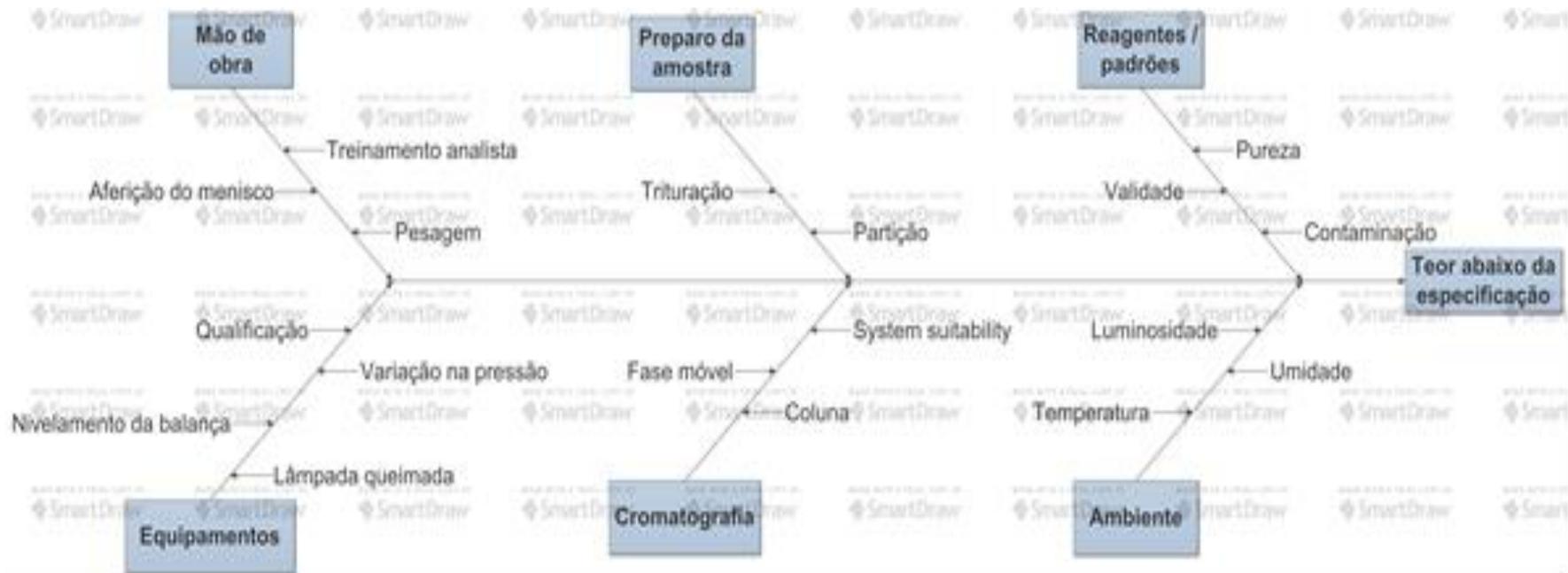
Figura 3 – Fluxo de investigação (Fase Ib)



Download from  
Dreamstime.com  
© 875400  
© 875400

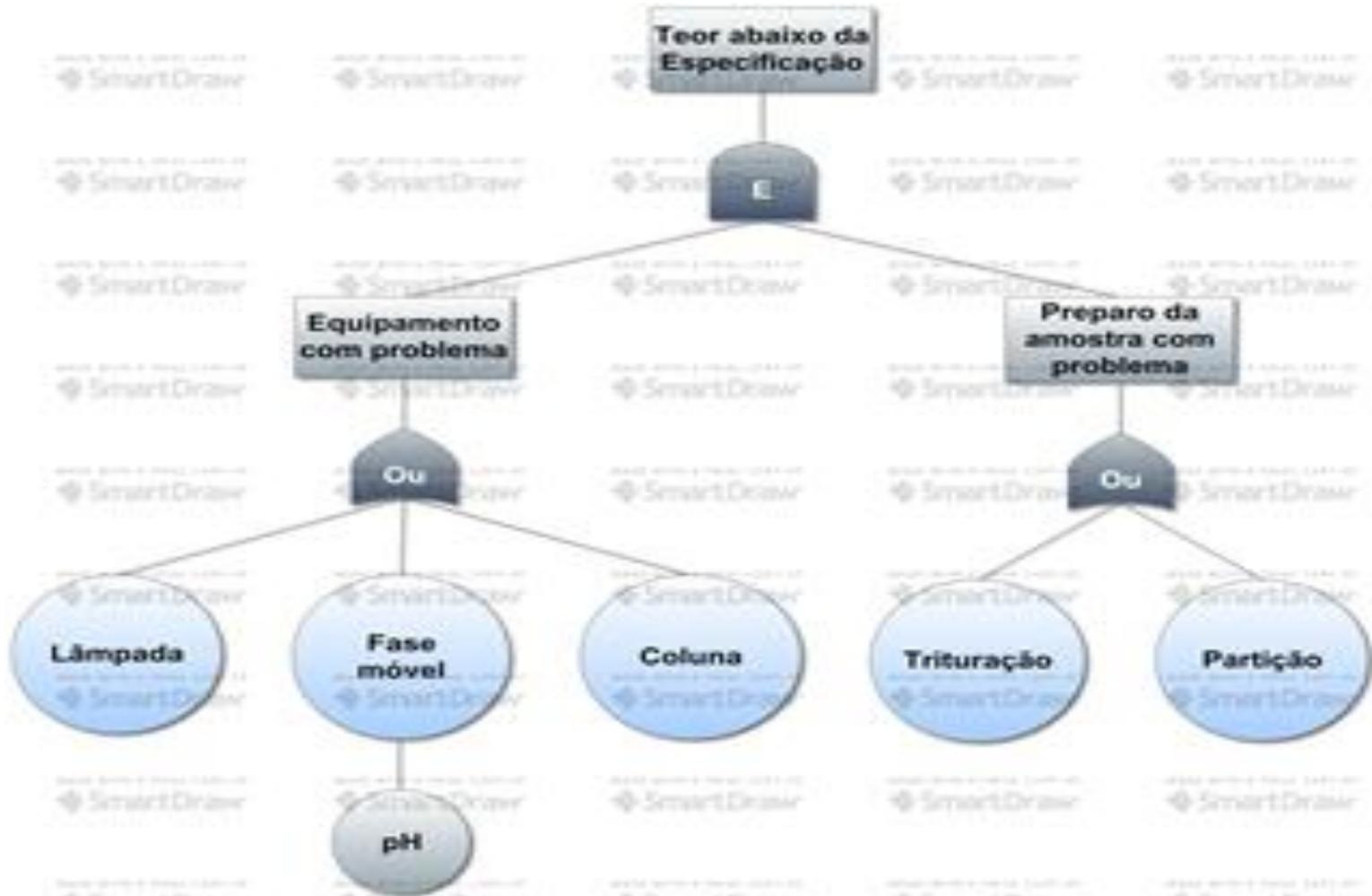
# FERRAMENTAS DE INVESTIGAÇÃO

- Diagrama de Ishikawa



# FERRAMENTAS DE INVESTIGAÇÃO

- FTA - Fault Tree Analysis (Árvore de Análise de Falhas)



# RESUMO DE UMA INVESTIGAÇÃO

Nº RFE	DIA	MÊS	PROTOCOLO DE ANÁLISE	PRODUTO	LOTE	CLIENTE	PROCESSO	ANÁLISE	DESCRIÇÃO DA INVESTIGAÇÃO	N ANÁLISES	CAUSA	FALHA	STATUS	RESPONSÁVEL
010.19	14	Fev	0117.19	Valeriana	2.181.005.550		Análise de rotina	Teor HPLC	<p>DESCRIÇÃO DO DESVIO: O resultado de teor obtido (0,60%) encontra-se abaixo da especificação enviada pelo cliente (0,82%-0,88%). A análise foi realizada conforme POP.277-00 por uma analista experiente. O cálculo foi realizado em uma planilha de excel (FOR 104) validada e o mesmo foi conferido por outro analista. Os dados do padrão de ácido valerênico foram inseridos na carta controle e o mesmo apresenta resposta estável. Houve, também, o preparo de um novo padrão de ácido valerênico para descartar a possibilidade do padrão estar ocasionando resultado de teor abaixo da especificação. O teor obtido com o novo padrão foi de 0,56%.</p> <p><b>Observou-se que as áreas dos analitos encontram-se menores referentes à mesma análise realizada neste mesmo lote do produto em Novembro de 2018, com resultado de 0,69%. A amostra foi reprocessada, também, com o extrato padronizado de valeriana e o teor obtido foi de 0,66%.</b></p> <p>CONCLUSÃO DA INVESTIGAÇÃO: Amostra apresenta teor abaixo da especificação. Amostra com problema.</p>	0	Amostra fora da especificação	Externa	Finalizado	Aline

# RESUMO DE UMA INVESTIGAÇÃO

Nº RFE	DIA	MÊS	PROTOCOLO DE ANÁLISE	PRODUTO	LOTE	CLIENTE	PROCESSO	ANÁLISE	DESCRIÇÃO DA INVESTIGAÇÃO	N ANÁLISES	CAUSA	FALHA	STATUS	RESPONSÁVEL
086.19	4	Out	0062.19	Alcool Etilico de Cereais			Análise de rotina	Teor GC	<p>DESCRIÇÃO DO DESVIO: A amostra apresentou concentração de benzeno acima da especificação do cliente. O processo de análise seguido é tal qual descrito no POP.342/00, Farmacopeia Brasileira, 5ª edição. Não foi observado nenhum desvio analítico com as condições cromatográficas do equipamento e nem em relação ao preparo da amostra. A amostra em questão foi analisada em paralelo a um lote de extrato hidroalcoólico de Xaxim, do mesmo cliente, sem detecção do benzeno. No final da sequência, injetou-se uma amostra controle de álcool etílico, na qual não observou-se a presença de benzeno. Na análise de absorção de luz, a amostra também apresentou resultado acima da especificação. A análise foi feita conforme descrito no POP.335/00, Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, o equipamento utilizado está qualificado, e não foi observado nenhum desvio analítico durante a análise.</p> <p>CONCLUSÃO DA INVESTIGAÇÃO: Levando em consideração tudo o que foi exposto na descrição do desvio da análise, pode-se concluir que a amostra está com problema.</p>	0	Amostra com problema	Externa	Finalizado	Camila

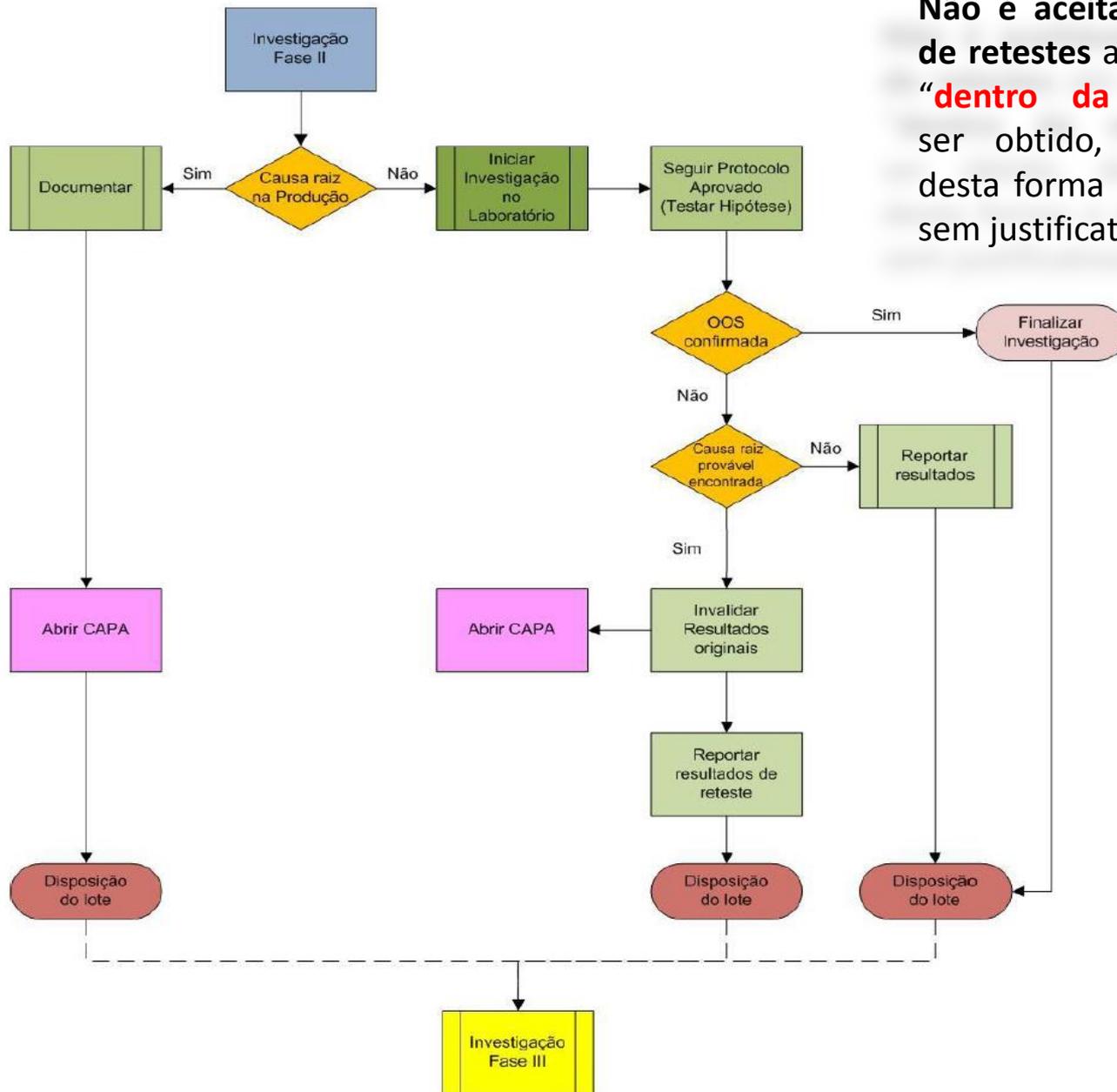
# FASE II

- Conduzida pela Garantia da Qualidade
- **Avaliação detalhada da ordem de fabricação** como tempos, pesos, temperaturas, controles do processo executados, interrogar os operadores e supervisores;
- Nesta fase da investigação devemos também estar avaliando se o resultado para baixo se deve a alguma nova impureza ou se foi modificada a rota de síntese da matéria prima por um novo fornecedor;
- O **histórico de fabricação** do produto tem um peso muito forte nesta fase;
- Os resultados da revisão efetuada para determinar se o **problema já ocorreu previamente** e a descrição das **ações corretivas e preventivas que foram tomadas** na ocasião do fato;

# FASE II

- Cuidados especiais devem ser dados aos “**Controles de Mudança**” como as mudanças que *não afetam nada* ou *mudanças que não fazem nenhuma diferença*;
- Equipamentos quebrados ou com defeitos;
- Instrumentos com calibração vencida ou que por algum motivo foram trocados por similares;
- Qualificação relativa dada a um conjunto de instrumentos;
- Medidas de redução de custos;

Figura 4 – Fluxo de investigação (Fase II)



Não é aceitável a execução de retestes até um resultado “dentro da especificação” ser obtido, descartando-se desta forma o resultado FDE sem justificativa.

# CONCLUSÃO DA FASE II

- A determinação da causa raiz pode evidenciar **inconsistência no processo de fabricação**, incluindo problemas com a formulação, validação de processo, controles de qualidade entre outros.
- Em todos os casos, deve ser avaliado o impacto na consistência do processo produtivo e a **avaliação sobre a necessidade de revisar sistemas, estudos de validação e controles necessários**.
- Ações corretivas e preventivas devem ser propostas, aprovadas, implementadas e monitoradas.

# FASE III

- Para a conclusão da investigação todos os resultados devem ser avaliados.
- Deve ser elaborado um **relatório** contendo um sumário das investigações efetuadas e uma conclusão detalhada.
- Caso não tenha sido possível a determinação da causa raiz, uma causa raiz mais provável pode ser sugerida.
- **O impacto do resultado FDE em outros lotes**, nos estudos de estabilidade que estão sendo conduzidos, na validação do processo e nos procedimentos de análise deve ser avaliado pelo Controle de Qualidade e pela Garantia da Qualidade.
- Ações corretivas e preventivas apropriadas devem ser adotadas e deve ser definida a disposição destes lotes.
- Se o lote for rejeitado não há limite para realização de outros testes que objetivem a determinação da causa raiz, de forma que ações corretivas possam ser implementadas.



**OBRIGADA !!**

**Laerte Dall'Agnol**

**[laerte@dallsolucoes.com.br](mailto:laerte@dallsolucoes.com.br)**

**41 3089-7376**