	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

OBJETIVO

Estabelecer os procedimentos a serem seguidos em casos de resultados de análise que não cumpram com as especificações estabelecidas (*Out Of Specification* – OOS), bem como as decisões e responsabilidades de cada área na tratativa dos resultados.

PROCEDIMENTO

1.0 Responsabilidades

1.1 Colaboradores dos setores de Controle de Qualidade e Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico:


- 1.1.1 Não prosseguir com a análise caso detectar algum problema na preparação das soluções ou outro item relacionado à análise;
- 1.1.2 Informar ao Supervisor quando detectados resultados fora da especificação;
- 1.1.3 Realizar a investigação em conjunto do Supervisor ou colaboradores designados por ele e preencher os resultados encontrados na investigação no Formulário de Investigação Laboratorial (FIL);
- 1.1.4 Participar da discussão técnica de determinação das causas raízes da investigação;
- 1.1.5 Ajudar na definição das ações corretivas e preventivas dos planos de ação.

1.2 Supervisores ou Colaboradores Designados:

- 1.2.1 Imprimir o Formulário de Investigação Laboratorial de acordo com o laboratório;
- 1.2.2 Codificar o Formulário de Investigação Laboratorial conforme descrito no item de “Preenchimento do Formulário de Investigação Laboratorial (FIL)”;
- 1.2.3 Adicionar, as investigações realizadas, na Lista Mestre *Out Of Specification* (OOS);
- 1.2.4 Orientar e acompanhar o andamento da investigação;
- 1.2.5 Definir ações corretivas e preventivas;
- 1.2.6 Conferir os documentos relacionados;
- 1.2.7 Propor, juntamente com o analista que detectou o desvio, o racional científico da investigação em FASE I – PARTE A (Erro laboratorial óbvio) e em FASE I – PARTE B (Investigação laboratorial mais detalhada);
- 1.2.8 Abrir Não Conformidade (NC) caso a investigação seja expandida para as demais áreas;
- 1.2.9 Monitorar e dar baixa dos Formulários de Investigação Laboratorial finalizados nas Listas Mestres de Investigação;
- 1.2.10 Acompanhar a execução das ações preventivas.

1.3 Colaboradores do setor de Garantia da Qualidade: Não Conformidades:

- 1.3.1 Aprovar a reamostragem caso a mesma se faça necessária durante a investigação;
- 1.3.2 Em caso de abertura de Não Conformidade, garantir que a extensão da investigação seja

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18

realizada conforme o procedimento GQ.04.05;

1.3.3 Conduzir a investigação nos casos de confirmação do resultado OOS de testes realizados pelos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade.

1.4 Colaboradores da Documental dos setores de Controle de Qualidade e Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico:

1.4.1 Verificar, antes da liberação do laudo ou resultados analíticos, se existe a abertura de investigação;

1.4.2 Evidenciar se a mesma está finalizada e aprovada pelo Supervisor antes da aprovação ou reprovação da etapa analítica;

1.4.3 Realizar a baixa do registro no Sistema *Geduzzi*;

1.4.4 Arquivar o Formulário de Investigação Laboratorial no retém de documentos.

1.5 Gerência dos setores de Controle de Qualidade e Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico:

1.5.1 Acompanhar a implementação das ações preventivas;

1.5.2 Participar das decisões técnicas nos casos de confirmação do resultado OOS e abertura de Não Conformidade na investigação de FASE II.

2.0 Definições

2.1 Ação Corretiva: ação imediata adotada para corrigir o problema.

2.2 Ação Preventiva: ação adotada para eliminar a reincidência da causa raiz de um potencial problema ou Não Conformidade detectada.

2.3 Causa Raiz Óbvia: fator gerador do resultado OOS claramente identificado sem a necessidade de uma investigação aprofundada.


2.4 Checklist Preliminar para Investigação: lista de itens a serem verificados durante uma investigação mais detalhada que tem por função auxiliar na identificação de causas raízes que possam ter gerado o resultado OOS.

2.5 Erro Laboratorial ou Analítico: qualquer erro de execução do procedimento analítico e/ou problema detectado no laboratório que possam comprometer ou invalidar os resultados obtidos.

2.6 Erro Laboratorial Óbvio: quando o erro é identificado de forma clara e objetiva. Desta forma, pode ser finalizado o processo de investigação, determinando as ações corretivas/preventivas. Neste caso, o erro determina a invalidação dos resultados iniciais e permite a obtenção de novos resultados conforme método.

2.7 Erro Provável: são fatos considerados como suspeitos de serem a causa do resultado OOS, mas que necessitam de realização de teste e/ou levantamento de aspectos técnicos para comprovação.

2.8 Formulário de Investigação Laboratorial (FIL): formulário utilizado para registrar os eventos evidenciados durante uma investigação de erro laboratorial.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18

2.9 Investigação Laboratorial FASE I: etapa de investigação laboratorial de um resultado OOS. Pode ser dividida em FASE I – PARTE A (Quando for detectado algum erro laboratorial óbvio pelo analista) e FASE I – PARTE B (Quando não foi confirmado o erro laboratorial óbvio já de início pelo analista).

2.10 Investigação Laboratorial FASE II: etapa de investigação em que a causa provável do resultado OOS não está associada ao laboratório.

2.11 Lista Mestre: planilha eletrônica utilizada para gerenciar a abertura e encerramento dos Formulários de Investigação Laboratorial.

2.12 Racional Científico da Investigação: descrição do método científico adotado durante uma investigação e seu seguimento, garantindo as características essenciais da prática científica como racionalidade, objetividade e imparcialidade.

2.13 Reamostragem: ato de obter amostras adicionais de produto ou matérias-primas para a realização de teste adicionais ou para avaliação, considerando amostra adicional uma nova retirada do recipiente amostrado original ou novo recipiente amostrado. Uma segunda amostra da fonte original homogênea pode ser solicitada se não houver amostra suficiente, se houver suspeitas relacionadas à amostra original (contaminação ou mau armazenamento), ou para dimensionar o desvio. Esse processo inclui uma variável e incerteza de equivalência entre 2 amostragens.

2.14 Reanálise: é a repetição de uma análise excluindo o preparo a partir da amostra original ou de uma reamostragem. Pode ser considerada como reanálise a preparação de um novo padrão, refiltração de amostra, rediluição, reinjeção, troca de equipamento, troca da coluna cromatográfica (quebra de pico cromatográfico), etc.

2.15 Resultados Fora de Especificação (Out Of Specification – OOS): todo resultado de ensaios analíticos que não atende a especificação.

2.16 Reteste: é a repetição de um teste, a qual envolve o preparo de novas amostras. Um reteste pode ser realizado com a amostra original ou com amostra da reamostragem.


3.0 Considerações Gerais

3.1 A investigação de erros laboratoriais, através dos formulários pré-estabelecidos, é proveniente em todos os testes realizados pelos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade.

3.2 As análises de Produto Semi-acabado (SA) de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) que não atenderem as especificações pré-estabelecidas, devem dar sequência conforme o procedimento CQ.01.11.

3.3 Resultados OOS podem ser provenientes de:

3.3.1 Erro Laboratorial: erros de laboratório levam à resultados inconsistentes, sendo que as possíveis causas podem surgir através da preparação errônea de reagentes, padrões de referência e amostras, medições inadequadas, erros de digitação ou interpretação do método de análise, execução inadequada dos cálculos, utilização inadequada de equipamentos de análise, erros no processo de

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

amostragem;

3.3.2 Desvio de Qualidade do Produto: a confirmação dos resultados OOS demonstra corretamente uma característica do produto neste momento de tempo, após comprovação de que não houve erro analítico.

3.4 O processo de investigação é dividido em 2 fases em que a FASE I é a etapa de investigação laboratorial analítica e a FASE II é a etapa em que a investigação é expandida às demais áreas envolvidas e iniciada através do registro da Não Conformidade, conforme o procedimento GQ.04.05.

3.4.1 O processo de investigação deve ser conduzido de acordo com a técnica laboratorial no qual a análise é realizada;

3.4.2 Para o laboratório Físico-Químico, laboratório Microbiológico e laboratório de Embalagens, a investigação FASE I é dividida em 2 partes:

3.4.2.1 PARTE A: consiste na investigação preliminar que permite a eliminação de erros laboratoriais óbvios, compreende o registro R₇ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) Fase I – Parte A);

3.4.2.2 PARTE B: consiste na investigação laboratorial mais detalhada, utiliza os registros: R₁ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) FASE I – PARTE B (Cromatografia e Físico-Químico)), R₄ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) FASE I – PARTE B (Doseamento Microbiologia)) e R₈ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) FASE I – PARTE B (Embalagem)).

3.4.3 Para o laboratório de Microbiologia, em contagem total, patógenos e monitoramento ambiental, a investigação se faz em FASE I em parte única, utilizando os registros R₅ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) (Microbiologia)) e R₉ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) (Monitoramento Ambiental)).

3.5 Uma investigação deve ser realizada para determinar a causa raiz e/ou determinar se outros lotes do mesmo produto, ou outros produtos, estão associados com o resultado do teste.


3.6 A identificação de um erro laboratorial permite a invalidação dos dados OOS iniciais obtidos somente após a comprovação dos valores encontrados durante a investigação.

3.7 Periodicamente os erros laboratoriais devem ser avaliados por um comitê composto por Supervisores, colaboradores responsáveis de cada laboratório e gerência visando avaliar a frequência com que estes desvios acontecem.

3.8 O resultado OOS é considerado válido até que se prove o contrário, sendo que a investigação deve procurar todas as circunstâncias ou erros incomuns do laboratório que possam ter afetado os resultados.

4.0 Preenchimento do Formulário de Investigação Laboratorial (FIL)

4.1 Quando detectado um resultado OOS, realizar a impressão do formulário, de acordo com a técnica,

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

a partir do Sistema *Geduzzi*, imediatamente após a emissão e avaliação dos resultados e dar início ao preenchimento do mesmo, conforme os registros.

4.2 A codificação do Formulário de Investigação Laboratorial deve seguir a seguinte regra:

4.2.1 Utilizar a letra “P” para o formulário utilizado no setor de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico ou as letras “CQ” para o formulário utilizado no setor de Controle de Qualidade, os últimos dois dígitos do ANO, seguido da LETRA DO MÊS em ordem alfabética (Ex.: A – Janeiro, B – Fevereiro, C – Março e etc), o DIA, a HORA e o MINUTO, nesta sequência.

4.2.1.1 Exemplo: CQ18E141410, onde:

4.2.1.1.1 “CQ” (Formulário utilizado no setor de Controle de Qualidade);

4.2.1.1.2 “18” (ANO VIGENTE);

4.2.1.1.3 “E” (MÊS ATUAL);

4.2.1.1.4 “14” (DIA ATUAL);

4.2.1.1.5 “14” (HORA ATUAL);

4.2.1.1.6 “10” (MINUTO ATUAL).

4.3 Incluir a numeração do formulário na Lista Mestre de OOS registrada pelos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico ou Controle de Qualidade localizada no Servidor M respectivamente de cada setor.

4.4 O formulário é composto por partes que devem ser preenchidas sequencialmente. Assim proceder o preenchimento da seguinte forma:

4.4.1 FASE I – PARTE A:

4.4.1.1 Deve ser utilizado quando for detectado algum erro laboratorial óbvio pelo analista;

4.4.1.2 Iniciar o preenchimento através do CABEÇALHO DO FORMULÁRIO onde serão descritas informações para caracterizar o produto, teste e período da investigação:

4.4.1.2.1 **Código:** indicar o código criado para o formulário de acordo com a regra de codificação;

4.4.1.2.2 **Data:** registrar a data de abertura do formulário;

4.4.1.2.3 **Produto:** descrever o nome do produto ou material/concentração e forma farmacêutica;

4.4.1.2.4 **Lote:** apontar o lote do produto ou material;

4.4.1.2.5 **Teste:** indicar o teste que está sendo investigado;

4.4.1.2.6 **Método/Versão:** informar o método e versão utilizada para a execução do teste;


4.4.1.2.7 **Especificação:** demonstrar a especificação do teste em investigação;

4.4.1.2.8 **Fase do Processo:** indicar se a amostra é proveniente da matéria-prima, Produto Acabado, Material de Embalagem ou estabilidade;

4.4.1.2.9 **Protocolo:** sinalizar o código do protocolo de estudo de estabilidade, se aplicável;

4.4.1.2.10 **Tempo de estudo:** informar o tempo do estudo de estabilidade se aplicável.

4.4.1.3 No campo “DESCRIÇÃO DETALHADA DO PROBLEMA”, descrever o problema encontrado no teste juntamente com os resultados iniciais e a assinatura do analista responsável por detectar o

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

problema;

4.4.1.4 No campo “DESVIO OU CAUSA”, expor a causa óbvia do problema encontrado juntamente com o responsável por gerar o desvio;

4.4.1.5 Com o objetivo de corrigir o problema, informar, no campo “PLANO DE AÇÃO CORRETIVA”, a ação planejada para que o desvio ou causa não aconteça novamente. Essa ação deve responder as seguintes perguntas: “O que será feito para corrigir o problema?”, “Por que fazer isso?” e “Como fazer isso?”;

4.4.1.6 No campo “CONCLUSÃO DO PLANO DE AÇÃO CORRETIVA”, relatar os resultados encontrados e a conclusão após ação corretiva;

4.4.1.7 Se um erro óbvio não for confirmado, sinalizar a necessidade de investigação FASE I – PARTE B;

4.4.1.8 Por fim, coletar as assinaturas do analista e Supervisor responsáveis por conduzir a investigação;

4.4.1.9 Caso aconteça um novo erro óbvio, finalizar a documentação e iniciar um novo formulário.

4.4.2 FASE I – PARTE B:

4.4.2.1 Deve ser preenchida quando não for confirmado inicialmente o erro laboratorial óbvio;

4.4.2.2 Iniciar o preenchimento através do CABEÇALHO DO FORMULÁRIO onde serão descritas informações para caracterizar o produto, teste e período da investigação, de acordo com a FASE I – PARTE A;

4.4.2.3 No campo “DESCRIÇÃO DETALHADA DO PROBLEMA”, expor a causa óbvia do problema encontrado juntamente com o responsável por gerar o desvio;

4.4.2.4 Utilizar o *CHECKLIST* PRELIMINAR PARA INVESTIGAÇÃO na tentativa de identificar uma possível causa ou desvio para o problema;

4.4.2.5 Se não for possível identificar a causa ou desvio por meio do *checklist*, informar a necessidade de testes de hipóteses no próximo campo “EXISTE A NECESSIDADE DE TESTES DE HIPÓTESES?”;


4.4.2.6 Quando for testar hipóteses que justifiquem a causa ou desvio que provocou o problema, é necessário descrever o racional científico a ser executado durante a investigação no campo “RACIONAL CIENTÍFICO DE INVESTIGAÇÃO”. Esse racional deve responder as seguintes perguntas: “Qual hipótese será testada?”, “O que será feito para confirmar o desvio ou causa do problema?”, “Por que fazer isso?”, “Como fazer isso?” e etc;

4.4.2.7 Descrever os resultados encontrados e a conclusão da confirmação da causa ou desvio no campo “CONCLUSÃO DO RACIONAL CIENTÍFICO DE INVESTIGAÇÃO”;

4.4.2.8 Informar se a causa ou desvio foi identificado.

4.4.2.8.1 Se sim, avaliar a necessidade de reanálise, reteste e ou reamostragem da amostra em investigação;

4.4.2.8.2 Caso a causa ou desvio não seja identificada, realizar reanálise, reteste e ou reamostragem

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

da amostra em investigação juntamente com lote contra prova.

4.4.2.9 No campo “CAUSA OU DESVIO” selecionar a causa do problema encontrado juntamente com o responsável por gerar o desvio;

4.4.2.10 Utilizar o campo “PLANO DE REANÁLISE, RETESTE E/OU REAMOSTRAGEM” para esclarecer quais fatores foram mantidos ou modificados durante esta etapa da investigação.

4.4.2.10.1 Se não existir a necessidade de reanálise, reteste e ou reamostragem, seguir diretamente para o campo “CORREÇÕES DE CÁLCULO E/OU DOCUMENTAÇÃO E APROVAÇÃO DE MATERIAL”;

4.4.2.10.2 Caso seja necessária uma nova amostragem, esta deve ser justificada e aprovada pelo setor da Garantia da Qualidade: Não conformidade;

4.4.2.10.3 Para estudos de estabilidade, a reamostragem será realizada de acordo com o racional científico da investigação.

4.4.2.11 Com o objetivo de corrigir o problema ou de documentar a reanálise, reteste e ou reamostragem da amostra investigada juntamente com o lote contra prova, informar no campo “PLANO DE AÇÃO CORRETIVA” a ação planejada. Essa ação deve responder as seguintes perguntas: “O que será feito para corrigir o problema?”, “Por que fazer isso?” e “Como fazer isso?”;

4.4.2.12 No campo “CONCLUSÃO DO PLANO DE AÇÃO CORRETIVA”, relatar os resultados encontrados e a conclusão após ação corretiva;

4.4.2.13 Se for realizada reanálise, reteste e ou reamostragem do lote teste juntamente com lote contra prova, utiliza-se o resultado obtido para definir quais os próximos passos da investigação, através da resposta do campo “RESULTADOS ENCONTRADOS NO RETESTE COM LOTE CONTRA PROVA”;

4.4.2.14 O campo “CORREÇÕES DE CÁLCULO E/OU DOCUMENTAÇÃO E APROVAÇÃO DE MATERIAL” pode ser utilizado para demonstrar as correções e o resultado final obtido com a investigação;


4.4.2.15 Escolher a resposta que representa se o resultado final da investigação está de acordo com a investigação no campo “RESULTADOS DE ACORDO COM A ESPECIFICAÇÃO” e seguir o término da investigação de acordo com a orientação contida na resposta selecionada;

4.4.2.16 Em seguida, deve-se descrever se a causa ou desvio confirmado impacta em análises anteriores;

4.4.2.17 Com o objetivo de avaliar o problema, informar no campo “PLANO DE AÇÃO PREVENTIVA” a ação planejada. Essa ação deve responder as seguintes perguntas: “O que será feito para avaliar o problema?”, “Por que fazer isso?” e “Como fazer isso?”;

4.4.2.18 O Supervisor ou colaborador responsável pelo laboratório deve avaliar a investigação descrevendo seu parecer no campo “PARECER FINAL DO RESPONSÁVEL PELO LABORATÓRIO”;

4.4.2.19 Por fim, coletar as assinaturas do analista e Supervisor responsáveis por conduzir a investigação.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

4.5 Após o encerramento da investigação, o formulário deve ser entregue ao Supervisor ou colaborador designado por ele para dar baixa na Listra Mestre.

4.6 O formulário deve ser encaminhado ao Documental do setor de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico ou Controle de Qualidade para ser arquivado de acordo com o item “Arquivamento” deste procedimento.

4.7 O *status* da implementação das ações preventivas deve ser acompanhado pelo Supervisor e/ou Gerente do laboratório de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico ou Controle de Qualidade e a implementação das ações devem ser constatadas através de evidências da investigação da OOS.

5.0 Investigação da OOS

5.1 Investigação na FASE I – PARTE A: resume as principais fontes de falhas que podem ocorrer durante a execução de procedimentos laboratoriais, as quais devem ser minuciosamente avaliadas pelo respectivo analista, juntamente com o seu Supervisor ou colaborador designado por ele.

5.1.1 Outros motivos possíveis sugeridos pelo analista também devem ser considerados;

5.1.2 Essa fase deve ser iniciada o mais breve possível após a detecção do erro laboratorial óbvio;

5.1.3 Para o laboratório de Físico-Químico, laboratório de Microbiologia e laboratório de Embalagens, as investigações devem seguir conforme o fluxograma representado na Figura 1;

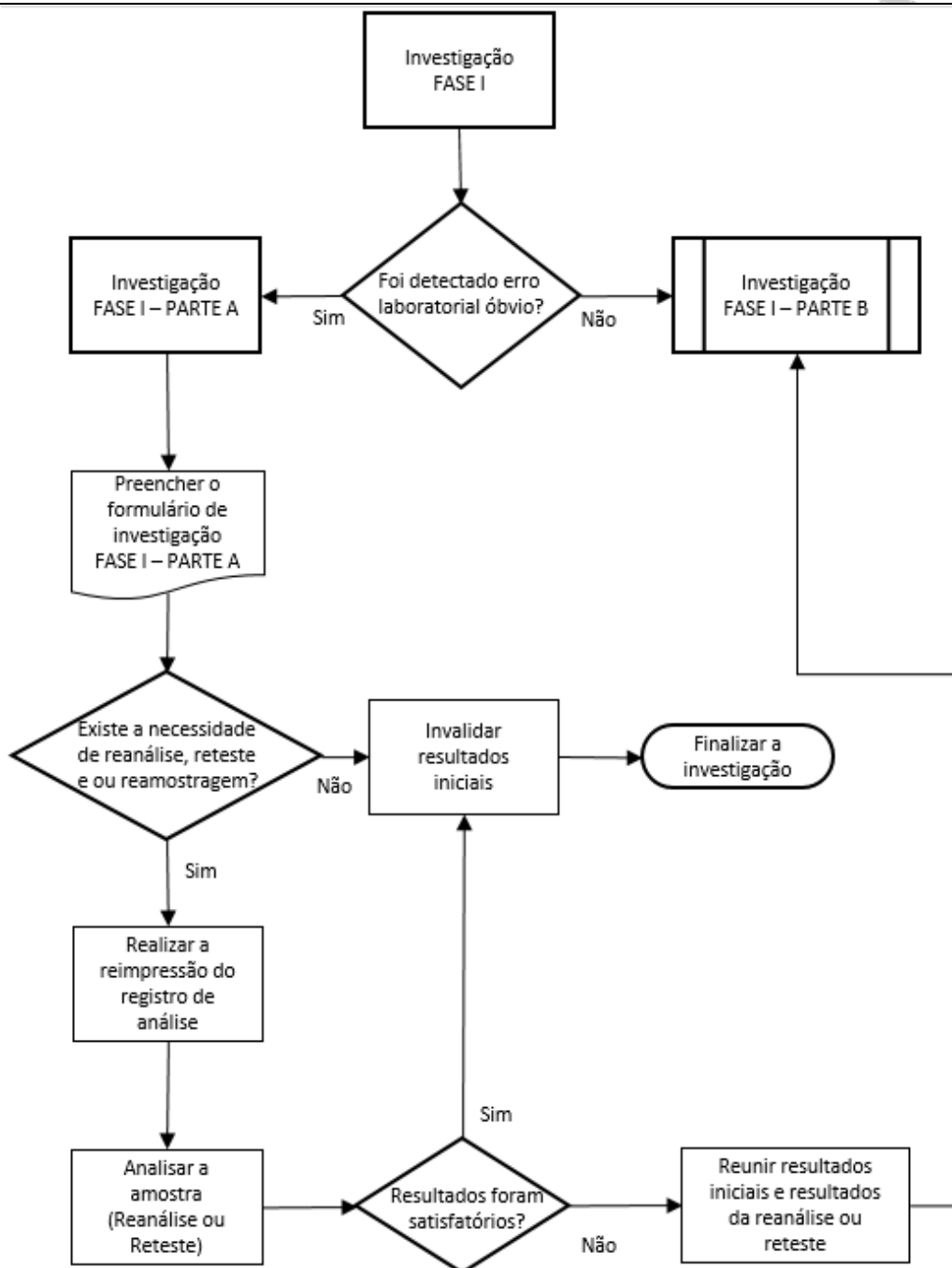



Figura 1: Fluxograma de Investigação FASE I – PARTE A: laboratório de Físico-Químico, laboratório de Microbiologia e laboratório de Embalagens

5.1.4 Caso a determinação da causa raiz do OOS seja proveniente de um erro laboratorial óbvio, recalcular, reanalisar ou retestar o produto, de acordo com a metodologia vigente;

5.1.5 Caso ainda não ficar claro os motivos dos resultados obtidos, seguir com a investigação por meio da FASE I – PARTE B.

5.2 Investigação FASE I – PARTE B: a investigação laboratorial mais detalhada do laboratório de Físico-Químico, de Microbiologia (doseamento) e Embalagem deve seguir conforme o fluxograma

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18

representado na Figura 2.

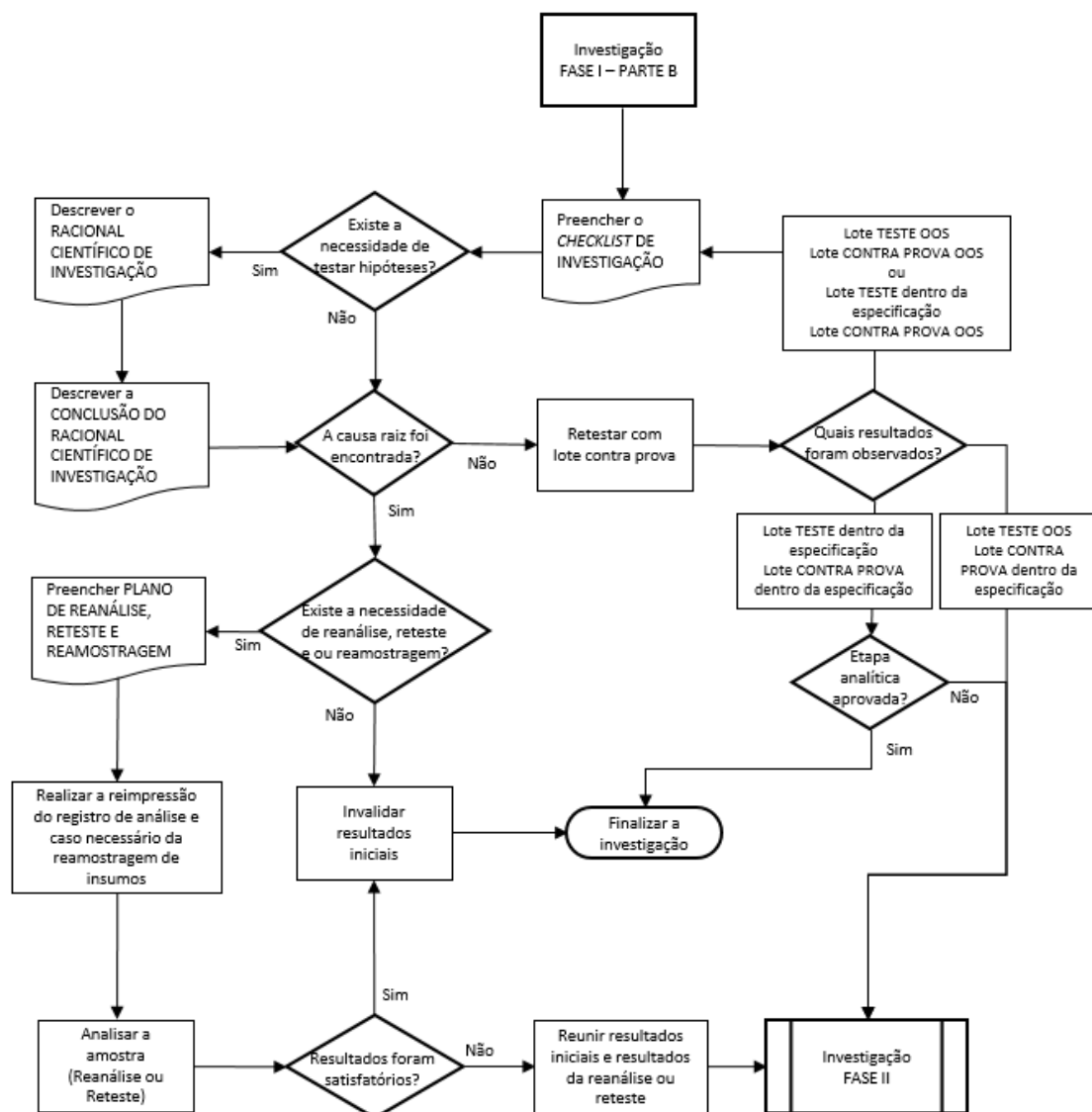



Figura 2: Fluxograma de Investigação FASE I – PARTE B: laboratório de Físico-Químico, de Microbiologia (doseamento) e de Embalagens

5.2.1 Nesta etapa não é necessário o registro de uma Não Conformidade, pois ainda não há uma causa raiz definida do resultado;

5.2.2 O reteste deve ser realizado com no mínimo de 3 réplicas, a menos que um outro número seja justificado;

5.2.3 A amostra utilizada para o reteste deve ser retirada do mesmo material homogêneo originalmente coletado do lote.

5.2.3.1 Os retestes devem ser realizados preferencialmente por um segundo analista indicado pelo Supervisor ou colaborador designado por ele e utilizando, sempre que possível, o mesmo equipamento inicial;

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

5.2.3.2 O analista deve ter igual ou mais experiência do que o analista de origem da investigação.

5.2.4 Dependendo do resultado, a reamostragem do lote envolvido pode ser indicada caso algum erro de amostragem seja identificado;

5.2.5 A reamostragem só é permitida se durante a investigação demonstrar que a amostra original foi toda consumida ou comprometida e é insuficiente para seguir com o plano de investigação. Para estudos de estabilidade, a reamostragem será realizada de acordo com o racional científico da investigação.

5.3 Investigação na FASE I – PARTE ÚNICA: para a técnica microbiológica, a investigação se faz em uma única parte, pois a análise executada apresenta uma etapa analítica diferenciada das demais técnicas. Contudo engloba toda a parte de investigação e conclusão do resultado analítico fora da especificação.

5.3.1 Para a técnica microbiológica, seguir conforme a Figura 3 para a análise de contagem total e patógenos;

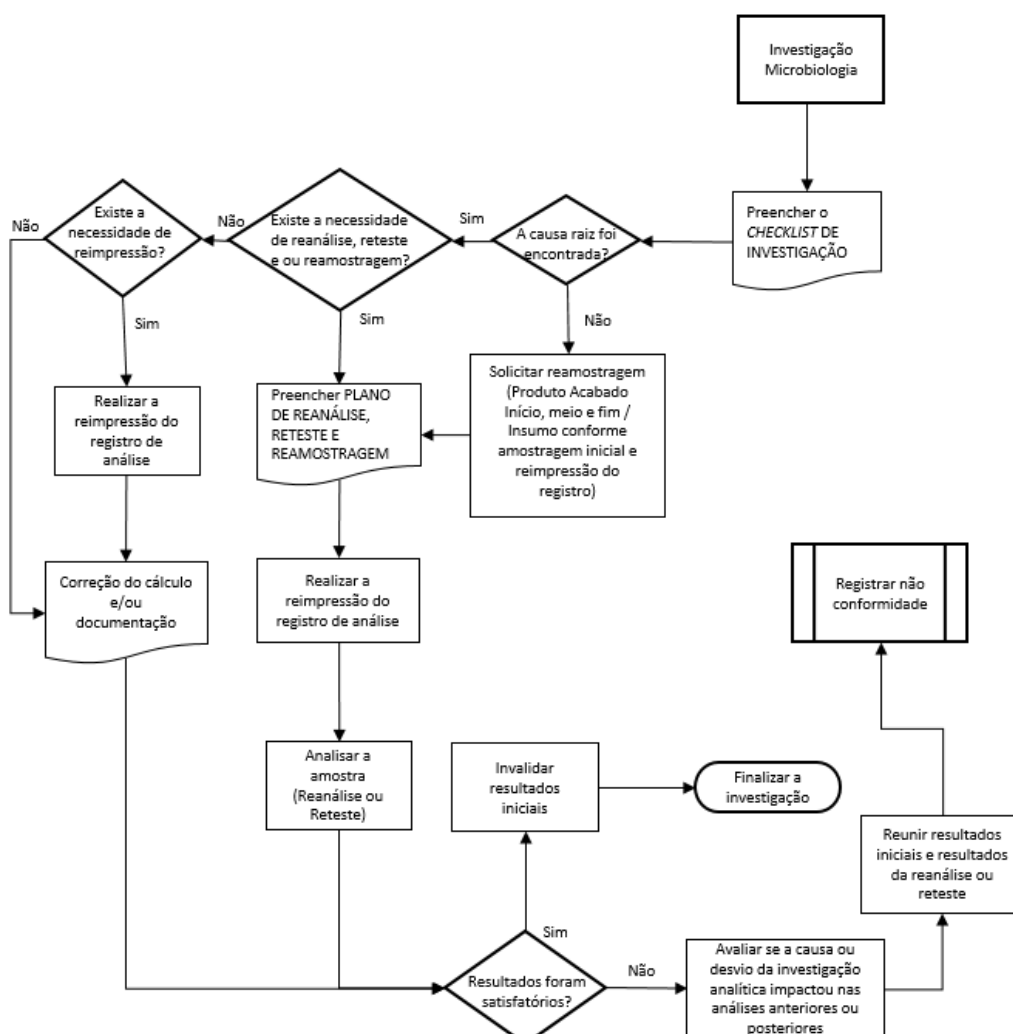


Figura 3: Fluxograma de Investigação FASE I – PARTE ÚNICA: laboratório Microbiologia (Contagem e patógenos)

patógenos)

5.3.2 Para a técnica microbiológica (Monitoramento Ambiental), seguir conforme a Figura 4 para análise de Monitoramento Ambiental.

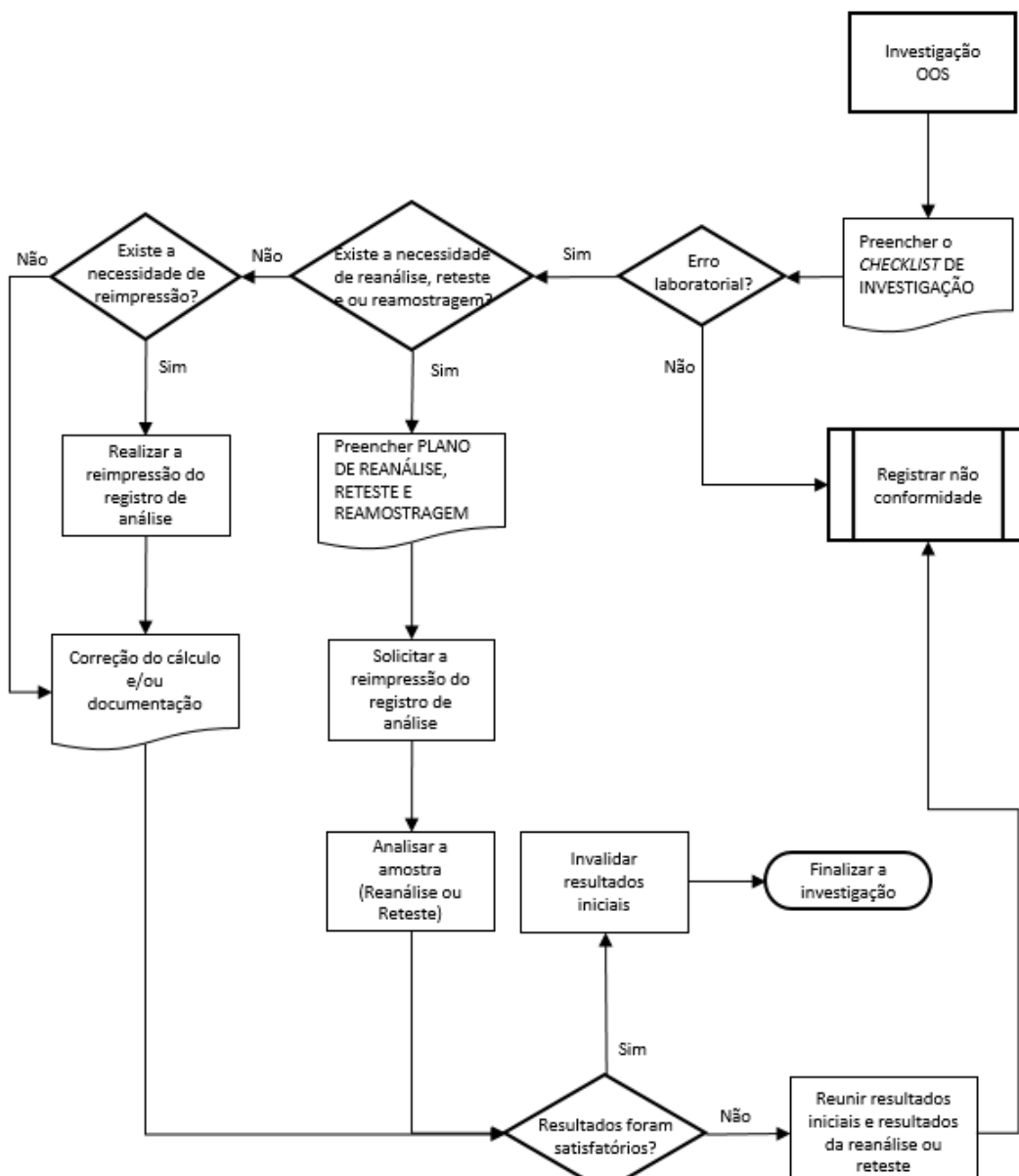



Figura 4: Fluxograma de Investigação FASE I – PARTE ÚNICA: laboratório Microbiologia (Monitoramento Ambiental)

5.4 Utilizar o registro R₁₀ – CQ.01.24 (Memorial da Investigação) caso seja necessário retornar a algum item da investigação que já esteja preenchido ou que necessite complementar informações.

6.0 Reporte dos Resultados

6.1 Se nenhum erro laboratorial for identificado na investigação FASE I – PARTE A e FASE I – PARTE B ou FASE I – PARTE ÚNICA e não houver nenhuma base científica para invalidar estes resultados,

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

todos deverão ser considerados como válidos.

6.1.1 Todos os resultados da investigação devem ser reportados para fins de tomada de decisão de liberação da etapa analítica do lote.

6.2 Se a investigação concluir que a amostragem inicial está inadequada, um novo método de amostragem deve ser desenvolvido, documentado e aprovado pelo setor de Garantia da Qualidade: Não Conformidade.

6.2.1 Deve ser dada atenção à outros lotes amostrados pelo mesmo método.

6.3 Um resultado OOS inicial não significa necessariamente que o lote deve ser rejeitado. Todos os resultados da investigação devem ser avaliados para chegar a uma decisão sobre a aprovação ou rejeição da etapa analítica do lote, devendo esta ser documentada.

6.4 Reportar os dados individuais de cada amostra avaliada. Não reportar somente a média dos resultados, pois pode-se omitir a variabilidade entre os resultados.

6.5 Confirmado o resultado da OOS, a investigação passa a ser realizada em FASE II através do registro da Não Conformidade, conforme o procedimento GQ.04.05. Nessa fase, será realizada a verificação do processo produtivo e/ou outros fatores interferentes e possíveis causadores da Não Conformidade.

6.6 Qualquer decisão de liberar a etapa analítica do lote deve vir somente após uma avaliação completa dos resultados e esse não deve impactar a qualidade do lote, mesmo que o resultado da OOS inicial não tenha sido invalidado. Isto pode incluir uma revisão de todos os outros testes relativos ao lote, bem como dados históricos de resultados de lotes anteriores.

7.0 Arquivamento

7.1 Após finalizada a investigação, o Formulário de Investigação Laboratorial deve ser encaminhado ao Documental do setor de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico ou Controle de Qualidade.

7.1.1 Deve ser verificado se o registro da investigação consta na respectiva Lista Mestre, conferir e verificar se o campo do parecer do responsável pelo laboratório está preenchido e finalizar o registro no Sistema *Geduzzi*.


7.2 Os formulários gerados em controle de qualidade devem ser arquivados pelo setor de Controle de Qualidade, no retém de documentos pelo prazo de 8 anos, conforme o procedimento CQ.01.65.

7.3 Os formulários gerados na Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico devem ser arquivados no mesmo setor por tempo indeterminado.

8.0 Referências Bibliográficas

8.1 Desenvolvimento local.

8.2 Resolução RDC nº 17 – Regulamento Técnico de Boas Práticas para a Fabricação de

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

Medicamentos, de 16 de abril de 2010.

8.3 *Guidance for Industry – Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, center of Drug Evaluation and Research (CDER), Pharmaceuticals CGMP's, October 2006.*

8.4 *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency.*

8.5 Guia de Investigação de Resultados Fora de Especificação – FDE – Guia Nº 8, Versão 1, de 08 de maio de 2017.

9.0 Documentos Relacionados

9.1 CQ.01.11 (Análise, Conciliação de Documentos e Finalização da Etapa Analítica de Lotes Industriais no Setor de Controle de Qualidade).

9.2 CQ.01.65 (Controle de Retém de Documento e Amostra de Referência Futura de Matéria-prima do setor de Controle de Qualidade).

9.3 GQ.04.05 (Detecção, Consulta e Tratamento de Não Conformidades e Implementação de Ações).

10.0 Registros Relacionados

10.1 R₁ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) Fase I – Parte B (Cromatografia e Físico-químico)).

10.2 R₄ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) Fase I – Parte B (Doseamento Microbiologia)).

10.3 R₅ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) (Microbiologia)).


10.4 R₇ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) Fase I – Parte A).

10.5 R₈ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) Fase I – Parte B (Embalagem)).

10.6 R₉ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) (Monitoramento Ambiental)).

10.7 R₁₀ – CQ.01.24 (Memorial de Investigação).

ÁREAS ENVOLVIDAS
Conforme relatório emitido do Sistema Microsiga <i>Protheus</i> .

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

Elaboração/Revisão:

Rosimere Domingos de Carvalho	<i>Rosimere L. Carvalho</i>	16.10.18
Controle de Qualidade	Assinatura	Data

Wesley Rodrigo Menegheti	<i>Wesley R. Menegheti</i>	16/10/18
PD&I: Analítico	Assinatura	Data

Revisão:

Edinéia Aleotti	<i>Edinéia Aleotti</i>	05/11/18
Garantia da Qualidade: Documental	Assinatura	Data


Aprovação:

Angela Maria Capelin	<i>Angela M. Capelin</i>	06/11/18
Supervisão Controle de Qualidade	Assinatura	Data

Marcelo Giovenardi Karnal	<i>p/ Elis R. Andrade</i>	06/11/18
Gerência de PD&I: Analítico	Assinatura	Data

Francieli Bortoluzzi Menegat	<i>Francieli B. Menegat</i>	06/11/18
Supervisão Garantia da Qualidade	Assinatura	Data

Priscila Ibanez Simplicio	<i>Priscila I. Simplicio</i>	06/11/18
Supervisão Garantia da Qualidade: Documental	Assinatura	Data

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos	Versão: 14
		Emissão: 16/10/18

Treinamento em:


<i>Quiu Mayz</i>	<i>Quiu Mayz</i>	Início	Término
Garantia da Qualidade: Documental	Assinatura	06.11.18	17.11.18

Vigência em:


<i>Quiu Mayz</i>	<i>Quiu Mayz</i>	17.11.18
Garantia da Qualidade: Documental	Assinatura	Data

Vencimento em:


<i>Quiu Mayz</i>	<i>Quiu Mayz</i>	17.11.21
Garantia da Qualidade: Documental	Assinatura	Data

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18


HISTÓRICO		
(São mantidas apenas as 3 últimas versões)		
VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO
12	15/08/16	<ul style="list-style-type: none"> • Reestruturação do item “Responsabilidades”. • Alteração das responsabilidades dos “Líderes de Equipe” para “Supervisores”. • Inclusão da informação “Análise de estudo de estabilidade de produto intermediário e a granel” no item “Considerações Gerais”. • Adequações no item “Arquivamento”.
13	30/10/17	<ul style="list-style-type: none"> • Adequação do título do procedimento. • Exclusão de informações referente às responsabilidades dos colaboradores do setor de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação. • Inclusão de informações no item "Responsabilidades" referente à liberação do laudo pelos colaboradores do setor de Controle de Qualidade: BPL e aprovação e justificativa no registro pela Gerência do Controle de Qualidade caso a investigação da etapa analítica não esteja finalizada no prazo de 30 dias. • Adequação de informações no item "Definições" referente à Ação Corretiva, Ação Preventiva, Reamostragem e Reteste. • Inclusão de informações no item "Definições" referente ao Erro Laboratorial ou Analítico, Resultados Fora da Especificação (<i>Out Of Specification</i> - OOS), Erro Provável e Resultados Analíticos Inconsistentes ou Não Repetitivos. • Exclusão de informações no item "Definições" referente à Amostra, Amostra Preparada, Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) e teste investigativo. • Adequação de informações no item "Considerações Gerais" referente ao processo de investigação de resultados inconsistentes ou não repetitivos no Formulário de Investigação Laboratorial (FIL). • Inclusão de informações no item “Considerações Gerais” referente a realização de testes adicionais. • Adequação de informações no item "Preenchimento do Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) referente à inclusão da numeração da investigação iniciada à Lista Mestre de OOS registradas pelo Controle de Qualidade. • Adequação dos fluxogramas no item "Investigação da OOS" e

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18


		<p>informações referente à realização do reteste com no mínimo 5 réplicas ou conforme autorização da Garantia da Qualidade.</p> <ul style="list-style-type: none"> Exclusão de informações no item "Investigação da OOS" referente à lista utilizada para se determinar a causa raiz do resultado fora da especificação. Exclusão do setor de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico das áreas envolvidas do procedimento. Desvinculação dos registros R-CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial – Técnica Cromatográfica), R1-CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial – Técnica Físico-Química), R2-CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial – Técnica Físico-Química (Matéria-Prima), R4-CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial – Técnica de Doseamento (Microbiologia), R5-CQ.01.24 (Investigação de Resultados Analíticos Fora de Especificação – Técnica Microbiológica (Contagem Total) e R6-CQ.01.24 (Formulário de Extensão do Período de Investigação) do corpo do procedimento.
14	16/10/18	<ul style="list-style-type: none"> Atendimento ao Formulário de Controle de Mudanças (Plano de Ação) 208/18 para alteração de finalidade da unidade de P&D destinada ao aumento de escala e transferência de tecnologia de processo de produção de Insumo Farmacêutico Ativo, para Planta Produtiva de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA). Alteração do título de procedimento de “Gerenciamento de Erros Analíticos e Investigação de Resultados Fora da Especificação” para “Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos”. Adequação do “Objetivo” do procedimento. Inclusão das informações referentes ao “setor de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico” ao longo do procedimento. Inclusão da responsabilidade “Participar da discussão técnica de determinação das causas raízes da investigação” aos “Colaboradores Envolvidos” no item “Responsabilidades”. Inclusão da responsabilidade “Ajudar na definição das ações corretivas e preventivas dos planos de ação” aos “Colaboradores Envolvidos” no item “Responsabilidades”. Inclusão da responsabilidade “Acompanhar a execução das ações preventivas” aos “Supervisores ou Colaboradores Designados” no item

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18

		<p>“Responsabilidades”.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusão da responsabilidade “Conduzir a investigação nos casos de confirmação do resultado OOS de testes realizados pelos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade” aos “Colaboradores do setor de Garantia da Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Inclusão da responsabilidade “Realizar a baixa do registro no Sistema <i>Geduzzi</i>” aos “Colaboradores da Documental dos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle da Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Inclusão da responsabilidade “Arquivar o Formulário de Investigação Laboratorial no retém de documentos” aos “Colaboradores da Documental dos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle da Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Exclusão da responsabilidade “Comunicar o responsável do gerenciamento da Lista Mestra de Investigação quando o laudo estiver finalizado” dos “Colaboradores da Documental dos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle da Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Inclusão da responsabilidade “Acompanhar a implementação das ações preventivas” aos “Gerência dos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Inclusão da responsabilidade “Participar das decisões técnicas nos casos de confirmação do resultado OOS e abertura de Não Conformidade na investigação FASE II” à “Gerência dos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Exclusão da responsabilidade “Aprovar e justificar no registro caso a investigação da etapa analítica não esteja finalizada no prazo de 30 dias” da “Gerência dos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade” no item “Responsabilidades”. • Inclusão das definições “Causa Raiz Óbvia”, “<i>Checklist</i> Preliminar para Investigação”, “Formulário de Investigação Laboratorial (FIL)”, “Investigação laboratorial FASE I”, “Investigação laboratorial FASE II”,
--	--	--

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18

		<p>“Lista mestre” e “Racional científico da investigação” no item “Definição”.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exclusão da definição “Resultados Analíticos Inconsistentes ou Não Repetitivos” no item “Definições”. • Inclusão da informação “A investigação de erros laboratoriais através dos formulários pré-estabelecidos é proveniente em todos os testes realizados pelos setores de Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação: Analítico e Controle de Qualidade” no item “Considerações Gerais”. • Inclusão da informação “As análises de Produto Semiacabado (SA) de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) que não atenderem as especificações pré-estabelecidas, devem dar sequência conforme o procedimento CQ.01.11” no item “Considerações Gerais”. • Inclusão das informações referentes aos “Registros de Investigação” no item “Considerações Gerais”. • Exclusão da informação “A conclusão de todas as partes da investigação laboratorial deverão ser finalizadas em um período máximo de 30 dias. Caso não finalizada, a Gerência do Controle de Qualidade deverá ser informada e aprovar e justificar a extensão do período da investigação no registro R6 – CQ.01.24 (Formulário de Extensão do Período de Investigação)” no item “Considerações Gerais”. • Inclusão da informação “Periodicamente os erros laboratoriais devem ser avaliados por um comitê composto por Supervisores, colaboradores responsáveis de cada laboratório e gerência visando mitigar a frequência com que estes desvios acontecem” no item “Considerações gerais”. • Reestruturação dos itens “Preenchimento do Formulário de Investigação Laboratorial (FIL)” e “Arquivamento”. • Inclusão da informação “Essa fase deve ser iniciada o mais breve possível após a detecção do erro laboratorial óbvio” no item “Investigação da OOS”. • Inclusão da informação “Para o laboratório Físico-Químico, laboratório de Microbiologia e laboratório de Embalagens, as investigações devem seguir conforme o fluxograma” no item “Investigação da OOS”. • Exclusão da informação “O resultado da OOS é considerado válido até que se prove o contrário, sendo que a investigação deve procurar todas as circunstâncias ou erros incomuns do laboratório que possam ter afetado os resultados” no item “Investigação da OOS”.
--	--	--

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		CQ.01.24
	Gerenciamento de Investigação de Resultados Fora da Especificação para Insumos e Produtos Farmacêuticos		Versão: 14
			Emissão: 16/10/18

		<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão da informação “Caso o analista, juntamente ao Supervisor, não evidenciar algum dos itens do <i>checklist</i>, o campo deverá ser anulado e a justificativa registrada no campo de observação” no item “Investigação da OOS”. • Exclusão da informação “Essa fase deve ser iniciada o mais breve possível após a detecção do erro analítico ou do resultado fora da especificação” no item “Investigação da OOS”. • Alteração da Figura “Fluxograma de Investigação Fase I Parte II: Técnica Cromatográfica, Físico-Química, Físico-Química (Matéria-Prima) e Doseamento (Microbiologia)” para “Fluxograma de Investigação FASE I – PARTE B: laboratório Físico-Químico, de Microbiologia (doseamento) e de Embalagens” no item “Investigação da OOS”. • Alteração no número de réplicas do reteste de 5 para 3 no item “Investigação da OOS”. • Exclusão da informação “Caso não haver amostra suficiente para reteste, solicitar a autorização da Garantia da Qualidade” no item “Investigação da OOS”. • Inclusão da informação “Para estudos de estabilidade a reamostragem será realizada de acordo com o racional científico da investigação” no item “Investigação da OOS”. • Alteração da Figura “Fluxograma de Investigação da OOS” para “Fluxograma de Investigação FASE I – PARTE ÚNICA: laboratório Microbiologia (Contagem e patógenos)” no item “Investigação da OOS”. • Inclusão das informações referentes à “Técnica Microbiológica (Monitoramento Ambiental)” no item “Investigação da OOS”. • Elaboração dos registros R₇ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) FASE I – PARTE A), R₈ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) FASE I – PARTE B), R₉ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial (FIL) (Monitoramento Ambiental)) e R₁₀ – CQ.01.24 (Memorial de Investigação). • Exclusão dos registros R – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial – Técnica Cromatográfica), R₂ – CQ.01.24 (Formulário de Investigação Laboratorial – Técnica Físico-Química (Matéria-Prima)) e R₆ – CQ.01.24 (Formulário de Extensão do Período de Investigação).
--	--	---