

Industrializzazione e regolamentazione



di prodotti biotecnologici

❖ **Obiettivi formativi**

Prospettiva industriale relativa ai requisiti di sviluppo e produzione di prodotti biotecnologici per la cura e la prevenzione di malattie, sia dal punto di vista tecnico che normativo.

❖ **Docente**

PhD Gabriele Meli

❖ **FOCUS**

Industrializzazione di processo

❖ **Orario lezioni**

Martedì e Mercoledì 17-19

❖ **Modalità di esame**

TEAMS

❖ **Contatto preferenziale**

gabriele.meli78@gmail.com

Questo corso contiene informazioni a scopo didattico, non correlate in alcun modo a dati rilevanti per Bracco Imaging S.p.A. e fa riferimento alla formazione personale ed all'esperienza professionale secondo il mio punto di vista.

GABRIELE MELI

Gestione della stabilità

Concetti chiave

Prove di stabilità: Studi che servono a dimostrare come varia la qualità di un prodotto nel tempo sotto l'influenza di fattori ambientali quali temperatura, umidità e luce al fine di determinare le idonee condizioni di conservazione e stoccaggio e stabilirne il periodo di validità.

Stabilità a lungo termine: Prove condotte al fine di valutare la stabilità di un prodotto per le caratteristiche di qualità chimico-fisiche, per una durata pari al periodo di validità del prodotto e da cui derivare le condizioni climatiche di stoccaggio.

Stabilità Accelerata: Studio condotto su un prodotto chimico (es. API in bulk) in condizioni climatiche controllate di Temperatura e Umidità Relativa che superano le normali condizioni di conservazione ambientali, tali da determinare un'accelerazione degli eventuali processi cinetici di degradazione e/o decadimento delle caratteristiche di qualità del prodotto in tempi più brevi di quelli che occorrerebbero al prodotto se conservato in condizioni "normali". Tali condizioni permettono di valutare l'impatto di brevi escursioni delle condizioni di stoccaggio che potrebbero, ad esempio, verificarsi durante il trasporto.

Gestione della stabilità

Concetti chiave

Condizioni stressate: Modalità di conservazione tipicamente più gravose di quelle adottate per i test di stabilità accelerata (es. una T più elevata di 20°C) al solo scopo di verificare le caratteristiche di stabilità intrinseche della molecola.

Validità (Shelf life o retest date): Periodo di tempo in cui il prodotto mantiene le caratteristiche di qualità entro le specifiche iniziali del prodotto, se conservato nelle condizioni climatiche definite per le stabilità a lungo termine.

Variazioni significative (“significant change”): Per un API (Active Pharmaceutical Ingredient) è ogni cambiamento osservato nei parametri di qualità sottoposti allo studio che mostri il superamento dei limiti di specifica.

Gestione della stabilità

Concetti chiave

Condizioni stressate: Modalità di conservazione tipicamente più gravose di quelle adottate per i test di stabilità accelerata (es. una T più elevata di 20°C) al solo scopo di verificare le caratteristiche di stabilità intrinseche della molecola.

Validità (Shelf life o retest date): Periodo di tempo in cui il prodotto mantiene le caratteristiche di qualità entro le specifiche iniziali del prodotto, se conservato nelle condizioni climatiche definite per le stabilità a lungo termine.

Variazioni significative (“significant change”): Per un API (Active Pharmaceutical Ingredient) è ogni cambiamento osservato nei parametri di qualità sottoposti allo studio che mostri il superamento dei limiti di specifica.

Gestione della stabilità

Concetti chiave

Camera climatica: Apparecchiatura o locale in cui vengano mantenute e monitorate le condizioni climatiche di T e U.R. stabilite entro limiti prefissati per tutto il periodo di tempo definito dalle prove.

Piano di Controllo Stabilità (PCS): Documento scritto in forma tabulare che definisce le date di scadenza per i controlli analitici periodici previsti per tutto il tempo di conservazione dei lotti/campioni di prodotto.

Gestione della stabilità

Procedura

Nuovi processi produttivi

In occasione dell'avvio di nuovi processi produttivi il Responsabile CQ o un suo delegato deve creare un PCS relativo alle prove di stabilità che saranno eseguite. Devono entrare nel programma di stabilità almeno i primi tre lotti di convalida del nuovo prodotto fabbricato su scala industriale, conducendo i test sia per le stabilità accelerate che per quelle a lungo termine.

Modifiche di processo

Devono essere sottoposte a studi di stabilità le prime tre fabbricazioni di prodotto ottenute dopo l'implementazione di una modifica di processo che abbia coinvolto step rilevanti della sintesi sul prodotto finito o su un prodotto intermedio tale da supporre un potenziale cambiamento delle caratteristiche di stabilità del prodotto finito stesso.

Il prodotto dovrà essere sottoposto a stabilità accelerata e, se ritenuto necessario, anche a stabilità a lungo termine.

Processi non standard

Devono essere sottoposti a studi di stabilità lotti di prodotto derivanti da un processo non standard (ad es. rilavorazioni o riprocessi) per i quali si voglia accertare o confermare la stabilità nota del relativo prodotto standard. In questo caso deve essere posto in stabilità a lungo termine un solo lotto.

Gestione della stabilità

Procedura

Processi standard o alternativi

Durante l'anno di produzione ordinario, il piano di stabilità deve prevedere lo studio di stabilità su almeno 1 lotto/anno, da sottoporre al controllo a lungo termine, per produzioni sino a 100 lotti/anno e 2 lotti/anno per produzioni superiori a 100 lotti/anno.

Nel caso di produzioni a campagna, la numerosità di cui sopra, deve essere intesa per ogni campagna produttiva all'interno dell'anno di produzione.

Piano di controllo stabilità

Sulla base delle esigenze definite il CQ richiede al Reparto Produzione un campionamento extra di prodotto che sarà quindi prelevato unitamente all'aliquota di lotto che entra in analisi. Solo al momento dell'approvazione del lotto questo potrà essere preso in gestione nell'ambito delle prove di stabilità programmate.

I valori analitici ottenuti al momento del giudizio del lotto costituiscono i valori del "tempo zero", nel caso in cui siano previsti da capitolato gli stessi tipi di saggi richiesti anche dalle specifiche di stabilità.

Gestione della stabilità

Procedura

- In ogni momento deve essere possibile stampare dal modulo eStability un tabulato riportante gli studi di stabilità in corso in un determinato arco temporale con l'indicazione dei time point previsti per ciascun lotto.
- La tolleranza ammessa per il controllo analitico è di 1 settimana dalla data di scadenza per stabilità accelerate e di 2 settimane per le stabilità a lungo termine.
- Nel caso in cui si verifichi un ritardo tra il momento del prelievo del campione e l'analisi del campione stesso per un tempo superiore alla tolleranza indicata, è opportuno conservare il/i campione/i in luogo refrigerato (-5 – 15 °C). In tal caso il punto temporale di riferimento continuerà ad essere calcolato come se l'analisi fosse avvenuta all'interno delle tolleranze richieste, annotando sulla scheda di analisi e sul bollettino di registrazione finale l'effettivo ritardo temporale avvenuto (tempo di conservazione in congelatore).

Tipo di stabilità	Frequenza controlli (mesi)	Durata studio (mesi)
Accelerata	1, 2, 3, 6	6
Lungo termine	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	36

Gestione della stabilità

Procedura

- La quantità di campione da stoccare deve essere sufficiente all'esecuzione di tutti i saggi analitici nell'arco di tempo di controllo previsto dal relativo PCS, includendo la possibilità di almeno una ripetizione dei relativi saggi analitici, ad esempio:
 - studi di stabilità a lungo termine: circa 1 kg;
 - studi di stabilità accelerata: circa 0,5 kg.
- Ad ogni time point viene prelevata una quantità di prodotto idonea per l'analisi da eseguire.
- Il confezionamento dei campioni deve essere fatto utilizzando un materiale il più possibile simile a quello utilizzato per lo stoccaggio e la vendita del prodotto bulk sul mercato;
- Se esiste la possibilità che l'uso del materiale di confezionamento primario interagisca con il prodotto in modo sfavorevole da produrre variazioni significative nel corso delle stabilità, i test di stabilità accelerata possono essere ripetuti escludendo il contatto del prodotto con il materiale di confezionamento primario, dandone il razionale;
- L'eventuale differente comportamento deve servire ad individuare un tipo di confezionamento commerciale più idoneo alla conservazione del prodotto.

Gestione della stabilità

Procedura

- Gli studi di stabilità possono essere eseguiti sia nelle camere climatiche presenti nel CQ della sede in cui viene prodotto, sia in un CQ dello stesso gruppo.
- In questo secondo caso i campioni in esame, confezionati nella sede di produzione, devono essere spediti mediante idoneo trasportatore, unitamente ad una lettera di accompagnamento nella quale sono elencati i campioni in trasferimento (prodotto, n. lotto, quantità).
- Questi campioni, una volta pervenuti, sono posizionati nelle apposite camere climatiche per studi di stabilità. Ai diversi time point opportune porzioni di campione sono inviate in appositi contenitori ambrati muniti di doppio tappo e mediante idoneo trasportatore alla sede di appartenenza, per l'esecuzione dei controlli di tutti i parametri analitici previsti dallo studio di stabilità.
- I trasportatori selezionati, che eseguono il trasferimento dei campioni di stabilità, certificano che i vani dei loro camion siano a T controllata: in particolare i servizi di logistica integrata, nella scheda di trasporto, nella sezione "istruzioni operative" richiede che ogni singolo trasporto avvenga a T controllata specificandone le modalità di conservazione (Trasporto a T controllata -20 °C).

Gestione della stabilità

Procedura

- Le condizioni di temperatura ed umidità adottate negli studi di stabilità a Lungo Termine ed Accelerata vengono stabilite (come riportato in tabella):

Tipo di stabilità	Temperatura (°C)	Umidità Relativa (%)
Accelerata	40 ± 2	75 ± 5
Lungo termine ⁽¹⁾	30 ± 2	65 ± 5

- Le camere climatiche del CQ utilizzate per i test di stabilità, devono consentire il mantenimento dei parametri termo-igrometrici stabiliti nelle tolleranze fissate.
- Durante tutto il periodo in cui sono condotti i test, la temperatura e l'umidità relativa all'interno delle camere climatiche sono monitorate in continuo mediante un sistema computerizzato;
- Tale sistema deve consentire sia di visualizzare in tempo reale i valori registrati sui trasmettitori installati sugli strumenti, sia di memorizzare i dati in un database all'interno del server su cui il software è installato, dal quale è possibile visualizzare ed estrarre tutti i dati relativi ad un periodo definito.

¹ Condizioni termo-igrometriche alternative previste dalle ICH Q1A (R2)

Gestione della stabilità

Procedura

- Il sistema prevede un meccanismo di notifica degli allarmi per superamento delle soglie impostate (minime / massime) durante la rilevazione delle misure o degli allarmi tecnici (batteria scarica, interruzione di connessione, malfunzionamenti);
- La notifica avviene tramite posta elettronica agli indirizzi configurati per gli utenti del sistema;
- Variazioni brevi (spike) di Temperatura e/o umidità relativa sono tollerate ed inevitabili (ad es. apertura e chiusura delle porte);
- Variazioni dai valori di tolleranza fissata per più di 24h devono, invece, essere subito giustificate, mediante l'apertura di una "Non conformità", secondo quanto previsto dalle relative procedure di reparto;
- Inoltre il CQ esterno deve notificare al CQ detentore del prodotto l'apertura di eventuali non conformità;
- In ambito dell'emissione del Product Quality Review, relativamente alle stabilità, deve essere espressa una valutazione per quanto riguarda l'impatto che queste variazioni hanno avuto sulle prove di stabilità in corso.

Gestione della stabilità

Procedura

- La camera climatica deve essere tenuta chiusa a chiave e l'accesso permesso solo al personale incaricato del prelievo, per il tempo strettamente necessario al prelievo stesso del campione, per ridurre le fluttuazioni di T/RH che subirebbe la camera climatica stessa;
- L'apertura della camera climatica durante il controllo periodico deve essere registrata sul relativo logbook annotando il giorno e la motivazione dell'apertura (es. messa in stabilità o prelievo campioni per analisi);
- Sul logbook devono anche essere riportate le attività di calibrazione periodiche, gli episodi di eventuali malfunzionamenti e/o interventi di manutenzione esterna che abbiano alterato le condizioni termo-igrometriche impostate.
- Le specifiche e le metodiche analitiche da utilizzare durante il monitoraggio delle stabilità possono derivare da quelle normalmente utilizzate per l'analisi del prodotto al rilascio del lotto stesso, anche se limitatamente ai soli saggi che possono essere utili a seguire i processi di degradazione del prodotto.

Gestione della stabilità

Procedura

Devono includere almeno:

- aspetto (compreso lo sviluppo o formazione di odori anomali)
 - perdita all'essiccamento e/o umidità
 - prodotti correlati e prodotti di degradazione.
-
- Se, nel corso di un PCS, le metodiche analitiche subissero variazioni tali da non permettere una corretta interpretazione dei dati di stabilità, rispetto a quelle in uso all'inizio dello studio, dovranno essere mantenute le specifiche e le metodiche in uso all'inizio del programma di stabilità;
 - I metodi di analisi devono essere convalidati ed idonei ad identificare la formazione di prodotti di degradazione;
 - L'idoneità dei metodi per studi di stabilità, deve essere verificata sin dalle prime fasi di sviluppo del metodo dalle preposte funzioni di R&D già in ambito di convalida dei metodi analitici stessi, prima del transfer analitico da R&D a CQ.

Gestione della stabilità

Concetti chiave

- Il test di stress della sostanza farmaceutica può aiutare a identificare i probabili prodotti di degradazione, che a loro volta possono aiutare a stabilire i percorsi di degradazione e la stabilità intrinseca della molecola e convalidare la stabilità che indica il potere delle procedure analitiche utilizzate.
- La natura dello stress test dipenderà dalla singola sostanza farmaceutica e dal tipo di farmaco coinvolto.
- È probabile che le prove di stress vengano eseguite su un singolo lotto della sostanza farmaceutica. Dovrebbe includere l'effetto delle temperature, con incrementi di 10 °C (ad es., 50 ° C, 60 ° C, ecc.) oltre a quelli per prove accelerate, umidità (ad es. 75% UR o superiore) se del caso, ossidazione e fotolisi sulla sostanza del farmaco.
- Il test dovrebbe anche valutare la suscettibilità della sostanza del farmaco all'idrolisi attraverso un ampio intervallo di valori di pH quando in soluzione o sospensione.
- I test di fotostabilità dovrebbero essere parte integrante del test di stress.

Gestione della stabilità

Concetti chiave

- Le condizioni standard per i test di fotostabilità sono descritte in ICH Q1B.
- Esaminare i prodotti di degradazione in condizioni di stress è utile per stabilire percorsi di degradazione e sviluppare e convalidare procedure analitiche adeguate.
- Tuttavia, potrebbe non essere necessario esaminare specificamente per alcuni prodotti di degradazione, se è stato dimostrato che non si formano in condizioni di stoccaggio accelerate o a lungo termine.
- I risultati di questi studi costituiranno parte integrante delle informazioni fornite alle autorità regolatorie.

Data Integrity

Background

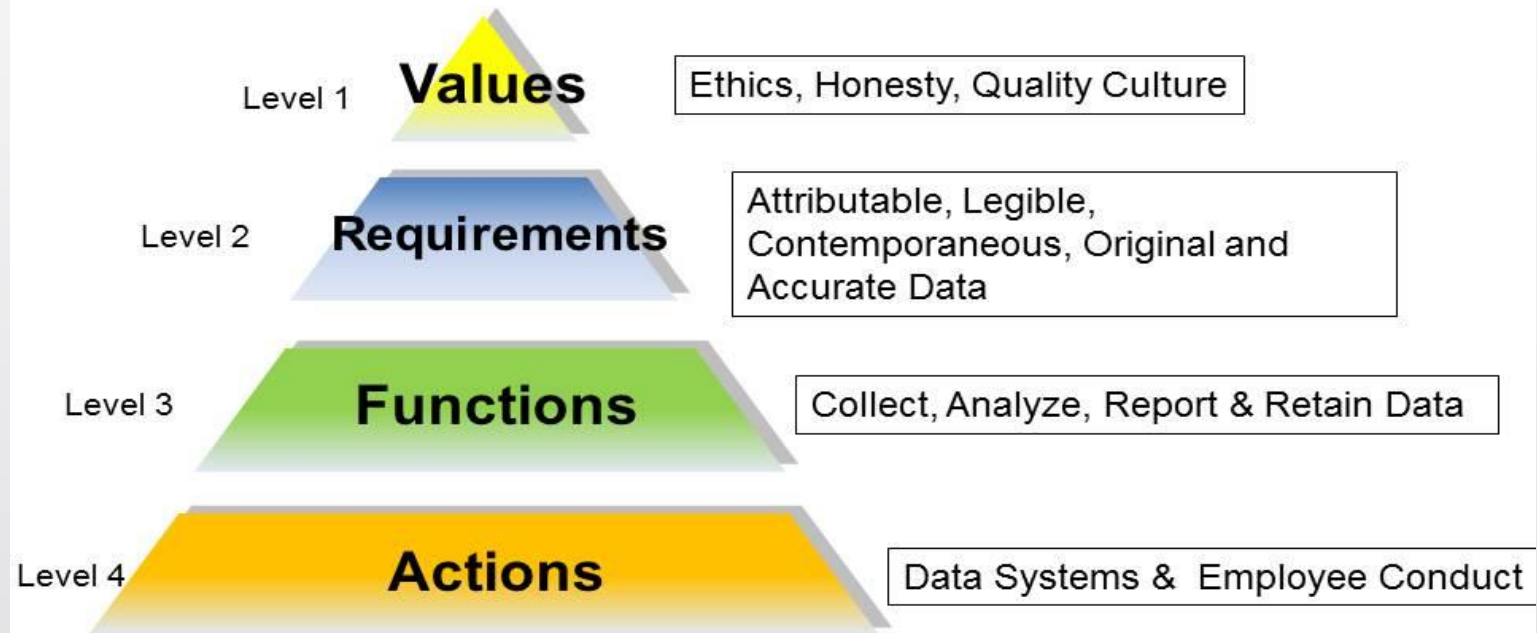
- L'integrità dei dati è attualmente una delle principali preoccupazioni sia della FDA che delle agenzie europee di regolamentazione;
- Diverse lettere di avvertimento della FDA e ispezioni GMP dell'UE hanno evidenziato i principali problemi di integrità dei dati nelle aziende di tutto il mondo;
- Nel mese di marzo 2015, [MHRA](#) (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency) ha pubblicato una guida aggiornata sull'integrità dei dati che contiene un ampliamento delle aspettative di governance dell'integrità dei dati;

Data Integrity

Citazioni	Numero di osservazioni nel 2014 Lettere di avvertimento della FDA e dichiarazione UE di non conformità per 24 società
Nessun controllo adeguato per evitare modifiche ai dati non registrate	11
Dati mancanti	5
Mancato mantenimento di record completi e accurati	5
Login usati da diversi individui	5
Carenze sui dati critici	4
Files alterati	4
Configurazione del sistema per scartare automaticamente i risultati negativi del test	2
Dati falsificati	1
Stampa o registrazione di informazioni importanti su computer personali	1
Mancanza di convalida dei sistemi informatici	1
Preoccupazioni sulla qualità dei dati degli studi clinici	1
I record elettronici non corrispondono ai report di qualità sulla carta	1

Data Integrity

Elements of Data Integrity Quality System



Data Integrity

Concetti chiave

- L'Audit trail rappresenta una traccia di controllo di un processo che acquisisce dettagli come aggiunte, cancellazioni o alterazioni di informazioni in un record, sia cartaceo che elettronico, senza oscurare o sovrascrivere il record originale;
- L'Audit trail è una via di controllo che facilita la ricostruzione della storia degli eventi relativi al record, indipendentemente dai suoi media, incluso "chi, cosa, quando e perché" dell'azione.
- Data: significa tutti i record originali e le copie autentiche certificate dei record originali, inclusi dati e metadati sorgente e tutte le successive trasformazioni e rapporti di questi dati, che sono registrati al momento dell'attività GxP e consentono la ricostruzione completa e la completa valutazione dell'attività GxP .

Data Integrity

Concetti chiave

- Ciclo di vita dei dati: tutte le fasi della vita dei dati (compresi i dati grezzi) dalla generazione iniziale e registrazione attraverso l'elaborazione (compresa la trasformazione o la migrazione), l'uso, la conservazione dei dati, l'archiviazione / il recupero e la distruzione.
- Metadati: sono dati relativi ai dati stessi che forniscono le informazioni contestuali richieste per comprenderli. In genere, si tratta di dati che descrivono la struttura, gli elementi dei dati, le interrelazioni e altre caratteristiche dei dati. Permettono anche che i dati siano attribuibili a un individuo.
- Dati grezzi: documentazione originale, conservata nel formato in cui è stata generata originariamente (ovvero carta o elettronica) o come "copia autentica". I dati grezzi devono essere registrati in modo contemporaneo e accurato con mezzi permanenti. Nel caso di apparecchiature elettroniche di base che non memorizzano dati elettronici o forniscono solo un'uscita di dati stampati (ad esempio bilancia o pHmetro), la stampa costituisce i dati grezzi.

Data Integrity: **ALCOA**

Attributable (Attribuibile)

- Tutti i dati raccolti devono essere attribuibili alla persona che li ha raccolti.
- La validità dei dati può essere assicurata solo se la parte che ha effettuato le misurazioni e registrato i dati è stata qualificata da istruzione, formazione ed esperienza.
- Nel caso di un record elettronico, il sistema deve mantenere una traccia di controllo del dato immesso registrando l'utente, la data e l'ora dell'inserimento e le eventuali modifiche successive.
- Per la buona pratica clinica, il seguente requisito specifico si applica all'imputazione: se la parte che raccoglie i dati non è il Principal Investigator (PI), essi devono essere adeguatamente delegati a svolgere tale compito dal PI.
- Questa attribuibilità deve essere eseguita tramite la loro firma datata o le loro iniziali registrate nel documento di origine. Questo vale sia per i record cartacei che elettronici.

Data Integrity: ALCOA

Legible (Leggibile)

- I dati devono essere registrati in modo permanente su un supporto durevole (ad esempio, su carta o in formato elettronico su disco ottico (preferibilmente su un server in rete)) ed essere leggibili (ad esempio scrittura manuale leggibile su carta e formato leggibile per documenti elettronici (preferibilmente PDF)).

Data Integrity: ALCOA

Contemporaneous (contemporanei)

- I dati devono essere registrati nel momento in cui viene eseguito il lavoro (ad esempio entro pochi minuti dall'attività effettiva) e i timbri di data / ora (che dovrebbero essere prelevati dal server di rete, ove possibile) devono essere seguiti nell'ordine (ad esempio la sequenza di campionamento le attività registrate nei giornali di bordo devono corrispondere alla sequenza dei timestamp elettronici in un LIMS).

Data Integrity: ALCOA

Original (Originali)

- Le informazioni sono il record originale o una copia autenticata.
- I documenti possono esistere come carta e questi possono essere scansionati.
- I record elettronici possono essere stampati.
- I record elettronici possono essere duplicati (ad esempio come parte di back-up).
- Non importa, quante copie di un record originale esistono o in quale formato è il record originale - ciò che è assolutamente essenziale è che il record originale (cioè il master) sia definito in modo univoco e che questa decisione sia documentata.

Data Integrity: ALCOA

Original (Originali)

Ogni volta che viene effettuata una copia dell'originale, è necessario considerare quanto segue:

- I regolamenti definiscono quale sia il record originale (ad esempio, i dati grezzi per HPLC sono sempre i record elettronici)
- Su quale disco ti affidi nel tuo lavoro quotidiano? Non dire che la stampa è l'originale (cioè il master) quando ci si basa sul record elettronico.
- Il processo di creazione di una copia in un formato diverso è convalidato? La stampa del record elettronico è stata convalidata? La scansione del documento cartaceo è stata convalidata?

Data Integrity: ALCOA

Accurate (Accurato)

- Nessun errore o modifica deve essere apportata senza che sia documentata.
- È preciso? Per i record cartacei si applica l'approccio della buona documentazione. Per i record elettronici è necessaria una pista di controllo elettronica che soddisfi i requisiti normativi.

Data Integrity

Concetti chiave

1. Completo

- tutti i dati di un'analisi inclusi i dati generati prima che un problema venga osservato;
- tutti i dati generati dopo una parte del lavoro o dopo tutto il lavoro
- Dati su lavori ripetuti o la rianalisi eseguita sul campione.
- Per i sistemi ibridi, l'output cartaceo deve essere collegato ai record elettronici utilizzati per produrlo.

Data Integrity

Concetti chiave

2. Coerenti

- tutti gli elementi del record analitico primario, come la sequenza degli eventi sono in ordine e non devono contraddirsi a vicenda.
- I file dei dati sono la data (tutti i processi) e il tempo (quando si utilizza un sistema ibrido o elettronico) stampati nell'ordine previsto.

Data Integrity

Concetti chiave

3. Duraturo

- registrato su supporti autorizzati (quaderni di laboratorio, fogli di lavoro numerati) per i quali esiste responsabilità;
- o supporti elettronici che possono durare per tutto il periodo previsto per la conservazione dei record.

4. Disponibile

- è possibile accedere alla raccolta completa dei record o recuperarli per la revisione, l'audit o l'ispezione nel corso della durata del record.

Data Integrity

Concetti chiave

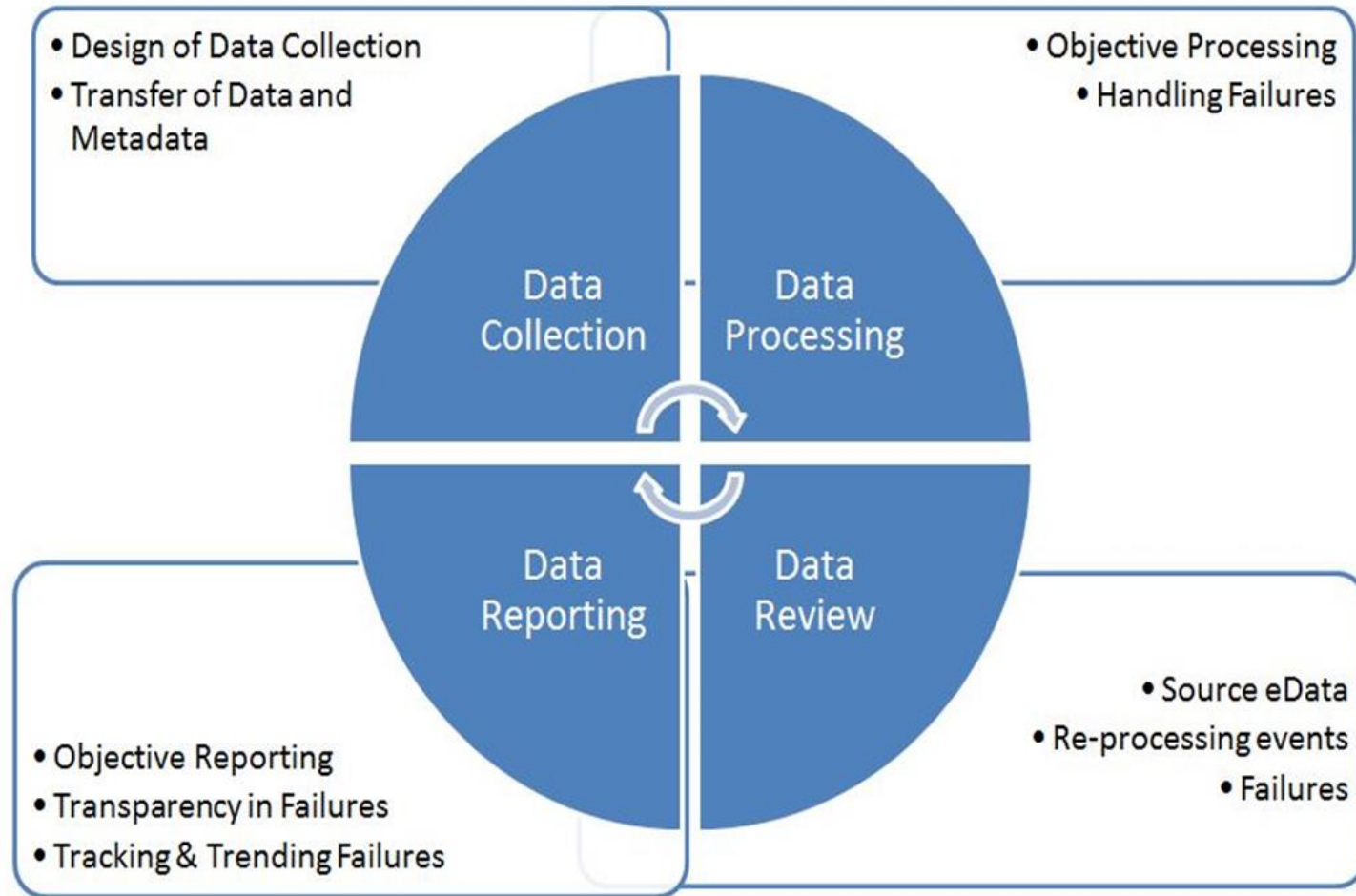
- I controlli di accesso dovrebbero aiutare a determinare chi ha avuto accesso a quale parte della sede aziendale e a che ora.
- Questo può essere ottenuto tramite giornali di bordo, tessere elettroniche, ecc.
- Si noti la data e l'ora dell'accesso.
- L'accesso alle aree riservate (ad esempio archivi, laboratori, ecc.) deve essere documentato in questo modo.
- L'accesso ai sistemi automatizzati deve essere controllato tramite i privilegi di accesso definiti (ad esempio utente, supervisore e amministratore) e le credenziali di accesso (ad esempio, ID utente e password).

Data Integrity

Concetti chiave

- Deviazioni da questi standard devono essere documentate, spiegate e approvate specificamente:
 - Ove possibile, le credenziali di accesso si baseranno su LDAP (*Lightweight Directory Access Protocol*) tramite accesso in rete
 - Le password devono avere una lunghezza minima di 8 caratteri (ad es.);
 - Le password devono scadere ogni 3 mesi (ad es.);
 - Le sessioni aperte devono disconnettersi automaticamente dopo 15 minuti di inattività e gli utenti devono disconnettersi quando lasciano la postazione di lavoro;
 - L'accesso alla configurazione del sistema (ad es. Clock di sistema, funzionalità di audit trail) deve essere limitato al livello di amministratore

Data Integrity



Data Integrity

Raccolta dei dati

- Progettazione della raccolta dati: è importante che i documenti o le forme siano progettate in modo logico e chiaro, in modo che sia facile per qualsiasi utente comprendere quali dati devono essere raccolti e come documentare i dati.
- Trasferimento di dati e metadati: essere chiari su tutti i metadati / informazioni sui dati che devono essere trasferiti insieme ai dati.
- Per esempio quando si trasferisce un risultato analitico potrebbe essere necessario includere anche il numero del campione.
- Check list per non dimenticare la raccolta e consequenzialità dei dati.

Data Integrity

Processamento dei dati

- Per esempio. quando si esegue una modifica, questa modifica viene gestita con un sistema di gestione;

Mancata gestione:

- Per esempio. quando si è verificata un'interruzione di corrente ed è necessario rieseguire un'analisi, non eliminare semplicemente l'analisi interrotta, documentare l'esistenza di un problema e il motivo dell'analisi abortita.

Data Integrity

Revisione dei dati

- eData di origine: assicurati di rivedere i dati elettronici originali, anche quando esiste una stampa, ad es. per un'analisi HPLC;
- Rielaborazione degli eventi: es. dove l'integrazione di un cromatogramma HPLC deve essere eseguita nuovamente, assicurarsi di documentare chiaramente che si tratta di dati grezzi elaborati. Questo rende chiaro il motivo per cui ci sono due integrazioni dei dati grezzi. Ci dovrebbe sempre essere chiarezza sul motivo per cui esistono diversi file in cui normalmente ne esiste uno solo.
- Rielaborazione degli eventi: es. dove è necessario eliminare le sequenze analitiche, documentare chiaramente perché questi dovevano essere cancellati. Questo può ad esempio essere documentato nel registro.
- Fallimenti: es. se i file vengono distrutti accidentalmente, documentalo chiaramente

Data Integrity

Rapporto dei dati

- Per esempio. una deviazione (capelli in una fiala sterile) deve essere considerata critica, anche se il sistema può consentire di chiamarla una piccola deviazione. Il sistema potrebbe non essere del tutto infallibile.

Trasparenza nei fallimenti:

- Per esempio. le persone commettono errori pertanto i sistemi devono essere progettati per prevenire errori umani. Dì onestamente se i sistemi dovrebbero essere migliorati e non incolpare tutti gli errori sugli esseri umani.