

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MOJCA GORNIK

MAGISTRSKA NALOGA
MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKE FARMACIJE

Ljubljana, 2011

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



MOJCA GORNIK

**OBVLADOVANJE REZULTATOV IZVEN ZAHTEVANIH MEJA IN
IZVEN TRENDNA V KONTROLI KAKOVOSTI FARMACEVTSKIH
IZDELKOV**

**DEALING WITH OUT OF SPECIFICATIONS RESULTS AND OUT
OF TRENDS RESULTS IN QUALITY CONTROL OF
PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

Ljubljana, 2011

Magistrsko nalogo sem opravljala v okviru podjetja Krka, d. d., Novo mesto, Oddelka za oceno kakovosti končnih izdelkov in letne preglede pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrečerja in somentorstvom mag. Marije Vidic.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Francu Vrečerju in somentorici mag. Mariji Vidic za vse strokovne nasvete in koristne pobude pri nastajanju magistrske naloge.

Za strokovno oceno naloge se zahvaljujem prof. dr. Stanetu Srčiču in doc. dr. Anamariji Zega.

Hvala tudi Tomažu in staršem za vso podporo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrečerja in somentorstvom mag. Marije Vidic.

Mojca Gornik

Predsednik komisije:

prof. dr. Stane Srčič

Članica komisije:

doc. dr. Anamarija Zega

Ljubljana, 2011

KAZALO

POVZETEK	1
SEZNAM OKRAJŠAV	3
1 UVOD	5
1.1 DEFINICIJA REZULTATOV OOS IN OOT	5
1.2 ZGODOVINA REZULTATOV OOS IN OOT	5
1.3 IDENTIFIKACIJA IN VRSTE REZULTATOV OOT PRI TESTIRANJU STABILNOSTI	7
1.4 STATISTIČNI NADZOR PROCESA	10
1.4.1 Statistične metode in orodja	10
1.4.2 Stabilen, nestabilen proces	15
1.4.3 Sposobnost procesa	15
1.4.4 Korelacija med lastnostmi procesa in številom neustreznih serij	17
1.4.5 Pomen statističnega nadzora procesa	18
1.5. ZAHTEVE EU DPP ZA KONTROLO KAKOVOSTI	19
1.5.1 Vzorčenje	20
1.5.2 Preizkušanje	20
1.5.3 Stabilnost trženih izdelkov	21
2 NAMEN DELA	22
3 MATERIALI IN METODE	23
3.1 MATERIALI.....	23
3.2 METODE	23
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	24
4.1 REGULATORNE ZAHTEVE IN PRIPOROČILA SMERNIC TER DRUGIH DOKUMENTOV	24
4.1.1 Področje Evropske unije.....	24
4.1.2 Področje ZDA	26
4.1.3 Stališča ICH o obvladovanju OOS rezultatov.....	27
4.1.4 Primerjava smernice o raziskavi OOS rezultatov FDA in MHRA	28
4.2 METODE IDENTIFIKACIJE OOT REZULTATOV PRI TESTIRANJU STABILNOSTI	28
4.2.1 Metode identifikacije analiznih OOT rezultatov.....	29
4.2.2 Metode identifikacije procesnih OOT rezultatov	35

4.2.3	Metode identifikacije potencialnih OOS rezultatov	37
4.2.4	Pomembnost predhodnih podatkov za identifikacijo OOT rezultatov	38
4.2.5	Primeri identifikacije OOT rezultatov	39
4.3	RAZISKAVA OOS/OOT REZULTATOV	44
4.3.1	Laboratorijska raziskava	45
4.3.1.1	Odgovornost analitika	45
4.3.1.2	Odgovornost nadrejene osebe laboratorija	46
4.3.2	Razširjena raziskava	49
4.3.2.1	Pregled proizvodnje	50
4.3.2.2	Dodatno laboratorijsko testiranje	51
4.3.3	Poročanje o rezultatih testiranja	53
4.3.4	Zaključek raziskave	55
4.3.4.1	Korektivni in preventivni ukrepi	56
4.3.5	Opozorila	57
4.3.6	Naknadno poročilo o neustrezni seriji	57
4.3.7	Shema poteka raziskave	57
4.3.8	Specifičnost raziskave rezultatov OOT	59
4.4	UGOTOVLJENE NESKLADNOSTI PRI INŠPEKCIJAH DPP	60
4.5	PRIMERI RAZISKAV OOS/OOT REZULTATOV	61
5	ZAKLJUČEK	79
	LITERATURA	81

POVZETEK

Z namenom zagotavljanja kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil na trgu moramo vsak rezultat analize, ki izkazuje možnost neustrezne kakovosti izdelka, temeljito raziskati. Poleg osredotočenosti na varnost pacienta je potrebno ustrezno obvladovanje rezultatov izven specifikacij in izven trenda tudi s stališča ohranjanja dobrega imena farmacevtskega podjetja, saj so odstopi od predpisane kakovosti izdelkov pogosto v programu inšpekcijskih pregledov Dobre proizvodne prakse.

V okviru naloge smo raziskali oz. predstavili regulatorne zahteve in priporočila smernic na področju rezultatov izven zahtevanih meja in izven trenda, metode in primera identifikacije rezultatov izven trenda, namen, potek in zahteve raziskave rezultatov izven zahtevanih meja in izven trenda ter prikazali primere raziskav rezultatov izven zahtevanih meja in izven trenda iz dostopne literature. V nalogi smo predstavili tudi nekatere možnosti statističnega nadzora procesa v povezavi z verjetnostjo pojava rezultatov izven zahtevanih meja in izven trenda kot posledico variabilnosti proizvodnega procesa. Prav tako smo predstavili pravila Dobre proizvodne prakse vezana na področja kontrole kakovosti, katera moramo upoštevati z namenom določiti točne rezultate preizkušanja.

Dobra proizvodna praksa predpisuje zahteve ob ugotovljenih odstopih, ne navaja pa kako zadostiti tem zahtevam. Natančnejša navodila podajata smernici o raziskavi rezultatov izven zahtevanih meja in izven trenda ameriške agencije za hrano in zdravila in angleške nacionalne agencije za zdravila.

Za identifikacijo rezultatov izven trenda pri testiranju stabilnosti literaturni viri priporočajo uporabo različnih metod: primerjava rezultata na začetni rezultat, predhodni rezultat, srednjo vrednost vseh predhodnih rezultatov, metodo naklona kontrolne karte in metodo regresije kontrolne karte. Iz prikazanih primerov je razvidno, da z uporabo različnih metod za identifikacijo rezultatov izven trenda z obdelavo istih rezultatov dobimo različno široke opozorilne meje.

Cilj raziskave rezultatov izven zahtevanih meja/izven trenda je ugotoviti vzrok za nepričakovan rezultat ter sprejeti ustrezne korektivne in preventivne ukrepe, da preprečimo ponovitev dogodka. Oceniti moramo tudi vpliv napake na ostale serije. Raziskavo razdelimo v dve stopnji. Pri prvi stopnji – laboratorijski raziskavi preverimo dejavnike, ki lahko povzročijo neustrezen rezultat v laboratoriju: pravilnost izvedbe postopka analize, ustreznost uporabljenih standardov, topil in reagentov, ustreznost delovanja

instrumentov... Zato je nujno, da analitik v primeru pridobitve nepričakovanega rezultata ohrani vse pripravljene raztopine in uporabljeno laboratorijsko posodo, skratka »zamrzne« delovno površino. V primeru, da ugotovimo laboratorijsko napako, sprejmemo korektivne ukrepe, ki največkrat pomenijo ponovitev analize ali dela analize. Če z laboratorijsko raziskavo ne ugotovimo vzroka za nepričakovan rezultat, nadaljujemo z drugo stopnjo raziskave – razširjeno raziskavo, pri kateri se osredotočimo na kakovost serije. V raziskavo vključimo pregled proizvodne dokumentacije, pregled rezultatov predhodno proizvedenih serij izdelka, vrednotenje vhodnih materialov, analizo postopkov proizvodnje, vzorčenja in testiranja, oceno usposobljenosti in izkušenosti osebja, vrednotenje temperature in vlage okolja, analizo vzdrževanja, posegov, okvar, kvalifikacij in kalibracij opreme ter odvisno od primera ponovno vzorčenje in oziroma dodatna testiranja. Če so rezultati izven specifikacije ugotovljeni za že distribuirano serijo ali pri testiranju stabilnosti trženih izdelkov, torej serije, ki je na trgu in je s tem ugotovljen krajši rok uporabe serije, je potrebno o tem obvestiti ustrezne regulatorne organe zaradi potencialnega odpoklica serije s trga. Raziskava mora biti: temeljita, strokovna, pravočasna, nepristranska in dobro dokumentirana.

Statistično spremljanje rezultatov posameznih parametrov različnih serij istega izdelka je pomembno pri testiranjih pred sprostitvijo serij na trg, kot tudi pri spremljanju kakovosti izdelka na trgu ter pri določanju roka uporabe izdelka. Statistično vrednotenje rezultatov analiz omogoča zgodnje odkritje težav v proizvodnem procesu in odklone rezultatov pred pojavom rezultata izven specifikacije. Zaradi tega imajo rezultati izven trenda enako pomembnost kot rezultati izven specifikacije in jih raziskujemo in dokumentiramo na enak način. Ker rezultati izven trenda pri testiranju stabilnosti trženih izdelkov lahko kažejo na potencialne rezultate izven specifikacije pred iztekom roka uporabe, je potrebno te primere odkriti čim prej v času študije stabilnosti.

SEZNAM OKRAJŠAV

CAPA	Korektivni in preventivni ukrepi (Corrective and Preventive Action)
c_p	Indeks potencialne sposobnosti procesa
c_{pk}	Indeks dejanske sposobnosti procesa
DPP	Dobra proizvodna praksa (Good Manufacturing Practice)
FDA	Ameriška agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration)
FMEA	Metoda analize možnih napak in posledic (Failure Mode and Effects Analysis)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration for Human Use
IPK	Procesna kontrola (In-Process Control)
MHRA	Angleška nacionalna agencija za zdravila (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
OOS	Izven zahtevanih meja (Out of Specification)
OOT	Izven trenda (Out of Trend)
PAT	Procesna analizna tehnologija (Process Analytical Technology)
Ph.Eur.	Evropska farmakopeja (European Pharmacopoeia)
PhRMA	Ameriško združenja originatorskih proizvajalcev (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)
PS	Pomožna snov
QA	Služba za zagotavljanje kakovosti (Quality Assurance)
QC	Služba kontrole kakovosti (Quality Control)
SKM	Spodnja kontrolna meja
SOP	Standardni operativni postopek
SPC	Statistični nadzor procesa (Statistical Process Control)
SSM	Spodnja specifikacijska meja
USP	Ameriška farmakopeja (United States Pharmacopoeia)
ZKM	Zgornja kontrolna meja
ZSM	Zgornja specifikacijska meja
ZU	Zdravilna učinkovina

μ	Povprečje izmerjenih vrednosti
μ_s	Povprečna vrednost spremembe
σ	Standardni odklon
σ_s	Standardni odklon spremembe

1 UVOD

1.1 DEFINICIJA REZULTATOV OOS IN OOT

Rezultati izven zahtevanih meja (OOS - Out of Specification) so vsi rezultati, ki so izven specifikacijskih mej, določenih iz uradnih dokumentov (Ph.Eur. – Evropska farmakopeja, USP – Ameriška farmakopeja, nacionalne farmakopeje,...) ali jih je določil proizvajalec v registracijski dokumentaciji zdravila. Rezultat OOS ne ustreza predpisanim zahtevam kakovosti izdelka (1).

Rezultat izven trenda (OOT - Out of Trend) je **pri sprostitvenih analizah** rezultat, ki ustreza specifikacijskim mejam, a je izven predpisanih statističnih mej, ki jih izračunamo na osnovi statistične obdelave rezultatov analiz predhodnih serij istega izdelka (2).

Pri testiranju **stabilnosti** je rezultat OOT rezultat ali sekvenca rezultatov, ki so v zahtevanih mejah, vendar ne sledijo pričakovanemu trendu rezultatov v primerjavi z drugimi testiranimi serijami, ali trendu predhodnih rezultatov serije v stabilnostni študiji (3).

1.2 ZGODOVINA REZULTATOV OOS IN OOT

Pojem rezultat OOS je star toliko kot kontrola kakovosti farmacevtskega izdelka. Pravil o ravnanju z rezultati OOS ni bilo postavljenih, zato so farmacevtska podjetja to izvajala na osnovi individualnih (podjetju specifičnih) pristopov. Sporno je bilo predvsem ponavljanje testiranja enega ali več parametrov oz. celotnega analiznega postopka (tudi 7 – 8 ponovitev) dokler niso pridobili ustreznega rezultata ter povprečenje rezultatov v primeru posameznih rezultatov izven specifikacijske zahteve, kar pomeni prikrivanje neustreznih rezultatov (2, 4).

Zahteva za raziskavo OOS rezultatov je bila podana v poznih 1970 z uvedbo Dobre proizvodne prakse (DPP). V farmacevtski industriji ni bilo velikega poudarka na rezultatih OOS do zgodnjih 1990 (5).

Leta 1992/1993 je bil v farmacevtski industriji izpostavljen primer, ko je ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration) vložila tožbo proti podjetju **Barr Laboratories** zaradi načina postopanja z OOS rezultati. Odkrili so, da so v primeru OOS rezultatov ponavljali analize dokler niso dobili rezultatov znotraj specifikacijske zahteve in na osnovi tega zavrgli vse dobljene OOS rezultate predhodnih

analiz ter sprostili serijo zdravila na trg (2, 4). Iz obrazložitve rzsodbe lahko razberemo pomembne zahteve (6):

- z raziskavo OOS rezultata moramo začeti pred ponavljanjem analize,
- imeti moramo definiran postopek ponovnega testiranja z navedbo števila ponovitev,
- obdržati moramo vse podatke prvotnega testiranja tudi če je prvotni OOS rezultat ovržen,
- povprečenje rezultatov skrije pomembne razlike med rezultati,
- ponovno vzorčenje je dovoljeno le v primeru suma na nereprezentativnost prvotno odvzetega in testiranega vzorca glede na lastnosti serije,
- vsi nadaljnji postopki morajo biti skladni z ugotovitvami raziskave.

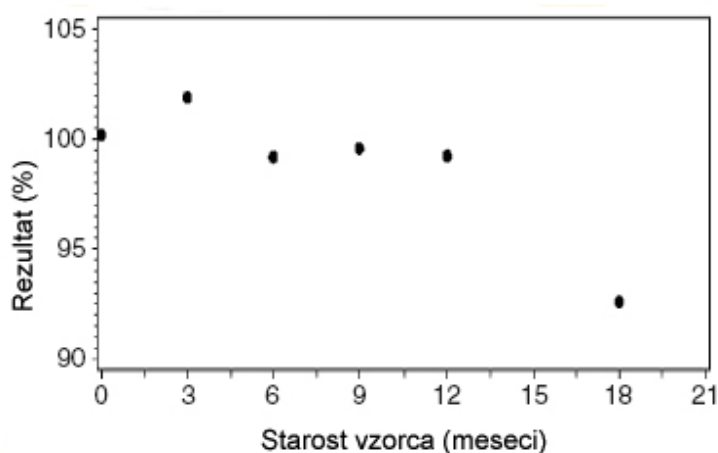
Na osnovi rzsodbe primera Barr Laboratories je FDA leta 1998 objavila osnutek smernice za postopanje v primeru OOS rezultata. Ta osnutek smernice je bil vrsto let edino navodilo za izvajanje postopkov ob OOS rezultatih. Osnutek je bil kasneje dopolnjen in oktobra 2006 je bila smernica »Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production« uradno objavljena (2, 4). Smernica velja za kemijsko testiranje (vrednotenje) zdravilnih učinkovin (ZU), pomožnih snovi (PS), medizdelkov in končnih farmacevtskih izdelkov, ne velja pa za biološka testiranja in za pristop procesne analize tehnologije (PAT – Process Analytical Technology). Smernica podaja navodila za raziskavo OOS rezultatov, odgovornosti laboratorijskega osebja, laboratorijsko fazo raziskave, dodatna testiranja, razširitev raziskave izven laboratorija in končno vrednotenje vseh rezultatov testiranja.

Pojem rezultat OOT je novejšega datuma. Za OOT rezultate testiranja stabilnosti je podanih nekaj napotkov s strani Ameriškega združenja originatorskih proizvajalcev (PhRMA - Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) iz leta 2003 in 2005, medtem ko so pravila za OOT rezultate sprostivnih analiz še precej nejasna. Smernica FDA iz leta 2006 glede OOS rezultatov velja tudi za raziskave in vrednotenja OOT rezultatov.

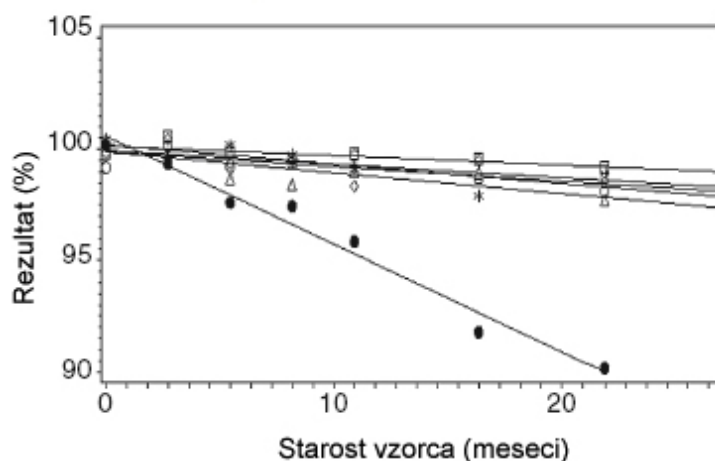
1.3 IDENTIFIKACIJA IN VRSTE REZULTATOV OOT PRI TESTIRANJU STABILNOSTI

Po pridobitvi rezultata v določeni časovni točki (glede na datum proizvodnje serije) je potrebno najprej ugotoviti, če je rezultat skladen s pričakovanji. Ločimo dve osnovni stališči za **identifikacijo** OOT rezultata:

- primerjava rezultata znotraj serije z rezultati predhodnih časovnih točk, ki ga prikazuje slika 1,
- primerjava rezultata z rezultati drugih testiranih serij istega izdelka, ki ga prikazuje slika 2 (3).



Slika 1: Rezultat OOT znotraj ene serije: rezultat pri 18 mesecih odstopa od trenda rezultatov v času starosti izdelka 0 – 12 mesecev (povzeto po 3).



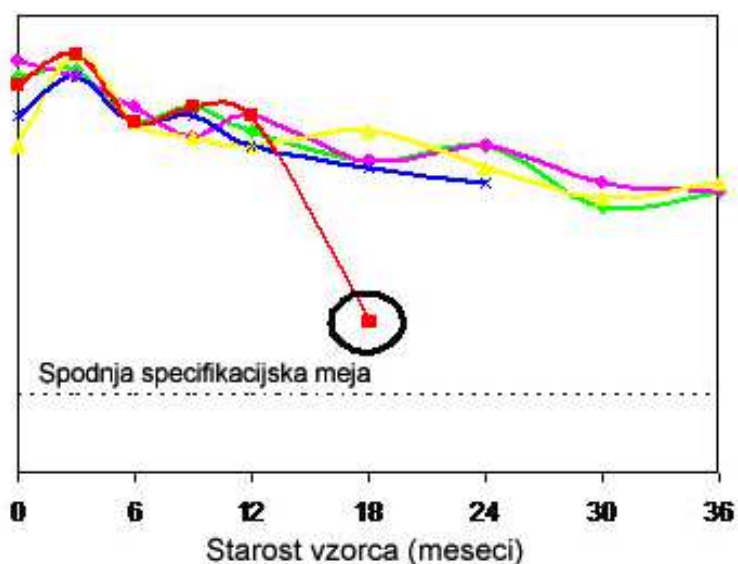
Slika 2: OOT rezultati ene serije (oznaka •) v primerjavi s trendom ostalih serij (povzeto po 3).

Vrste OOT rezultatov

Pri spremljanju stabilnosti farmacevtskega izdelka lahko OOT rezultate opredelimo kot:

- analizni OOT rezultat,
- procesni OOT rezultat,
- potencialni OOS rezultat.

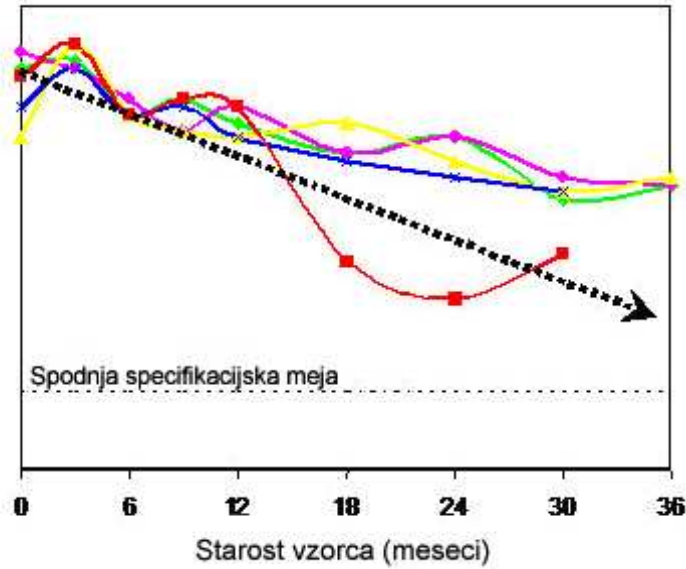
Analizni OOT rezultat je rezultat izven trenda, ki opozarja na možno analizno napako. To je nepričakovan rezultat in značilno odstopa od običajnih vrednosti merjenega parametra pri določeni časovni točki, a je še vedno znotraj specifikacijske meje. Analizni OOT rezultat je prikazan na sliki 3.



Slika 3: Analizni OOT rezultat (povzeto po 7).

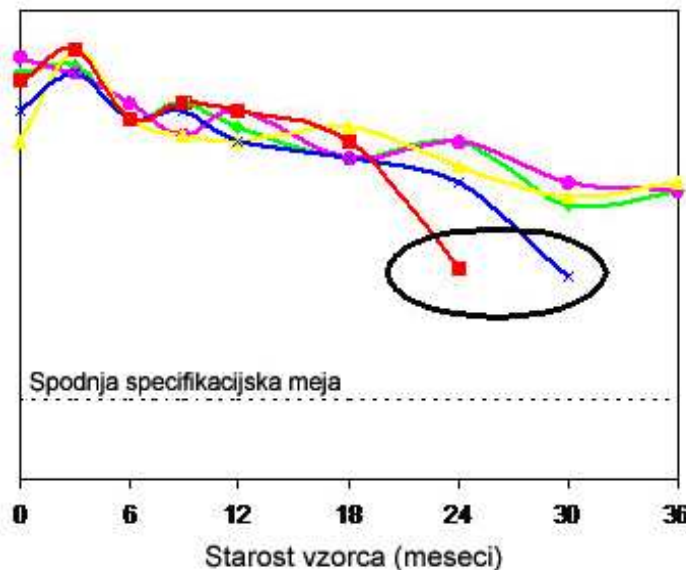
Rezultat pri 18 mesecih serije označeno z rdeče je analizni OOT. Ostale 4 barve prikazujejo rezultate 4 drugih serij testiranih v stabilnostni študiji.

Procesni OOT rezultat je rezultat izven trenda, ki ne predstavlja nevarnosti za pojav OOS rezultata znotraj roka uporabe. Pojavi se pri eni ali več proizvedenih serijah v kratkem časovnem obdobju in je posledica nekontrolirane spremembe v proizvodnem procesu ali v postopku kontrole testiranja. Procesne OOT rezultate prikazujeta sliki 4 in 5.



Slika 4: Procesni OOT rezultati ene serije (povzeto po 7).

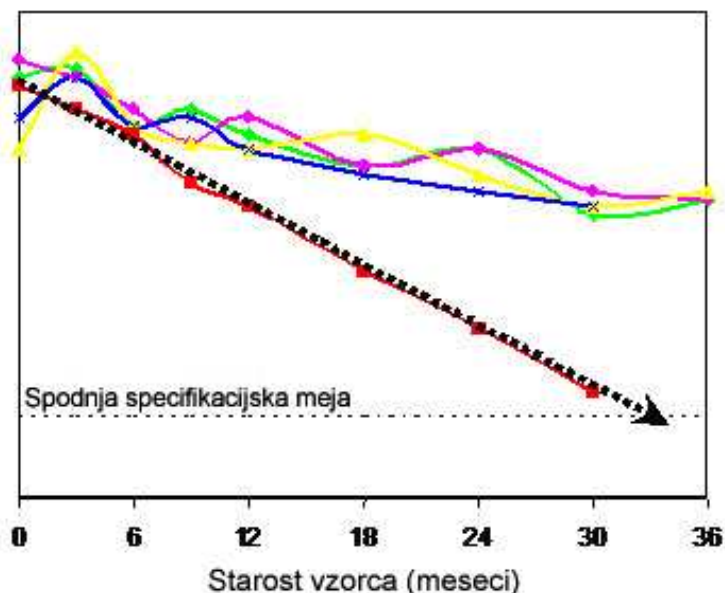
Pri seriji označeno z rdeče so rezultati pri 18, 24 in 30 mesecih procesni OOT. V navedenih časovnih točkah rezultati serije ne sledijo trendu ostalih serij. Pri seriji izdelka s 36 mesečnim rokom uporabe, ki izkazuje OOT rezultate pričakujemo, da bo ustrezala specifikaciji tudi ob koncu roka uporabe.



Slika 5: Procesni OOT rezultat pri dveh serijah (povzeto po 7).

Serijski označena z rdeče in serijski označena z modro izkazujeta procesni OOT rezultat pri 24 mesecih oz. pri 30 mesecih. V nekaj mesecih sta bila pri dveh serijah pridobljena nepričakovano nizka rezultata, začetno identificirana kot analizna OOT. Znotraj 36 mesečnega roka uporabe ne pričakujemo OOS rezultata.

Na **potencialni OOS rezultat** pri preiskovani seriji opozarja več izmerjenih OOT rezultatov v različnih časovnih točkah. Potencialni OOS rezultat predstavlja možno nevarnost za pojav OOS rezultata pred koncem roka uporabe farmacevtskega izdelka in je posledica nekontrolirane spremembe v proizvodnem procesu ali postopku kontrole testiranja. Prikazan je na sliki 6 (7, 8).



Slika 6: Potencialni OOS rezultat pred koncem roka uporabe (povzeto po 7).

Pri seriji označeno rdeče rezultati testiranja s časom bistveno bolj padajo kot pri ostalih štirih serijah testiranih v stabilnostni študiji, rezultati večih časovnih točk ne sledijo trendu ostalih serij - nevarnost pojava rezultata OOS pred koncem 36 mesečnega roka uporabe.

1.4 STATISTIČNI NADZOR PROCESA (SPC - STATISTICAL PROCESS CONTROL)

Za obvladovanje proizvodnih procesov (ugotavljanje kakovosti, odkrivanje vzrokov napak, analizo vzrokov in posledic, nadzorovanje stanja) uporabljamo različna statistična orodja in metode. Orodja in metode izberemo odvisno od lastnosti procesa in karakteristik izdelka ter postavljenih ciljev.

1.4.1 STATISTIČNE METODE IN ORODJA

Statistične metode temeljijo na teoriji verjetnosti in so nam v pomoč za hitro in objektivno odkrivanje in identifikacijo (potencialnih) problemov.

Uporabljamo več osnovnih statističnih metod in orodij (9, 10):

- statistična distribucija,
- kontrolna karta,
- diagram vzrokov in posledic (ribja kost oz. Ishikawa diagram),
- metoda analize možnih napak in posledic,
- histogram,
- Paretov diagram,
- diagram raztrosa,
- grafični prikaz.

V nalogi se bomo osredotočili le na izbrane statistične metode: statistično distribucijo, kontrolne karte, diagram vzrokov in posledic in metodo analize možnih napak in posledic.

Statistična distribucija je izraz za matematično obdelavo statističnih podatkov, ki sledijo teoretični krivulji (Gaussova - normalna krivulja). Pri tem lahko izračunamo povprečje izmerjenih vrednosti (μ) parametra in standardni odklon od povprečja izmerjenih vrednosti (σ) - meri povprečni odklon vseh podatkov od njihovega povprečja. σ je merilo za raztros procesa (variabilnost podatkov okrog povprečja), definiran je z enačbo 1 (9).

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}}$$

Enačba 1

Legenda:

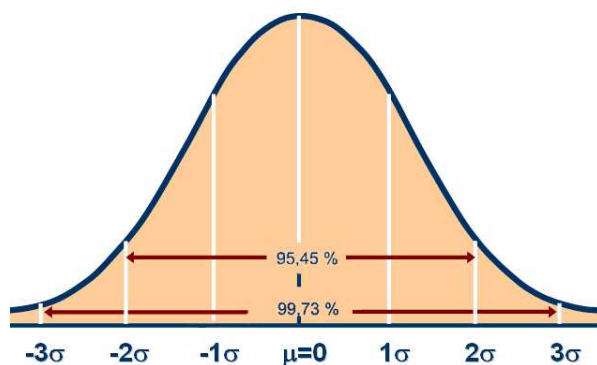
σ – standardni odklon,

μ – povprečna vrednost parametra,

x_i – posamezna vrednost parametra,

N – število podatkov oz. posameznih vrednosti.

Pri Gaussovi porazdelitvi podatkov, katero prikazuje slika 7, je 68,27% podatkov znotraj območja $\pm 1\sigma$, 95,45% podatkov se giblje v območju $\pm 2\sigma$, 99,73% podatkov je znotraj območja $\pm 3\sigma$ in 99,9999998% podatkov je znotraj območja $\pm 6\sigma$. Natančnejšo porazdelitev podatkov pri Gaussovi porazdelitvi glede na σ navajamo v preglednici I (11).



Slika 7: Gaussova porazdelitev (povzeto po 12).

Preglednica I: Prikaz porazdelitve podatkov pri Gaussovi porazdelitvi (11)

σ	C_p	Znotraj območja σ (%)	Izven območja σ (%)
± 1	0,33	68,27	31,73
± 2	0,67	95,45	4,55
± 3	1,00	99,73	0,27
± 4	1,33	99,994	0,006
± 5	1,67	99,99994	0,00006
± 6	2,00	99,9999998	0,0000002

C_p (indeks potencialna sposobnosti procesa) bomo predstavili v poglavju 1.4.3.

Kontrolna karta je grafični prikaz zaporednih vrednosti kazalnika kakovosti procesa z vrčtanima kontrolnima mejama. Kontrolni meji - zgornja kontrolna meja (ZKM) in spodnja kontrolna meja (SKM) sta statistično določeni glede na μ in raztros – σ kazalnika kakovosti. Kontrolni meji definiramo z enačbama 2 in 3.

$$ZKM = \mu + 3\sigma$$

Enačba 2

$$SKM = \mu - 3\sigma$$

Enačba 3

Legenda:

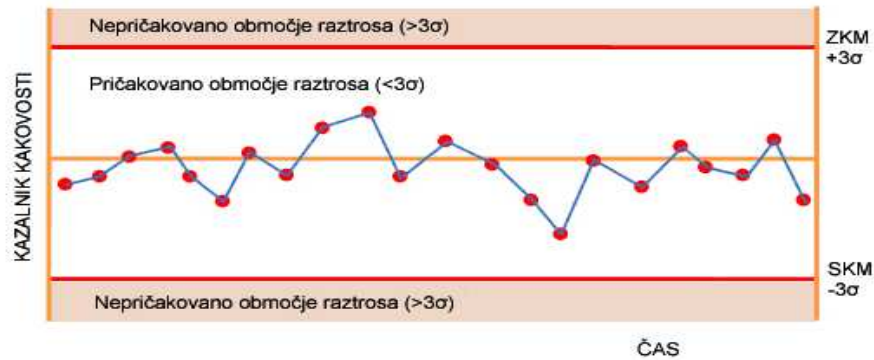
ZKM – zgornja kontrolna meja,

μ – povprečna vrednost parametra,

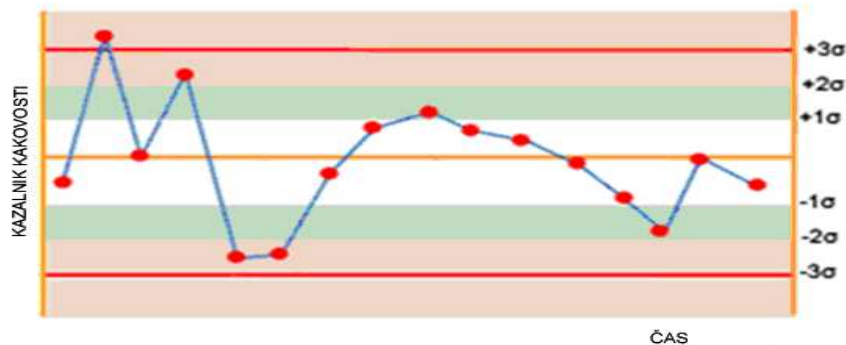
SKM – spodnja kontrolna meja,

σ – standardni odklon.

Z uporabo kontrolnih kart spremljamo potek procesa in s tem lahko pravočasno zaznamo motnje v njegovem poteku (9, 10). Slika 8 prikazuje kontrolno karto procesa znotraj statističnega nadzora, slika 9 pa kontrolno karto procesa izven statističnega nadzora. Proces znotraj statističnega nadzora in proces izven statističnega nadzora bomo opisali v naslednjem poglavju (1.4.2).



Slika 8: Kontrolna karta nadzorovanega procesa (povzeto po 13).



Slika 9: Kontrolna karta nenadzorovanega procesa (povzeto po 13).

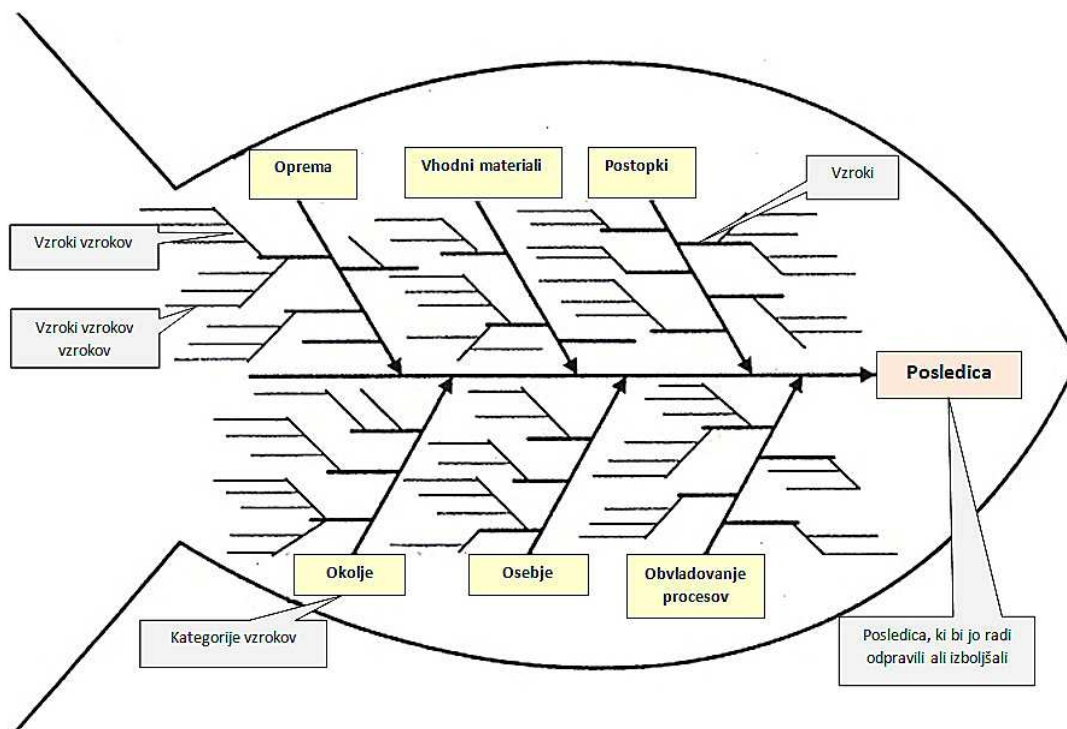
Diagram vzrokov in posledic (ribja kost oz. Ishikawa diagram)

Podrobno predstavi vse možne vzroke, povezane z določenim problemom ali stanjem z namenom, da bi ugotovili njegove ključne vzroke.

Izhodni rezultat (posledico) lahko pripišemo vrsti vzrokov. Vzroke delimo na glavne, na katere pa lahko vpliva vrsta stranskih vzrokov. Najpogosteje uporabljamo 6 kategorij glavnih vzrokov: osebje, oprema, okolje, vhodni materiali, postopki in obvladovanje procesov (proces lahko opredelimo tudi z drugimi kategorijami glavnih vzrokov), vsak glavni vzrok ima lahko več stranskih vzrokov, ki se nanizajo v prikaz v obliki ribje kosti. Znotraj vsakega glavnega vzroka poiščemo čim več možnih vzrokov, ki lahko vplivajo na obravnavani problem. Pri vsakem stranskem vzroku se vprašamo zakaj in na ta način iščemo vzroke vzroka (podveje stranskih vej). Med vsemi možnimi vzroki izberemo

najverjetnejše vzroke in s poskusi preverimo njihov vpliv na posledico. Za prepoznavanje pravih ključnih vzrokov moramo izdelati čim bolj razvejan diagram, z veliko podrobno razčlenjenimi vzroki.

Ta diagram je grafični opis procesa in lahko pomaga prepoznati mogoče motnje procesa ali vire nihanja izdelka. Diagram vzrokov in posledic prikazuje slika 10 (9, 10).



Slika 10: Diagram vzrokov in posledic (povzeto po 9).

Metoda analize možnih napak in posledic (FMEA - Failure Mode and Effects Analysis)

Je metoda, ki predvideva, kaj bi lahko bilo narobe. Osnovna ideja metode je preprečevanje napak, še preden se le te pojavijo. Izhaja iz problematike nastajanja in odpravljanja napak pri razvoju izdelka ali nove tehnologije. Vzroki večine napak ležijo v prvih fazah nastajanja izdelka: načrtovanje, razvoj in uvajanje v proizvodnjo.

Postopek metode FMEA je razdeljen na korake, ki jih lahko združimo v tri sklope:

- priprava in izvedba analize FMEA,
- korekcija morebitnih napak oziroma izvedba korektivnih ukrepov,
- spremljanje in preverjanje izvedenih ukrepov ter ponovno vrednotenje.

S FMEA pri napakah ocenimo: pogostost pojavljanja, resnost posledic in možnost pravočasnega zaznavanja. S pomočjo teh ocen izračunamo stopnjo tveganja posameznih napak in na osnovi tega sprejmemo korektivne in preventivne ukrepe (CAPA – Corrective and Preventive Action) (9).

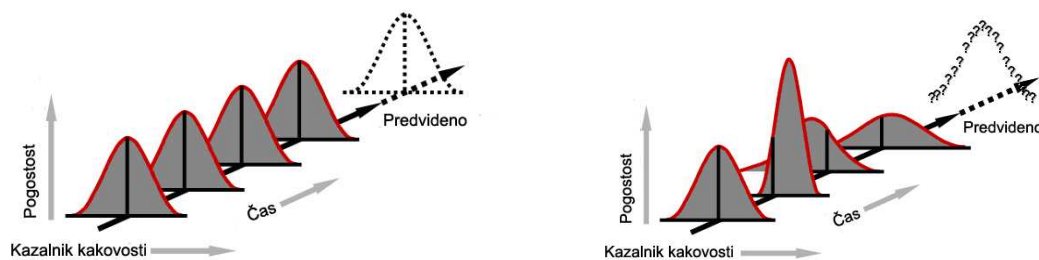
1.4.2 STABILEN, NESTABILEN PROCES

V kolikor se zaporedne vrednosti kazalnika kakovosti gibljejo naključno med kontrolnima mejama, proces obvladujemo - proces je nadzorovan oziroma statistično kontroliran. Tak proces je stabilen proces. Sestavni del stabilnega procesa je pričakovan običajni raztros (približno 2/3 točk leži v 1/3 razpona kontrolnih mej okoli središčne črte oz. vrednosti). Prisotni so samo običajni viri raztrosa.

Pri nestabilnem, nenadzorovanem procesu oziroma pri procesu izven statistične kontrole opazimo posebni raztros - ena točka ali več točk je izven kontrolnih mej ali nenaključen potek zaporednih točk. Opazimo lahko periodični potek, nenaden premik srednje lege, trend, točke večinoma v bližini kontrolnih mej, točke večinoma v bližini središčne črte in druge manj verjetne poteke (7 zaporednih točk izkazuje trend naraščanja ali padanja, 2 od 3 zaporednih točk izven območja $\pm 2\sigma$, 4 od 5 zaporednih točk izven območja $\pm 1\sigma$, 8 zaporednih točk na isti strani sredinske črte, ...).

Posebni raztros je nepričakovan in povzroča nestabilnost procesa. Posebni raztros povzročajo posebni, določljivi viri raztrosa, ki pogosto negativno vplivajo na kakovost, kot npr. nepravilna nastavitve stroja, napaka operaterja, neustrezna kakovost vhodnega materiala ipd.

Stabilen proces je napovedljiv, ker se lega in raztros s časom ne spreminjata. Pri nestabilnem procesu se lega in raztros s časom spreminjata, zato je tak proces nenapovedljiv. Stabilen in nestabilen proces prikazujeta sliki 11 in 12 (9, 14).

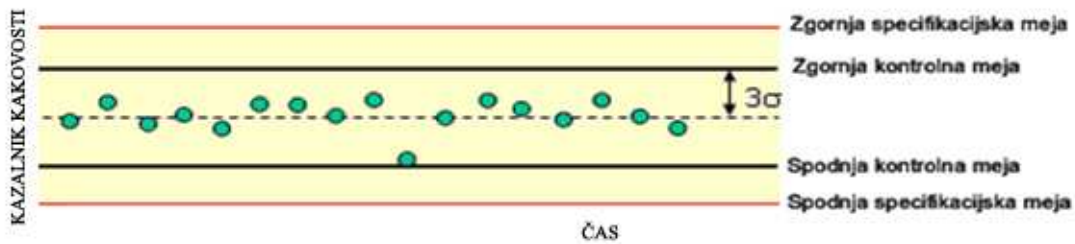


Slika 11: Stabilen proces (povzeto po 15). Slika 12: Nestabilen proces (povzeto po 15).

1.4.3 SPOSOBNOST PROCESA

Sposoben proces je stabilen in sposoben dosegati predpisane specifikacijske meje. Zgolj stabilen proces še ne zagotavlja doseganja predpisanih specifikacijskih mej oz. izdelkov, ki ustrezajo zahtevam. **Pri sposobnem procesu vrednosti kazalnika kakovosti ležijo znotraj specifikacijskih mej.** Sposoben proces prikazuje slika 13. O sposobnosti nestabilnega procesa ne moremo sklepati.

Kontrolne in specifikacijske meje niso povezane.



Slika 13: Sposoben proces (povzeto po 16).

Potencialno sposobnost procesa, ki bi jo proces imel, če bi bilo njegovo povprečje natančno na polovici med specifikacijskima mejama meri **indeks c_p** . Večji c_p pomeni večjo potencialno sposobnost procesa. Indeks c_p pove, kako dobri smo lahko. Izraža razmerje med dopustnim in dejanskim razponom merjenega parametra (enačba 4).

$$c_p = \frac{ZSM - SSM}{6\sigma} \quad \text{Enačba 4}$$

Legenda:

c_p – indeks potencialne sposobnosti procesa, SSM – spodnja specifikacijska meja,
 ZSM – zgornja specifikacijska meja, σ – standardni odklon.

Indeks c_{pk} označuje **dejansko** sposobnost procesa in poleg raztrosa upošteva tudi odmik povprečja od sredine specifikacijskega intervala (enačba 5). Indeks c_{pk} pove, kako dobri smo v resnici. Vrednoti natančnost in točnost procesa. Večji c_{pk} pomeni večjo dejansko sposobnost procesa. C_{pk} definiramo kot:

$$c_{pk} = \frac{\mu - SSM}{3\sigma} \quad \text{oz.} \quad c_{pk} = \frac{ZSM - \mu}{3\sigma} \quad \text{in upoštevamo tisto vrednost, ki je manjša.} \quad \text{Enačba 5}$$

Legenda:

c_{pk} – indeks dejanske sposobnosti procesa, μ – povprečna vrednost parametra,
 SSM – spodnja specifikacijska meja, σ – standardni odklon,
 ZSM – zgornja specifikacijska meja.

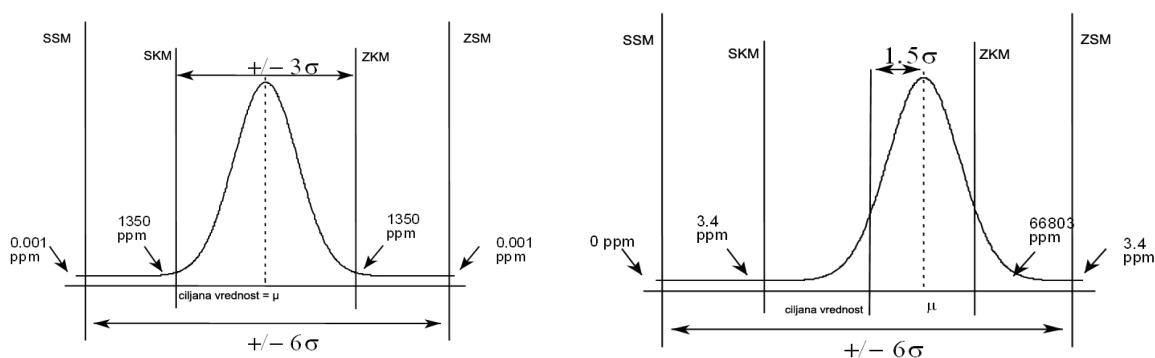
Sposobnost procesa običajno opišemo z obema indeksoma c_p in c_{pk} . Pri enostranskih specifikacijskih mejah izračunamo le c_{pk} .

Proces je sposoben, če je vrednost $c_p \geq 1,33$ in je hkrati vrednost $c_{pk} \geq 1,33$ (9).

1.4.4 KORELACIJA MED LASTNOSTMI PROCESA IN ŠTEVILOM NEUSTREZNIH SERIJ

V primeru, da so specifikacijske meje enake kontrolnim mejam podanim s $\pm 3\sigma$ ($C_p = 1,00$) in je proces idealno centriran, je verjetnost za neustrezno serijo 0,27%, pri centriranem procesu, kjer so specifikacijske meje enake $\pm 6\sigma$ ($C_p = 2,00$) je 99,9999998 % serij ustreznih in le 0,002 serij na milijon serij neustreznih (preglednica I – str. 12).

Vendar v praksi upoštevamo veliko verjetnost, da se bo vrednost prvotne centralne tendence procesa μ v daljšem časovnem obdobju premaknila za vrednost do $1,5\sigma$ na vsako stran, kar predstavlja slika 14.



Slika 14: Prikaz števila neustreznih serij pri procesu s sposobnostjo 6σ za centriran proces in proces s premikom srednje lege za $\pm 1,5\sigma$ (povzeto po 17).

Literaturni viri navajajo, da je premik za $1,5\sigma$ izbran na osnovi ugotovitev iz prakse. Na osnovi statističnega ozadja dolgoročno sposobnost procesa določimo glede na začetno kratkoročno variabilnost σ . Tako proces s sposobnostjo 3σ dolgoročno daje 93,32 % ustreznih in 6,68 % neustreznih serij, pri procesu s sposobnostjo 6σ pa dolgoročno pričakujemo 99,99966 % ustreznih serij in 3,4 neustrezne serije na milijon serij. Več podatkov o dolgoročnem razmerju med številom ustreznih in neustreznih serij glede na sposobnost procesa prikazuje preglednica II (17, 18).

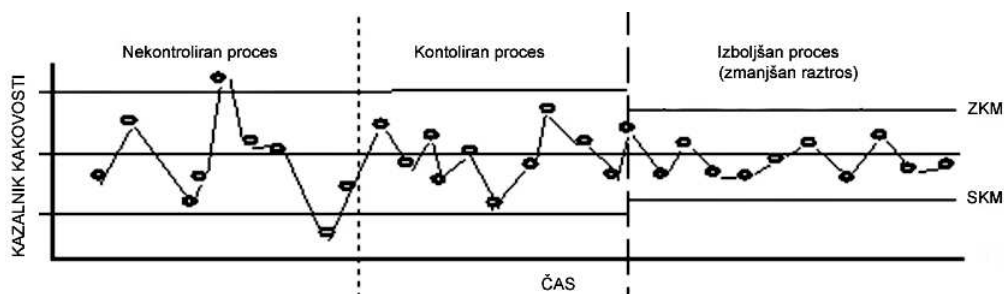
Preglednica II: Število ustreznih serij in število neustreznih serij v odvisnosti od karakteristike procesa na osnovi statističnega ozadja z upoštevanjem premika srednje lege za $\pm 1,5\sigma$ (19).

Lastnost procesa (raztros znotraj specifikacijskih mej)	Ustrezne serije (%)	Neustrezne serije (ppm)
$\pm 2\sigma$	69,14625	308537
$\pm 3\sigma$	93,31928	66807
$\pm 4\sigma$	99,37903	6210
$\pm 5\sigma$	99,97673	233
$\pm 6\sigma$	99,99966	3,4

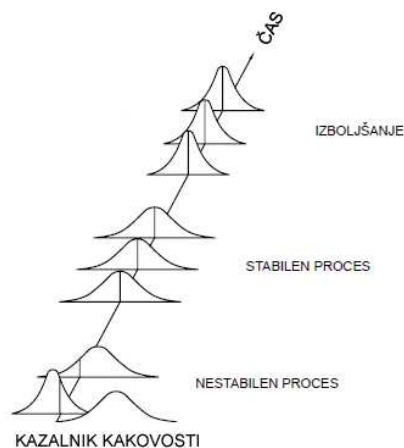
Trend za sposobnost procesa je 6σ . V praksi se dosega sposobnost nekje med 3 in 4σ , le malo organizacij dosega sposobnost 6σ in več. Nivo 3σ , ki je prevladoval v zadnjih 50 letih, za doseganje odličnosti za večino organizacij ni več sprejemljiv (17, 18).

1.4.5 POMEN STATISTIČNEGA NADZORA PROCESA

S primerno uporabo statističnih metod in orodij pridobimo pomembne informacije, s pomočjo katerih lahko zagotovimo stabilen proces in zmanjšamo njegov raztros, kar je prikazano na slikah 15 in 16. **Osnovni namen SPC je preprečiti proizvodnjo neustreznih izdelkov** (10, 18).



Slika 15: Prehod iz nestabilnega procesa v izboljšan proces (povzeto po 20).



Slika 16: Prehod iz nestabilnega procesa v izboljšan proces (povzeto po 21).

1.5 ZAHTEVE EU DPP ZA KONTROLO KAKOVOSTI

V Zakonu o zdravilih je DPP definirana kot sistem za doseganje kakovosti, ki zagotavlja dosledno izdelavo in kontrolo izdelka po merilih za kakovost ter ustreznost namenu uporabe, kakor zahteva dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet oziroma specifikacija izdelka.

Kontrola kakovosti zajema vzorčenje, zahteve, preizkušanja, dokumentacijo in postopek sproščanja. Ti procesi zagotavljajo izvedbo potrebnega preizkušanja kakovosti surovin in izdelkov pred odobritvijo za prodajo ali dobavo (22, 23, poglavje 1 – Vodenje kakovosti, člen 1.4.). Dokumentacija zajema: specifikacije, postopke vzorčenja, postopke preizkusov in zapise (tudi laboratorijske dnevnike oz. analizne delovne liste), analizne izvide, poročila, certifikate, podatke o kontroli okolja (kjer so zahtevani), zapise o validacijah analiznih metod, postopke in zapise kalibracij inštrumentov in vzdrževanja opreme (22, 23, poglavje 6 – Kontrola kakovosti, člen 6.7.).

Osnovne zahteve pri kontroli kakovosti (22, 23, poglavje 1 – Vodenje kakovosti, člen 1.4.):

- Zagotovljeni morajo biti primerni prostori, oprema, usposobljeno osebje in odobreni postopki za vzorčenje in testiranje.
- Potrebni so zapisi, ki dokazujejo da so bila vsa zahtevana vzorčenja in testiranja dejansko izvedena. Vsi odstopi morajo biti v celoti zapisani in raziskani.
- Ocena izdelka zajema tudi ocenjevanje odstopov od specificiranih postopkov.

- Nobena serija izdelka se ne sme sprostiti za prodajo ali dobavo, preden je ne odobri odgovorna oseba, ki potrdi, da je serija skladna z zahtevami dovoljenja za promet.
- Obdržati je potrebno rezervne vzorce vhodnih materialov in končnih izdelkov za morebitna nadaljnja preizkušanja.

1.5.1 VZORČENJE (22, 23, poglavje 6 – Kontrola kakovosti)

Vzorčenje mora potekati skladno z odobrenim predpisanim postopkom, ki opisuje: metodo vzorčenja, uporabljeno opremo, količino odvzetega vzorca, vrsto uporabljenega vsebnika, označevanje vsebnika za vzorec, posebna navodila za vzorčenje sterilnih in zdravju nevarnih snovi, pogoje shranjevanja in navodila za čiščenje in shranjevanje opreme za vzorčenje (člen 6.11.).

Vzorec mora biti reprezentativen – značilen za serijo izdelka oz. surovine (člen 6.12.). Vsebnik mora imeti označbo, na kateri je navedena vsebina – ime izdelka oz. surovine, oznaka serije, datum vzorčenja in podatki o sledljivosti na originalne embalažne enote iz katerih je vzorec odvzet (člen 6.13.).

Referenčne vzorce vsake serije končnega izdelka je potrebno hraniti še eno leto po izteku roka uporabe pri predpisanih pogojih shranjevanja. Vzorce vhodnih surovin (razen topil, plinov in vode) je potrebno hraniti najmanj še dve leti po uvedbi izdelka v promet, če njihova stabilnost to dopušča. Količina referenčnih vzorcev vhodnih materialov in izdelkov mora zadoščati za najmanj eno celotno ponovitev preizkušanja (člen 6.14.).

1.5.2 PREIZKUŠANJE (22, 23, poglavje 6 – Kontrola kakovosti, poglavje 1 – Vodenje kakovosti, poglavje 3 – Delovni prostori in oprema, priloga 11 – Računalniško podprti sistemi)

Preizkušanje mora biti izvedeno skladno s predpisanimi analiznimi metodami, ki so registrirane. Analizne metode morajo biti validirane (člen 6.15.). Analitiki morajo biti ustrezno strokovno usposobljeni (člen 1.3.). Za testiranje se lahko uporabijo samo instrumenti, katerih zmogljivosti ustrezajo predpisanim analiznim metodam (člen 6.6.). Instrumenti morajo biti ustrezno kalibrirani oz. kvalificirani (člen 3.41.), uporabljena programska oprema pa mora biti validirana (priloga 11). Med testiranjem je potrebno sproti beležiti potek preizkušanja (vsaj ime in serijo izdelka oz. surovine, referenco na specifikacijo in analizni postopek, datum preizkušanja, rezultate preizkusov, izračune, opažanja, podpis osebe, ki je testiranje izvedla in osebe, ki je preverila testiranje) (člen

6.17.). Vsaka analiza mora biti kritično preverjena – potreben je podpis osebe, ki je preizkuse in izračune preverila (člen 6.16.). Posebno pozornost je potrebno posvetiti kakovosti laboratorijskih reagentov, volumetrični laboratorijski posodi in raztopinam, referenčnim standardom, ki morajo biti pripravljene skladno s predpisanimi postopki (člen 6.19.). Laboratorijske reagente za daljšo uporabo je potrebno opremiti s podatki o datumu priprave, roku uporabe, pogojih shranjevanja in podpisom osebe, ki jih je pripravila. Pri volumetričnih raztopinah je potrebno dodatno navesti zadnji datum standardizacije in zadnji veljavni faktor (člen 6.20.).

Dokumentacijo o kontroli kakovosti serije izdelka je potrebno hraniti še leto dni po izteku roka uporabe (člen 6.8.).

1.5.3 STABILNOST TRŽENIH IZDELKOV (22, poglavje 6 – Kontrola kakovosti)

Potrebno je preverjati stabilnost izdelkov na trgu (trženih izdelkov) v določenih časovnih točkah do konca roka uporabe z namenom ugotavljanja kakovosti izdelka skozi čas roka uporabe pri predpisanih pogojih shranjevanja (člen 6.24.).

V program spremljanja stabilnosti trženih izdelkov moramo vključiti po vsaj eno proizvedeno serijo izdelka letno za vsak odmerek in vsako primarno ovojnino, razen če ni drugače predpisano. Dodatno je potrebno vključiti v preizkušanje stabilnosti serije, pri katerih je v proizvodnem procesu ali pakiranju ugotovljena signifikantna sprememba ali odstop (člena 6.29. in 6.30.).

OOS in OOT rezultate, ki se pojavijo pri vrednotenju serij trženih izdelkov je potrebno raziskati. Potrjene OOS rezultate in signifikantne negativne trende je potrebno sporočiti pristojnim organom (člen 6.32.).

2 NAMEN DELA

Način kako farmacevtsko podjetje ravna z OOS in OOT rezultati izkazuje v njem prisotno zavedanje pomena kakovosti izdelkov in s tem hkrati kaže tudi, kolikšno skrb namenja varnosti bolnikov. Eden od ključnih dejavnikov zagotavljanja kakovosti je preizkušanje vhodnih materialov, medizdelkov in končnih izdelkov. Skladno z zahtevami stroge farmacevtske regulative moramo vsak rezultat analize, ki kaže na morebitno neustrezno kakovost, temeljito raziskati.

Namen našega dela je raziskati oz. predstaviti regulatorne zahteve in priporočila smernic na področju rezultatov OOS in OOT, metode identifikacije rezultatov OOT, laboratorijsko in razširjeno raziskavo rezultatov OOS in OOT (odgovornosti osebja, potek raziskave, dodatna testiranja, vrednotenje rezultatov raziskave), katere namen je ugotoviti vzrok rezultata OOS oz. OOT, sprejeti ustrezne CAPA za preprečitev ponovitve napake in ovrednotiti vpliv napake na ostale serije farmacevtskih izdelkov ter prikazati primere raziskav rezultatov OOS in OOT iz dostopne literature. Ker na verjetnost pojava rezultatov OOS in OOT močno vpliva variabilnost proizvodnega procesa, smo v uvodu predstavili SPC, katerega osnovni namen je preprečevanje proizvodnje neustreznih izdelkov. Samo sposoben proces proizvaja izdelke znotraj specifikacijske meje. Na lažni OOS ali OOT rezultat lahko vpliva neustrezno vzorčenje, neustrezno rokovanje z vzorcem in napake pri izvedbi analiz, zato smo v uvodu predstavili tudi pravila EU DPP vezana na področja kontrole kakovosti, katera moramo upoštevati s ciljem določiti točne rezultate preizkušanja.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Materiali našega dela so literaturni viri: DPP, smernice DPP, članki ki se nanašajo na OOS/OOT rezultate, spletne strani regulatornih organov in farmacevtskih podjetij, gradivo seminarjev s področja OOS rezultatov in SPC v organizaciji European Compliance Academy in druga dostopna literatura.

3.2 METODE

Naše delo temelji na pregledu literature in kritični primerjavi različnih pristopov opisanih v literaturnih virih.

Uporabili smo metode deskripcije, kompilacije, komparativno metodo in zgodovinsko metodo.

Metoda deskripcije je postopek opisovanja dejstev, procesov in pojavov ter njihovih empiričnih potrjevanj, odnosov in vezi vendar brez znanstvenega tolmačenja in pojasnjevanja.

Metoda kompilacije je postopek povzemanja opazovanj, spoznanj, stališč, sklepov in rezultatov drugih avtorjev.

Komparativna metoda je postopek primerjanja enakih ali podobnih dejstev, pojavov, procesov in odnosov, s katerimi ugotavljamo njihove podobnosti v obnašanju in njihove razlike. Metoda nam omogoča, da pridemo do raznih posplošitev in novih sklepov o določenem problemu.

Zgodovinska metoda nam na podlagi različnih dokumentov in dokaznega gradiva daje spoznanje, kaj se je v preteklosti zgodilo in prikazuje razvoj ter vzroke ki so oblikovali določen pojem (24).

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. REGULATORNE ZAHTEVE IN PRIPOROČILA SMERNIC TER DRUGIH DOKUMENTOV

Osnovni cilj vseh predpisov, ki urejajo izdelavo, promet in uporabo zdravil, je varovanje javnega zdravja. V nadaljevanju navajamo predpise in njihove določitve oziroma povzetke, ki se neposredno nanašajo na postopanje v primeru rezultatov OOS in OOT.

4.1.1 PODROČJE EVROPSKE UNIJE

- **Direktiva 2003/94/ES** v členu 10, ki se nanaša na proizvodnjo zdravil navaja, da se vsi odstopi v proizvodnem procesu in vrednotenju kakovosti izdelka dokumentirajo in temeljito raziščejo (25).

V Evropski uniji je direktiva zavezujoč pravni akt («hard law»), ki ga mora država članica prenesti v svojo nacionalno zakonodajo.

- **DPP EU** v I. delu, ki velja za farmacevtske izdelke za humano in veterinarsko uporabo, v poglavju 5, ki se nanaša na proizvodnjo, v členu 5.15 predpisuje, da se je potrebno vsem odstopom od predpisov in postopkov izogibati kolikor je največ možno ter da, če se odstop pripeti, mora biti ta pisno odobren s strani odgovorne osebe (22, 23).

Pravila DPP so zakonsko predpisana z direktivo 2003/94/ES in posledično v Sloveniji z Zakonom o zdravilih (67. člen, točki 4 in 5).

- **Smernica angleške nacionalne agencija za zdravila** (MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) o **raziskavi rezultatov OOS** (Out of specification investigations) – v nastajanju.

Ta smernica naj bi bila po dosedanjih navedbah MHRA komplementarna s smernico FDA in naj bi veljala za področje Evropske unije. Glede na do sedaj objavljeno MHRA smernica opredeljuje:

- v katerih primerih je potrebno OOS/OOT rezultat raziskati,
- potek raziskave,
- primere pogostih laboratorijskih napak ter kako jih pravilno komentirati,

- dejavnike, ki jih je potrebno preveriti pri ugotavljanju možnosti laboratorijske napake, dodatna laboratorijska testiranja,
- stališče glede povprečenja rezultatov,
- ponovno vzorčenje,
- vrednotenje ugotovitev raziskave.

Smernica navaja 4 stopnje raziskave. Posamezne stopnje opredeljujejo naslednja področja (26):

- faza Ia: očitne, hitro vidne laboratorijske napake,
- faza Ib: vse možne dejavnike, ki lahko vplivajo na napako pri določitvi preizkušane karakteristike - uporaba kontrolnega seznama (glej str. 47),
- faza II: pregled proizvodnje, dodatna testiranja originalnega ali ponovno odvzetega vzorca,
- faza III: vrednotenje ugotovitev analitskega in proizvodnega dela raziskave, odločitev o sprostitvi oz. zavrnitvi serije, vpliv napake na ostale serije vhodnega materiala oz. polizdelka oz. končnega izdelka ter sprejetje ustreznih CAPA.

Smernice, navodila ("Guidelines«) so pravno nezavezujoči akti («soft law«). Strokovnjaki znotraj regulatornih institucij izrazijo svoja stališča, ne da bi s tem ustvarili zakonsko obveznost. Vendar v praksi inšpektorji pričakujejo, da se smernice upoštevajo.

- **Evropski standard EN ISO 9001:2008 Sistem vodenja kakovosti** (Quality Management Systems) v členu 8.3, ki se nanaša na obvladovanje neskladnih proizvodov predpisuje, da (27):

- je potrebno zagotoviti identifikacijo in obvladovanje izdelka, ki ni v skladu z zahtevami z namenom preprečitve nenadzorovane uporabe ali dostave,
- morajo biti ukrepi za obvladovanje in z njimi povezane odgovornosti in pooblastila za ravnanje z neskladnim izdelkom določeni v dokumentiranem postopku,
- se mora izvesti ukrepe za odpravo ugotovljene neskladnosti,
- je potrebno vzdrževati zapise o neskladnostih in izvedenih ukrepih.

Standard je sicer pravno nezavezujoč dokument, vendar ga morajo upoštevati vsa podjetja, ki želijo biti certificirana po standardu.

- **Pomembna / pogosta vprašanja in odgovori glede rezultatov OOS** (Out of specification (OOS) FAQs), ki so v pomoč pri ravnanju s tovrstnimi rezultati. Trenutno

ima angleška nacionalna agencija objavljenih 20 odgovorov na vprašanja glede OOS in OOT rezultatov, dostopno na povezavi:

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodManufacturingPractice/FAQ/OOSFAQs/index.htm> (28). Poudarki odgovorov so na:

- pomenu raziskave,
- kdaj razširimo raziskavo na proizvodnjo,
- kdaj lahko razveljavimo OOS/OOT rezultat,
- odgovornostih analitika,
- dodatnem testiranju vzorca,
- dodatnem odvzemu vzorca,
- primerni in neprimerni uporabi povprečenja rezultatov.

Vprašanja in odgovori so pravno nezavezujoč dokument.

4.1.2 PODROČJE ZDRUŽENIH DRŽAV AMERIKE

- **DPP ZDA**, ki je definirana z zveznim zakonom Code of Federal Regulation – CFR 21 v delu 211, členu.192 navaja, da:
 - mora biti vsaka nepojasnjena neskladnost temeljito raziskana,
 - se mora raziskava razširiti na ostale serije, ki so lahko povezane s specifično napako ali neskladnostjo,
 - je potreben zapis raziskave, ki vključuje zaključke in sledljivost (29).

- **Smernica FDA o raziskavi rezultatov OOS za farmacevtsko industrijo** – »Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production« (oktober 2006) opredeljuje naslednja področja (30):
 - v katerih primerih je potrebno OOS/OOT rezultat raziskati,
 - laboratorijsko raziskavo, odgovornost analitika, odgovornost laboratorijskega nadzornika,
 - razširjeno raziskavo (pregled proizvodnega procesa, dodatno laboratorijsko testiranje, ponovno vzorčenje, poročanje o testnih rezultatih),
 - zaključke raziskave (interpretacija rezultatov raziskave, opozorila, poročanje).

- **Pogosta vprašanja in odgovori glede rezultatov OOS (OOS FAQ)** na portalu za farmacevtsko industrijo Opulus, dostopno na povezavi: <http://www.opulus.com/faqs/oos.asp> (31).

Trenutno je objavljenih 54 vprašanj in odgovorov. Večino navedenih odgovorov najdemo tudi v FDA smernici o raziskavi rezultatov OOS za farmacevtsko industrijo (opisano v predhodni alineji).

- **Opozorilna pisma in obvestila o kršitvah predpisov cGMP ugotovljenih pri FDA inšpekcijah v farmacevtski industriji** (Warning Letters and Notice of Violation Letters to Pharmaceutical Companies), dostopno na povezavi:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/default.htm>, (Tewa - 31.01.2011 – WL:320-11-008, Moehs Cautabra - 14.04.2011-WL:320-11-011, Bayer - 05.08.2009 - WL:320-09-09, Apotex – 25.06.2009 – WL:320-09-06,...).

V teh pismih FDA opozarja na pomanjkljivosti raziskav rezultatov OOS (ni ovrednoten vpliv na ostale proizvedene serije, ni ugotovljen (resnični) vzrok odstopov, vzroki so pomanjkljivo obrazloženi in dokumentirani, niso sprejeti ustrezni CAPA za preprečitev ponovitve napake, prikrivanje OOS rezultatov z uporabo povprečenja rezultatov (npr. izvedeno testiranje vsebnosti ZU s pripravo dveh paralelnih vzorcev in pri tem pridobljen rezultat OOS in en ustrezen rezultat, kar je dalo ustrezen povprečni rezultat - serija je bila sproščena brez izvedene raziskave), za zavrnjene serije ni bilo izvedenih raziskav, ni poročanja o vseh rezultatih izvedenega testiranja). Skratka FDA v teh pismih opozarja na nestrokovnost in netemeljitost raziskav in izraža zaskrbljenost glede obvladovanja rezultatov OOS in dvom o ustreznosti serij sproščenih na trg zaradi navedenih ugotovljenih neskladnosti (32).

4.1.3 STALIŠČA ICH O OBVLADOVANJU OOS REZULTATOV (ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration for Human Use: EVROPA, ZDA IN JAPONSKA)

- **Smernica ICHQ7A, »GMPs for Active Pharmaceutical Ingredients«** navaja, da (33):
 - mora biti vsak odstop od uveljavljenih postopkov dokumentiran in razložen,
 - morajo biti kritični odstopi raziskani,

- morajo biti raziskava in zaključki raziskave dokumentirani,
- morajo biti pred sprostitvijo serije vsi odstopi, raziskave in OOS poročila pregledani kot del pregleda zapisov serije.

4.1.4 PRIMERJAVA SMERNICE O RAZISKAVI OOS REZULTATOV FDA IN MHRA

Obe smernici obravnavata, kako raziskati OOS rezultat, vključno z odgovornostmi laboratorijskega osebja, laboratorijsko fazo preiskave, dodatno testiranje, kdaj razširiti raziskavo izven laboratorija in končno oceno vseh rezultatov testiranja.

Smernici se razlikujeta v delitvi raziskave na faze. Medtem ko FDA smernica navaja laboratorijsko in razširjeno raziskavo, MHRA smernica raziskavo razdeli na 4 faze: faza Ia, faza Ib, faza II in faza III. MHRA smernica natančneje opredeljuje raziskavo glede identifikacije laboratorijske napake. Ostalih signifikantnih razlik nismo ugotovili. Lahko zaključimo, da je MHRA smernica komplementarna z FDA smernico.

4.2 METODE IDENTIFIKACIJE OOT REZULTATOV PRI TESTIRANJU STABILNOSTI

Za identifikacijo OOT rezultatov lahko uporabljamo različne statistične in nestatistične metode. Metodo izberemo glede na način podajanja rezultatov oz. parameter preizkušanja (posamezni rezultat npr. pri pH, vsebnosti zdravilne učinkovine..., ali več posameznih rezultatov znotraj enega testa - pri parametrih, ki merijo variabilnost npr. raztapljanje, enakomernost vsebnosti, specifični parameter so sorodne substance).

Statistične metode niso široko vpeljane v uporabo za identifikacijo OOT rezultatov. V preteklosti so se uporabljali različni nestatistični pristopi, vključujoč:

- **rezultat je izven $\pm 5\%$ začetnega rezultata,**
- **rezultat je izven $\pm 3\%$ predhodnega rezultata,**
- **rezultat je izven $\pm 5\%$ srednje vrednosti vseh predhodnih rezultatov.**

Prednost takega načina je, da je lahko razumljiv in običajno ne zahteva različnih mej za posamezne časovne točke. Glavna pomanjkljivost tega načina je, da nimamo statistične osnove in pri parametrih, ki so visoko variabilni lahko ugotovimo lažni OOT rezultat, pri parametrih z nizko variabilnostjo pa OOT rezultata ne zaznamo. Poleg tega pri

nestatističnem spremljanju rezultatov s pristopom rezultat je izven $\pm 5\%$ začetnega rezultata ali pristopom rezultat je izven $\pm 3\%$ predhodnega rezultata pridobljeni rezultat primerjamo le z enim predhodnim rezultatom. Če je rezultat, na katerega primerjamo vrednost, napačen (previsok ali prenizek), primerjava ne poda jasne ugotovitve ali je rezultat OOT ali ne. Te nestatistične metode se uporabljajo tudi še danes (3). V nadaljevanju bomo predstavili statistične metode, ki jih navaja literatura. Literaturni viri opozarjajo, da ni nujno, da so te metode najboljše ter da se v prihodnje pričakuje, da bodo podana navodila, katere metode so najboljše in pod katerimi pogoji.

4.2.1 METODE IDENTIFIKACIJE ANALIZNIH OOT REZULTATOV

Pomembno je, da OOT rezultat identificiramo takoj po pridobitvi rezultata, ker je lahko posledica analizne napake. Zgodnje odkrivanje analizne napake omogoča, da se analiza takoj ponovi ter da se pridobi rezultat, ki pri kasnejšem ovrednotenju stabilnostnih podatkov ne vpliva na napačno definiranje opozorilnih mej.

Najhitrejši način identifikacije možnega analiznega OOT rezultata je avtomatsko vrednotenje rezultata s pomočjo sistema za upravljanje s podatki v laboratoriju, v primeru pa, da nimamo dragega avtomatskega informacijskega sistema, uporabljamo nekatere enostavne statistične metode. Za identifikacijo analiznega OOT rezultata uporabljamo naslednje metode:

- **sprememba glede na predhodni interval,**
- **sprememba glede na časovno enoto (spremembo glede na predhodni interval delimo s številom časovnih enot),**
- **sprememba glede na začetne rezultate,**
- **primerjava vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike.**

Pri definiranju opozorilnih mej moramo pri vseh zgoraj omenjenih metodah pregledati vse predhodne rezultate. Slabost navedenih metod so enako široke opozorilne meje v vseh časovnih točkah, ki veljajo za vse testirane serije. Pri nekaterih primerih so te meje lahko preozke, kar ima za posledico lažna opozorila, pri nekaterih primerih pa so lahko meje preširoke, posledica česar je lahko izostanek opozorila. Ko imamo postavljene opozorilne meje, izmerjene vrednosti primerjamo s temi mejami. Če je izmerjena vrednost oz. njeno odstopanje glede na predhodni interval znotraj postavljenih zahtev, ni opozorila. Če je sprememba izven mej, govorimo o potencialnem OOT rezultatu.

Za določitev OOT meje običajno uporabljamo enačbo 6, pri kateri ima K pri normalni porazdelitvi podatkov vrednost 3 (7, 8).

$$OOT\ meja = \mu_s \pm (K \cdot \sigma_s)$$

Enačba 6

Legenda:

μ_s – povprečna vrednost spremembe, σ_s – standardni odklon spremembe.

V primeru, da vrednost preizkušane karakteristike s časom pada, je povprečna vrednost spremembe negativna, zato je pomembna spodnja opozorilna meja. Če pa ni trenda padanja vrednosti preizkušane karakteristike, je povprečna vrednost spremembe približno nič – zato sta pomembni zgornja in spodnja opozorilna meja.

Pri stabilnem izdelku za identifikacijo analiznih OOT rezultatov najpogosteje uporabljamo naslednje statistične metode:

- **sprememba glede na predhodni interval,**
- **sprememba glede na časovno enoto,**
- **primerjava vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike.**

Metoda primerjave vseh pridobljenih rezultatov je uporabna, če spremembe glede na predhodni interval niso posledica dejanskih razlik med serijami, ampak so posledica variabilnosti rezultatov. Slabost te metode je, da predpostavlja, da imajo vse testirane serije enake začetne vrednosti.

Metoda določitve spremembe glede na predhodni interval lahko povzroči zakasnelo identifikacijo OOT rezultata. Poleg tega lahko ta metoda kot OOT rezultat označi tudi vračanje rezultata v normalni trend (7, 8).

V preglednicah III in IV je na primerih predhodnih rezultatov analiz spremljanja stabilnosti prikazan postopek določitve opozorilne meje na možnost analizne napake s pomočjo osnovnih statističnih metod. Namen je prikazati postopek izračunov OOT mej. V izračune so zajeti podatki treh serij, v praksi se uporabi podatke večih serij (7, 8).

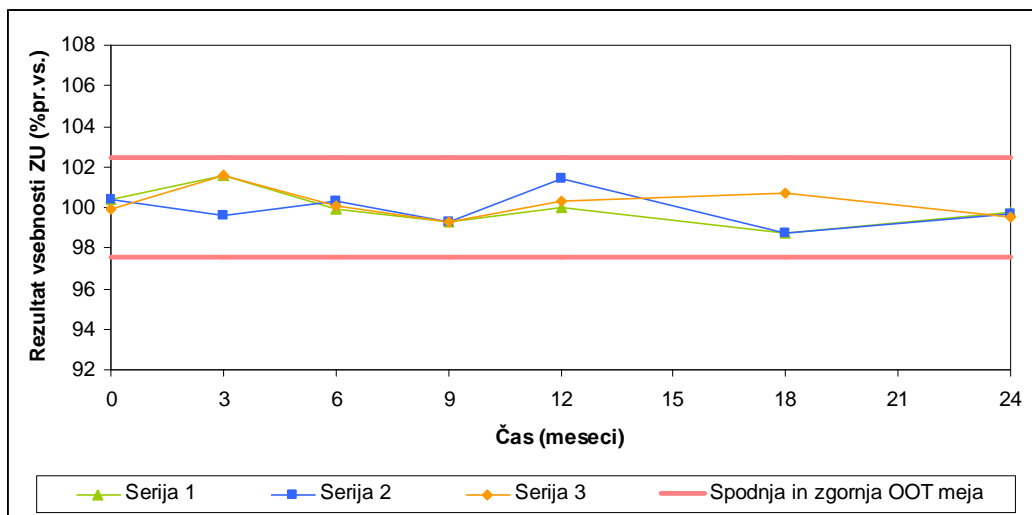
Preglednica III: Izračun opozorilnih mej vsebnosti na analizi OOT rezultat pri stabilnem izdelku (7).

Oznaka serije	Interval testiranja (mesec)	Metoda		
		Rezultat in primerjava vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike	Sprememba glede na predhodno časovno točko	Sprememba na časovno enoto - 1 mesec
Serija 1	0	100,4		
	3	101,6	1,2	0,4
	6	99,9	-1,7	-0,57
	9	99,3	-0,6	-0,2
	12	100	0,7	0,23
	18	98,7	-1,3	-0,22
	24	99,8	1,1	0,18
Serija 2	0	100,4		
	3	99,6	-0,8	-0,27
	6	100,3	0,7	0,23
	9	99,3	-1	-0,33
	12	101,4	2,1	0,7
	18	98,7	-2,7	-0,45
	24	99,7	1	0,17
Serija 3	0	99,9		
	3	101,6	1,7	0,57
	6	100,1	-1,5	-0,5
	9	99,3	-0,8	-0,27
	12	100,3	1	0,33
	18	100,7	0,4	0,07
	24	99,5	-1,2	-0,2
Povprečna vrednost spremembe		100,02	-0,09	-0,01
Standardni odklon spremembe		0,82	1,35	0,38
Velikost vzorca (n)		21	18	18
K		3	3	3
Spodnja OOT meja		97,56	-4,15	-1,14
Zgornja OOT meja		102,49	3,97	1,12

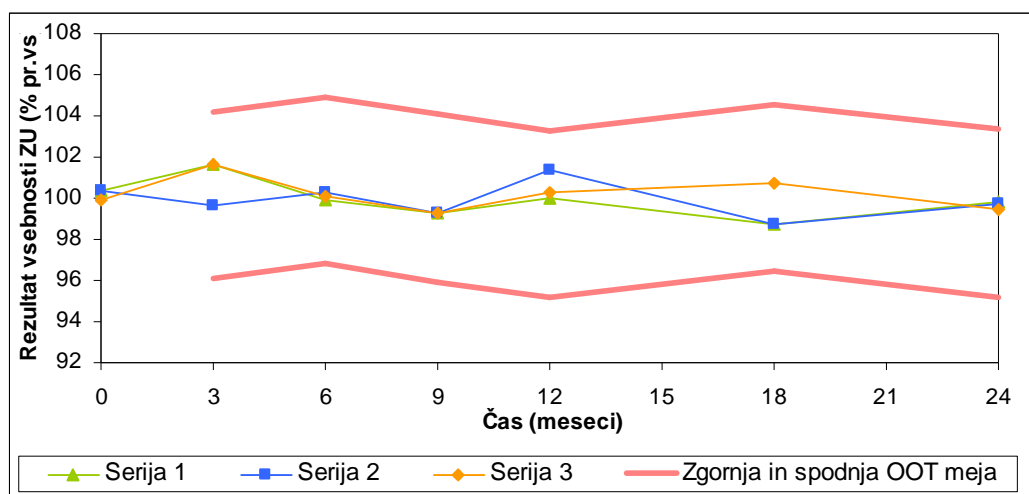
Rezultat pomeni izmerjeno vrednost analize pri spremljanju stabilnosti serije.

Iz preglednice III je razvidno, da se določeni rezultati analiz pri vseh treh serijah med sabo bistveno ne razlikujejo. Najnižja vrednost je 98,7, najvišja vrednost je 101,6, povprečni rezultat 21 posameznih rezultatov je 100,02, σ je 0,82%. Iz izračunanih podatkov je razvidno, da različne metode identifikacije OOT z obdelavo istih rezultatov definirajo različno široke opozorilne meje. Najožjo opozorilno mejo (-1,14 do +1,12) določa metoda spremembe na časovno enoto (1 mesec), metoda primerjave vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike določa mejo $\pm 2,47$ od povprečne vrednosti, metoda spremembe glede na predhodno časovno točko pa določa opozorilne meje v intervalu - 4,15 do +3,97.

Učinkovitost navedenih opozorilnih mej bi lahko ocenili v primeru, da bi poznali rezultate serij za katere so bile opozorilne meje definirane. Sliki 17 in 18 na osnovi podatkov iz preglednice III prikazujeta izračunane opozorilne meje.



Slika 17: Grafični prikaz OOT mej določenih z metodo primerjave vseh vrednosti



Slika 18: Grafični prikaz OOT mej določenih z metodo spremembe glede na predhodno časovno točko

Pri izdelku kateremu rezultat merjene karakteristike s časom pada (manj stabilnem izdelku) za identifikacijo analiznih OOT rezultatov uporabljamo metodi:

- sprememba glede na časovno enoto,
- sprememba glede na začetne rezultate.

Metoda določitve spremembe glede na začetne rezultate običajno identificira OOT rezultat hitreje kot druge metode. Pomanjkljivost te metode je, da je potrebno za vsak časovni interval posebej določiti opozorilne meje.

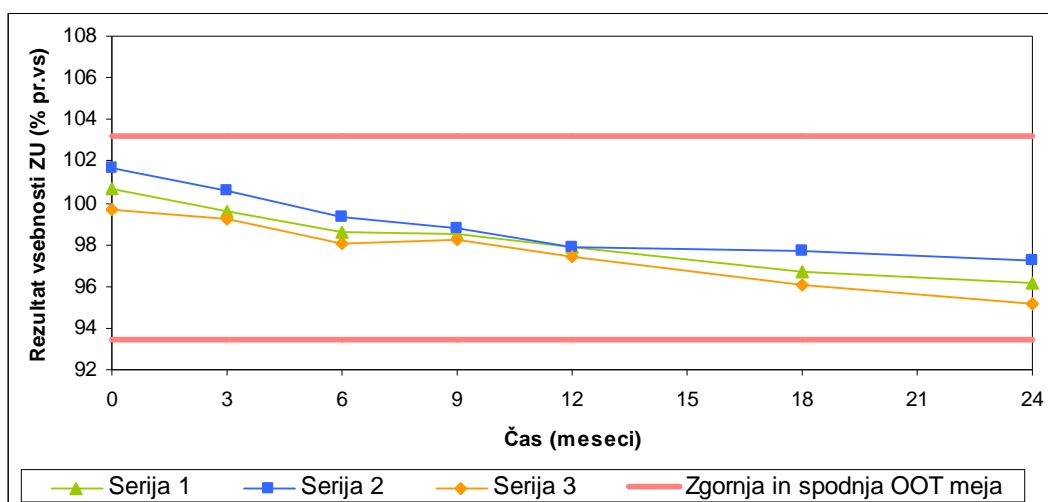
Če spremembe tekom časa niso linearne in se uporablja metoda določitve spremembe glede na časovno enoto, je pred izračunom opozorilnih mej potrebna transformacija rezultatov do linearnosti. Pri metodi spremembe glede na časovno enoto se pojavljajo enaki problemi kot pri metodi določevanja spremembe glede na predhodni interval oz. metoda lahko prepozna vrnitev v normalni trend kot OOT rezultat (7, 8).

Preglednica IV: Izračun opozorilnih mej vsebnosti na analizi OOT rezultat pri izdelku, kateremu rezultat merjene karakteristike s časom pada (7).

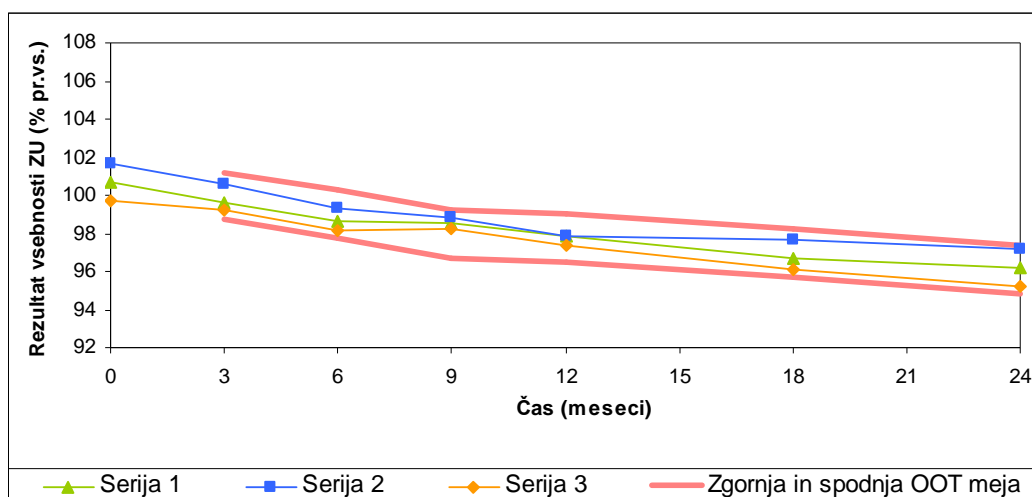
Oznaka serije	Interval testiranja (mesec)	Metoda			
		Rezultat in primerjava vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike	Sprememba glede na predhodno časovno točko	Sprememba na časovno enoto - 1 mesec	Sprememba glede na začetne rezultate - izračun le za spremembo po 12 mesecih
Serija 1	0	100,7			
	3	99,6	-1,1	-0,37	
	6	98,6	-1	-0,33	
	9	98,5	-0,1	-0,03	
	12	97,9	-0,6	-0,2	-2,8
	18	96,7	-1,2	-0,2	
	24	96,2	-0,5	-0,08	
Serija 2	0	101,7			
	3	100,6	-1,1	-0,37	
	6	99,3	-1,3	-0,43	
	9	98,8	-0,5	-0,17	
	12	97,9	-0,9	-0,3	-3,8
	18	97,7	-0,2	-0,03	
	24	97,2	-0,5	-0,08	
Serija 3	0	99,7			
	3	99,2	-0,5	-0,17	
	6	98,1	-1,1	-0,37	
	9	98,2	0,1	0,03	
	12	97,4	-0,8	-0,27	-2,3
	18	96,1	-1,3	-0,22	
	24	95,2	-0,9	-0,15	
Povprečna vrednost spremembe		98,35	-0,75	-0,21	-2,97
Standardni odklon spremembe		1,62	0,42	0,14	0,76
Velikost vzorca (n)		21	18	18	3
K		3	3	3	3
Spodnja OOT meja		93,48	-2,01	-0,61	-5,26
Zgornja OOT meja		103,21	0,51	0,20	-0,68

Iz preglednice IV je razvidno, da določeni rezultati analiz pri vseh treh serijah s časom padajo. Najnižja vrednost je 95,2, najvišja vrednost je 101,7, povprečni rezultat 21 posameznih rezultatov je 98,35, σ je 1,62%. Iz izračunanih podatkov je razvidno, da različne metode identifikacije OOT z obdelavo istih rezultatov dajejo različno široke opozorilne meje. Najožjo opozorilno mejo (-0,61 do +0,20) določa metoda spremembe na časovno enoto (1 mesec), metoda spremembe glede na predhodno časovno točko pa določa opozorilne meje v intervalu -2,01 do +0,51. Metodo primerjave vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike v tem primeru ocenjujemo kot neustrezno, saj določa nizko spodnjo opozorilno mejo, ki za večino časovnih točk ni ustrezna (določena meja $\pm 4,86$ od povprečne vrednosti). Učinkovitost navedenih opozorilnih mej bi lahko ocenili v primeru, da bi poznali rezultate serij za katere so bile opozorilne meje definirane.

Sliki 19 in 20 prikazujeta izračunane OOT meje na osnovi podatkov iz preglednice IV.



Slika 19: Grafični prikaz OOT mej določenih z metodo primerjave vseh vrednosti



Slika 20: Grafični prikaz OOT mej določenih z metodo spremembe glede na predhodno časovno točko

4.2.2 METODE IDENTIFIKACIJE PROCESNIH OOT REZULTATOV

Opozorilo o možnosti nekontrolirane spremembe v proizvodnem procesu ali postopku kontrole lahko identificiramo vizualno (glej sliko 5, str. 9) med raziskavo možnosti analizne napake ali pri letnem pregledu rezultatov (7, 8), ali pa v ta namen uporabimo statistično metodo.

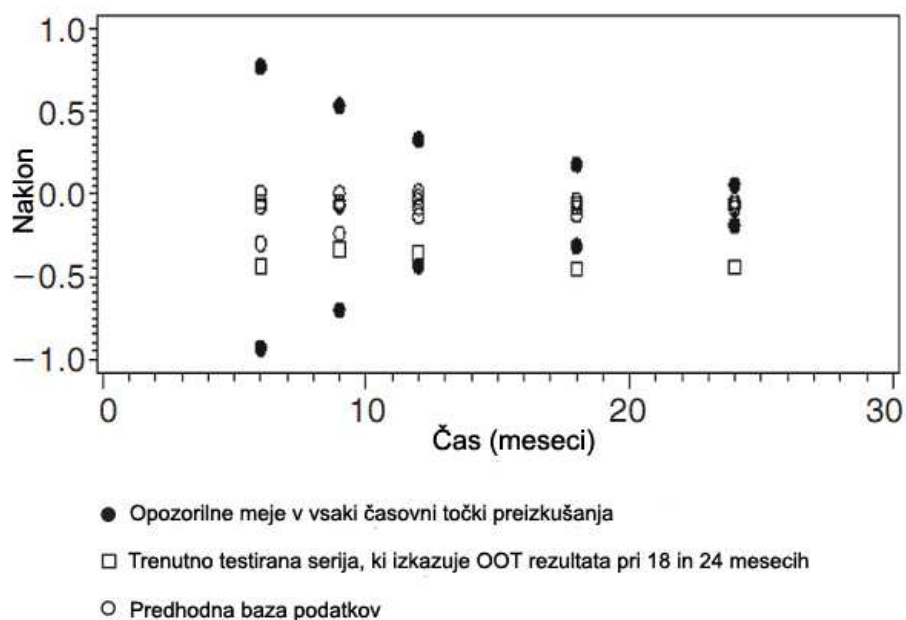
Osnovno načelo statističnih metod za detekcijo opozorila o možnosti nekontrolirane spremembe v proizvodnem procesu ali postopku kontrole je določiti, če je stabilnostni profil »sumljive« serije različen od običajnega profila. Za to določitev potrebujemo čim več podatkov predhodnih serij z normalnim trendom.

Metode za identifikacijo procesnih OOT rezultatov so mnogo bolj komplicirane od metod za identifikacijo analiznih napak in jih je težje implementirati v trenutku pridobitve rezultata. Procesne OOT rezultate lažje ugotovimo pri letnem pregledu podatkov, ko je dostopnih več predhodnih podatkov.

Ena od uporabnih metod identifikacije procesnih OOT rezultatov je **metoda naklona kontrolne karte** (»Slope control chart method«) (7, 8). Iz predhodnih podatkov računajo naklon premice, ki povezuje rezultat preizkušane karakteristike v posamezni aktualni časovni točki s predhodnimi časovnimi točkami. S tako določenimi opozorilnimi mejami se primerja naklon »sumljive« serije. Naklon določijo z linearno regresijo. Opozorilne meje so v zgodnejših časovnih točkah testiranja širše, kar je posledica večje variabilnosti –

v izračun naklona je vključenih manj časovnih točk. Metodo uporabljajo za identifikacijo OOT rezultata serije v primerjavi z ostalimi serijami (3, 8, 34).

Isti primer metode naklona kontrolne karte prikazujeta slika 21 in preglednica V (za prikaz metode so uporabljeni podatki 5 predhodno preizkušanih serij s podobnim naklonom premice, ki povezuje rezultate preizkušane karakteristike).



Slika 21: Metoda naklona kontrolne karte - »Slope control chart method«
(povzeto po 3).

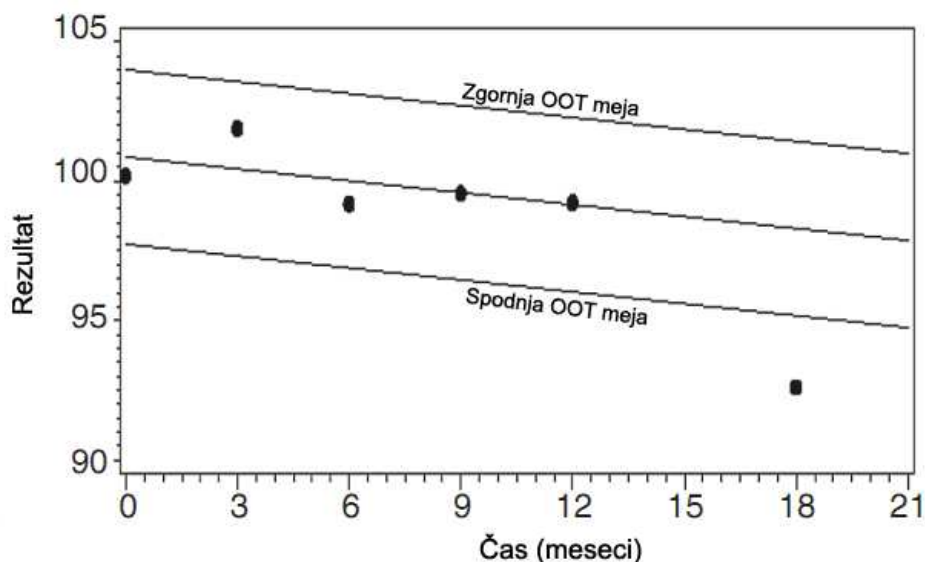
Preglednica V: Prikaz primera metode naklona kontrolne karte (3)

Čas (meseci)	Opozorilne meje naklona		Naklon trenutno testirane serije
	Spodnja	Zgornja	
6	-0,93	0,78	-0,43
9	-0,70	0,54	-0,34
12	-0,43	0,33	-0,35
18	-0,31	0,18	-0,45*
24	-0,19	0,06	-0,44*

* Ugotovljen OOT rezultat

Druga metoda, ki jo uporabljajo, je **metoda regresije kontrolne karte** (»**Regression control chart method**«). Ta metoda je primerna za primerjavo rezultatov znotraj ene serije

kot tudi za primerjavo rezultatov z več serijami. Zahtevi za uporabo te metode sta konstantna variabilnost rezultatov v vseh časovnih točkah in linearno padanje rezultatov tekom staranja izdelka za vse serije. Meje OOT so definirane z regresijskimi črtami vzdolž časovnih točk preizkušanja. Metodo regresije kontrolne karte prikazuje slika 22 (3, 8, 34).



Slika 22: Prikaz identifikacije OOT znotraj ene serije z metodo regresijske kontrolne karte - »Regression control chart method« (povzeto po 3).

Sredinska črta je premica, ki povezuje podatke, na osnovi katerih je bila določena OOT meja. Za določitev opozorilnih mej so bili uporabljeni podatki testiranja za obdobje do 12 mesecev, rezultat testiranja pri 18 mesecih je OOT.

4.2.3. METODE IDENTIFIKACIJE POTENCIALNIH OOS REZULTATOV

Glede na to, da potencialni OOS rezultat in procesni OOT rezultat opozarjata na nekontrolirano spremembo proizvodnega procesa ali postopka kontrole, za identifikacijo uporabljajo enake statistične metode. V te metode je potrebno obvezno vključiti elemente, ki omogočajo določitev tveganja pojava OOS rezultata pred iztekom roka uporabe. Ena od specifičnih metod za vrednotenje rezultatov ob koncu roka uporabe je metoda linearne regresije. Ocenjeno vrednost nato primerjajo s specifikacijo v času veljavnosti za ugotavljanje tveganja pojava rezultata OOS pred koncem roka uporabe. Ravno zaradi nevarnosti potencialnih rezultatov OOS pred iztekom roka uporabe je potrebno te primere odkriti čim prej v času študija stabilnosti (7, 8).

4.2.4 POMEMBOST PREDHODNIH PODATKOV ZA IDENTIFIKACIJO OOT REZULTATOV

Vse statistične metode za ugotavljanje OOT rezultatov vključujejo določanje opozorilne meje in primerjavo rezultatov spremljanja stabilnosti s temi mejami. Za določitev mej je nujna uporaba predhodnih podatkov, pri čemer je izbor podatkov, ki jih vrednotimo, enako pomemben kot izbira statistične metode. Da bi se izognili lažnemu opozorilu, je potrebno definirati najmanjše število serij, ki so v trendu, ki jih bomo uporabili za statistično določitev opozorilne meje. Predhodni stabilnostni podatki predstavljajo zgodovino izdelka, medtem ko so opozorilne meje nekaj, kar bomo uporabljali v prihodnosti. Zato je nujno, da predhodni podatki predstavljajo, kar pričakujemo od izdelka v prihodnosti. V nasprotnem primeru lahko meje napačno postavimo, kar je lahko vzrok za izostanek opozorila ali/in pojav lažnih opozoril.

Eden od razlogov za omejitev preteklih podatkov so lahko spremembe v proizvodnem procesu s ciljem izboljšanja stabilnostnih lastnosti izdelka. V tem primeru uporaba vseh preteklih podatkov lahko vodi do preširokih meja in s tem odsotnost OOT opozorila, zato je potrebno iz statističnih analiz izključiti vse serije proizvedene pred spremembo v procesu. Vendar moramo paziti, da preteklih podatkov ne omejimo preveč. Dobro dokumentiran sistem za upravljanje sprememb olajša odločitev o tem, katere serije je potrebno izključiti iz statistične analize.

Določitev opozorilnih mej je še posebej nezanesljiva za nove izdelke, kjer imamo omejeno število preteklih podatkov. Eden od načinov, da razširimo bazo stabilnostnih podatkov je, da v obravnavo vključimo pridobljene podatke za druge velikosti pakiranja, druge odmerke izdelka, drugo primarno ovojnino in podobno. Vendar moramo pri združitvi rezultatov upoštevati, da lahko taka združitve podatkov za dva različna odmerka istega izdelka z različnimi stabilnostnimi lastnostmi privede do neustreznih mej za oba odmerka.

Pri določanju opozorilnih mej moramo upoštevati, da imamo med preteklimi podatki verjetno prisotne OOT rezultate. Zato moramo narediti pregled predhodnih podatkov, da najdemo take rezultate in jih individualno analiziramo z namenom pravilne odločitve o tem, ali bomo neki rezultat izključili iz baze ali ne. Izključitev prevelikega števila preteklih podatkov iz analize lahko privede do preozkih mej in s tem do pogostih lažnih opozoril. Opozorilne meje moramo posodabljeni s povečanjem količine preteklih podatkov. Poleg tega lahko proizvodni proces dodatno optimiziramo, lahko pride do uvedbe novih analiznih metod. Takšne spremembe nujno zahtevajo ponovno ovrednotenje mej OOT, tako da meje

postanejo primerne za bodoče serije. Zato je priporočljivo, da obdobjno naredimo periodične preglede in preizkus primernosti opozorilnih mej ter da po potrebi opozorilne meje ponovno redefiniramo oz. prilagodimo. Najbolje je, da te preglede in preveritev ustreznosti opozorilnih mej naredimo med letnimi pregledi rezultatov (7, 8).

4.2.5 PRIMERA IDENTIFIKACIJE OOT REZULTATOV

Na dveh **hipotetičnih primerih** bomo prikazali enostavne pristope identifikacije OOT rezultatov.

Primer 1:

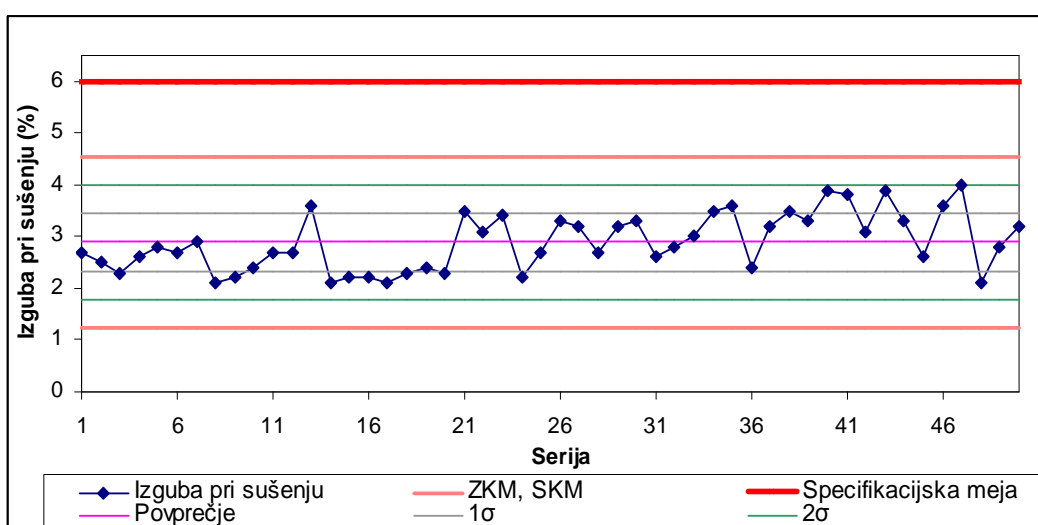
Pri 50 predhodno zaporedno dobavljenih serijah vhodnega materiala smo pregledali rezultate parametra izguba pri sušenju (posamezne vrednosti so prikazane v preglednici VI). Za ta vhodni material ja zahteva za izgubo pri sušenju ne več kot 6,0 %. Določili smo μ , σ , ZKM in SKM z namenom določiti OOT meje za serije naslednjih dobav istega vhodnega materiala.

Preglednica VI: Rezultati analize izguba pri sušenju 50 zaporedno dobavljenih serij vhodnega materiala.

Seriya	Izguba pri sušenju (%)	Seriya	Izguba pri sušenju (%)	Seriya	Izguba pri sušenju (%)
1	2,7	18	2,3	35	3,6
2	2,5	19	2,4	36	2,4
3	2,3	20	2,3	37	3,2
4	2,6	21	3,5	38	3,5
5	2,8	22	3,1	39	3,3
6	2,7	23	3,4	40	3,9
7	2,9	24	2,2	41	3,8
8	2,1	25	2,7	42	3,1
9	2,2	26	3,3	43	3,9
10	2,4	27	3,2	44	3,3
11	2,7	28	2,7	45	2,6
12	2,7	29	3,2	46	3,6
13	3,6	30	3,3	47	4,0
14	2,1	31	2,6	48	2,1
15	2,2	32	2,8	49	2,8
16	2,2	33	3,0	50	3,2
17	2,1	34	3,5		

- Povprečna vrednost izgube pri sušenju 50 serij (μ) = 2,9 %,
- σ = 0,55 %, (izračun po enačbi 1, poglavje 1.4.1, str. 11),
- ZKM = 4,55 % (izračun po enačbi 2, poglavje 1.4.1, str. 12),
- SKM = 1,25 % (izračun po enačbi 3, poglavje 1.4.1, str. 12).

Slika 23 prikazuje podatke 50 predhodno dobavljenih serij vhodnega materiala, na osnovi katerih smo definirali OOT meje.



Slika 23: Grafični prikaz izgube pri sušenju 50 predhodno zaporedno dobavljenih serij vhodnega materiala

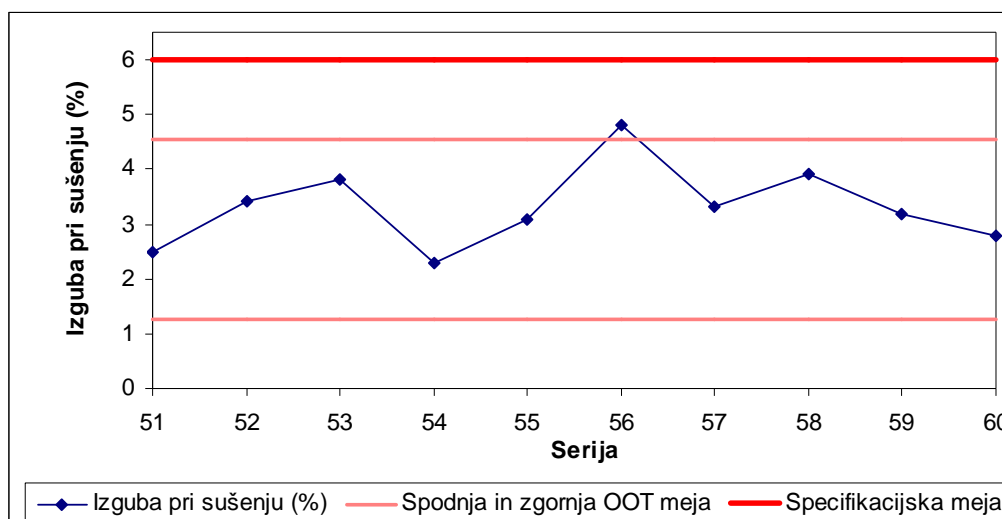
Iz grafa je razvidno, da so vse posamezne vrednosti znotraj kontrolnih mej ($\mu \pm 3\sigma$), ZKM je pod specifikacijsko mejo, vendar je opazen posebni raztros: premik srednje lege (od serije 21 dalje je opazen trend nekoliko višjih določenih vrednosti), 5 zaporednih točk (serije 14 do 18) je izven območja $\pm 1\sigma$, 8 zaporednih točk (serije 37 do 44) na isti strani sredinske črte.

OOT meje smo definirali po metodi primerjave vrednosti predhodnih preizkušanj (50 serij) karakteristike. V tem primeru določene kontrolne meje predhodnih podatkov postanejo OOT meje za bodoče serije. Na definirane OOT meje smo ovrednotili podatke naslednjih 10 dobav vhodnega materiala z določeno izgubo pri sušenju prikazano v preglednici VII.

Preglednica VII: Rezultati analize izguba pri sušenju 10 naslednjih zaporedno dobavljenih serij vhodnega materiala.

Serijska številka	Izguba pri sušenju (%)	Serijska številka	Izguba pri sušenju (%)
51	2,5	56	4,8
52	3,4	57	3,3
53	3,8	58	3,9
54	2,3	59	3,2
55	3,1	60	2,8

S primerjanjem rezultatov analize serij naslednjih dobav z OOT mejami ugotovimo, da je določena izguba pri sušenju serije 56 izven trenda (rezultat 4,8% kar je nad zgornjo OOT mejo, ki ima vrednost 4,55 %), kar prikazuje tudi slika 24.



Slika 24: Grafični prikaz izgube pri sušenju naslednjih 10 zaporedno dobavljenih serij vhodnega materiala: rezultat serije 56 je OOT.

Primer 2:

Pri testiranju stabilnosti serije izdelka smo določili OOT meje s pomočjo različnih nestatističnih in statističnih pristopov (predstavljenih v poglavju 4.2, stran 28 in v poglavju 4.2.1, stran 30). Pri statističnih pristopih smo upoštevali rezultate vsebnosti ZU pri predhodno petih testiranih serijah. Rezultati predhodnih analiz so zbrani v preglednici VIII, razvidno je, da vsebnost ZU v izdelku s časom ne pada. Pri serijah 1 in 3 opazimo večjo variabilnost rezultatov (razlika med najvišjim in najnižjim rezultatom je 5,6 oz. 5,0%).

Preglednica VIII: Vsebnost ZU (v % predpisane vsebnosti) pri testiranih serijah končnega izdelka

Časovni interval (mesece)	Seriya 1	Seriya 2	Seriya 3	Seriya 4	Seriya 5	Povprečje
0	103,5	103,4	98,3	101,0	99,6	101,2
12	99,7	101,2	96,5	99,1	99,3	99,2
24	101,4	101,5	95,8	99,5	98,5	99,3
36	97,9	103,7	98,9	99,6	102,7	100,6
48	99,7	102,5	100,8	99,3	101,0	100,7
60	99,7	102,1	100,2	101,0	99,4	100,5

V analizi smo imeli serijo 6 po 48 mesecih, pri kateri smo določili rezultat 99,3%. Rezultati predhodnih analiz in analize po 48 mesecih serije 6 so prikazani v preglednici IX.

Preglednica IX: Vsebnost ZU (v % predpisane vsebnosti) pri testiranju serije končnega izdelka 6.

Časovni interval (mesece)	Seriya 6
0	100,2
12	102,6
24	101,6
36	102,7
48	99,3

Ugotovitve različnih nestatističnih in statističnih pristopov določitev OOT mej za navedeni primer:

- Rezultat je izven $\pm 5\%$ začetnega rezultata: Pridobljen rezultat ni OOT, vrednost 99,3% je znotraj $\pm 5\%$ začetnega rezultata 100,2%. Območje $\pm 5\%$ začetnega rezultata je 95,2 do 105,2%.
- Rezultat je izven $\pm 3\%$ predhodnega rezultata: Po tem kriteriju je vrednost 99,3% OOT, ker je izven $\pm 3\%$ glede na določen rezultat po 36 mesecih 102,7%. Območje $\pm 3\%$ predhodnega rezultata je 99,7 do 105,7%.
- Rezultat je izven $\pm 5\%$ srednje vrednosti vseh predhodnih rezultatov: Povprečna vrednost predhodnih rezultatov serije je 101,8%. Glede na ta kriterij je trenutno pridobljeni rezultat 99,3% v trendu. Območje $\pm 5\%$ srednje vrednosti vseh predhodnih rezultatov je 96,8 do 106,8%.

- Primerjava vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike: Rezultati testiranja serije 6 so v trendu, znotraj mej 94,47 do 105,99%. Izračun OOT mej na osnovi podatkov petih predhodno analiziranih serij je v preglednici X.
- Sprememba glede na predhodni interval: Rezultati testiranja serije 6 so v trendu, znotraj spremembe – 6,00 do + 5,73 % glede na predhodno časovno točko (povprečne vrednosti v časovnih točkah so prikazane v preglednici VIII.). Izračun OOT mej na osnovi podatkov petih predhodno analiziranih serij je v preglednici X.

Preglednica X: Izračun opozorilnih mej za OOT rezultate

Oznaka serije	Interval testiranja (mesec)	Metoda	
		Rezultat in primerjava vseh dobljenih vrednosti preizkušane karakteristike	Sprememba glede na predhodno časovno točko
Serija 1	0	103,5	
	12	99,7	-3,8
	24	101,4	1,7
	36	97,9	-3,5
	48	99,7	1,8
	60	99,7	0,0
Serija 2	0	103,4	
	12	101,2	-2,2
	24	101,5	0,3
	36	103,7	2,2
	48	102,5	-1,2
	60	102,1	-0,4
Serija 3	0	98,3	
	12	96,5	-1,8
	24	95,8	-0,7
	36	98,9	3,1
	48	100,8	1,9
	60	100,2	-0,6
Serija 4	0	101,0	
	12	99,1	-1,9
	24	99,5	0,4
	36	99,6	0,1
	48	99,3	-0,3
	60	101,0	1,7
Serija 5	0	99,6	
	12	99,3	-0,3
	24	98,5	-0,8
	36	102,7	4,2
	48	101,0	-1,7
	60	99,4	-1,6
Povprečna vrednost spremembe		100,2	-0,1
Standardni odklon spremembe		1,92	1,95
Velikost vzorca (n)		30	25
K		3	3
Spodnja OOT meja		94,47	-6,00
Zgornja OOT meja		105,99	5,73

Na osnovi primera lahko zaključimo, da z različni pristopi določimo različno široke opozorilne meje. Rezultat serije 6 99,3 % po 48 mesecih je po pristopu $\pm 3\%$ predhodnega rezultata izven OOT mej, medtem ko je glede na ostale pristope ta rezultat znotraj OOT mej. Z nestatističnimi metodami OOT meje določimo hitro in enostavno, medtem ko statistični pristop brez uporabe primerne programske opreme zahteva več dela.

4.3 RAZISKAVA OOS/OOT REZULTATOV

Namen raziskave je ugotoviti vzrok nepričakovanega rezultata in posledično preprečitev ponovitve napake oz. OOS/OOT rezultata ter oceniti vpliv napake na ostale serije izdelka. Vzrok za neustrezen rezultat lahko identificiramo pri postopku izvedbe analize ali v postopku proizvodnje.

Raziskavo OOS/OOT rezultatov moramo izvesti pri:

- rednem testiranju vhodnih materialov (ZU, PS), medizdelkov (npr. granulati, pelete) in končnih farmacevtskih izdelkov,
- testiranju v okviru procesne kontrole (IPK – In-Process Control), če se rezultati navajajo na analizne certifikate,
- stabilnostnem testiranju trženih končnih farmacevtskih izdelkov in ZU («ongoing/follow up stability«).

Raziskava OOS/OOT rezultatov ni potrebna pri:

- IPK testiranju, če se rezultati uporabijo za nastavitev procesa (npr. pH, viskoznost) (26, 30).

Z namenom zagotavljanja kakovosti izdelkov in pričakovanj inšpekcij regulatornih organov mora biti raziskava (1, 30, 35, 36):

- temeljita,
- dobro dokumentirana,
- nepristranska,
- pravočasno izvedena (znotraj 30 delovnih dni),
- strokovna.

Ključni elementi za vodenje uspešne raziskave so: identifikacija problema, priprava plana raziskave, izvedba raziskave in ocena ugotovitev raziskave (35). V raziskavo morajo biti vključeni vse službe, ki so potencialno vpletene v dogodek: Kontrola kakovosti (QC – Quality Control), Zagotavljanje kakovosti (QA – Quality Assurance), Proizvodnja, Razvoj

procesa, Inženiring, Vzdrževanje..., QA pa mora biti vključena v vse dele raziskave (30, 35).

Raziskava mora slediti odobrenemu, torej veljavnemu standardnemu operativnemu postopku (SOP) (26, 30, 35). SOP se mora nanašati na (35):

- določitev kriterijev dodatnega testiranja originalnega in ponovno odvzetega vzorca,
- dovoljeno število ponovitev testiranja vzorca,
- pregled in potrditev zahteve,
- potrebno dokumentacijo,
- usposobljenost in izobraženost osebja,
- časovno opredelitev izvedbe vseh aktivnosti,
- oceno serije s stališča varnosti in učinkovitosti (tudi če je izdelek že distribuiran),
- način obveščanja regulatornih organov, če končni rezultat raziskave izkazuje, da tržena serija ne ustreza specifikaciji.

Pomembno je, da vsak korak raziskave dobro dokumentiramo. Predpisi DPP zahtevajo zapisnik raziskave, ki mora vsebovati zaključke in sledljivost oz. dokumentiranost vseh ugotovitev (26, 30, 35).

4.3.1 LABORATORIJSKA RAZISKAVA

4.3.1.1 Odgovornost analitika

Odgovornost za pridobitev točnega rezultata je na strani analitika, ki testiranje izvede. Analitik mora biti pozoren na morebitna nenavadna dogajanja tekom analize ter o tem obvestiti nadrejeno osebo laboratorija. Izvajalec analize se mora zavedati tudi potencialnih težav, ki se lahko pojavijo med testiranjem in biti pozoren na te okoliščine, ki bi lahko vodile do netočnih rezultatov. Če so ugotovljene očitne napake, kot so npr. razlitje raztopine vzorca ali kvantitativno nepopoln prenos vzorca, mora analitik to takoj dokumentirati. Analitik ne sme zavestno nadaljevati z analizo, če pričakuje, da bo kasneje razveljavljena zaradi znanega vzroka.

Nekatere analizne metode vključujejo zahteve za ustreznost sistema, kar pomeni, da se sistem, ki ne ustreza predpisanim zahtevam, ne sme uporabiti. Kadar kot analizni metodi pri vrednotenju vzorcev uporabljamo tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC) in plinsko kromatografijo (GC), analizne metode predpisujejo preverjanje ponovljivosti kromatografskega sistema (z večkratnim injiciranjem raztopine standarda), selektivnosti

sistema, učinkovitosti kromatografske kolone, faktor simetrije vrha, razmerje signal/šum... .

Analize smemo izvajati le na kalibrirani oz. kvalificirani/validirani opremi, ki ustreza predpisanim zahtevam analizne metode.

Analitik mora preveriti ustreznost pridobljenega rezultata glede na specifikacijsko zahtevo preden zavrže pripravljene raztopine za meritve (vzorca in standarda). Če je pridobljen rezultat nepričakovan in zato ni očitnega razloga, mora analitik ohraniti vse pripravljene raztopine – če so stabilne, viala, pipete, skratka »zamrzniti« delovno površino in o rezultatu obvestiti nadrejeno osebo laboratorija (30, 37).

4.3.1.2 Odgovornost nadrejene osebe laboratorija

Nadrejena oseba laboratorija mora OOS/OOT rezultat, takoj ko je o njem obveščena s strani analitika, zapisati v dnevnik OOS/OOT rezultatov (37) in začeti z raziskavo glede točnosti rezultata - objektivno in hitro mora oceniti izvedbo analize. Podatke je potrebno nemudoma oceniti, da ugotovimo, ali je rezultat posledica napake v laboratoriju, ali je posledica težave oz. odstopov v proizvodnem procesu. Takojšnja ocena točnosti rezultata (v času stabilnosti raztopin) je nujna s stališča preveritve pravilnosti priprave raztopin in delovanja opreme. Nadrejena oseba laboratorija mora pri oceni analize izvesti sledeče (30, 35, 37):

- pogovor z analitikom o dejanski izvedbi analize, ki mora biti skladna s predpisano analizno metodo (s tem preveri znanje oz. usposobljenost analitika in potrdi ali ovrže skladnost dejansko izvedenega postopka analize s predpisanim postopkom),
- preučiti analizno dokumentacijo, vključno s kromatogrami, spektri, oceniti morebitna nenavadna opažanja analitika oz. morebitne posebnosti v analizni dokumentaciji (nenavadni vrhovi, anomalije in druge »sumljive« informacije),
- preveriti pravilnost izračunov,
- oceniti ustreznost delovanja instrumentov (preveriti tudi ustreznost vzdrževanja in kalibracij),
- oceniti primernost uporabljenih standardov, topil, reagentov in drugih raztopin,
- ovrednotiti primernost uporabljene analizne metode,
- dokumentirati laboratorijsko raziskavo z zapisom.

Mnoga podjetja imajo za ta pregled oblikovan kontrolni seznam, ki je lahko oblikovan tako, da služi kot poročilo o laboratorijski raziskavi (26, 37).

Primer vprašanj kontrolnega seznama (26):

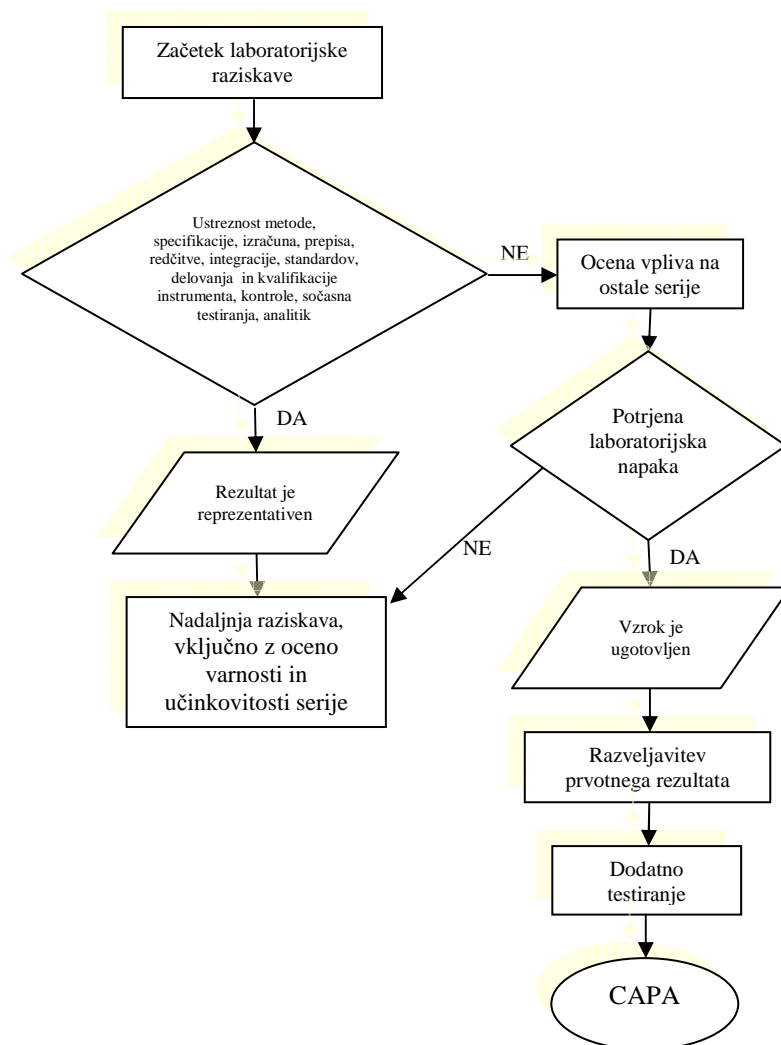
- Je bila uporabljena ustrezna analizna metoda (potrebno je preveriti tudi verzijo)?
- Je bila uporabljena pravilna specifikacija?
- Je kriterij ustreznosti pravilen?
- Ali je analitik usposobljen za izvajanje analizne metode?
- Je bil preizkušan ustrezen vzorec?
- Je bil vzorec pravilno shranjen po odvzemu in ali je vzorec distribuiran v ustreznem vsebniku?
- So bili uporabljeni ustrezni standardi?
- So odzivi standardov in/ali kontrol pričakovani?
- So bila topila in reagenti pripravljene skladno s postopkom in uporabljeni znotraj roka uporabe? Je vizualna ocena topil in reagentov ustrezna?
- So bile uporabljene ustrezne volumetrične naprave oz. laboratorijska oprema?
- Je uporabljena pravilna in čista laboratorijska posoda?
- Je analitik izvedel testiranje skladno s predpisanim postopkom?
- Je vsa uporabljena oprema ustrezno kalibrirana, kvalificirana oz. validirana?
- So opažene posebnosti pri pregledu dnevnika opreme?
- So pogoji ustreznosti sistema pred in med analizo ustrezni?
- So ob pregledu analizne dokumentacije, vključno s kromatogrami in spektri ugotovljene pomanjkljivosti?
- So bili pogoji okolja (temperatura, vlaga) tekom testiranja ustrezni?
- So bile ugotovljene kakšne druge potencialne ovire/aktivnosti tekom testiranja?
- So rezultati hkrati analiziranih serij ustrezni?
- So predhodni rezultati te analize ustrezni?
- So rezultati ostalih testov serije ustrezni?
- Je analizna metoda ustrezno validirana?

Določitev vzroka OOS/OOT rezultata zelo olajšamo z ohranitvijo pripravljenih raztopin in takojšnjim pregledom izvedbe analize nadrejene osebe laboratorija, ker tako omogočimo preveritev možnih napak glede motnje v delovanju instrumenta in morebitne napake pri pripravi raztopin za meritve. Sum na začasno motnjo v delovanju instrumenta sicer težko dokažemo, a s ponovnim injiciranjem ohranjene prvotne raztopine ustvarimo dober dokaz in napako lahko pripišemo instrumentu. Z ohranitvijo pripravljenih raztopin ter vse

uporabljene laboratorijske posode lahko ugotovimo morebitno napako pri redčitvi raztopin. S ponovno obdelavo zadržane predhodno pripravljene osnovne raztopine vzorca (npr. centrifugiranje, filtriranje, redčitve...) lahko ugotovimo morebitno napako analitika v postopku izvedbe analize. Če je možno, preverimo ali je bila pri prvotno pripravljenih raztopinah dosežena popolna ekstrakcija ZU iz farmacevtske oblike. V primeru, da ugotovimo nepopolno ekstrakcijo (ob predpostavki, da je bil vzorec obdelan skladno z analizo metodo) sledi vprašanje glede primernosti predpisane analizne metode (30, 35, 37).

V primeru, da identificiramo laboratorijsko napako, moramo določiti vzrok in sprejeti ustrezne CAPA, da preprečimo ponovitev. Realizacijo ukrepov moramo dokumentirati. Če imamo dokaz o laboratorijski napaki in smo z odpravo napake (npr. s ponovnim izračunom, injiciranjem, pripravo raztopin...) pridobili ustrezen rezultat, prvotni OOS/OOT rezultat razveljavimo. Preveriti moramo tudi vpliv napake na ostale serije (26, 30, 37).

Shema raziskave, osredotočeno na identifikacijo laboratorijske napake prikazuje slika 25.



Slika 25: Shema raziskave OOS/OOT rezultatov osredotočena na identifikacijo laboratorijske napake (povzeto po 35).

Nekateri pristopi delijo laboratorijsko raziskavo na dva dela. V 1. delu se osredotočijo na vzroke, katere se pri raziskavi lahko hitro odkrije (napaka v izračunu, izpad električne energije, okvara instrumentov, ugotovitev analitika o razlitju raztopine ali nepopolnem prenosu vzorca, napačna nastavitve parametrov instrumenta...), v 2. delu raziskave pa se osredotočijo še na vse druge možne dejavnike – izpolnijo kontrolni seznam. Ocenjujemo, da je pomembna temeljita laboratorijska raziskava, ki zajame vse okoliščine ne glede na to, v koliko stopnjah je izvedena.

V nekaterih podjetjih se kontrolni sezname izpolnjujejo površno, okoliščine niso natančno raziskane. Čas raziskave se šteje od vpisa rezultata v dnevnik OOS/OOT rezultatov (kot rok za zaključek laboratorijske raziskave se priporoča 7 delovnih dni), ki mora biti skrbno vzdrževan. Pri inšpekcijskih pregledih je pogosto ena od prvih aktivnosti pregled dnevnika rezultatov OOS (1, 36, 37).

Pogostost laboratorijskih napak nakazuje na nezadostno usposobljenost/izobraževanje analitikov, slabo vzdrževanje opreme, neustrezno kalibracijo oz. kvalifikacijo opreme ali na nemarno delo (30). V zadnjem desetletju se je kot preventivni ukrep preveč uporabljalo ponovno izobraževanje analitika. Omenjeni ukrep naj se uporablja previdno saj mora biti zagotovljena ustrezna usposobljenost analitikov. Če analiza ni izvedena skladno s predpisanim postopkom, moramo kritično ovrednotiti predhodno usposabljanje analitika (37).

V primeru, da z laboratorijsko raziskavo ne ugotovimo napake v postopku pridobitve analiznih rezultatov, preidemo na razširjeno raziskavo z namenom ugotovitve vzroka nepričakovanega rezultata. Če analize izvaja pogodbeni laboratorij, le-ta posreduje analizo dokumentacijo ter morebitne nepričakovane ugotovitve in dokazila pri postopku testiranja naročniku, ki začne z razširjeno raziskavo (26, 30).

4.3.2 RAZŠIRJENA RAZISKAVA

Če z laboratorijsko raziskavo nismo ugotovili vzroka za nepričakovan rezultat, nadaljujemo z razširjeno raziskavo, skladno z veljavnim SOP. V razširjeni raziskavi se osredotočimo na kakovost serije.

Ta faza raziskave vključuje:

- pregled proizvodnega procesa,

- pregled postopka vzorčenja,
- morebitna dodatna laboratorijska testiranja,
- oceno vpliva OOS/OOT rezultata na ostale serije (vključno z že distribuiranimi serijami).

Opredeliti moramo vse potencialne vzroke in jih temeljito raziskati. Cilj raziskave je odkriti vzrok OOS/OOT rezultata ter sprejeti ustrezne CAPA. Možna je ugotovitev, da je proces potrebno optimizirati (30). Za raziskavo vzrokov OOS/OOT rezultatov se najpogosteje uporabljata metodi Diagram vzrokov in posledic (ribja kost oz. Ishikawa diagram) in FMEA, ki sta predstavljeni v poglavju 1.4.1, str. 13 in 14.

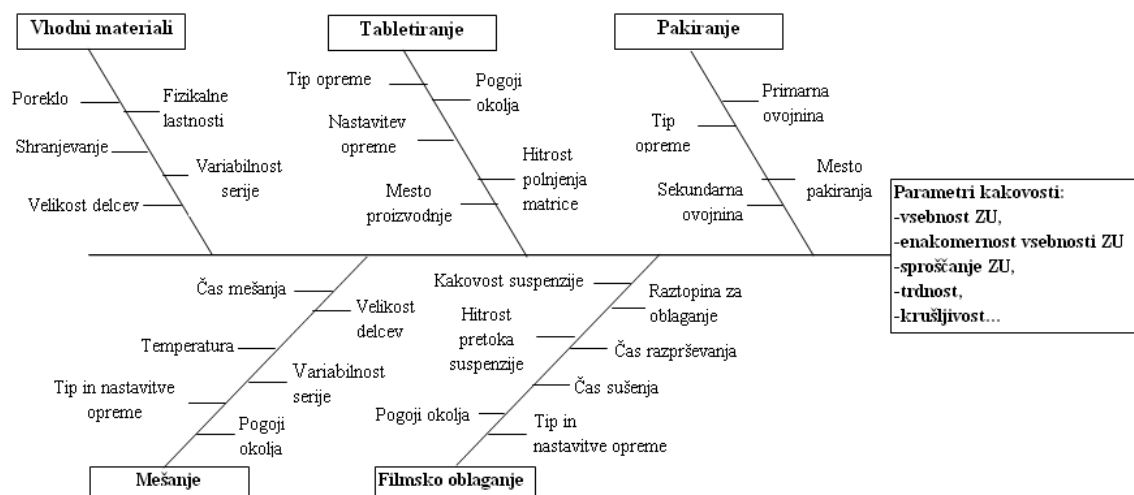
4.3.2.1 Pregled proizvodnje

Proizvodno dokumentacijo serije moramo natančno pregledati in opredeliti dogodke v proizvodnem procesu z namenom ugotoviti vzrok OOS/OOT rezultata. Poročilo mora zajemati sledeče:

- možne vzroke na osnovi analize proizvodnega procesa,
- ugotovitve pregleda proizvodne dokumentacije z določitvijo dejanskih ali verjetnih vzrokov,
- oceno vpliva odstopa na ostale serije in če se je podoben odstop predhodno že zgodil,
- CAPA.

OOS/OOT rezultat je lahko posledica nezadostne karakterizacije ali kontrole vhodnih materialov. Precejšnje razlike nekaterih parametrov sicer znotraj specifikacijske zahteve med serijami vhodnih materialov lahko vplivajo na eno ali več faz proizvodnega procesa, kar se lahko odraža v neskladnem izdelku oz. izdelku, ki odstopa od trenda. V takih primerih je bistvena natančnejša opredelitev kritičnih karakteristik (postavitev strožjih zahtev) vhodnih materialov ali optimizacija proizvodnega procesa, ki bo zagotavljala ponovljivo kakovost izdelkov (30).

Celovitost pristopa možnih vzrokov OOS/OOT rezultata v proizvodnem procesu serije filmsko obloženih tablet proizvedene s postopkom direktnega tabletiranja je prikazan z diagramom Ishikawa na sliki 26.



Slika 26: Prikaz možnih vzrokov v proizvodnem procesu za OOS/OOT rezultat pri seriji filmsko obloženih tablet proizvedenih po postopku direktnega tabletiranja (povzeto po 38).

4.3.2.2 Dodatno laboratorijsko testiranje

Razširjena raziskava lahko vključuje dodatno laboratorijsko testiranje originalnega vzorca ali dodatno odvzetega vzorca z namenom ugotoviti vzrok OOS/OOT rezultata. Dodatno testiranje razširjene raziskave se razlikuje od dodatnih meritev laboratorijske raziskave v tem, da je pri razširjeni raziskavi namen raziskave razjasniti parametre kakovosti izdelka (če ustreza specifikacijskim mejam ali OOS/OOT), pri laboratorijski raziskavi pa je namen dodatnih meritev identificirati morebitno laboratorijsko napako. Odločitev za dodatno testiranje mora biti strokovno utemeljena (30, 35).

Ponovno testiranje originalnega vzorca

V SOP moramo določiti postopek ponovnega testiranja originalnega vzorca z največjim dovoljenim številom ponovitev in s tem točko v kateri se dodatno testiranje konča in se serija ovrednoti na osnovi vseh pridobljenih rezultatov in ugotovitev.

Število ponovitev testiranja se lahko razlikuje - odvisno glede na variabilnost analizne metode, kar mora biti strokovno utemeljeno. Število ponovnih testiranj se ne sme prilagajati glede na dosežene rezultate. Odstop od SOP mora biti zapisan, strokovno utemeljen in odobren za vsak primer posebej. Takih primerov naj bo malo. Ponovno

testiranje izvede tudi drug analitik, ki mora biti vsaj tako izkušen in usposobljen kot analitik, ki je izvedel prvotno analizo.

Rezultati ponovnega testiranja originalnega vzorca lahko nadomestijo originalni OOS/OOT rezultat, če smo identificirali očitno laboratorijsko napako. V zapisniku raziskave moramo napako razložiti in navesti komentar odgovorne osebe laboratorija ter CAPA.

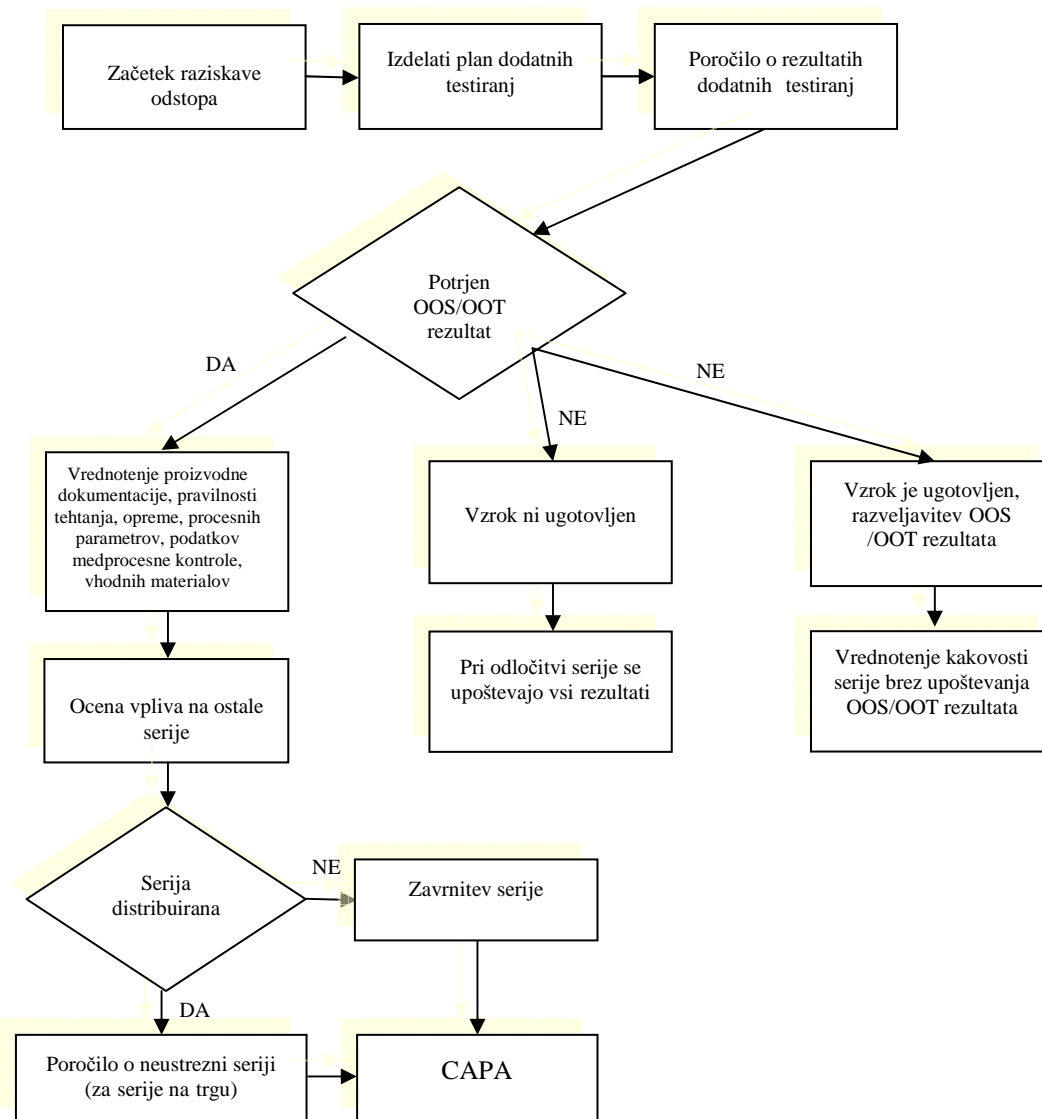
Če ne identificiramo laboratorijske napake ali napake v izračunu pri prvotnem testiranju, nimamo strokovne osnovne za razveljavitev prvotnega OOS/OOT rezultata v korist ustreznim rezultatom ponovnega testiranja. Poročati moramo o vseh rezultatih (ustreznih in neustreznih) in vsi rezultati se upoštevajo pri odločitvi glede sprostitve serije (30).

Testiranje dodatno odvzetega vzorca

Postopek vzorčenja sicer definira dovolj veliko količino vzorca za izvedbo dodatnih testiranj na originalnem vzorcu. Če količina vzorca ne zadošča za izvedbo dodatnih testiranj, se lahko odvzame nov vzorec. Dodatno vzorčenje je dovoljeno tudi, če ugotovitve/dokazi kažejo na nereprezentativnost vzorca za kakovost serije (možnost napake pri pripravi vzorca v postopku vzorčenja ali rokovanja z vzorcem). Vzorčenje se izvede na enak način, kot odvzem prvotnega vzorca (skladno s predpisanim postopkom vzorčenja). Testiranje dodatno odvzetega vzorca mora biti skladno z vnaprej definiranim postopkom.

Če z raziskavo ugotovimo, da je prvotna metoda vzorčenja neustrezna, je potrebno razviti novo primerno metodo (30).

Slika 27 prikazuje shemo raziskave osredotočeno na preiskavo kakovosti serije.



Slika 27: Shema raziskave osredotočena na preiskavo kakovosti serije (povzeto po 35).

Komentar: Za izvedbo dodatnega testiranja moramo imeti utemeljen razlog. Dodatno testiranje v primeru, da laboratorijska napaka ni ugotovljena in niti ne obstaja sum, na možno napako pri preizkušanju, ni opravičeno. Pravilnejša je temeljita analiza proizvodnega procesa in rokovanja z vzorcem ter na osnovi pri tem ugotovljenih dvomov se nato po potrebi izvede dodatno vzorčenje in testiranje.

4.3.3 POROČANJE O REZULTATIH TESTIRANJA

Pri poročanju in interpretaciji rezultatov raziskave moramo biti previdni glede **povprečenja rezultatov**. Zanašanje na povprečenje ima pomanjkljivost, ker skrije

variabilnost med posameznimi individualnimi testnimi rezultati. Zaradi tega razloga običajno vse posamezne rezultate testa poročamo kot ločene vrednosti.

Uporaba povprečenja rezultatov lahko zagotovi točnejši rezultat, ob predpostavki, da je vzorec homogen. Povprečenje rezultatov uporabimo, če analizna metoda navaja, da je končni analizi rezultat (rezultat poročanja) povprečje predpisanega števila paralelk vzorca ali povprečje predpisanega števila meritev ene raztopine vzorca. V tem primeru mora analizna metoda navajati tudi meje dovoljenih razlik med posameznimi paralelkami vzorca oz. dovoljenih razlik med meritvami iste raztopine vzorca.

Uporaba povprečenja rezultatov ni primerna pri testih, s katerimi merimo variabilnost znotraj produkta (enakomernost vsebnosti, raztapljanje,...). Kot rezultat poročanja ponovnega testiranja, pri katerem smo pridobili posamezne OOS/OOT rezultate in posamezne ustrezne rezultate, ne smemo podati kot povprečenje rezultatov z namenom prikrivanja posameznih OOS/OOT rezultatov.

Pomembno je, da laboratorij zagotovi vse rezultate testiranja za ovrednotenje in obravnavo končne odločitve o zadevni seriji (26, 30).

Primer A: Pri preizkušanju kakovosti končnega izdelka s specifikacijsko zahtevo glede vsebnosti ZU 90 – 100% je prvoten rezultat OOS (89%). Rezultata dodatnega testiranja sta 90% in 91%, povprečje vseh rezultatov je 90%. Povprečje ustreza specifikacijskim mejam in rezultati dodatnih testiranj potrjujejo prvotni rezultat.

Primer B: Pri preizkušanju kakovosti končnega izdelka s specifikacijsko zahtevo glede vsebnosti ZU 90 – 110 % je prvoten rezultat OOS (80%). Rezultata dodatnega testiranja sta 85% in 105%, povprečje vseh rezultatov je 90%. Rezultata dodatnega testiranja ne potrjujeta začetnega OOS rezultata in kažeta veliko variabilnost.

V obeh primerih je potrebno za vrednotenje kakovosti serije uporabiti posamezne rezultate in ne povprečja (30).

Pri primeru A so določeni mejni rezultati preizkušane karakteristike. Ponovljivost rezultatov je zelo dobra, razliko med njimi lahko pripišemo variabilnosti metode. En od treh rezultatov je OOS. Rezultata dodatnega testiranja sta mejno ustrezna, medtem ko je prvotni rezultat mejno neustrezen. Ocenjujemo, da je serija končnega izdelka varna in učinkovita ter primerna za uporabo. Odločitev o sprostitvi serije na trg je v pristojnosti odgovorne osebe za sproščanje zdravil na trg.

Primer B izkazuje neustrezno kakovost serije, serija se mora zavrniti.

4.3.4 ZAKLJUČEK RAZISKAVE

V zaključku raziskave moramo vse rezultate pridobljene tekom raziskave ovrednotiti - določiti kakovost serije in sprejeti odločitev o sprostitev oz. zavrnitvi serije. Tudi če je serija zavrnjena, se z namenom ugotovitve vzroka lahko izvedejo nadaljna preizkušanja. Sprejeti moramo CAPA s ciljem preprečitve ponovitve napake (26, 30).

Možni so naslednji izidi raziskave (26, 30):

- **Z raziskavo na osnovi ugotovitve vzroka (laboratorijska napaka) ovržemo OOS/OOT rezultat.**

OOS/OOT rezultat lahko razveljavimo na osnovi opažanj in dokumentiranja dogodka pri testiranju, ki je povzročil ta rezultat. Prvotni rezultat se ne uporabi za oceno kakovosti serije. Ovrednotiti moramo vpliv laboratorijske napake na ostale serije.

- **Z raziskavo ugotovimo, da je rezultat OOS/OOT povzročil dejavnik, ki vpliva na kakovost serije (rezultat OOS/OOT je potrjen).**

OOS/OOT rezultat uporabimo pri oceni kakovosti serije. Potrjen OOS rezultat pomeni, da serija ne izpolnjuje specifikacijske zahteve, kar mora imeti za posledico zavrnitev serije. Raziskavo moramo razširiti še na ostale serije istega ali različnega izdelka, ki so lahko povezane s specifično napako.

- **Z raziskavo ne ugotovimo vzroka in OOS/OOT rezultat ni potrjen.**

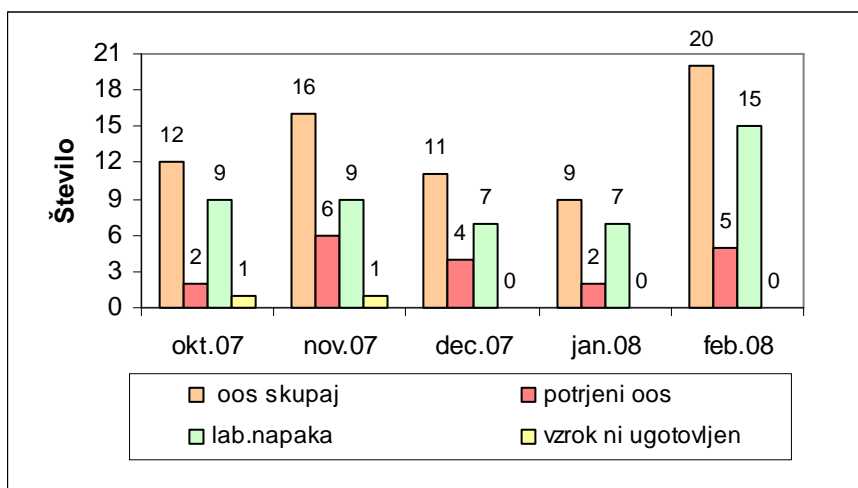
V tem primeru pri vrednotenju kakovosti serije in odločitvi glede sprostitve oz. zavrnitve serije upoštevamo vse rezultate pridobljene tekom raziskave. Serijo lahko sprostimo, če po celoviti oceni ugotovimo, da začetni OOS rezultat ne odraža resnične kakovosti serije. Taka odločitev mora biti strokovno utemeljena in temeljito dokumentirana. Pri sprejemanju takih odločitev moramo biti vedno zelo previdni.

V primeru, da s temeljito laboratorijsko raziskavo ne identificiramo vzroka in da v nadaljnji raziskavi ugotovimo, da vzrok za rezultat OOS/OOT ni povezan s proizvodnim procesom, je bistveno, da se glede na to, da laboratorijska napaka ni bila identificirana, vključi ustrezno spremljanje in nadzor za preprečitev ponovitve laboratorijske napake, ki bi lahko vodila do novih rezultatov OOS/OOT.

Primer ustrezne utemeljitve sprostite serije, ko ne ugotovimo vzroka in OOS rezultat ni potrjen

Zahteva za vsebnost ZU v izdelku je 90,0 - 110,0%. Prvotni OOS rezultat testiranja je 89,5%. Temeljita laboratorijska raziskava ni odkrila laboratorijske napake, prav tako ni bilo ugotovljenih odstopov v proizvodnji, niti ni indikacij na nenavadno variacijo procesa. Pregled proizvodnega procesa in zgodovine izdelka dokazuje, da je proces robusten. Izvedeno je bilo dodatno testiranje originalnega vzorca. Pridobljeni rezultati so: 99,0%, 98,9%, 99,0%, 99,1%, 98,8%, 99,1% in 99,0%. Teh sedem ustreznih rezultatov dobro ustreza zahtevi (vrednosti ležijo na sredini intervala, ne na spodnji meji, razlika med posameznimi rezultati je zelo majhna in je posledica variabilnosti metode). Rezultati IPK, enakomernosti vsebnosti, raztapljanja in ostalih testov so skladni z rezultati dodatnega testiranja vsebnosti. Po temeljiti raziskavi sklepajo, da prvotni rezultat OOS ne odraža resnične kakovosti serije – prvotni rezultat je napačen (30).

Slika 28 prikazuje izide raziskav rezultatov OOS določenega farmacevtskega podjetja. Iz primera je razviden visok delež ugotovljenih laboratorijskih napak, ter da je podjetje uspešno pri odkrivanju vzrokov napak.



Slika 28: Prikaz izidov raziskav rezultatov OOS farmacevtskega podjetja X (povzeto po 39).

4.3.4.1 CAPA

Korektivni ukrepi morajo biti primerni posledicam dejanskih neskladnosti, preventivni ukrepi pa morajo biti primerni posledicam potencialnih problemov. Izvajati je potrebno

ukrepe, s katerimi se odpravi vzroke neskladnosti oz. potencialnih neskladnosti, da bi preprečili njihovo ponovitev oz. nastanek. Vzpostaviti je potrebno dokumentiran postopek, ki določa zahteve za: pregledovanje neskladnosti, določitev potencialnih neskladnosti, določevanje vzrokov neskladnosti, ocenjevanje potreb po ukrepih oz. ocenitev potreb za ukrepanje, določitev in izvajanje potrebnih ukrepov, zapise rezultatov izvedenih ukrepov, pregledovanje uspešnosti izvedenih ukrepov (27, 35).

4.3.5. OPOZORILA

V primerih, ko analizni postopek zahteva pridobitev več posameznih testnih rezultatov za pridobitev enega rezultata poročanja in so posamezni rezultati OOS, posamezni pa znotraj zahteve in so vsi posamezni rezultati znotraj variabilnosti metode, ustrezni rezultati nič bolj ne predstavljajo točne vrednosti vzorca kot OOS rezultati. Na to moramo biti pozorni in obravnavati rezultat poročanja povprečja rezultatov, ki sicer ustreza zahtevi, a je posamezna vrednost OOS, iz previdnosti kot rezultat OOS. Ta pristop je v skladu z USP (poglavje »General Notices«). Z vsako individualno uporabo oficinalnega testa se pričakuje pridobitev rezultata, ki ustreza zahtevi.

Nizkemu rezultatu vsebnosti, ki je sicer znotraj zahteve, moramo prav tako posvetiti pozornost. Eden od razlogov za tak rezultat je lahko, da formulacija serije oziroma izdelka ni pravilno oblikovana. Izdelek mora biti oblikovan s ciljem 100% predpisane vsebnosti ZU.

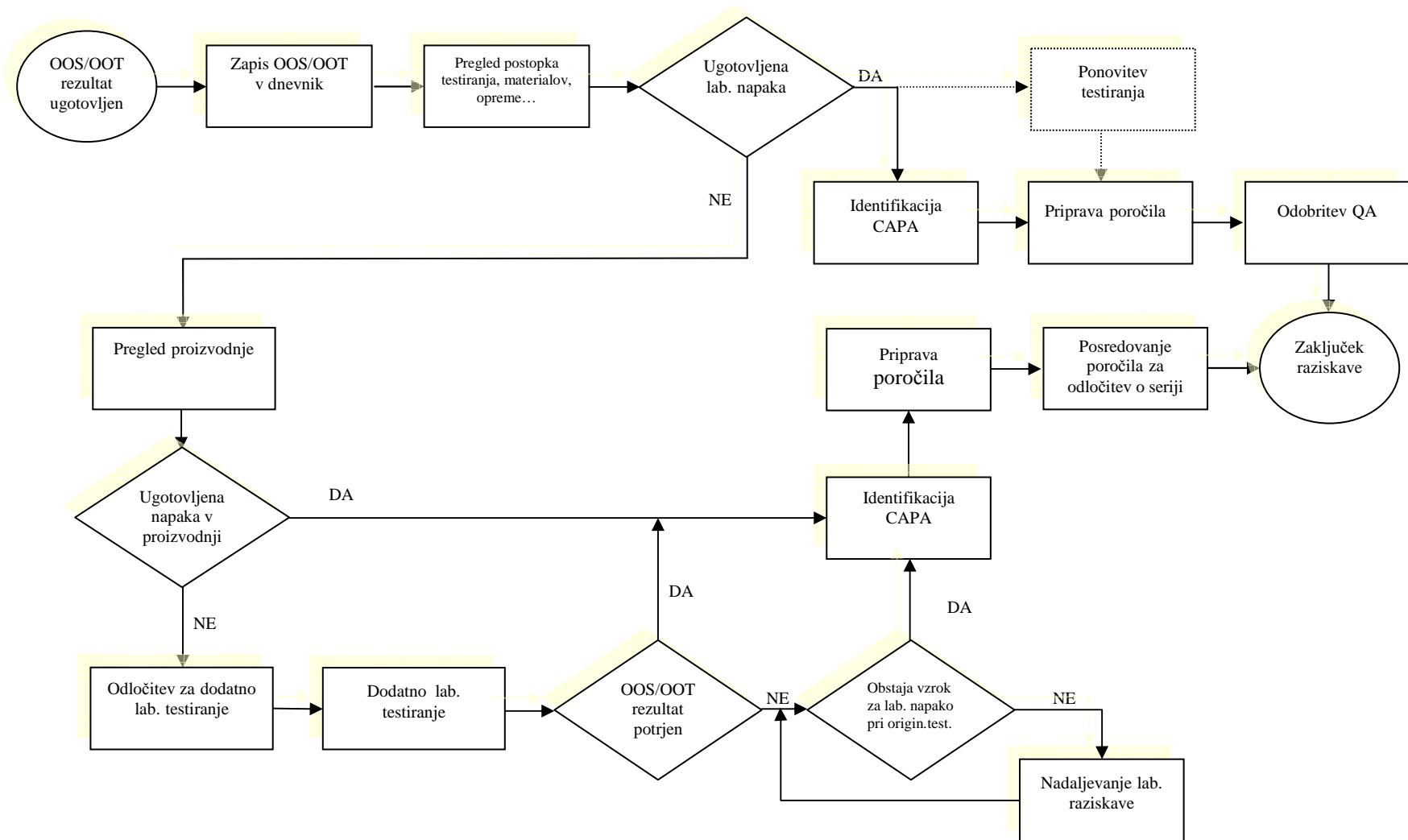
Kot pri vseh analiznih testiranjih za vrednotenje kakovosti zdravila je potrebno tudi vse zapise, ki se nanašajo na OOS/OOT rezultate, ohraniti. Zapisi morajo vsebovati vse podatke pridobljene iz vseh testnih določitev za zagotavljanje skladnosti z vsemi uveljavljenimi zahtevami in standardi (30).

4.3.6 NAKNADNO POROČILO O NEUSTREZNI SERIJI

Če se rezultati OOS ugotovijo za že distribuirano serijo in pri testiranju stabilnosti trženih izdelkov in je s tem ugotovljen krajši rok uporabe serije, je potrebno ustreznim organom v treh delovnih dneh po zaključku raziskave posredovati naknadno poročilo o neustrezni seriji zaradi potencialnega odpoklica serije s trga (30).

4.3.7 SHEMA POTEKA RAZISKAVE

Slika 29 prikazuje potek celotne raziskave OOS/OOT rezultatov.



Slika 29: Shema poteka celotne raziskave OOS/OOT rezultatov

4.3.8 SPECIFIČNOSTI RAZISKAVE REZULTATOV OOT

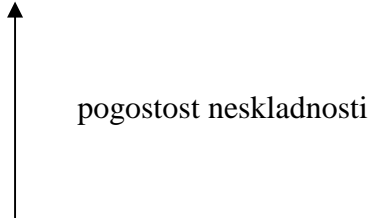
V primeru, ko je identificiran OOT rezultat, ki opozarja na analitsko napako, je obvezno izvesti laboratorijsko raziskavo. Če se z laboratorijsko raziskavo potrdi OOT rezultat, lahko sprejmemo odločitev, da trenutno dodatne aktivnosti niso potrebne ter da se izdelek v bodoče pogosteje spremlja. Pregled rezultatov ostalih karakteristik serije lahko olajša raziskavo ter nakaže morebitne potrebne dodatne aktivnosti. Če ne gre za laboratorijsko napako in odvisno od predhodnih podatkov in velikosti odstopanja od trenda, se lahko odločimo za dodatno raziskavo z namenom določiti morebitne nekontrolirane spremembe v procesu proizvodnje. Rezultati testiranj v naslednjih časovnih točkah pokažejo, ali je OOT rezultat del drugačnega trenda (analizni OOT preide v procesni OOT) ali samo enkratni dogodek. V primeru, da je bil OOT rezultat enkratni slučaj, dodatna raziskava ni potrebna. Potrditev, da je analizni OOT rezultat del drugačnega trenda, opozarja na možnost nekontrolirane spremembe v proizvodnem procesu, ki je vzrok za spremembo stabilnostnega profila testiranega izdelka ali nekontrolirano spremembo v postopku kontrole.

V primeru suma na procesni OOT rezultat se raziskava običajno začne z oceno vpliva potencialnih sprememb v postopku kontrole (npr. sprememba instrumenta, kolone, metode integracije, standarda...) na rezultat testiranja. Raziskava je lahko takoj razširjena na proizvodni proces (npr. sprememba vhodnih materialov, oseb, opreme, postopka proizvodnje...).

V primeru nevarnosti OOS rezultata pred potekom roka uporabe je potrebno izvesti obsežno in celovito raziskavo, ki se običajno začne s preiskavo analizne metode. Če laboratorijska napaka ni ugotovljena, se raziskava razširi na proizvodni proces. Z namenom ugotovitve, ali identificiran OOT rezultat zares predstavlja potencialni OOS rezultat pred potekom roka uporabe, lahko raziskava proizvodnega postopka vključuje druge serije istega ali podobnega izdelka. Če se potrdi, da OOT rezultat predstavlja nevarnost OOS rezultata pred koncem roka uporabe, je obvezno potrebno definirati preventivne (sprememba analiznega postopka, sprememba v proizvodnem procesu...) in korektivne ukrepe (odpoklic izdelka s trga, skrajšanje roka uporabe, sprememba pogojev shranjevanja, sprememba primarne ovojnine...) (7, 8).

4.4. UGOTOVLJENE NESKLADNOSTI PRI INŠPEKCIJAH DPP

Pri DPP inšpekcijah MHRA je bilo v obdobju april 2008 do december 2010 ugotovljenih največ neskladnosti na naslednjih področjih:

- raziskava odstopov,
 - vodenje kakovosti,
 - vodenje kakovosti – kontrola sprememb,
 - CAPA pri raziskavi odstopov,
 - dokumentacija.
- 
- pogostost neskladnosti

Na področju kontrole kakovosti so največ neskladnosti ugotovili prav pri raziskavah OOS rezultatov. Ugotovitve inšpekcijskih pregledov:

- poročila raziskav ne sledijo logičnemu postopku, navedene ugotovitve in ukrepi so pomanjkljivo dokumentirani,
- raziskave niso pravočasno zaključene, roki za izvedbo CAPA niso definirani oz. realizacija CAPA ni pravočasna,
- ni ugotovljenega vzroka,
- ni sprejetih ustreznih CAPA,
- manjka ocena vpliva napake na ostale serije istega ali različnega izdelka,
- raziskave niso dovolj temeljite, ni vključenih vplivov vseh možnih dejavnikov,
- odobreni postopki in dokumenti potrebnih aktivnosti glede OOS rezultatov in raziskave niso ustrezni (40).

Podobne neskladnosti ugotovljene pri inšpekcijah navaja tudi FDA v opozorilnih pismih.

4.5. PRIMERI RAZISAKAV OOS/OOT REZULTATOV

Vsi primeri so povzeti po literaturi: 41 in 42.

PRIMER 1: OOS REZULTAT ENAKOMERNOSTI VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI TABLET (41)

Pri testiranju enakomernosti vsebnosti ZU v seriji obloženih tablet s HPLC tehniko je bilo pridobljenih 9 rezultatov znotraj zahteve, pri eni tableti pa so določili rezultat 62,8% predpisane vsebnosti. Vsak posamezni rezultat je povprečje 2 zaporednih injiciranj ene raztopine vzorca. Določene posamezne vrednosti 9 tablet se niso razlikovale za več kot 0,7%.

Analizo so izvedli z naključnim zajemom 10 tablet iz vzorca približno 200 tablet v vsebniku, ki predstavlja vzorec serije. Tablete se avtomatsko odvzamejo v sistem za pripravo vzorca, doda se topilo, sledi mešanje, pri katerem se tablete hitro razpustijo. Suspenzija se nato filtrira, sledi redčenje in injiciranje raztopine vzorca.

Test ne zahteva predhodnega tehtanja posamezne tablete. Enakomernost mase tablet je bila preverjena z IPK.

Preizkušanje enakomernosti vsebnosti ZU so izvedli zaporedno za 4 serije. Pri ostalih treh serijah od teh štirih so določili ustrezne rezultate.

Tablete vsebujejo 40 mg ZU in približno 125 mg PS.

Rezultati enakomernosti vsebnosti ZU predhodno proizvedenih serij so ustrezni, ni mejnih rezultatov, vrednosti ležijo na sredini zahtevanega intervala.

Pri vzorčenju in distribuciji vzorcev ni bilo opaženih odstopov. Prav tako ni bilo ugotovljenih odstopov pri pregledu proizvodne dokumentacije. Vse natehtane količine vhodnih materialov so pravilne, izkoristek serije je ustrezen.

IPK zajema preizkušanje vsebnosti ZU pred oblaganjem tablet na 40 naključno odvzetih tabletah z validirano NIR-VIS metodo. Pri obravnavani seriji so določeni rezultati vseh 40 tablet ustrezni, znotraj zahteve 95 – 105 % predpisane vsebnosti.

V okviru raziskave so z NIR-VIS analizirali 400 dodatnih tablet pri katerih so predhodno previdno odstranili oblogo. Pri vseh 400 tabletah so določili ustrezne rezultate.

Vodja kontrolnega laboratorija in delovna skupina, ki je obravnavala odstop so ugotovili, da je neustrezen rezultat posledica vključitve okrušene oz. poškodovane tablete v analizo, česar analitik ni opazil.

S ponovitvijo analize na 10 predhodno vizualno pregledanih tabletah istega vzorca so določili ustrezne rezultate.

Prvotni neustrezen rezultat so razveljavili in prevzeli rezultat dodatne analize.

Naš komentar:

- Osnovno raztopino vzorca, iz katere je bil določen rezultat vsebnosti ZU 62,8%, bi bilo potrebno dodatno analizirati, z namenom ugotovitve sestave tablete – ali je bila tableta dejansko zdrobljena, ali je v tableti dejansko manjši delež ZU in večji delež PS.
- Ustreznost kalibracije in preventivnega vzdrževanja sistema za odzemanje tablet?
- Na osnovi poznavanja delovanja sistema za odzemanje tablet je potrebno sprejeti ustrezne CAPA.
- Prisotnost zdrobljene tablete v vzorcu? Ustreznost pregleda tablet, postopka vzorčenja, rokovanja z vzorcem?
- Ustreznost SOP, ki se navezujejo na navedene dejavnike, usposobljenost osebja?
- Izobraževanje analitika glede pregleda tablet pred njihovo vključitvijo v analizo.

PRIMER 2: OOS REZULTAT VSEBNOSTI VODE PRI SERIJI ZU (41)

Pri seriji ZU so s Karel Fischer titracijo določili rezultat vsebnosti vode 8,5%, kar je izven specifikacijske meje 8,0 – 8,4 %. Rezultat je povprečje določitev 2 paralelk vzorca. Posamezni vrednosti sta 8,5 in 8,5%.

Pri seriji je vsebnost ZU ustrezna (91,4%). Zahteva za vsebnost ZU je 90,2 – 92,6%.

Proizvodni proces in analizna metoda sta validirana. Predhodno ni bila še nobena proizvedena serija zavrnjena zaradi neustrezne vsebnosti vode.

Pri analiznem postopku je priprava vzorca nezahtevna. Z laboratorijsko raziskavo niso odkrili verjetnega vzroka za neustrezen rezultat.

Raziskavo so razširili na proizvodnjo in vzorčenje. Pri vzorčenju in distribuciji vzorca niso opazili odstopov. Prav tako niso ugotovili odstopov pri pregledu proizvodne dokumentacije. Vse natehtane količine vhodnih materialov so pravilne, izkoristek serije je ustrezen.

Serijska je bila razpolnjena v 6 sodov po 40 kg.

Za nadaljnjo raziskavo so odvzeli vzorce ločeno iz vsakega soda za analizo vsebnosti vode. Določili so sledeče rezultate:

Sod	1. paralelka	2. paralelka
1	8,1%	8,2%
2	8,2%	8,1%
3	8,3%	8,4%
4	8,4%	8,6%
5	8,6%	8,7%
6	8,5%	8,8%

ZU so nujno potrebovali za takojšnjo proizvodnjo tablet. V eno serijo tablet vgradijo 80 kg (2 soda) ZU.

Postopek proizvodnje tablet kot 1. korak vključuje vlažno granulacijo.

Naš komentar:

- Rezultati določitev vode na vzorcih iz prvih treh sodov so ustrezni, medtem ko so rezultati zadnjih treh sodov malo nad zgornjo specifikacijsko mejo. Povprečje določenih rezultatov ločenih vzorcev iz vseh sodov je 8,4% in se dobro ujema z rezultatom rednega povprečnega vzorca serije.
- Potrebno je ugotoviti vzrok za povišano vsebnost vode v seriji in sprejeti ustrezne CAPA. V ta namen je potrebna temeljita analiza proizvodnega procesa s poudarkom na fazi sušenja.
- Pomembno je, ali je voda v ZU kot kristalna voda ali absorbirana vlaga (amorfná ZU). Če gre za absorbirano vodo, bi bil ob takojšnji uporabi ZU manjši problem oz. odstop ne bi vplival na kakovost končnega izdelka, saj tehnološki postopek vključuje vlažno granulacijo ZU, kjer se ZU najprej vlaži in nato suši in tako reguliramo vsebnost vode v končnem izdelku - v tem primeru ocenjujemo serijo ZU kot primerno za uporabo v farmacevtski proizvodnji.

PRIMER 3: OOS REZULTAT ENAKOMERNOSTI VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI TABLET (41)

Pri preizkušanju enakomernosti vsebnosti ZU v določeni seriji tablet, ki vsebuje dve ZU so pri eni tableti določili rezultat ZU1 126,9% oz. 26,38 mg kar je nad ZSM. Predpisana vsebnost ZU1 v tabletah je 20,0 mg in 12,5 mg ZU2. Tableta vsebuje še 100 mg PS.

Določeni rezultati serije so sledeči:

Tableta	ZU1	ZU2
1	19,83 mg	12,43 mg
2	19,86 mg	12,45 mg
3	19,74 mg	12,38 mg
4	19,52 mg	12,22 mg
5	26,38 mg	12,52 mg
6	19,73 mg	12,35 mg
7	19,66 mg	12,33 mg
8	19,68 mg	12,30 mg
9	19,88 mg	12,48 mg
10	19,59 mg	12,28 mg

Vsebnost obeh ZU določajo hkrati s HPLC kromatografsko metodo iz odzivov na istih kromatogramih. Posamezni rezultat je povprečje dveh zaporednih injiciranj alikvota raztopine vzorca. Priprava raztopine vzorca je nezahtevna. Pri ostalih devetih tabletah se rezultati vsebnosti ZU med seboj bistveno ne razlikujejo (97,6 – 99,4%), prav tako je majhen raztros rezultatov vsebnosti ZU2 (97,8 – 100,2%, primerjalno na 10 tablet).

Analizo serije so izvedli hkrati še z devetimi drugimi serijami izdelka, pri katerih so določili pričakovano ustrezne rezultate.

Pri raziskavi niso ugotovili laboratorijske napake.

Proizvodni proces in analizna metoda sta validirana.

Izdelek izdelujejo že 10 let po 50 serij letno. Velikost serije je 800.000 tablet. Pregled rezultatov predhodno proizvedenih serij kaže zelo ozko porazdelitev rezultatov enakomernosti vsebnosti ZU. Nobena serija še ni bila zavrnjena zaradi neustreznega rezultata enakomernost vsebnosti ZU.

Raziskavo so razširili na proizvodnjo in vzorčenje. Pri vzorčenju in distribuciji vzorca niso opazili odstopov. Prav tako niso ugotovili odstopov pri pregledu proizvodne dokumentacije. Vse natehtane količine vhodnih materialov so pravilne, izkoristek serije je ustrezen.

Homogenost zmesi za tabletiranje so preverili na treh vzorcih serije, odvzetih iz različnih mest v mešalniku pred tabletiranjem v sklopu IPK z enako HPLC metodo, kot jo uporabljajo pri redni končni kontroli. Določili so ustrezne rezultate.

V sklopu raziskave so analizirali dodatnih 40 tablet, pri katerih so določili ustrezne rezultate, z majhnimi razlikami med posameznimi vrednostmi.

Pri seriji so rezultati vseh ostalih preizkušanj skladno s specifikacijo ustrezni.

Naš komentar:

- Potrebno je ugotoviti vzrok za neustrezen rezultat vsebnosti ZU1 v posamezni tableti in sprejeti ustrezne CAPA. Glede na to, da je v isti tableti določena ustrezna vsebnost ZU2 ter da se hkrati izmeri vsebnost obeh ZU je večja verjetnost napake v proizvodnji kot v laboratoriju, vendar tudi to ni izključeno. Potrebno je primerjati lastnosti serij vgrajenih materialov (predvsem ZU) z ostalimi serijami, ki so bile vgrajene v serije ustreznih izdelkov z namenom ugotovitve razlik in po potrebi postaviti strožje zahteve za kritični parameter.
- Pridobiti je potrebno klinično mnenje – oceno vpliva uporabe posamezne tablete z vsebnostjo ZU1 127 % na zdravje bolnika. Običajno se taka serija zavrne.

PRIMER 4: OOS REZULTAT IZGUBE PRI SUŠENJU PRI SERIJI ZU (41)

Pri redni vhodni kontroli serije ZU so določili rezultat izgube pri sušenju 4,2%, kar je nad ZSM, ki je največ 3,5%. Rezultat je povprečje 3 paralelk povprečnega vzorca, odvzetega iz vseh (5) dobavljenih embalažnih enot.

Običajno so določili rezultat 2,8% ali manj.

Analizo izvajajo s sušenjem vzorca 5 ur pri 180°C. Pogoji sušenja so bili ustrezni, nedavno je bila uspešno izvedena kalibracija sušilnika.

Vzorec so odvzeli v polietilensko vrečko pri ustreznih pogojih okolja, skladno s predpisanim postopkom vzorčenja. Zahteva se, da se vzorec takoj dostavi v laboratorij ter da se analiza takoj izvede.

V času odvzema vzorca serije so prejeli veliko dobav in kontrolorji so bili zelo obremenjeni. Posledično so vzorec obravnavane serije pozabili v pisarni, kar so naslednji dan opazili in vzorec dostavili v laboratorij.

Na osnovi ugotovitve neustreznega ravnanja z vzorcem so razveljavili prvotni rezultat in ponovno odvzeli povprečni vzorec iz vseh 5 embalažnih enot. Postopek preizkušanja so izvedli skladno z analizno metodo na treh paralelkah vzorca ter določili povprečni rezultat 3,4%, kar je na zgornji meji specifikacije, a ustrezno. Rezultati posameznih določitev so: 3,2%, 3,8% in 3,3%.

Naš komentar:

- Potrebno je zagotoviti dovolj osebja, da je delo kakovostno opravljeno.
- Tudi pri ponovnem vzorcu je rezultat ene od treh določitev OOS. V primeru da kot rezultat poročanja navajamo povprečni rezultat večih določitev, je skladno z USP potrebno v analizni metodi definirati dovoljeno RSD posameznih rezultatov vseh določitev.
- Določiti je potrebno čas med odvzemom vzorca in njegovo analizo (npr. največ dve uri).

PRIMER 5: OOS REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI INJEKCIJ (42)

Pri redni kontroli serije injekcij so pri testu vsebnost ZU določili 20% nižji rezultat od pričakovanega.

Analitik je vse pripravljene raztopine za meritve zavrgel in pospravil vso uporabljeno laboratorijsko posodo, tako da preveritev pravilnosti priprave raztopin ni bila možna.

Pri pregledu proizvodnje dokumentacije niso ugotovili odstopov. Za serijo injekcij so natehtali pravilno količino ZU, kar so preverili tudi glede na količino zaloge vgrajene serije ZU.

Izvedeno so bile dodatne analize na originalnem rednem vzorcu. Testiranje sta ponovila dva bolj izkušena analitika in določila rezultate znotraj specifikacijske meje. Pridobljeni rezultati obeh analitikov so primerljivi.

Pri raziskavi so ugotovili da je možen vzrok za neustrezen rezultat uporaba 20 ml namesto 25 ml pipete pri pripravi raztopine vzorca.

QC je zaključila, da je vzrok za neustrezen rezultat analitska napaka ter da je serija ustrezna.

Ključna vprašanja:

- Zakaj so zavrgli pripravljene raztopine in pospravili uporabljeno laboratorijsko posodo pred preveritvijo ustreznosti rezultata?
- Zakaj so izvedli dodatno testiranje preden je bila narejena raziskava?
- Je analitik ustrezno usposobljen?
- Je analizna metoda napisana dovolj natančno?

Nadaljnja vprašanja:

- So bile 20 ml pipete enostavno dostopne v laboratoriju?
- Zapis o izobraževanju analitika?
- Količina preostanka uporabljenega vzorca?

Nadaljnje aktivnosti:

- kontrolni pregled merilne laboratorijske posode,
- pregled analizne dokumentacije (zapisi analize in izpisov iz aparatov),
- preučitev drugih dejavnikov (npr. uporaba 200 ml namesto 250 ml merilne bučke),
- poskus simuliranja napake,
- dodatno testiranje s kontrolnim vzorcem,
- trend rezultatov predhodno proizvedenih serij,
- prvotni analitik izvede dodatno testiranje vzporedno z dvema izkušenejšima analitikoma,
- dokumentiranje CAPA za odpravo napake.

Dokumentacija:

- SOP o rezultatih OOS,
- zapis o izobraževanju analitika,

- zapis v laboratorijskem dnevniku in izpisi aparaturne prvotnega testiranja,
- dokumentacija dodatnega testiranja,
- poročilo celotne raziskave.

Ocena raziskave:

- neustrezna raziskava,
- vzrok so pripisali analitski napaki in sprostil serijo.

Naš komentar:

- Najverjetneje bi v primeru ustreznega ravnanja analitika (ohranitvijo vseh raztopin in laboratorijske posode) hitro ugotovili nedvoumen vzrok napake. Ker »zamrznitev delovnega pulta« ni bila izvedena, ne moremo biti povsem sigurni v napako pri izvedbi analize.

PRIMER 6: POVPREČENJE REZULTATOV (42)

Analizna metoda za določevanje vsebnosti ZU v farmacevtskem izdelku za dermalno uporabo navaja, da je rezultat poročanja povprečje določitev treh paralelnih vzorcev. Ujemanje posameznih treh rezultatov je predpisano z največjo dovoljeno RSD, ki je 2,7%. Vzrok za to je težaven postopek ekstrakcije, kar se je pokazalo pri validaciji analizne metode. Inšpektor je ocenil, da serije ne bi smeli sprostiti, če je katerikoli od treh posameznih rezultatov izven specifikacijske zahteve. Podjetje se je zagovarjalo, da je tak pristop povprečenja rezultatov strokovno utemeljen ter da se serija lahko sprosti, če rezultati preizkušanja ustrezajo kriterijem določenim v analizni metodi, ki jo je potrdil regulatorni organ.

Ključna vprašanja:

- Kaj je rezultat poročanja?
- Kaj je analitski rezultat?
- kateri rezultat se primerja s specifikacijo?
- Kakšne so regulatorne zahteve?

Nadaljnja vprašanja:

- Poročilo o validaciji metode?

- Navedba rezultata poročanja v registrirani dokumentaciji?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- pregled poročila o validaciji metode,
- obnova analizne metode oziroma SOP, če ni dovolj jasno definiran in utemeljen rezultat poročanja.

Dokumenti:

- dokument z jasno definicijo rezultata poročanja.

Ocena raziskave:

- podatki so ustrezni, ne gre za vprašanje rezultatov OOS.

Naš komentar:

- V primeru, da je registrirana metoda enaka metodi, ki jo navaja primer, je tak pristop dovoljen. Pomembno je, da vemo, kaj imamo odobreno s strani regulatornih organov (v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom).

PRIMER 7: OOT REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI KONČNEGA IZDELKA (42)

Pri redni analizi serije končnega izdelka so s HPLC tehniko pri testu vsebnost ZU določili nepričakovano visok rezultat, ki je sicer še znotraj specifikacijske meje (OOT). S ponovno določitvijo vsebnosti ZU iz prvotno uporabljene stabilne raztopine vzorca so potrdili OOT rezultat, s pripravo nove raztopine vzorca iz istega originalnega vzorca pa so določili rezultat v trendu. Ocenili so, da je bila verjetno narejena napaka pri tehtanju. Pri pregledu kromatogramov so ugotovili, da je višina vrha ZU pri obravnavani seriji višja kot pri ostalih serijah. Zaključili so, da to potrjuje sum na napako pri tehtanju in da je serija ustrezna.

Ključna vprašanja:

- Trend analiz, identifikacija rezultatov OOT?

- Je SOP za tehtanje ustrezen?
- Zapisi analiznih podatkov?
- Postopek dodatnih analiz?
- SOP o rezultatih OOT?

Nadaljnja vprašanja:

- Izpisi iz tehtnic?
- Zgodovina kalibracij opreme?
- Pregled poročila o izobraževanju analitika?
- Analizna metoda, število ponovitev?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- pregled zgodovine serije,
- homogenost vzorca,
- primerjava kromatogramov vzorca s kromatogrami pri razvoju metode,
- pregled kromatogramov nekaj zadnjih proizvedenih serij.

Dokumenti:

- kromatogrami,
- izpisi iz tehtnic, zapisi v laboratorijskem dnevniku,
- zapis o izobraževanju analitika,
- zapis o lastnostih, ustreznosti HPLC sistema,
- trend rezultatov predhodno proizvedenih serij.

Ocena raziskave:

- Razvidna je laboratorijska napaka, čeprav točen vzrok ni ugotovljen.

Naš komentar:

- Ključen je pogovor z analitikom, da ugotovimo vrsto napake pri tehtanju. Na osnovi ugotovitev pogovora predlagamo izvedbo simulacije napake. Če potrdimo napako, moramo zagotoviti, da analitik v bodoče ne bo več naredil podobne napake. V ta namen moramo izvesti ustrezne CAPA.

PRIMER 8: OOS REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI TABLET (42)

Pri redni analizi povprečnega vzorca serije tablet so pri testu vsebnost ZU določili rezultat OOS. Določena vsebnost na granulatu je ustrezala zahtevi. Dodatno so odvzeli dva vzorca serije tablet in pri obeh vzorcih določili ustrezen rezultat vsebnosti ZU. Prvotni vzorec so zavrgli pred ponovnim testiranjem. Ohranili so sicer pripravljene raztopine za meritve, vendar niso bile več stabilne za ponovno analizo. Serijo so ocenili kot ustrezno.

Ključna vprašanja:

- Podatki o uporabljeni analizni metodi?
- Stabilnost raztopin?
- Plan vzorčenja in velikost vzorca?
- Je bil postopek dodatnega testiranja ustrezen (vključena nadrejena oseba laboratorija in drug analitik)?
- Izobraževanje analitika?
- Odgovornost za sprostitvev serije?

Nadaljnja vprašanja:

- Razvoj analizne metode in validacijsko poročilo (podatki o stabilnosti razstopin vzorca in standarda)?
- Podatki IPK glede mase tablet?
- Dokazilo o usposobljenosti analitika?
- SOP o sprostitvi serije?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- pregled SOP in plana za vzorčenje tablet,
- pregled dokazila o izobraževanju analitika,
- karantena serije dokler niso znani rezultati raziskave,
- pregled trendov rezultatov predhodno proizvedenih serij predvsem glede mase in enakomernosti vsebnosti.

Dokumenti:

- proizvodna dokumentacija serije,
- analizna dokumentacija,
- SOP OOS.

Ocena raziskave:

- Neustrezna raziskava, potrebna bi bila ponovna analiza originalnega vzorca. Vzroka napake niso ugotovili.

Naš komentar:

- Ker je bil originalni vzorec zavržen, vzroka za neustrezen rezultat glede na opisano ne moremo ugotoviti. Nujno je ustrezno ravnanje laboratorijskega osebja.

PRIMER 9: OOT REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI TABLET (42)

Pri testiranju dolgoročne stabilnosti treh serij izdelka so določili preizkušanje po 6 mesecih, 12 mesecih, 2 letih in 3 letih. Po 12 mesecih so pri eni seriji določili OOT (nizek) rezultat vsebnosti ZU. Pri ostalih dveh serijah so bili rezultati do takrat izvedenih analiz (6 mesecev) ustrezni. Odločili so se, da nadaljujejo s testiranjem po postavljenem planu.

Ključna vprašanja:

- Kaj je osnova za odločitev na čakanje rezultata po 24 mesecih?
- Ustreznost vodenja kakovosti?
- Zakaj niso bila izvedena testiranja po 3 in 9 mesecih skladno z ICH?
- Kdo je pregledal analizne zapise?
- Zakaj ni bila narejena raziskava rezultata OOT?

Nadaljnja vprašanja:

- Ustreznost pogojev shranjevanja vzorca (temperatura, vlaga)?
- Kakšni so rezultati ostalih testov v tej časovni točki, npr. sorodne substance?
- Je bila poškodovana primarna ovojnina vzorca?

- Zapis o kalibraciji opreme?
- Natančen pregled analizne dokumentacije (zapisov o izvedbi analize, izpisov iz aparatur)?
- Pregled proizvodne dokumentacije?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- pregled razvoja analizne metode in validacijskega poročila,
- ponovna analiza pripravljenih raztopin, če so stabilne,
- takojšnja ponovitev analize z večimi paralelkami vzorca,
- analiza po 18 mesecih z večimi paralelkami vzorca.

Dokumenti:

- zapis pogojev shranjevanja vzorca,
- stabilnostna zgodovina izdelka,
- proizvodna dokumentacija in analizna dokumentacija serije,
- poročilo raziskave.

Ocena raziskave:

- ni skladnosti z ICH zahtevami glede testiranja stabilnosti,
- neustrezno vodenje kakovosti (potencialna možnost odpoklica).

Naš komentar:

- Raziskava OOT rezultata je v navedenem primeru nujna, saj kaže na potencialni OOS rezultat. Pri seriji je potrebno skrajšati predvideni interval testiranja.

PRIMER 10: OOS REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI KAPSUL (42)

Pri redni analizi povprečnega vzorca serije kapsul so pri testu vsebnost ZU določili rezultat nad ZSM. Analizna metoda je bila titracija. Testiranje je bilo izvedeno en teden pred potekom datuma veljavnosti standardne raztopine, s katero so titrirali vzorec. Standardno raztopino so pri analizi obravnavane serije v celoti porabili. Raztopino so nazadnje uporabili pred dvema mesecema. Rok uporabe standardne raztopine je bil sicer tri mesece. Izvedli so ponovno titracijo ohranjene stabilne raztopine vzorca z uporabo

nove sveže pripravljene raztopine standarda in določili ustrezen rezultat. Serijo so sprostili in sprejeli ukrep: preveriti stabilnost standardne raztopine.

Ključna vprašanja:

- Veljavnost standardne raztopine?
- SOP o shranjevanju in uporabi standardnih raztopin?
- Možnost kontaminacije ali izhlapevanja standardnih raztopin?

Nadaljnja vprašanja:

- Razvoj metode in validacijsko poročilo (podatki o stabilnosti standarda)?
- Podatki o ustreznosti avtomatskega titratorja, če je bil le ta uporabljen?
- Zapis o izobraževanju analitika?
- Trend rezultatov?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- izvesti raziskavo,
- izvesti stabilnostno preizkušanje, če je zahtevano,
- dodatno testiranje vzorca s sveže pripravljenim standardom (drug analitik v dveh paralelkah).

Dokumenti:

- vsa dokumentacija raziskave,
- stabilnostno poročilo o standardni raztopini.

Ocena raziskave:

- Razveljavljen OOS rezultat na osnovi dodatnega testiranja z novo raztopino standarda in drugega analitika. Serija je bila sproščena.

Naš komentar:

- Raziskava kaže kot najverjetnejši vzrok napake neustrezno kakovost standardne raztopine. Ker je bila le ta porabljena, ne moremo to nedvoumno potrditi, zato je potrebno raziskati tudi ostale možne dejavnike.

PRIMER 11: OOS REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJI EMULZIJE (42)

Pri redni analizi serije emulzije so pri testu vsebnost ZU določili rezultat nad ZSM. SOP za vzorčenje predpisuje, da se vzorci odvzamejo v proizvodnji v stekleničke in zaprejo s polietilensko zaporko z navojem. Zaradi pomanjkanja stekleničk so vzorec serije emulzije odvzeli v polietilensko vrečko s samodejnim tesnilom. Vzorec je pred analizo čez vikend stal v laboratoriju. Vodja QC je odločil, da je vzrok za OOS rezultat neustrezno vzorčenje. Odvzeli so vzorec v predpisan vsebnik ter izvedli analizo. Določili so ustrezen rezultat, vendar na zgornji specifikacijski meji. Serijo so ocenili kot ustrežno.

Ključna vprašanja:

- Skladnost vzorčenja glede na predpisan postopek?
- Se je dogodek predhodno že zgodil?
- Ustreznost zapisov vzorcev in postopek rokovanja?
- Zakaj so analizirali prvotni vzorec?

Nadaljnja vprašanja:

- SOP za vzorčenje emulzij?
- Homogenost izdelka?
- Stabilnostni podatki vzorca v vsebnikih?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- ponovno izobraževanje osebja proizvodnje o pravilnem postopku vzorčenja,
- ponovno izobraževanje osebja laboratorija o prejemu in shranjevanju vzorcev,
- pregled in po potrebi obnova s tem povezanih SOP.

Dokumenti:

- zapis odstopa v proizvodno dokumentacijo,
- vsi povezani SOP,
- poročilo o raziskavi.

Ocena raziskave:

- Napačno vzorčenje v proizvodnji in napaka pri sprejemu vzorca v laboratorij. Neustrezno vodenje kakovosti. Serija je verjetno ustrezna.

Naš komentar:

- Vzorčenje mora biti skladno s predpisanim postopkom, saj je ključno za določitev točnega rezultata preizkušanja.

PRIMER 12: OOS REZULTAT VSEBNOSTI ZU PRI SERIJAH KAPSUL (42)

Pri redni analizi povprečnih vzorcev treh serij različnih izdelkov kapsul so pri testu vsebnost ZU določili rezultate pod SSM. Vse serije so analizirali isti dan z metodo UV spektrofotometrije. Hkrati so testirali še 4 serije, pri katerih so določili ustrezne rezultate. Vse absorbance so bile izmerjene z istim spektrofotometrom. Po teh meritvah je bil izveden servis spektrofotometra, pri katerem so pri kalibraciji nastavitve valovne dolžine ugotovili odstop za 4 nm. Vodja QC je odločil, da se vseh sedem rezultatov razveljavi in ponovi analize. Originalne vzorce in raztopine so zavrgli. Ponovno so odvzeli vzorce in izvedli analize z rekalibriranim spektrofotometrom. Pri vseh serijah so določili ustrezne rezultate. Vse serije so ocenili kot ustrezne.

Ključna vprašanja:

- Ustreznost opreme in kalibracije?
- Intervali preventivnega vzdrževanja (servisov)?
- Zadržanje vzorcev in pripravljenih raztopin?
- Ustreznost laboratorijske raziskave?
- Preveritev ustreznosti sistema pred meritvami?

Nadaljnja vprašanja:

- Vpliv na ostale serije?
- Ustreznost kalibracije spektrofotometra?
- Kdaj je bila nazadnje izvedena kalibracija ali preventivno vzdrževanje?
- Se je dogodek že kdaj zgodil?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- pregled SOP za kalibracijo spektrofotometra.
- vzrok za neustrezno vodeno raziskavo,
- pregled trenda rezultatov analiz,
- pregled oz. obnova SOP o zadržanju vzorcev in raztopin.

Dokumenti:

- spektri,
- razvoj metode in validacijsko poročilo,
- dnevnik spektrofotometra,
- zgodovina servisov.

Ocena raziskave:

- napaka instrumenta, OOS rezultati ovrženi,
- neustrezno vodenje kakovosti.

Naš komentar:

- Ker so bile originalne raztopine in original vzorci zavrženi, ne moremo nedvoumno dokazati napako spektrofotometra. Nujno je ustrezno ravnanje laboratorijskega osebja.

PRIMER 13: OOS REZULTAT IPK PRI SERIJI TABLET (42)

Pri IPK serije tablet pred oblaganjem so določili OOS rezultate. Ugotovili so, da je vzorec odvezel procesni operater, ki za vzorčenje ni bil usposobljen, niti ni bil odobren s strani QA. Vodja QC je odločil, da se rezultati razveljavijo ter da vzorčenje izvede usposobljena in za to odgovorna oseba. Na ponovno odvzetem vzorcu so določili ustrezne rezultate. Vzorčenje je sicer enostavno. Niso ugotovili, da bi procesni operater storil kaj nenavadnega. Odločili so, da je serija ustrezna.

Ključna vprašanja:

- Zakaj je operater odvezel vzorec?
- Kontrola distribucije in shranjevanja vzorca?
- Zakaj je bil vzorec sprejet v laboratorij in analiziran?

- SOP o vzorčenju?

Nadaljnja vprašanja:

- Pregled zapisov analize?
- Kaj je osnova za odločitev vodje QC, da se razveljavi prvotne rezultate?
- Trend rezultatov IPK in analiz končnega izdelka?
- Podatki o sposobnosti procesa?

Nadaljnje raziskave ali aktivnosti:

- izobraževanje procesnih operaterjev glede vzorčenja,
- pregled proizvodne dokumentacije serije,
- poročilo o odstopu za nepooblaščen vzorčenje.

Dokumenti:

- SOP o vzorčenju, SOP o OOS, SOP o sprejemu vzorcev,
- dokumenti laboratorijske raziskave.

Ocena raziskave:

- ukrepanje QC je napačno, neskladno s predpisi,
- neustrezen sistem vodenja kakovosti.

Naš komentar:

- Potreben je pogovor z operaterjem, ki je vzorec odvzel o natančnem postopku odvzema vzorca, ki ga je izvedel. Glede na to, da operater niti ni usposobljen za vzorčenje (torej ne pozna predpisanega postopka), predvidevamo, da bi s pogovorom ugotovili odstopanja od predpisanega postopka.
- Ni nujno, da je vzrok za neustrezen rezultat vzorec. So bili raziskani še ostali dejavniki, ki bi lahko povzročili neustrezen rezultat (proizvodni proces, napaka pri izvedbi analize)?

5. ZAKLJUČEK

DPP sicer navaja zahteve, ki jih je potrebno izpolniti pri ugotovljenih odstopih, ni pa definirano, kako to narediti. Smernici o raziskavi rezultatov OOS FDA in MHRA, ki veljata tudi za raziskavo OOT, vsebujeta natančnejša navodila glede zahtev raziskave OOS/OOT rezultatov. Še vedno pa ostaja težava, kako zadostiti vsem zahtevam. Zato je priporočljivo spremljati dostopno literaturo in vire s tega področja, saj navajajo koristne informacije za boljše razumevanje področja, pa tudi praktične rešitve. Prav tako je priporočljivo spremljati objavljene ugotovljene neskladnosti inšpekcij DPP, da vemo, kaj se pričakuje v praksi.

Edina veljavna smernica o raziskavi rezultatov OOS je FDA, saj je smernica MHRA še v nastajanju.

V literaturi je veliko informacij s področja obvladovanja OOS rezultatov, medtem ko je področje rezultatov OOT slabo raziskano. Smernici za rezultate OOS navajata, da veljata tudi za rezultate OOT, vendar gre pri rezultatih OOT pogosto za specifičnosti, pri katerih trenutni smernici ne zadostujeta. Za identifikacijo rezultatov OOT na področju preizkušanja stabilnosti so metode poznane, medtem ko za področje sprostivnih analiz ni podanih še nobenih usmeritev, zato bo potrebno to področje še razviti.

OOT rezultat sprostivne analize je vsekakor potrebno raziskati, saj npr. »lažni« rezultat OOT testa vsebnost ZU pri seriji le-te, ki se vgradi v serijo končnega izdelka (s tem, da se pri tehtanju ZU upošteva napačen rezultat vsebnosti ZU) lahko povzroči vsebnost ZU v končnem izdelku izven zahtevanih meja in s tem zavrne serije končnega izdelka.

Raziskavo rezultatov OOS/OOT razdelimo na dve stopnji. Prvo stopnjo imenujemo laboratorijska raziskava. Cilj prve stopnje raziskave je ugotoviti, če je vzrok za nepričakovani rezultat laboratorijska napaka. Razširjena raziskava je druga stopnja raziskave, ta stopnja se osredotoči na ugotavljanje dejanske kakovosti serije. Pomembno je, da analitiki pri izvajanju analiz v kontroli kakovosti dosledno upoštevajo pravila DPP in drugih odobrenih predpisanih dokumentov (SOP, analiznih metod) – tako s stališča izvajanja postopka analize kot ohranjanjem vseh raztopin in materialov, ki so jih uporabili pri analizi, da lahko v primeru odstopa izvedemo preveritev oz. rekonstrukcijo analize. Iz predstavljenih primerov raziskav rezultatov OOS/OOT iz literature je

razviden pomen zahtev za raziskavo: temeljita, strokovna, pravočasna, nepristranska in dobro dokumentirana, saj težko ovrednotimo pomanjkljivo predstavljeno raziskavo.

LITERATURA

1. Heuermann M: Out of Specification Results Expectations of Competent Authorities, ECA, gradivo delavnice, Berlin, 2008.
2. <http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=8585> (dostopno avgust 2010)
3. PhRMA CMC Statistics and Stability Expert Teams: Identification of Out-of-Trend Stability Results. *Pharmaceutical Technology* 2003; 27: 38 – 52.
4. <http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=470169> (dostopno avgust 2010)
5. <http://www.pharmaquality.com/ME2/Audiences/dirmod.asp?sid=325598564E8C4B3EB736C7159241312D&nm=Browse+Articles&type=Publishing&mod=Publications%3A%3AArticle&mid=D3E3C719D8D44216836DCA4F4144BEC4&tier=4&id=5640184742864AE9B95AA7887DBB9601&AudID=5648A5C28C97462DBBDB309539B820EF> (dostopno maj 2011)
6. http://www.aapspharmaceutica.com/inside/discussion_groups/socal/imagespdfs/MedinaApr2009.pdf (dostopno september 2010)
7. <http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=5932> (dostopno avgust 2010)
8. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Stability+testing/Identification-of-Out-of-Trend-Stability-Results-P/ArticleStandard/Article/detail/190315> (dostopno avgust 2010)
9. Gradišek J: Statistično nadzorovanje procesov, gradivo delavnice, Ljubljana, 2004
10. Lah S: Kakovost in zanesljivost proizvodnje, Ljubljana, 2009
11. http://en.wikipedia.org/wiki/Gaussian_distribution (dostopno februar 2011)
12. <http://users.snip.net/~gbooker/au/ba367/ch04.ppt> (dostopno februar 2011)
13. <http://www.iqualityprocess.com/docs/David-Cowburn/Measurement-Control/6.3-Process-Stability-SPC.pdf> (dostopno februar 2011)
14. Steal R: Statistical Process Control a key tool for process understanding in the process validation life cycle, ECA, gradivo delavnice, Praga, 2010
15. http://miha.ef.uni-lj.si/_dokumenti3plus2/195060/MPSP_prosojnice_12.ppt (dostopno februar 2011)
16. [http://www.amstat.org/meetings/fdaworkshop/presentations/2006/\(1\)Statistics%20in%20QbD%20Stats%20WS%2009-06.ppt](http://www.amstat.org/meetings/fdaworkshop/presentations/2006/(1)Statistics%20in%20QbD%20Stats%20WS%2009-06.ppt) (dostopno februar 2011)
17. <http://www.authorstream.com/Presentation/blackiceberg-130113-six-sigma-download-3-entertainment-ppt-powerpoint/> (dostopno februar 2011)

18. http://www.impletum.zavod-irc.si/docs/Skriti_dokumenti/Kakovost_in_zanesljivost_proizvodnje-Bozic.pdf (dostopno februar 2011)
19. Wendl K: Introduction to Six Sigma Terms, ECA, gradivo delavnice, Praga, 2010
20. <http://material.eng.usm.my/stafhome/sabar/EBB341/Chapter%201%20-%20SPC.ppt> (dostopno februar 2011)
21. <http://www.epf.uni-mb.si/ediplome/pdfs/ocvirk-irena-mag.pdf> (dostopno februar 2011)
22. EUDRALEX Volume 4 – Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice
23. Slovensko farmacevtsko društvo: Dobra proizvodna praksa, Ljubljana, 1995
24. http://uploadi.www.ris.org/editor/1223361322Diploma_Uporaba%20modernih%20oblik-1.pdf (dostopno marec 2011)
25. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf (dostopno september 2010)
26. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-con/documents/websiteresources/con088215.pdf> (dostopno februar 2011)
27. Quality management systems – Requirements (ISO 9001:2008), november 2008, 26-28.
28. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodManufacturingPractice/FAQ/OOSFAQs/index.htm> (dostopno februar 2011)
29. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1> (dostopno april 2011)
30. CDER, FDA, DHHS. Guidance for industry investigating out of specification (OOS) test results for pharmaceutical production. Bethesda Md.; 2006
31. <http://www.opulus.com/faqs/oos.asp> (dostopno april 2011)
32. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/default.htm> (dostopno april 2011)
33. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129098.pdf> (dostopno oktober 2010)
34. http://webbbs.gabia.co.kr/cgi/download.cgi?tbl_name=bioqc_org&bbs_name=education&seq_no=73 (dostopno maj 2011)

35. <http://www.hurleyconsulting.com/whitepages/How%20to%20Investigate%20Out%20of%20Spec%20Results%20RA%20FOCUS%202005%20PUB.pdf> (dostopno maj 2011)
36. <http://www.slideshare.net/anezlin/pda-qc-oos-2010-sasha> (dostopno november 2010)
37. <http://www.pharmaquality.com/ME2/Audiences/dirmod.asp?sid=325598564E8C4B3EB736C7159241312D&nm=Browse+Articles&type=Publishing&mod=Publications%3A%3AArticle&mid=D3> (dostopno maj 2011)
38. C. Burgess: Process Mapping, ECA, gradivo delavnice, Berlin, 2008
39. Vetter: Documentation of OOS Results and Trend Analysis, ECA, gradivo delavnice, Berlin, 2008
40. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodManufacturingPractice/FAQ/Commondeficiencies/index.htm> (dostopno marec 2011)
41. Burgess C: OOS Workshop II, ECA, gradivo delavnice, Berlin, 2008
42. Renger B., Burgess C: OOS Workshop I, Atypical or Aberrant Results, ECA, gradivo delavnice, Berlin, 2008