

ZÁSADY KONTROLY JAKOSTI (QUALITY CONTROL – QC)

Ing. Silvie Placherová, MBA
Zástupce vedoucího QA/QC
BIOSTER a.s.

1

Osnova

- **Cíl přednášky:**
 - Pochopit roli QC v rámci systému jakosti
 - Ujasnit zásady vzorkování, analýz, validace výsledků
 - Vysvětlit, jak se zachází s výsledky mimo specifikaci (OOS, OOT)
 - Zdůraznit význam mikrobiologické kontroly
 - QC odpovídá na otázku: „**Je tento konkrétní produkt v pořádku?**“
 - Tři pilíře: **personál – prostory – metody**

2

Vzorkování

- **Cíl:**
 - získat reprezentativní vzorek materiálu nebo produktu
- **Typy vzorků:**
 - vstupní suroviny, meziprodukty, hotové výrobky, stabilní vzorky
- **Zásady:**
 - Vzorkování podle schválených SOP
 - Použití validovaného vzorkovacího vybavení
 - Čistota, identifikace, sledovatelnost
- **Vzorkovací plán a frekvence**
- **Záznam o vzorkování** = dokument, ne jen formalita

3

Laboratorní analýzy

- Musí být prováděny schválenými metodami
- Validace / verifikace analytických metod
- Dokumentace analýz: laboratorní deníky, LIMS, chromatogramy
- Princip ALCOA+ (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate + Complete, Consistent, Enduring, Available)
- Použité přístroje musí být kalibrovány a kvalifikovány (IQ/OQ/PQ)
- Laboratorní analýzy = srdce QC
- Dokumentovat vše v reálném čase



4



Specifikace

- **Specifikace** jsou *dokumentované požadavky*, které stanovují:
 - jaké parametry se mají testovat,
 - jakými metodami,
 - jaké výsledky jsou **přijatelné**.
- V podstatě definují *hranici mezi přijatelným a nepřijatelným produktem*
- **Typy specifikací**
 - **Specifikace surovin**
 - **Specifikace meziproduktů** – používá se pro kontrolu v průběhu výroby (např. jednotnost, pH, viskozita, vlhkost)
 - **Specifikace finálního produktu** – definuje parametry jako:
 - identitu,
 - obsah účinné látky,
 - sterilitu, mikrobiální test.
- **Specifikace obalových materiálů** – např. kompatibilita, čistota, těsnost, identifikace.

5



Specifikace

- **Obsah specifikace (minimální náležitosti)**
 - Název materiálu / produktu
 - Kód nebo číslo šarže
 - Použitou analytickou metodu
 - Přijatelná rozmezí hodnot
 - Jednotky měření
 - Frekvenci testování
 - Datum a podpis schvalovatele
- **Specifikace nejsou neměnné**
- **Vazba na výsledky analýz**
 - Každý laboratorní výsledek je hodnocen podle specifikace
 - Pokud výsledek **neodpovídá specifikaci**, je nutné zahájit **OOS vyšetřování** (Out of Specification).
- Pokud výsledek je sice v limitu, ale **mimo trend**, může se jednat o **OOT (Out of Trend)** situaci

6



Ověřování a hodnocení výsledků

- **Význam ověřování výsledků**
- QC laboratorní výsledky **nejsou automaticky považovány za pravdivé**, dokud neprojdou kontrolou správnosti.
 - zajistit **spolehlivost a přesnost dat**,
 - předejít **chybám lidským i systémovým**,
 - a potvrdit, že výsledek **opravdu odráží kvalitu produktu**.
- Každý výsledek, který se dostane do propouštěcího protokolu nebo slouží k uvolnění šarže, musí být **ověřen kompetentní osobou**
- **Kontrola správnosti výpočtů a přenosu dat**
 - **ověřen druhou osobou (peer review)**
 - **spojen s původními daty** (např. vážení, absorbance, chromatogram)
- **Peer review / second person check** – základní princip

7



Ověřování a hodnocení výsledků

- **Ověření integrity dat (Data Integrity)**
- Data integrity = **záruka, že data jsou spolehlivá, kompletní a pravdivá po celou dobu jejich životního cyklu**.
- Principy:
 - všechna data musí být **sledovatelná**
 - **žádná mazání, přepisování nebo zpětné úpravy bez záznamu**
 - elektronické systémy musí mít **audit trail**
 - papírové záznamy musí být **originální nebo správně ověřené kopie**

8

Zacházení s výsledky mimo specifikaci (OOS)

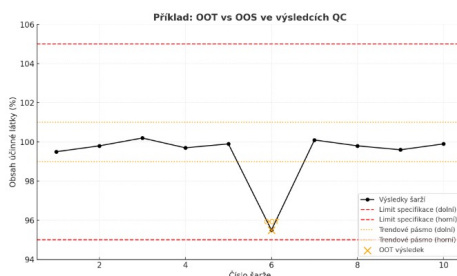
- OOS = výsledky mimo předepsaný limit specifikace
- Postup dle SOP OOS investigation:
- Fáze I – laboratorní šetření (chyba analytika, přístroj, výpočet?)
- Fáze II – rozšířené šetření (výroba, materiály, stabilita...)
- Záznam o šetření musí být kompletní, včetně rozhodnutí (CAPA, odchylka, vliv na šarži)

ZACHÁZENÍ
S VÝSLEDKY
MIMO SPECIFIKACI
(OOS)

9

Výsledky mimo trend (OOT)

- OOT = výsledek v rámci specifikace, ale mimo běžný trend
 - Klíčové pro stabilitní studie a procesní monitoring
 - **Cíl:** zachytit včas začínající odchylky
 - OOT = nástroj proaktivního řízení kvality
 - **Příklad pro lepší pochopení**
 - Specifikace obsahu účinné látky: **95–105 %**.
 - Běžné šarže: kolem **99–100 %**.
 - Nová šarže: **95,5 %** → **stále v limitu**, ale výrazně *mimo běžný trend*.
- ➡ To je **OOT** – výsledek „správný“, ale podezřelý.
Odpověď QC by měla být: „Co se změnilo?“, ne „Je to v pořádku, protože je to v limitu.“



10

Mikrobiologická kontrola

1. Proč je mikrobiologická kontrola klíčová

- Mikrobiologická kontrola **zajišťuje, že produkt je bezpečný z hlediska mikrobiální kontaminace.**
- Cílem je **zabránit vnesení, přežití a množení mikroorganismů** ve všech fázích výroby.
- Mikrobiologické parametry přímo ovlivňují **bezpečnost pacienta i stabilitu produktu.**
- Výsledky mikrobiologických testů jsou často **nejcitlivějším indikátorem problémů v systému**

2. Kontrola prostředí

- **Čisté prostory:**
 - Monitoruje se vzduch, povrchy (otisky, výtěry), personál (rukavice, oděvy).
 - Frekvence závisí na třídě čistoty
 - Vyhodnocuje se počet CFU, druhy mikroorganismů, trendy.
- **Vzduchotechnika:** kontrola filtrů HEPA,
- **Voda**
- **Povrchy zařízení a nádob:** validace čištění, otiskové testy, testy po sanitaci

11

Mikrobiologická kontrola

3. Kontrola surovin, meziproduktů a hotových produktů

- **Suroviny:**
 - Kontrola mikrobiální kontaminace
- **Meziprodukty:**
 - Kontrola při delším skladování nebo manipulaci
- **Hotové výrobky:**
 - U sterilních produktů: **zkouška sterility**
 - U nesterilních: **stanovení mikrobiální čistoty, bioburden, specifické mikroorganismy**



4. Princip aseptické práce

Aseptická práce znamená **minimalizaci rizika kontaminace během manipulace.**

- Zahrnuje:
 - Školený personál – **největší rizikový faktor**
 - Správné oblékání, vstupní procedury, chování v čistých prostorách
 - Používání **sterilních materiálů a dezinfekčních prostředků**, validovaných procesů čištění a sterilizace
- Monitoring musí být **předvídavý** – má zachytit problémy dřív, než ovlivní produkt.
 - Trendy v mikrobiologických výsledcích, opakující se izoláty, kontaminace v určitých oblastech
 - Výsledky se hodnotí podle **limitů akcí (alert/action limits)**

12

5. Hodnocení a limity

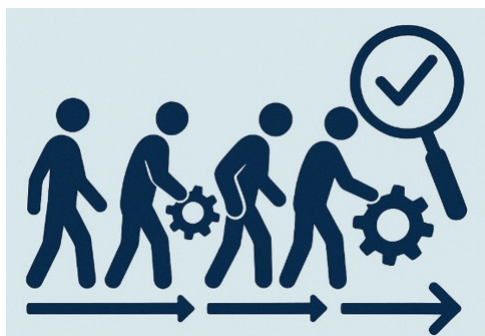
- Každý prostor má stanovené **limitní hodnoty** (alert / action limits) dle třídy čistoty.
- Důležité je nejen **hodnocení jednotlivých výsledků**, ale také **sledování trendů**:
 - Opakované nálezy ve stejných místech
 - Změna typů mikroorganismů
 - Nárůst hodnot v čase, i když jsou ještě „v limitu“
- *Zkušený mikrobiolog pozná problém z trendu dřív, než přijde OOS.*

6. Reakce na odchylky

- Pokud je překročen limit nebo nalezen mikroorganismus v kritické oblasti:
 - Okamžitě se zahájí **šetření (deviation, OOS)**
 - Ověří se identifikace kmene, původ kontaminace (personál, zařízení, prostředí)
 - Vyhodnotí se dopad na produkt – např. nutnost blokace šarže
- Součástí šetření je vždy **CAPA**

13

- QC zajišťuje důvěru v kvalitu výrobku
- OOS a OOT řešíme otevřeně, s cílem najít příčinu – ne viníka
- Mikrobiologická kontrola je klíčová pro bezpečnost produktu
- **Kvalita vzniká v každém kroku, ne až při kontrole**



14

Trauma**stem**



15