



NEDOSTATKY NA ODDĚLENÍ QC, CHYBY KVALIFIKOVANÝCH OSOB

Jan Velík

Seminář SVP, Praha – SÚKL

12. 12. 2022

Co nás čeká?

Nedostatky nalezené při kontrolách v laboratořích:

- Prostory a zařízení
- Záznamy, vyhodnocení dat
- Revizní stopa, integrita dat
- Počítačové systémy
- Standardy
- Testování stabilit
- Vyšetřování OOS
- Ostatní nálezy

Chyby kvalifikovaných osob:

- Požadavky na QP jiné, než zákonné
- Role QP při propouštění
- Nedostatky nalezené při kontrolách

Prostory a zařízení

VYR-32, kap. 1.9, bod (i) říká, že:

„Jsou k dispozici přiměřené budovy a zařízení, vyškolení pracovníci a schválené postupy pro odběr vzorků, kontrolu a zkoušení výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů a konečných produktů a tam, kde je to potřebné z hlediska SVP, i pro sledování kvality pracovního prostředí.“

Ale přesto byly v této oblasti zjištěny nedostatky, a to i u společností s vysokým kreditem! Špatný technický stav laboratoří je vizitkou managementu.

Prostory a zařízení

V laboratořích pro měření obsahu kovů (ICP) a přilehlé chodbě byla v době kontroly shledána velmi nízká úroveň sanitace prostor a špatný technický stav vybavení laboratoří. Místa a blízké okolí, kde se pracuje s otevřeným vzorkem, byly v době kontroly kontaminovány značným množstvím prachu nebo neznámého bílého prášku, některá zařízení byla velmi silně zkorodovaná. Tyto skutečnosti mohou vést ke křížové kontaminaci vzorku. VYR-32, bod 3.1.

Rez, prach a zbytky rozsypaných vzorků v laboratoři, kde je používána tak citlivá metoda, jako je ICP!

Prostory a zařízení

V laboratoři sterilizace (QC – mikrobiologie) byly v době kontroly poblíž autoklávu nalezeny stopy zatečení na stropních kazetách a znečištěná odtahová mřížka. VYR-32, bod 3.2

Mikrobiologická laboratoř kapacitně nevyhovuje, v laboratoři, kde je umístěn laminární box jsou skladovány a tištěny dokumenty. Živné půdy jsou skladovány v šatně. VYR-32, bod 1.9 (i)

Fakt, že v těchto laboratořích nedochází ke zvýšenému počtu OOS výsledků spojených s mikrobiální kontaminací, lze považovat za zázrak.

Prostory a zařízení

Kontrolovaná osoba neimplementovala nový lékopisný článek Ph. Eur. 10.7 - 2.1.7. „Balances for Analytical Purposes”. VYR-32, bod 6.18

Požadavek zadavatele na hmotnostní stejnoměrnost tablet je $240 \text{ mg} \pm 3\%$ s dodatkovou informací rozsahu 230.40 – 249.60 mg. Tento údaj vyžaduje váhy s přesností 0.001 mg (tj. s váživostí na 6 desetinných míst), těmi však vzorek vážen nebyl. VYR-32, bod 3.40.

Zvažte si stav kvalifikace Vašich vah!

Prostory a zařízení

V místnosti č. 123 (část laboratorních prostor v QC) se v době kontroly nacházely poškozené exsikátory. VYR-32, bod 3.34

Ale také nacházíme:

- Pipety s olámanými stonky (na obou stranách)
- Zkorodované sklo z myčky (včetně odměrných baněk!)
- Poškozené vyvíjecí komory pro TLC analýzu
- Erlenmayerovy baňky tam, kde jsou požadovány titrační a naopak
- Kuchyňské natahovací minutky, houbičky, špinavé hadry, staré štětce u vah...

Používání těchto napolo rozbitých a nebo nevhodných předmětů je špatnou vizitkou laboratorních pracovníků.

Vyhodnocení dat, záznamy

Není dostatečně popsáno používání automatické a manuální integrace dat v rámci chromatografických analýz. VYR-32, bod 6.10.

Jedná se o poměrně častý nedostatek

**Manuální integrace musí být vždy zdůvodněna, původní chromatogram musí být součástí dokumentace k analýze. Musí být jasné kdo ji schvaluje. Chyby v této oblasti mohou vést k
GMP non-compliance!**

Vyhodnocení dat, záznamy

V případě TLC analýzy byla jako primární záznam uložena špatně čitelná fotografie TLC desky. VYR-32, bod 6.10

...nebo také vůbec žádná. Pokud není k dispozici vyhodnocovací SW, je požadován čitelný záznam ve formě protokolu o TLC.

Zálohování fotografií TLC podléhá z hlediska integrity dat stejným požadavkům, jako v případě ostatních záznamů!

Vyhodnocení dat, záznamy

Při kontrole analytické dokumentace vstupní suroviny byly zjištěny tyto nedostatky:

- Nejsou vedeny záznamy o přípravě vzorků pro TLC analýzy
- Nejsou vedeny záznamy o navážkách vzorků pro limitní testy (zbytkové sírany, zbytkové chloridy)

VYR-32, body 6.10, 6.16, 1.4, odst. (xiv).

Záznamy o podobných činnostech jsou součástí výrobní dokumentace, proč tedy v laboratoři QC ne?

Vyhodnocení dat, záznamy

Při kontrole analytické dokumentace vstupní suroviny byly zjištěny tyto nedostatky:

- Při kontrole identifikace suroviny IR spektroskopií bylo zjištěno, že, přestože vzorek vyhověl limitu pro kvantitativní porovnání standardním spektrem, spektra byla vizuálně rozdílná. Intenzita některých signálů byla různá, v záznamu vzorku se nacházely vibrační pásy o vlnočtech, které se nevyskytovaly ve standardu. Tato odchylka nebyla nijak vyšetřována.

VYR-32, body 6.10, 6.16, 1.4, odst. (xiv).

Vyhodnocení podobnosti FTIR spekter pouze na základě počítačového algoritmu je riskantní.

Revizní stopa (audit trail)

Při chromatografických stanoveních nejsou prováděny kontroly revizní stopy. VYR-32, kap. 4 – Zásady, doplněk 11, body 9 a 12.4.

Nebo v trochu lepším případě:

V předpisu XX-YY-ZZ není uveden postup pro kontrolu audit trailu, pouze to, že má být kontrolován. V předpisu AA-BB-CC není postup pro jeho kontrolu také uveden, pouze že zkontrolován být může. VYR-32, bod 4.4 a doplněk 11. bod 12.4.

Revizní stopa (audit trail)

Obecně má být vypracován dokument (dokumenty),
které popisují:

- Jak je audit trail kontrolován (nejlépe s obrázky obrazovek)
- Co má být kontrolováno (co je z hlediska integrity dat kritické)
- Jak je výsledek kontroly prezentován
- Kdo tuto činnost provádí
- Kdo tuto činnost schvaluje

**Chyby v této oblasti mohou vést k
GMP non-compliance!**

Revizní stopa (audit trail)

A malá perlička....

V rámci kontroly primárních analytických dat stanovení vody K-F LP bylo zjištěno, že záznam o analýze obsahuje kontrolu audit trailu, byť touto funkcí není měřicí systém vybaven. VYR-32 bod 4.1.

...poukazující na formálnost činností spojených s kontrolou
revizní stopy

Počítačové systémy

Není vytvořen seznam v SVP používaných počítačových systémů, který byl definoval jejich stav (validace, kvalifikace), kritičnost systému, a odpovědnost za jejich provozování a správu. Aktualizace systémů není řešena změnovým řízením. Není popsán postup pro kontrolu revizních stop. V rámci kvalifikace nejsou prováděny všechny testy funkčnosti systému. SW systém Clarity plynového chromatografu již svými vlastnostmi nesplňuje požadavky na analýzy léčivých látek v systému SVP. VYR-32, doplněk 11, body 4.3, 10, 12.4 a 13

Doplněk 11 VYR-32 je platný i pro kontrolní laboratoře.

SW rozumí i ovládací panel na zařízení (disoluce, mineralizace)

Standardy a referenční látky

Při výpočtu potence standardu není uvažován obsah vody, těkavých látek a zbytku po žíhání (případně dalších cizorodých nečistot). VYR-32, bod 6.19 a 6.20

Výpočet potence standardu je požadována pro referenční látky používané při stanovení obsahu. Pokud není proveden výpočet potence (nebo není úplný), je dlouhodobě generován výsledek vyššího obsahu, nežli je skutečný, a ten může být mimo specifikaci!

GMP non-compliance!

Standardy a referenční látky

Lednice na uložení referenčních materiálů a lednice pro uložení CRL standardů již svými vlastnostmi nesplňuje požadavky na skladování referenčních materiálů a standardů. VYR-32, bod 6.5, 6.6.

Výrobce standardů (jak lékopisných, tak ostatních) definuje skladovací podmínky. Rozklad standardu vede ke snížení jeho potence – viz předchozí snímek.

Standardy a referenční látky

Při kontrole kvalifikace referenčních látek bylo zjištěno, že naměřená NMR spektra nejsou interpretována, ale vizuálně porovnávána s dříve naměřenými údaji. Vzhledem k tomu, že nejsou jasně předepsány podmínky měření NMR spekter referenčních látek (rozpouštědlo, frekvence atd.), není vizuální posouzení dostatečné. VYR-32, bod 6.5

Kvalifikace primárního standardu – vždy min. dvě nezávislé fyzikálně – chemické metody, ideálně ^1H a ^{13}C NMR a MS s vyhodnocením signálů.

Vizuální porovnání NMR spekter 300 MHz a 1200 MHz nebo MS analýza při různých typech ionizace není obvykle korektní.

Stability

Předpis EE-FF-GG „Stabilitní studie“ se odkazuje na platné ICH směrnice, implementace těchto doporučení (řízení vlhkosti při stabilitních studiích, provádění stresových testů a fotostabilit) však není realizována. Není definován výpočet hmotnosti vzorku pro založení stabilitní studie. VYR-32, bod 6.30 odst. (vii) a (viii)

Pokyny ICH Q1 A-F definují požadavky na kontrolu stabilit, a to nejen on-going, dlouhodobých a akcelerovaných, ale i stresových.

Stability

Obsah neznámé nečistoty LP se v rámci stabilitní studie po 4 měsících zvýšil z hodnoty ND na limit specifikace. Tato skutečnost nebyla diskutována a nebyla přijata žádná opatření pro zajištění stability látky po celou dobu použitelnosti. VYR.32, body 6.27 a 6.35

Záznamy z ročních sledování stabilit indikují navlhavost LP, ve většině případů je indikován nárůst až nad 80% specifikační hodnoty. Pro jednu šarži s OOT výsledkem byla založena stabilitní studie, ta byla již po 1 roku na hraně specifikace. Jiné testy, které by indikovaly stabilitu látky nebyly provedeny. VYR-32, body 6.27 a 6.35

V obou případech byla indikována nestabilita LP, ale žádná opatření nebyla učiněna!

Stability

VYR-32, bod 6.27:

„Účelem průběžného programu stability je sledovat přípravek po celou dobu použitelnosti a stanovit, zda přípravek i nadále splňuje, nebo lze předpokládat, že splní, specifikace za deklarovaných podmínek pro uchovávání.“

Pokud data indikují nestabilitu LP, je nutné zvážit zkrácení doby použitelnosti.

Včetně ATD:

Není kontrolována funkčnost ATD etikety a čitelnost 3D kódu na konci životnosti LP. VYR-32, bod 6.30 (vii)

Výsledky mimo specifikaci (OOS), mimo trend (OOT)

V JJ-KK-LL „Neshody ve výsledcích analýz“ není předepsán postup pro opakování nevyhovující analýzy na shodném vzorku, počet opakování analýz, v případě opakování analýzy její provedení na jiném přístroji a jiným pracovníkem. Není předepsáno uchování analyzovaných roztoků vzorků před uzavřením analýzy. VYR-32, bod 1.4 (xiv) a 1.8 (vii)

**Postupy pro tyto činnosti je nutné definovat např. v
„Laboratorním manuálu“,
i když je dobře vyškolený personál dělá automaticky.**

Výsledky mimo specifikaci (OOS), mimo trend (OOT)

Vyšetřování OOS výsledku č. 12345 prokázalo jako příčinu chybu pracovníka H.H. Jeho proškolení jako CAPA nebylo provedeno, neboť s ním byl rozvázán pracovní poměr. Kontrola analytických stanovení, které v pracovník H.H. v době své pracovní činnosti prováděl, nebyla provedena. VYR-32, bod 1.4 (xiv)

Pracovník H.H. mohl zkazit mnoho jiných analýz, které vyšly v rámci specifikace, ale mohly být falešně pozitivní!

Ostatní

Není prováděna verifikace lékopisných metod. VYR-32, bod 6.15

Poměrně častý nedostatek, často je verifikace prováděna jako transfer – to je zbytečně komplikované.

Část retenčních vzorků (LP z let 2017 a 2018) nebyla dohledána. VYR-32, doplněk 19, body 2.2., 2.4. a 3.1

Pokud by se pro uvedené LP objevilo podezření vady na kvalitě, chystejte si teplé prádlo.

Analýza vstupní suroviny proběhla dle specifikace – ABCD 1 (specifikace smluvního partnera pro kontrolu jakosti). Jako platná ale byla předložena specifikace ABCD-2. Analýza proběhla dle neplatné specifikace. VYR-32, bod 6.3

...a to si musí zkontrolovat kvalifikovaná osoba.

Požadavky na QP jiné, než zákonné

- Odbornost – důkladné znalosti všech činností spojených s výrobou a kontrolou jakosti
- Zkušenosti – praktické dovednosti, rizika spojená s odchylkami v TP, výsledky mimo limit specifikace, monitoring atd.
- Přirozená autorita podpořená vedením společnosti
- Schopnost přijmout odpovědnost při posuzování limitních případů (QP – Doplněk 16)
- Odolnost vůči stresu (legislativní x firemní zájmy)
- Komunikační schopnosti při jednání s jednotlivými útvary

VYR-32, Doplněk 16

Konečnou odpovědnost za funkci léčivého přípravku po celou dobu jeho použitelnosti, jeho bezpečnost, jakost a účinnost nese držitel rozhodnutí o registraci (MAH).

Nicméně kvalifikovaná osoba odpovídá za zajištění toho, že:

- šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu s registrací
- šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu se zásadami a pokyny SVP
- byly zohledněny veškeré další relevantní právní požadavky
- je zajištěna dohledatelnost záznamů při šetření závad v jakosti a stahování

Proces propouštění šarží sestává z:

- kontrola výroby a zkoušení šarže,
- certifikace konečného přípravku provedená QP,
- přesun k prodejním zásobám a/nebo vývoz šarže konečného přípravku.

Doplněk 16

Vzdělávání QP

Jakákoliv kvalifikovaná osoba, která se podílí na certifikaci nebo konfirmaci šarže, musí disponovat důkladnými znalostmi kroků, za něž nese odpovědnost.

Kvalifikovaná osoba má být schopna prokázat svoje průběžné vzdělávání v oblasti typu přípravku, výrobních postupů, technického pokroku a změn v SVP.

Je vhodné, když QP ví, který úkon provádí, zda konfirmaci či certifikaci!

Nálezy z inspekcí, týkající se QP

QP nemá s výrobcem uzavřen pracovně-právní vztah (pracovní smlouva, DPP, DPČ).

V takovém případě je QP, pracující jako OSVČ, samostatným právním subjektem, jako takový by měl mít vlastní povolení k výrobě v rozsahu „Certifikace šarží“ a být zapsán v registrační dokumentaci jako místo výroby. Pokud tomu tak není, a výrobce nemá jinou QP, oba subjekty porušují zákon. Výrobce nezajistil trvalou službu minimálně jedné QP a QP vykonává činnost bez povolení.

Nálezy z inspekcí, týkající se QP

Nelze doložit, že kvalifikovaná osoba je informována o odchylkách.

VYR-32, doplněk 16, bod 1.7.16

V tomto případě se jednalo o odchylky, které mohly mít vliv na jakost produktu. Jednak bylo zřejmé, že QP o nich není informována, dále bylo zjištěno, že nejsou provázané se záznamem o výrobě šarže a v době certifikace nebyly uzavřeny a řádně vyšetřeny.

Nálezy z inspekcí, týkající se QP

V registru šarží nelze dohledat záznam o certifikaci šarže LP XY č.š. SD220008-B, která vznikla rozdělením šarže SD220008 na dvě subšarže po výskytu odchylky. Tyto dvě subšarže byly samostatně vzorkovány, analyzovány a certifikovány.

VYR-32, bod 1.18 viii a doplněk 16, bod 1.6 (iii)

Jako v předchozím případě nebyla zřejmě QP informována o odchylce ve výrobě.

Nálezy z inspekcí, týkající se QP

Ze záznamu o výrobě šarže LP XY, šarže 123456789, výroba 01.08.2021 a certifikátu z 06.08.2021 (3333 balení) je zřejmé, že šarže byla certifikována před uzavřením odchylky, záznamy nejsou konzistentní, nelze provést rekonstrukci prováděných činností (spotřebované vs vysterilizované zátky, pertle). VYR-32, bod 4.20, 4.21 a doplněk 16, kapitola 3

Požadavky firmy byly v tomto případě zjevně jiné nežli ty zákonné, QP neodolala tlaku.

DISKUSE ?

MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



Děkujeme za pozornost.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz