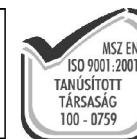

Gyógyszerstabilitás fogalma és jelentősége
Stabilitásvizsgálatok követelményrendszerei.
Stabilitásjelző vizsgálati módszerek validálása.
Stabilitási szempontok.
A vizsgálatok eredményeinek kiértékelése

Berényi Vilmos

WIL-ZONE TANÁCSADÓ IRODA



Berényi Vilmos

vegyész, analitikai kémiai szakmérnök, akkreditált EOQ-minőségügyi rendszermenedzser, regisztrált vezető felülvizsgáló

Minőségügyi rendszerek felkészítése, auditja

Vezetési-Szervezetfejlesztési tanácsadás

Dokumentációs rendszerek

Gyógyszeripari minőségbiztosítás tanácsadás

Projektfelügyelet

Validálás: tervek, jelentések, értékelések

Statisztikai megoldások, SPC, minőségtechnikák

ISO 9001, ISO 17025, GMP, GLP

Telefon és fax:

06-33-319-117

E-mail: info@wil-zone.hu

Mobil: 06-70-327-91-78

www.wil-zone.hu

www.wil-zone.hu



WIL-ZONE TANÁCSADÓ IRODA



ICH TÉMAKÖRÖK

- **Q** "Quality" Topics, i.e., those relating to chemical and pharmaceutical Quality Assurance (Stability Testing, Impurity Testing, etc.)
- **S** "Safety" Topics, i.e., those relating to in vitro and in vivo pre-clinical studies (Carcinogenicity Testing, Genotoxicity Testing, etc.)
- **E** "Efficacy" Topics, i.e., those relating to clinical studies in human subject (Dose Response Studies, Good Clinical Practices, etc.)
- **M** "Multidisciplinary" Topics, i.e., cross-cutting Topics which do not fit uniquely into one of the above categories (MedDRA, ESTRI, M3, CTD, M5)

ICH Q-TÉMAKÖRÖK

- Q1 Stability
- Q2 Analytical Method Validation
- Q3 Impurities
- Q4 [Pharmacopeias]
- Q5 Biotechnological/Biological products
- Q6 Specifications
- Q7 GMPs
- M4 Common Technical Document

ÚJ ICH TÉMAKÖRÖK

- Q8
Pharmaceutical Development
- Q9
Risk Management
- Q10
Pharmaceutical Quality System

ICH ÚTMUTATÓK (1)

Good Manufacturing Practice

Q7

Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

Specifications

Q6A

Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products : Chemical Substances (including Decision Trees)

Q6B

Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

ICH ÚTMUTATÓK (2)

Impurities

Q3A(R1) Impurities in New Drug Substances

Q3B(R2) Impurities in New Drug Products

Q3C(R3) Impurities: Guideline for Residual Solvents

Felszabadítási és lejáratási időpontokra megadott specifikáció

ICH ÚTMUTATÓK (3)

Analytical Validation

Q2(R1)

New title: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

Previously: Text on Validation of Analytical Procedures

**Validation of Analytical Procedures:
Methodology (in Q2(R1))**

ICH ÚTMUTATÓK (4)

Stability

Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision)

Q1B Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products

Q1C Stability Testing for New Dosage Forms

Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Products

Q1E Evaluation of Stability Data

Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV

A STABILITÁSVIZSGÁLATOK CÉLJA:

- Bizonyítékot szolgáltatni arra, hogy egy adott gyógyszer-alapanyag, vagy készítmény minősége hogyan változik az időben a környezeti feltételek (hőmérséklet, nedvesség, fény) változtatására
- Az újvizsgálati és lejáratidő, illetve tárolási mód meghatározása
- (a gyorsított stabilitás révén) a bomlás felgyorsítása, a termék viselkedésének predikciója a teljes lejáratidőben

Stabilitásvizsgálati szempontok

- Jóváhagyott terv (protokol),
- Megfelelő, stabilitás-jelző, specifikus módszerek
- Valós csomagolóanyagban
- Kellő számú gyártási tétel (3)
- Gyorsított vizsgálatok
- Írott jegyzőkönyv (report)
- **MINTAVÉTEL kérdései**
- **TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK, KAMRA**
- **VIZSGÁLAT kérdései (tömegmérleg!)**
- **SPECIFIKÁCIÓ kérdései**
- **FELHASZNÁLÓI STABILITÁS**

Drug substance Impurity Thresholds

ICH Q3A guideline specifies the thresholds for reporting, identification and qualification of any new impurities observed in the later stages of development as follows:

| Maximum Daily Dose (1) | Reporting Threshold (2,3) | Identification Threshold (3) | Qualification Threshold (3) |
|------------------------|---------------------------|---|---|
| ≤ 2g/day | 0.05% | 0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower) | 0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower) |
| > 2g/day | 0.03% | 0.05% | 0.05% |

(1) The amount of drug substance administered per day.

(2) Higher reporting thresholds should be significantly justified.

(3) Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic. ¹³

Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products

Reporting Thresholds

| <u>Maximum Daily Dose</u> ¹ | <u>Threshold</u> ^{2,3} |
|--|---------------------------------|
| ≤ 1 g | 0.1% |
| > 1 g | 0.05% |

Identification Thresholds

| <u>Maximum Daily Dose</u> ¹ | <u>Threshold</u> ^{2,3} |
|--|---------------------------------------|
| < 1 mg | 1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower |
| 1 mg - 10 mg | 0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower |
| >10 mg - 2 g | 0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower |
| > 2 g | 0.10% |

Qualification Thresholds

| <u>Maximum Daily Dose</u> ¹ | <u>Threshold</u> ^{2,3} |
|--|--|
| < 10 mg | 1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower |
| 10 mg - 100 mg | 0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower |
| >100 mg - 2 g | 0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower |
| > 2 g | 0.15% |

Stabilitásvizsgálati program

- **Legalább 3 gyártási tétel teljes vizsgálatát jelenti**
- **Legalább pilot (kisüzemi-félüzemi) méretű gyártás legyen, egy lehet kisebb is, ha készítmény-stabilitásról van szó (a gyártási méret egytizede, de minimum 100 000)**
- **Az előállítás módja (pl. szintézisút, formulálási technika) egyezzen meg a nagyüzemi gyártásával**
- **Minőségparamétereik jellemezzék a majdani termék jellemzőit**
- **Csomagolóanyagok - az eredeti termék-csomagolás**
- **Ha lehet, a 3 tétel más hatóanyag-forrásból származzon**
- **Minden hatáserősségre és kiszerezési formára el kell végezni, ha nincsen könnyítő vizsgálati terv**
- **Minden, korábbi stabilitásvizsgálatot figyelembe kell venni**

Stabilitásvizsgálati ütemezés

Ha a lejáratí/újravizsgálati idő 12 hónapnál nem rövidebb, akkor a normál tárolással

- *3 hónapos rendszerességgel az első évben,*
- *hat hónaponként a második évben és*
- *ezt követően évente*

Ha a lejáratí/újravizsgálati idő 12 hónapnál nem rövidebb, akkor a gyorsított tárolással

- *Legalább 3 időpontban (kezdő és végső pontban is)*
- *Legalább 6 hónapig*

Közbenső tárolásra van szükség, ha a gyorsított tárolású mintáknál „jelentős változás” áll be

- *Legalább 4 időpontban (kezdő és végső pontban is)*
- *Legalább 12 hónapig*

Egyéb szempontok és követő tevékenységek

- **Hatósági beadás: minimum 6-12 hónapos adatok kellenek**
- **Tárolási utasítás (a csomagoláson pl.)**

Követő stabilitásvizsgálat

- **Változások esetén**
- **Évente legalább egy gyártási tétel esetén**
- **Deviációk esetén**
- **OOS esetén**

TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK

2.2.7.1. *General case*

| Study | Storage condition | Minimum time period covered by data at submission |
|----------------|--|---|
| Long term* | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 12 months |
| Intermediate** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 6 months |
| Accelerated | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH | 6 months |

TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK

Záró, vagy félig áteresztő csomagolásban lévő termékek esetén:

| Study | Storage condition | Minimum time period covered by data at submission |
|----------------|--|---|
| Long term* | 25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH | 12 months |
| Intermediate** | 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH | 6 months |
| Accelerated | 40°C ± 2°C/not more than (NMT) 25% RH | 6 months |

TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK

2.1.7.2. *Drug substances intended for storage in a refrigerator*

| Study | Storage condition | Minimum time period covered by data at submission |
|-------------|---------------------------|---|
| Long term | 5°C ± 3°C | 12 months |
| Accelerated | 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH | 6 months |

2.1.7.3. *Drug substances intended for storage in a freezer*

| Study | Storage condition | Minimum time period covered by data at submission |
|-----------|-------------------|---|
| Long term | - 20°C ± 5°C | 12 months |

TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK

IQ-OQ

Megelőző karbantartás

Képzés

**Kalibrált, de legalábbis visszavezethető
mérőműszerek**

Folyamatos monitorozás

Regisztrátumok

Vészjelző

SOP-ok (nyitás, deviációk, felügyelet)

„Disaster Plan”

FÉNYSTABILITÁS

2 részből áll: Kényszerített bomlási teszt + igazoló vizsgálat (1 sarzs!)

A besugárzó fény spektrumát ismerni kell

Sötét kontroll szerepe! (pl. fénytől védett csomagolásban)

Hideg fehér fluoreszcens lámpa + látható és UV-fény, illetve Xenon-lámpa, fém-halid lámpa

D65 (ISO 10977) / ID65

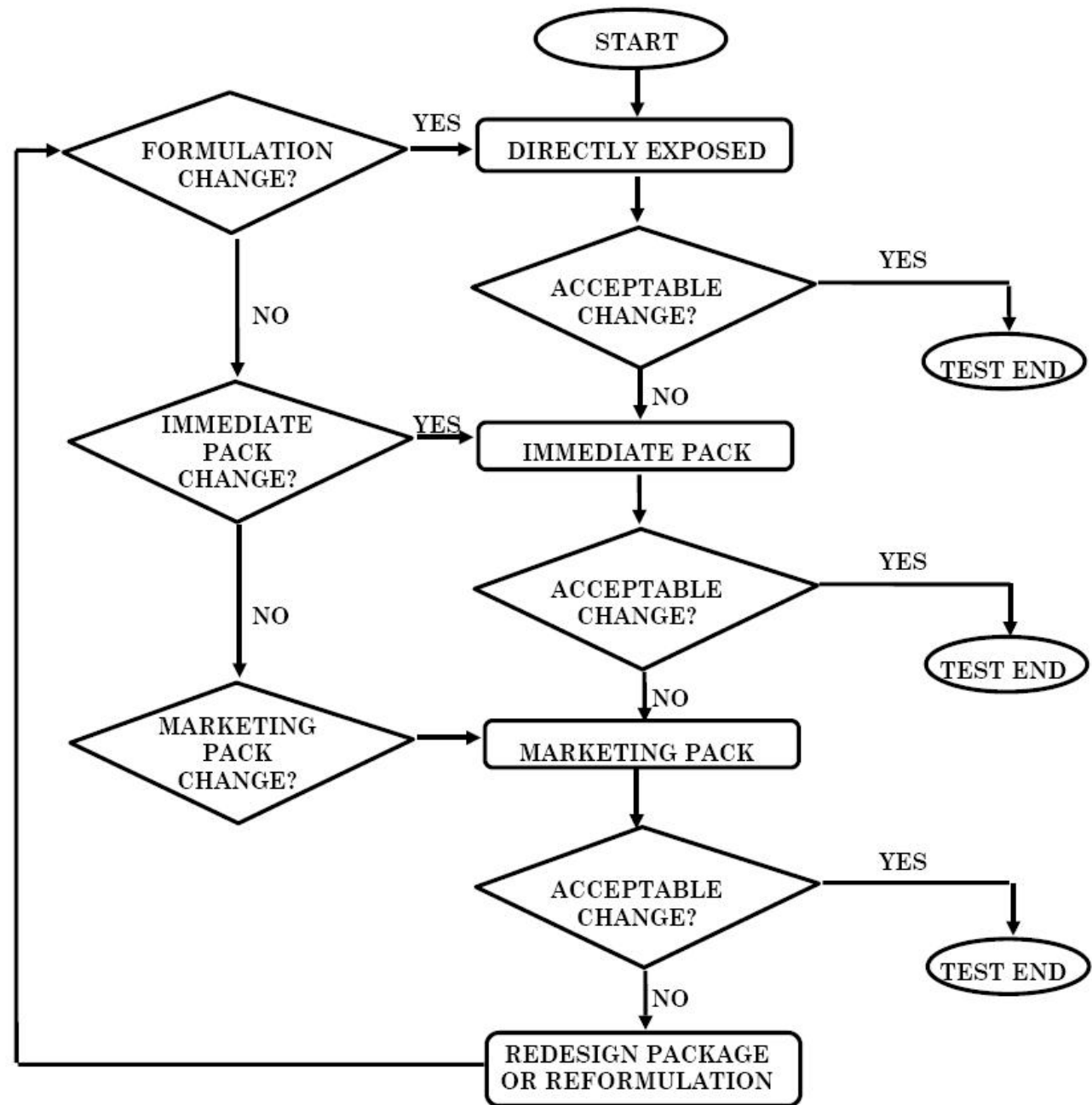
jelentős 320 nm alatti fényt nagy részében ki kell szűrni

Közeli UV fluoreszcens lámpa 320-400 nm

1.2 millió lux-óránál nem nagyobb expozíció történjen és a közeli UV-energia összességében ne halassa meg a 200 wattóra/m²-t

SST: 2%-os kinin-HCl-dihidrát (USP) abszorbancia-méréssel 400 nm-en

FÉNY- STABILITÁS



„JELENTŐS VÁLTOZÁS”

Alapanyagokra - ha a specifikációt nem teljesíti

Készítményekre

- **5% hatóanyagtartalom-vesztés**
- **Bármelyik bomlástermék nem teljesíti a követelményt**
- **Megjelenés, fizikai paraméterek specifikációi nem teljesülnek (lehetnek kivételek)**
- **A pH kiesik a tűrésmezőből**
- **A kioldódás nem megfelelő a 12 teszt után**
- **5%-os vízvesztés a szemipermeábilis csomagolás esetén**

Klimatikus szempontok

- **Négy klimatikus zóna (I.-IV.) Grimm szerint**
- **Európa, Japán, USA: kb. azonos tulajdonságokkal rendelkezik (I.-II. zóna)**
- **Az ICH területei között ezért a vizsgálatok kölcsönösen megfeleltethetők**
- **A vizsgálati körülményeket ennek megfelelően állították be**
- **Van guideline a III. és IV. zónára is**
- **„átlagos kinetikus hőmérséklet”: magasabb, mint az átlagos hőmérséklet, figyelembe veszi az Arrhenius-összefüggést**

Matrixing és bracketing

- **Könnyített vizsgálati elrendezések, elsősorban a készítményekre vonatkozóan**
- **Hatáserősségre, csomagolási méretre, összetételre, töltettömegre, kisserelési egységre, stb mint kísérlettervezési faktorokra nézve változtatott készítmények**
- **A döntés bizonytalansága nagyobb lesz!**
- **Bracketing: csak a szélsőket ellenőrzik minden időpontban, a középsőket nem**
- **Matrixing: minden erősséget nézzük, de nem mindegyiket minden egyes időpontban (minél több a faktor, annál nagyobb redukció lehetséges, de csak ha kicsi a variancia)**

Bracketing

Table 1: Example of a Bracketing Design

| Strength | | 50 mg | | | 75 mg | | | 100 mg | | |
|----------------|--------|-------|---|---|-------|---|---|--------|---|---|
| Batch | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Container size | 15 ml | T | T | T | | | | T | T | T |
| | 100 ml | | | | | | | | | |
| | 500 ml | T | T | T | | | | T | T | T |

Key: T = Sample tested

Matrixing (1)

Table 2: Examples of Matrixing Designs on Time Points for a Product with Two Strengths

“One-Half Reduction”

| Time point (months) | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 | |
|--------------------------------------|----|---------|---|---|---|----|----|----|----|---|
| S t r e n g t h | S1 | Batch 1 | T | T | | T | T | | T | T |
| | | Batch 2 | T | T | | T | T | T | | T |
| | | Batch 3 | T | | T | | T | T | | T |
| | S2 | Batch 1 | T | | T | | T | | T | T |
| | | Batch 2 | T | T | | T | T | T | | T |
| | | Batch 3 | T | | T | | T | | T | T |

Key: T = Sample tested

Matrixing (2)

“One-Third Reduction”

| Time point (months) | | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
|--------------------------------------|----|---------|---|---|---|---|----|----|----|----|
| S t r e n g t h | S1 | Batch 1 | T | T | | T | T | | T | T |
| | | Batch 2 | T | T | T | | T | T | | T |
| | | Batch 3 | T | | T | T | T | T | T | T |
| | S2 | Batch 1 | T | | T | T | T | T | T | T |
| | | Batch 2 | T | T | | T | T | | T | T |
| | | Batch 3 | T | T | T | | T | T | | T |

Key: T = Sample tested

Matrixing (3)

3a Matrixing on Time Points

| Strength | S1 | | | S2 | | | S3 | | |
|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Container size | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| Batch 1 | T1 | T2 | T3 | T2 | T3 | T1 | T3 | T1 | T2 |
| Batch 2 | T2 | T3 | T1 | T3 | T1 | T2 | T1 | T2 | T3 |
| Batch 3 | T3 | T1 | T2 | T1 | T2 | T3 | T2 | T3 | T1 |

3b Matrixing on Time Points and Factors

| Strength | S1 | | | S2 | | | S3 | | |
|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Container size | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| Batch 1 | T1 | T2 | | T2 | | T1 | | T1 | T2 |
| Batch 2 | | T3 | T1 | T3 | T1 | | T1 | | T3 |
| Batch 3 | T3 | | T2 | | T2 | T3 | T2 | T3 | |

Key:

| Time-point (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
|---------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|
| T1 | T | | T | T | T | T | T | T |
| T2 | T | T | | T | T | | T | T |
| T3 | T | T | T | | T | T | | T |

S1, S2, and S3 are different strengths. A, B, and C are different container sizes.

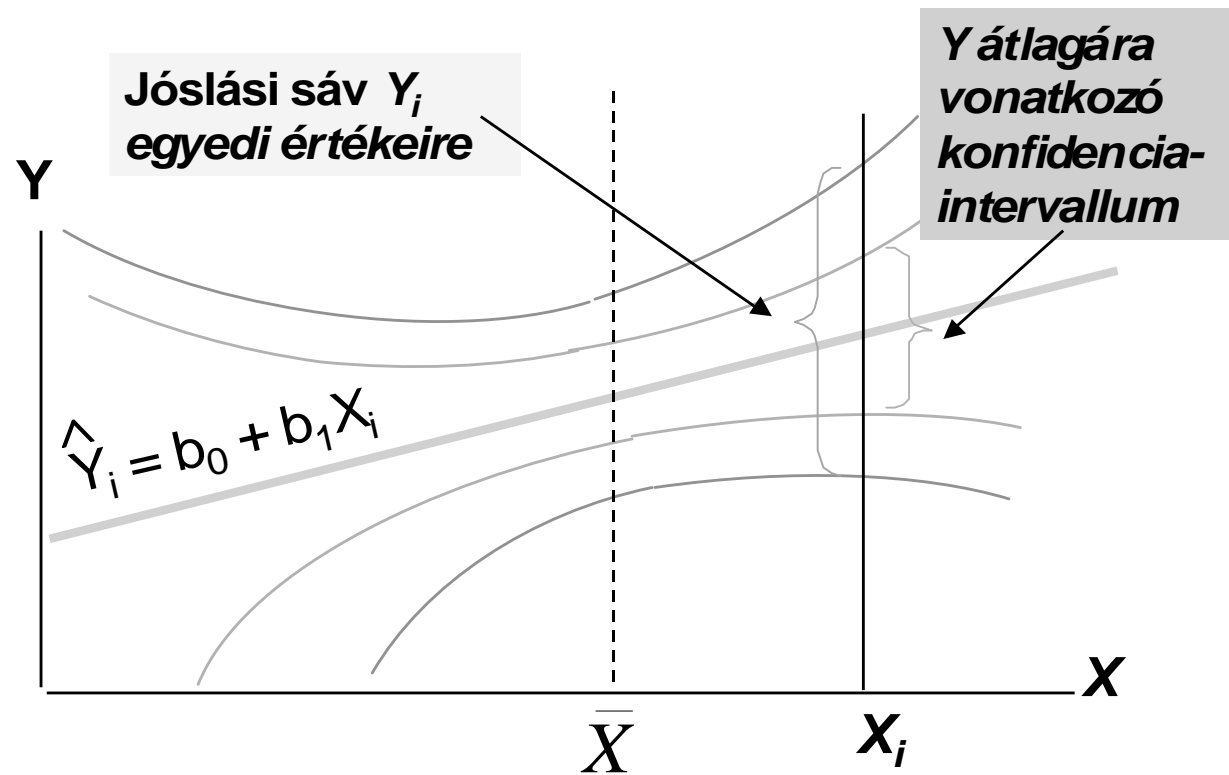
T = Sample tested

Értékelés

- Táblázatos
- Grafikus
- Leíró
- Magyarázó
- Teljes körűen
- Értékelve
- Mérési bizonytalanságot, az alkalmazott csökkentett elrendezést hatása
- Extrapolációk
- Nulladrendű kinetikát tételezzünk fel
- Regressziós analízis
- Tömegmérleg
- Javasolt lejáratási idő meghatározása
- Worst case feltételezéssel
- A long-term stabilitási adatok az irányadóak

Értékelés: változó paraméterek

Jóslási és konfidencia-sáv



További módszerek

■ Egymintás t-próba

- Szennyezettség mértéke adott határ alatt

■ Kétmintás t-próba

- Változtatás előtti és utáni eredmények összehasonlítása

■ Páros t-próba

- Végeredmény és IPC-eredmény összehasonlítása páronként

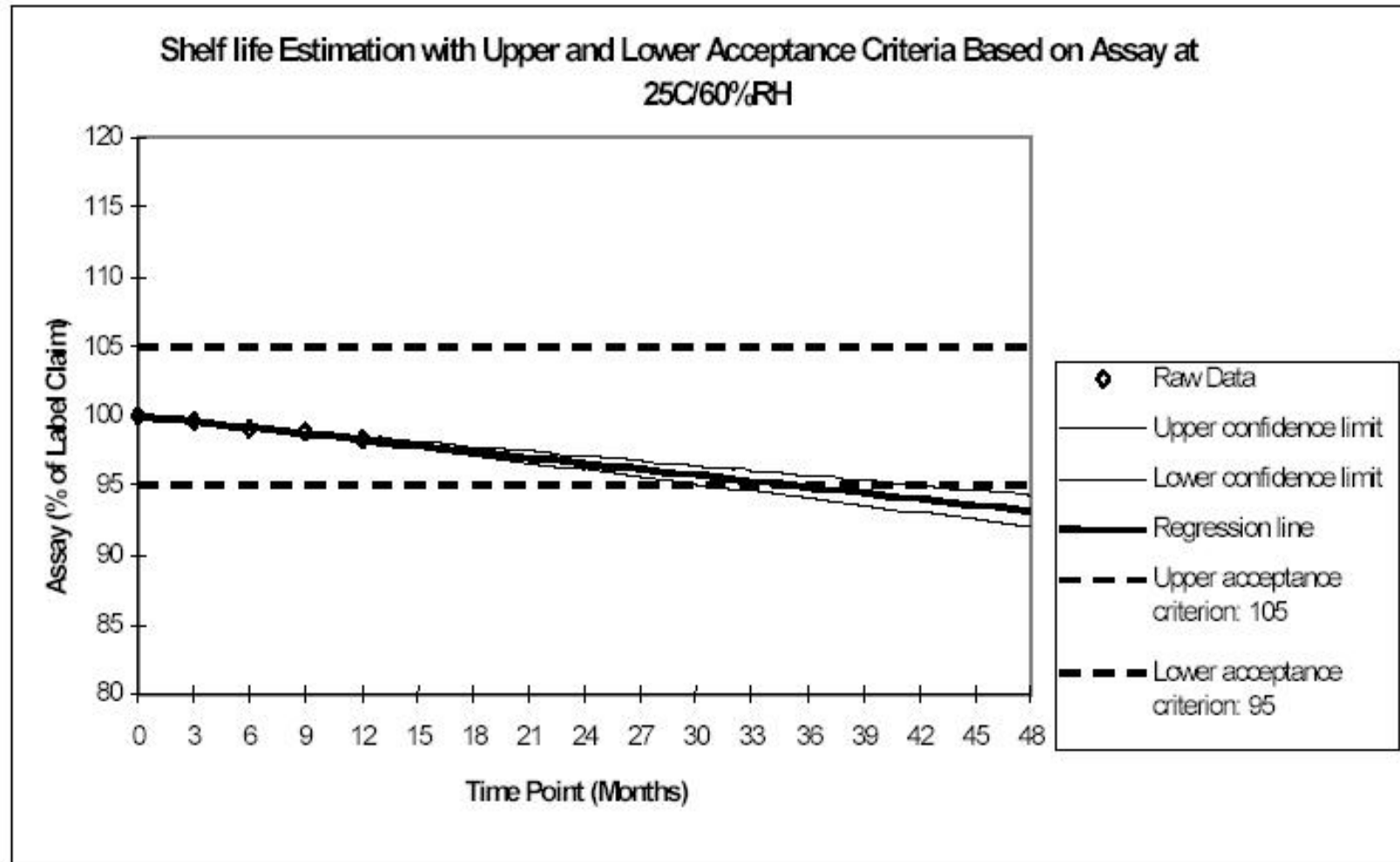
■ F-próba

- bizonyos paraméter szórása egy adott határérték alatt

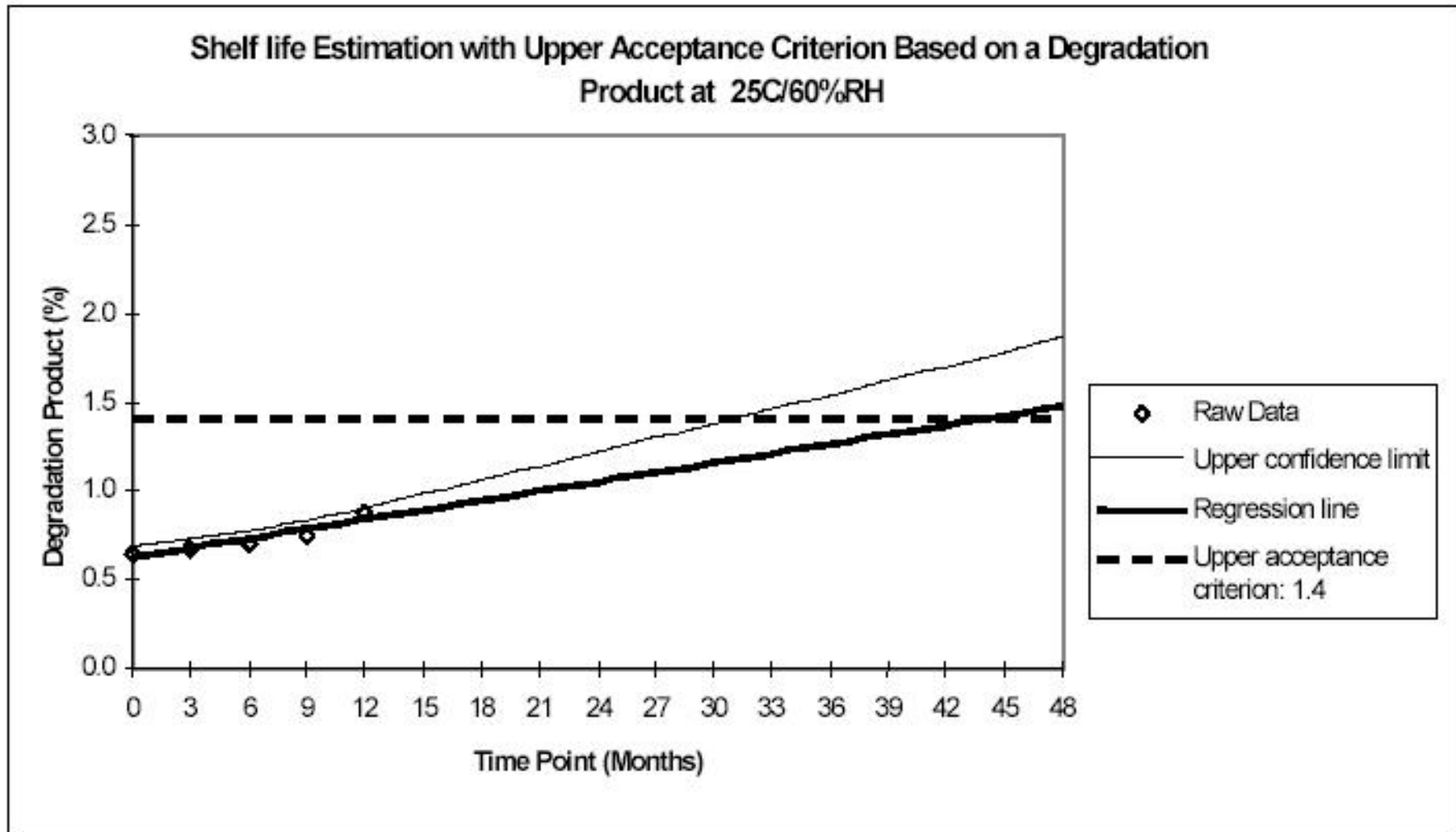
■ Variancia-analízis

- Csoportok, gépek, műszakok közötti egyezőség

Szabványos megoldások (1)



Szabványos megoldások (2)



Szabványos megoldások (3)

- Ha bracketing-tervről van szó, akkor a szélső mintákból következtetünk:
 - ha mindkettő stabil, a közöttük lévő is az,
 - ha az egyik nem stabil, akkor annál nem értékelhetjük stabilabbnak a középsőket sem!
- Ha mátrix tervről van szó, akkor a lejáratási idő rövidebb lesz
 - Ha nincsen kölcsönhatás a faktorok között (egy minta képes reprezentálni az összes többi)

Stressz teszt

- **Segít előállítani, és esetleg azonosítani a lehetséges bomlástermékeket**
- **A molekulával szembeni tapasztalatokat gazdagítja**
- **A használt minőségellenőrzési módszerekről ad felvilágosítást (stabilitásjelzésre alkalmas vagy nem) **VALIDÁLÁS!****
- **Készítményformától és az alapanyag jellegétől függ**
- **Elegendő egy gyártási tétel stresszelése**
- **Pl. 10 °C-os hőmérsékletemelés a gyorsított stabilitás hőfokához képest, több lépésben is...**
- **Pl. 75 % RH-nál magasabb páratartalom**
- **Pl. oxidáció, fotolízis, savi és bázikus roncsolás**
- **Keletkezhet –e a normál és gyorsított tárolás során? Ha nem, akkor lényegtelen...**

Termék követő stabilitási program

- A folyamatos stabilitási programról írásbeli protokollt kell készíteni.
- Az eredményeket jelentésben kell összefoglalni.
- A folyamatos stabilitási programban használt berendezéseket (többek között a stabilitás-vizsgálati kamrákat) kvakifikálni és karbantartani kell.
- A stabilitásvizsgálat során alkalmazott vizsgálati eljárásoknak validálnak és stabilitásra utalóknak kell lenniük

Termék követő stabilitási program

1. A rövid eltarthatósági idejű gyógyszerhatóanyagokat gyakrabban kell vizsgálni.
2. Például azoknál a biotechnológiai/biológiai és más gyógyszerhatóanyagoknál, amelyek egy éves, vagy annál rövidebb eltarthatósággal rendelkeznek, stabilitás vizsgálati mintákat havonta kell venni és vizsgálni az első három hónapban, majd azt követően három hónapos időközönként.

■ VALIDÁLÁS

- “A VALIDÁLÁS ANNAK MEGERŐSÍTÉSE (MEGVIZSGÁLÁS ÉS **OBJEKTÍV IGAZOLÁS** ÚTJÁN), HOGY **A KONKRÉT SZÁNDÉK** SZERINTI FELHASZNÁLÁS SAJÁTOS KÖVETELMÉNYI TELJESÜLTEK” (MSZ EN ISO/IEC 17025)
- “**BIZONYÍTÁSI ELJÁRÁS**, AMELYNEK SEGÍTSÉGÉVEL IGAZOLHATÓ, HOGY AZ ADOTT FOLYAMAT, MŰVELET, BERENDEZÉS, ANYAG, TEVÉKENYSÉG VAGY RENDSZER VALÓBAN **ELEGET TESZ AZ ELŐÍRT KÍVÁNALMAKNAK**” (GMP-TÖRVÉNY)
- “ANNAK **DOKUMENTÁLT BIZONYÍTÉKOK ALAPJÁN NYÚJTOTT NAGYFOKÚ BIZTOSÍTÉKA**, HOGY A MÓDSZER OLYAN EREDMÉNYEKET PRODUKÁL, AMELYEK A VIZSGÁLT TERMÉK MINŐSÉGI JELLEMZŐIT PONTOSAN TÜKRÖZIK” (FDA, 1996)

- a validálás során azt bizonyítjuk, hogy **a módszer alkalmas arra a célra, amelyre fel kívánjuk használni.**
- A validálás alapja: a módszer teljesítményjellemzőinek egy előre definiált követelményrendszer szerinti meghatározása és/vagy igazolása
- Az alkalmasság-vizsgálat kiterjed:
 - az analitikai rendszerre,
 - az analitikai módszerre, valamint
 - a vizsgáló laboratóriumra és személyzetére

■ A VALIDÁLÁS FELTÉTELRENDSZERE

- **MINŐSÍTETT KÖRNYEZET: IQ, OQ, ELLENŐRZÖTT ÉS/VAGY KALIBRÁLT KÉSZÜLÉKEK, MEGELŐZŐ KARBANTARTÁS**
- **ANALITIKAI ELŐIRAT ÉS A KÉSZÜLÉKRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**
 - **(KEZELÉS, KARBANTARTÁS, TISZTÍTÁS, ELLENŐRZÉS, KALIBRÁCIÓ)**
- **KÉPZÉS, FELHATALMAZOTT ÉS TAPASZTALT SZEMÉLYZET**
- **VALIDÁLT SZÁMÍTÓGÉPES KÖRNYEZET**
- **FEJLESZTÉSI JELENTÉS, OPTIMÁLT MÓDSZER**

■ RENDSZERALKALMASSÁGI TESZTEK

- A módszer szerves részét képezi
- A TELJES analitikai rendszer aktuális minőségének jellemzésére szolgál
 - Jó kromatográfiás gyakorlat
 - Hatósági követelmény
 - A “vis major” kiküszöbölése
 - A legkisebb erőfeszítések árán a legnagyobb biztonságot adja
 - SST: eszköz vagy cél?
 - Túl szigorú, túl engedékeny vagy kompromisszumos az SST?
 - A megadás ideje, módja, alapja
 - Az elvégzés módja, terjedelme, gyakorisága
 - Az SST megbízhatósága

| Parameters | Type of procedure | | | |
|------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|-------|
| | ID | Impurity Quanti | Tests Limit | Assay |
| Accuracy | - | + | - | + |
| Precision | | | | |
| Repeatability | - | + | - | + |
| Interm. Prec ⁿ | - | + | - | + |
| Specificity | + | + | + | + |
| LOD | - | - | + | - |
| LOQ | - | + | - | - |
| Linearity | - | + | - | + |
| Range | - | + | - | + |

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (1)

■ SZELEKTIVITÁS

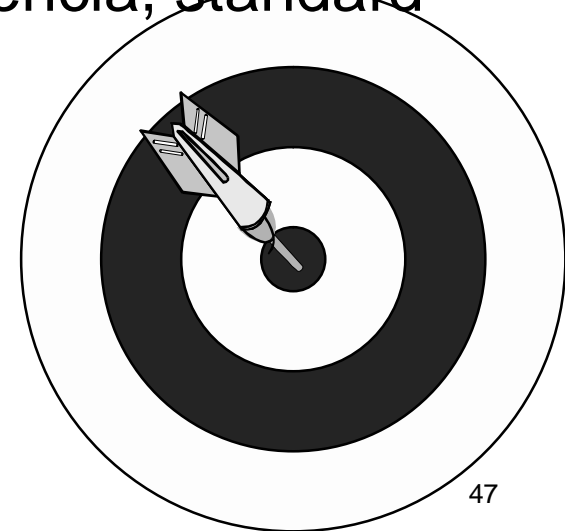
- a módszer milyen mértékben képes az adott alkotó meghatározására egyéb zavaró alkotók jelenlétében
- tökéletes szelektivitás = specificitás, specifikusság
- az SST definiálása, értékelése, megbízhatósága (pl. rendszerpontosság, R_s , N , k , t_R , A_s)
- előnyös, de nem feltétlenül követelmény

■ ÖTLETBÖRZE –SPECIFIKUSSÁG

- kromatogramok, spektrumok, titrálási görbék, stb (illetve ezek néhány paraméterének) összehasonlítása:
 - az alkalmazott oldószer
 - a munkastandard(ok) egyenkénti és közös oldata, szennyezők
 - a vizsgált készítmény analitikai oldata
 - a placebo és/vagy a mátrix oldata
 - a placebo ismert hatóanyagokkal spike-olt oldata
 - a vizsgált készítmény ismert komponensekkel spike-olt oldata
 - stressz minták
- Stabilitásjelző a módszer?
 - Csúcstisztaság?
 - Diszkriminatív specifikusság-igazolás

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (2)

- TORZÍTATLANSÁG (ACCURACY, BIAS)
- a méréstartomány valódiságának a mértéke
- a módszer **rendszeres** hibájának a jellemzője.
- Egy módszer annál torzítatlanabb, minél kisebb a mért érték és a valódi érték különbsége. Mivel a valódi értéket nem ismerjük, ezt ismert referencia, standard anyag mérési adata helyettesíti



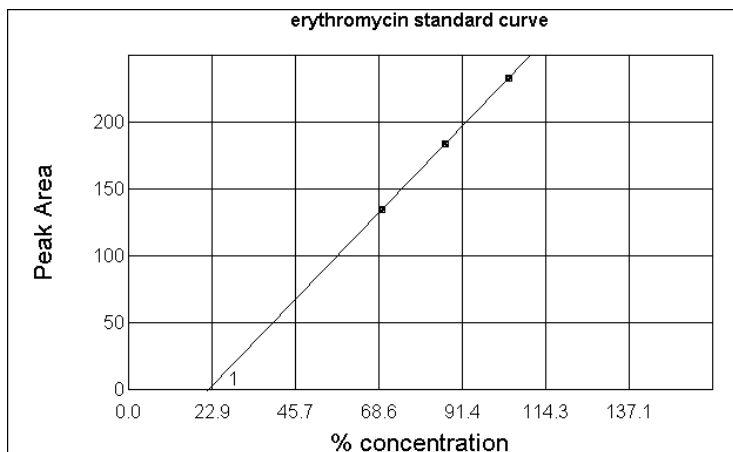
■ ÖTLETBÖRZE TORZÍTATLANSÁG

- „spiked placebo” vagy „spiked matrix” módszer
- Értékelés: regresszió analízissel.
 - Elfogadási kritérium:
 - a korrelációs koefficiens $> 0.9(9999999)$,
 - a tengelymetszet konfidencia intervalluma (P=95 %) tartalmazza a "0"-t.
 - a meredekség konfidencia intervalluma (P=95 %) tartalmazza az "1"-t.
 - a reziduálisok egyenletesen, véletlenszerűen szóródnak a regressziós "0" vonal körül
- *standard addíció, standard belső addíció*
- *módszerösszehasonlítás (validált vagy szabványos módszerrel)*
- *recovery test,*
- *referens std mérése*

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (3)

■ LINEARITÁS

- a mérőgörbe adott tartományában, az ún. lineáris vagy munkatartományban, adott megbízhatósággal egyenesnek tekinthető
- az érzékenység megadható
- előnyös, de nem feltétlenül követelmény



Linearitás - alapfeltételek

- linearitás (x és y között)
- függetlenség (a hibák között)
- homoscedasticitás (a hibák állandósága)
 - időben
 - a független változó szerint
- normalitás (a hibák eloszlására)

Hogyan fedezhetők fel és küszöbölhetők ki???

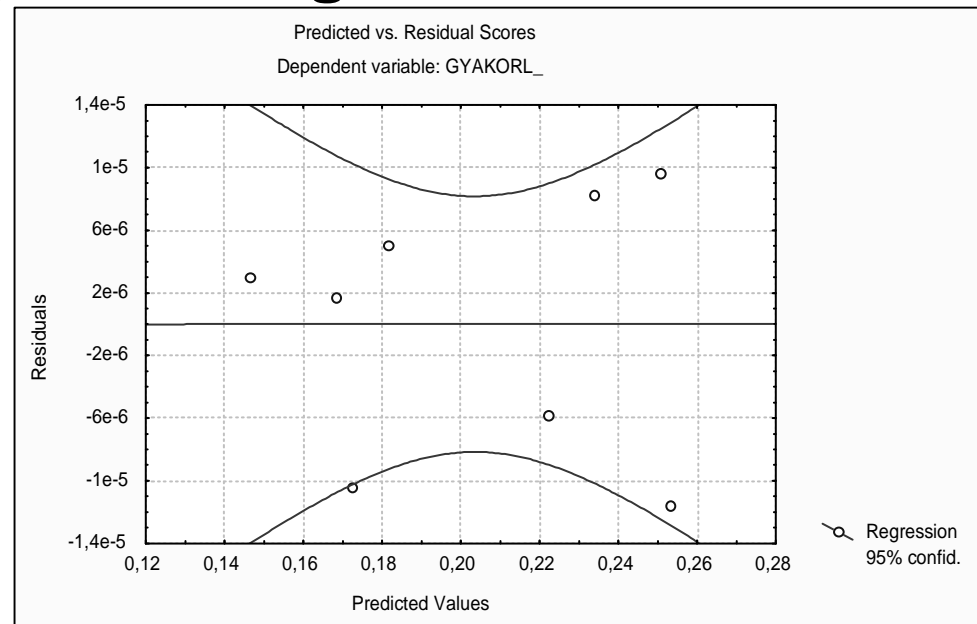
- AUTOKORRELÁCIÓ (DURBIN-WATSON)

■ ÖTLETBÖRZE – LINEARITÁS

■ regresszió analízis

■ Elfogadási kritérium:

- a korrelációs koefficiens $> 0.9(9999999)$,
- a tengelymetszet konfidencia intervalluma (P=95 %) tartalmazza a "0"-t.
- a reziduálisok egyenletesen, véletlenszerűen szóródnak a regressziós "0" vonal körül



TARTOMÁNY, RANGE

- A LEGVALÓSZINŰBB NAGYSÁGRENDEK VIZSGÁLATA (amelyre az adott feladatnál kielégítő torzítatlanság és pontosság érhető el)
- FŐKÖMPONENS-ANALÍZISNÉL A MUNKAKONCENTRÁCIÓ $\pm 20\%$
- CU-MÉRÉSNÉL: $\pm 30\%$
- KIOLDÓDÁS: $\pm 20\%$
- SZENNYEZÉSVIZSGÁLAT: QL-TÓL MUNKAKONCENTRÁCIÓ + 20%-IG
- ...

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (4)

■ PONTOSSÁG (PRECISION)

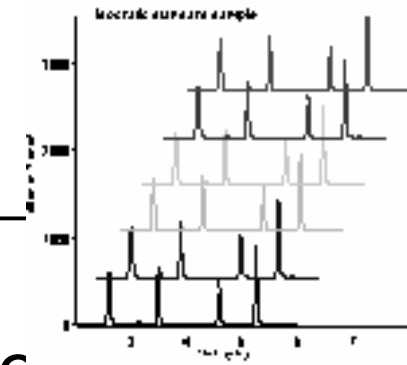
- a kölcsönösen független megismételt vizsgálatok eredményei közötti egyezés mértéke,
- a módszer véletlen hibáját jellemzi,
- a becsült tapasztalati szórással (**SD**) és/vagy a százalékos szórással (**RSD**) fejezzük ki

- *rendszerpontosság (SST-vizsgálatnál) 5 inj.*
- *Ismételhetőség (pl. 6 teljes elemzés)*
- *laboratóriumon belüli szórás (napok, készülékek, analitikusok hatása)*
- *laboratóriumok közötti szórás, körelemzések*

- Reprodukálhatóság: ez utóbbi kettő összessége

■ ISMÉTELHETŐSÉG

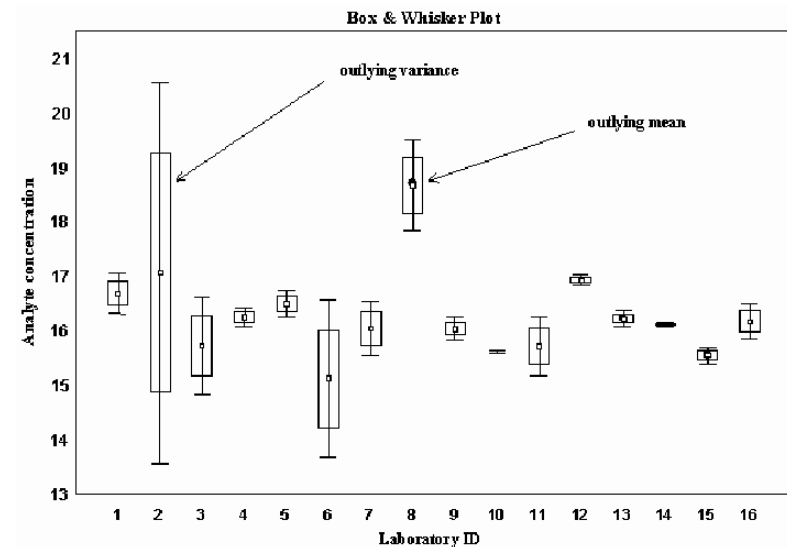
- ismételhető körülmények között,
- azonos minta, azonos módszer, azonos műszer, azonos kezelő, azonos laboratórium, rövid időintervallum a párhuzamos mérések között.
- A leginformatívabb teljesítményjellemző
- értékét tapasztalati szórással vagy relatív tapasztalati szórással határozzuk meg



$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - x_i)^2}{n-1}}$$

LABORATÓRIUMON BELÜLI SZÓRÁS (INTERMEDIATE PRECISION)

- reprodukálható körülmények között elvégzett kísérletekre vonatkozik,
- azonos minta, azonos módszer,
- különböző műszer, különböző kezelő, hosszabb időintervallum a párhuzamos mérések között
- kísérleti terv elkészítése szükséges lehet (DOE)
- Értékelés: a mért értékek variancia analízise, valamint szórása alapján.
- Elfogadási kritérium:
 - $RSD < x \%$
 - $F_{calc} < F_{crit} (P=95\%)$



TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (5)

■ KIMUTATÁSI HATÁR, DETECTION LIMIT, DL

- koncentráció, vagy anyagmennyiség, amelyhez tartozó jel értéke megegyezik a vak minta közepes jelének és a vak minta jel háromszoros tapasztalati szórásának összegével.

$$J_{KH} = \bar{J}_{vak} + 3SD_{vak} \qquad C_{KH} = \frac{J_{KH}}{a} \equiv DL$$

■ EGYÉB LEHETŐSÉGEK:

- jel/zaj viszony értékelésével (3, vagy 5)
- csökkenő mennyiségű szpéciesz analízisével
- a regressziós egyenes reziduális szórásából vagy a görbe tengelymetszetének szórásából számolva
- a kalibrációs görbe meredekségével számolva

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (6)

■ A MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁS LIMITJE, QUANTITATION LIMIT, QL

- koncentráció, vagy anyagmennyiség, amelyhez tartozó jel értéke megegyezik a vak minta közepes jelének és a vak minta jel tízszeres tapasztalati szórásának összegével.

$$J_{KH} = \bar{J}_{vak} + 10SD_{vak} \qquad C_{KH} = \frac{J_{KH}}{a} \equiv QL$$

■ EGYÉB LEHETŐSÉGEK:

- csökkenő mennyiségű szpéciesz analízise és ahol a tapasztalati szórás már meghaladja a 10 %-ot (n=5)

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (7)

■ OLDATSTABILITÁS

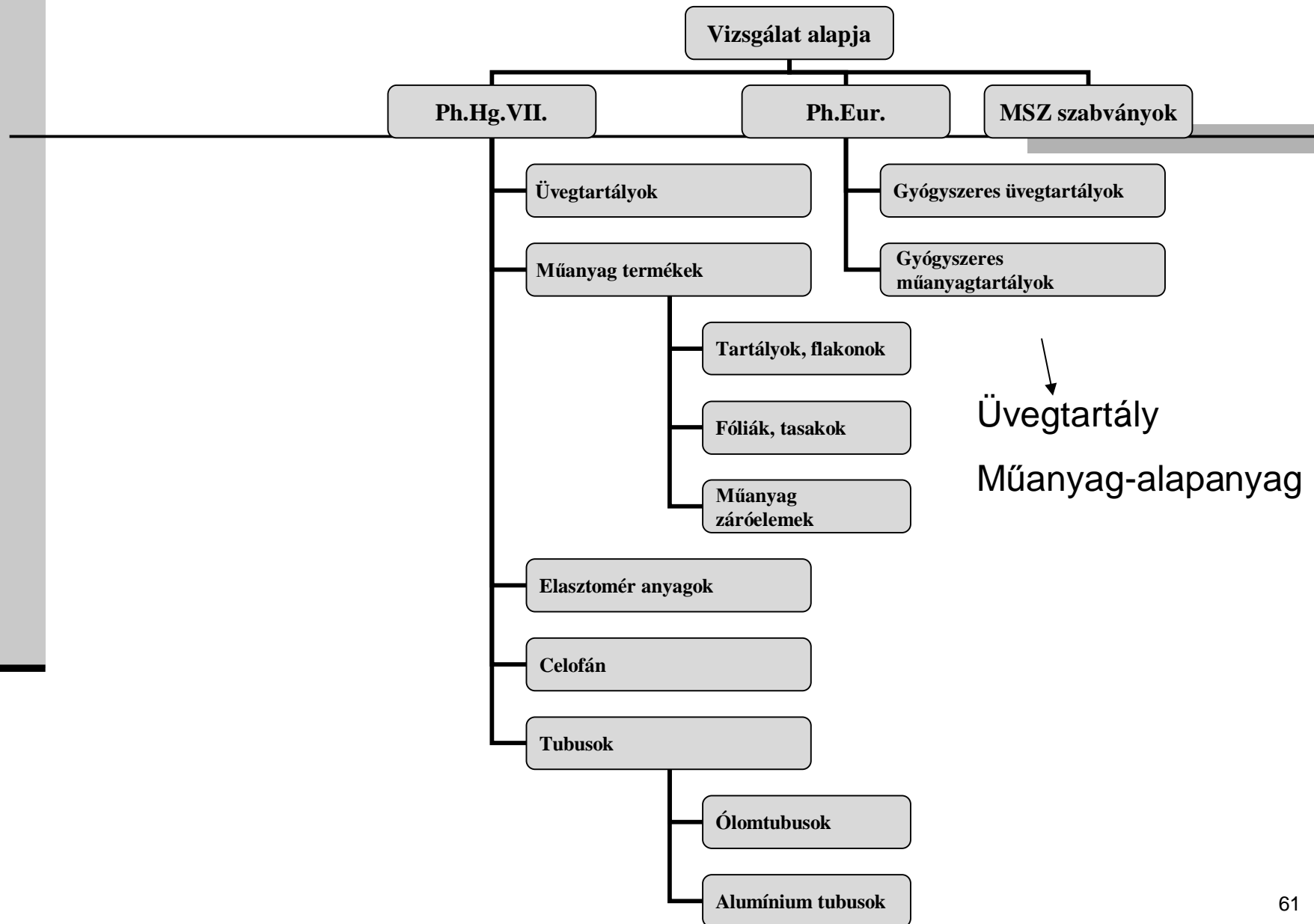
- mennyi ideig várnak a minták mérésre kész állapotban az analízisre? És ez az idő érvényesíthető?
- Trendanalízissel (run test),
- variancia-analízissel (ha van ismétlés is),
- szórás-számolással, vagy
- regressziós eljárással (a meredekség konfidencia-intervalluma tartalmazza a 0-t)

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK (8)

- **ÁLLÓKÉPESSÉG, ÁLLÉKONYSÁG, ZAVARTŰRÉS, ROBOSZTUSSÁG (ROBUSTNESS)**
- szándékosan változtatjuk a módszer paramétereit (eluens, állófázis, minta pH, detektálási hullámhossz, stb) és varianciaanalízissel vizsgáljuk ezen faktorok hatásának szignifikanciáját
- a kromatogramokat/spektrumokat/titrálási görbéket és azok változásait értékelni kell

Kétszeres Tervtípus Normál vizsgálatra

| Tétel nagysága szerinti kód | Minta-vételezés | Kiveendő minta szám (db) | Kiveendő összes minta (db) | AQL szint | | | | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| | | | | 1 (Kritikus hiba) | | 2,5 (Jelentős hiba) | | 6,5 (Kevésbé jelentős hiba) | |
| | | | | Megengedett | Nem megengedett | Megengedett | Nem megengedett | Megengedett | Nem megengedett |
| A | Első | | | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Második | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| B | Első | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Második | 2 | 6 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| C | Első | 3 | 3 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Második | 3 | 6 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| D | Első | 5 | 5 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Második | 5 | 10 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| E | Első | 8 | 8 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| | Második | 8 | 16 | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F | Első | 13 | 13 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 4 |
| | Második | 13 | 26 | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 | 5 |
| G | Első | 20 | 20 | 0 | 2 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| | Második | 20 | 40 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 |
| H | Első | 32 | 32 | 0 | 2 | 1 | 4 | 3 | 7 |
| | Második | 32 | 64 | 1 | 2 | 4 | 5 | 8 | 9 |
| J | Első | 50 | 50 | 0 | 3 | 2 | 5 | 5 | 9 |
| | Második | 50 | 100 | 3 | 4 | 6 | 7 | 12 | 13 |
| K | Első | 80 | 80 | 1 | 4 | 3 | 7 | 7 | 11 |
| | Második | 80 | 160 | 4 | 5 | 8 | 9 | 18 | 19 |
| L | Első | 125 | 125 | 2 | 5 | 5 | 9 | 11 | 16 |
| | Második | 125 | 250 | 6 | 7 | 12 | 13 | 26 | 27 |
| M | Első | 200 | 200 | 3 | 7 | 7 | 11 | 11 | 16 |
| | Második | 200 | 400 | 8 | 9 | 18 | 19 | 26 | 27 |
| N | Első | 315 | 315 | 5 | 9 | 11 | 16 | 11 | 16 |
| | Második | 315 | 630 | 12 | 13 | 26 | 27 | 26 | 27 |
| P | Első | 500 | 500 | 7 | 11 | 11 | 16 | 11 | 16 |
| | Második | 500 | 1000 | 18 | 19 | 26 | 27 | 26 | 27 |
| Q | Első | 800 | 800 | 11 | 16 | 11 | 16 | 11 | 16 |
| | Második | 800 | 1600 | 26 | 27 | 26 | 27 | 26 | 27 |
| R | Első | 1250 | 1250 | 11 | 16 | 11 | 16 | 11 | 16 |
| | Második | 1250 | 2500 | 26 | 27 | 26 | 27 | 26 | 27 |



Primer csomagolóanyag

**Műanyag fiolák,
kupakok**

Ph.Hg.VII.

Fém palackok, szelepek

MSZ 10136/2-85

MSZ 10136/3-74

Fóliák

**Alumínium
fóliák**

**PVC alpaú
fóliák**

MSZ 3760-81

Ph.Eur. 3.1.11.

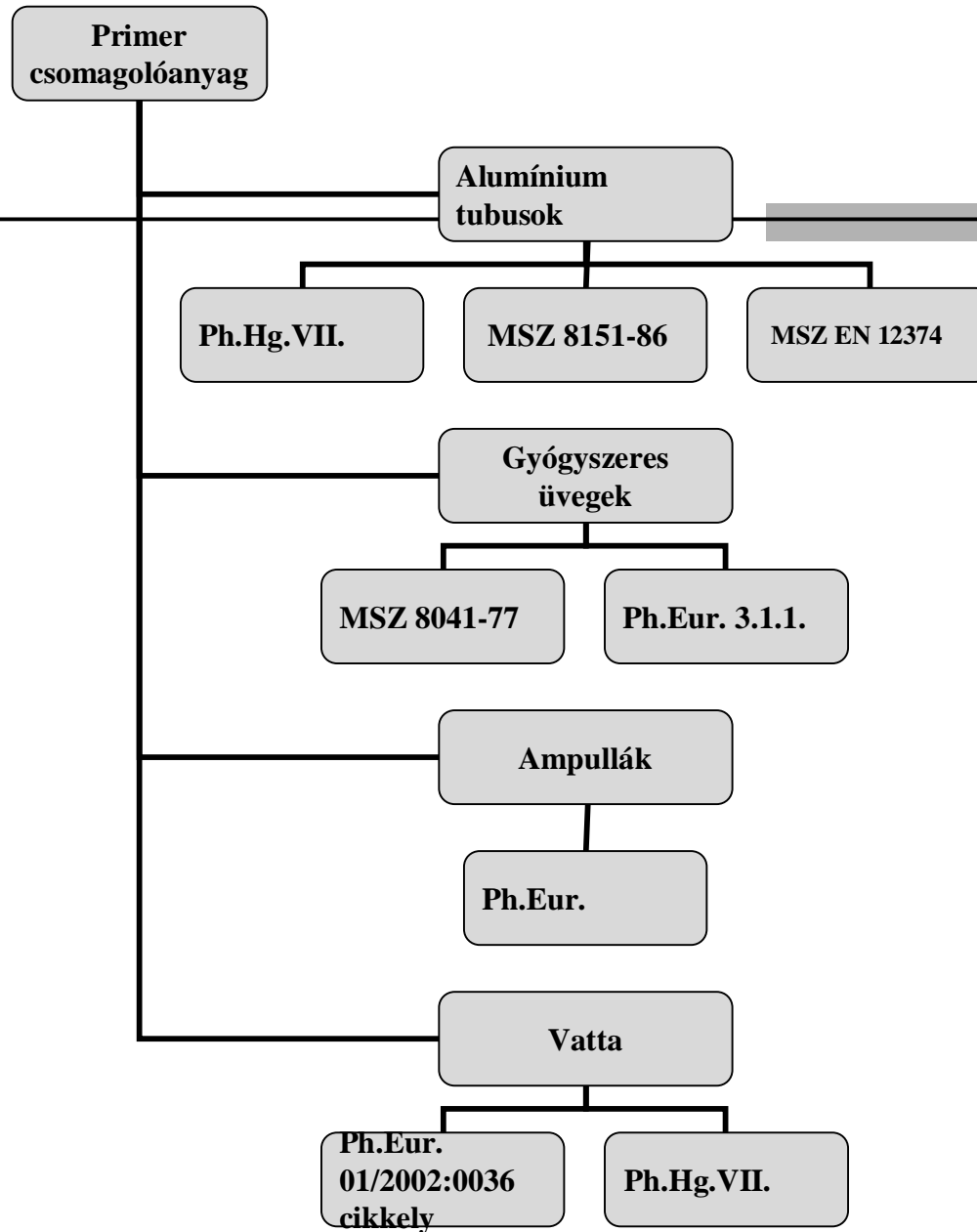
Tasakok

MSZ 4909-81

MSZ 10380-1989

MSZ 7766-83

Ph.Hg.VII.



Műanyag fiolák, kupakok

- **Méretetek**
- **Szín – egységesség, jellegminta**
- **Küllem** (duzzadás, repedés, hasadás, szivacsosság)
- **Szag** (emlékeztethet a műanyagra, de eltérő nem lehet)
- **Fiola falának folytonossága (vízzel tölteni, vákuumba helyezni)**
- **Záróelemek zárása** (fejre állítva, 10 %)
- **Vízgőzáteresztő képesség** (0,2 %)
- **Szén-dioxid áteresztő képesség** (3 % NaOH, karbonát-tartalom meghat.)
- **Szilárdsági próba**
- **Öregedési vizsgálat** (45 ± 5 °C-on és -5 °C-on 7 napig homokkal -fizikai)

Műanyag fiolák, kupakok – kémia (kifőzött műanyag darabok „leve”)

- **Mikrobiológiai tisztaság**
- **Azonosság (IR)**
- **Habzás**
- **Savasság, lúgosság**
- **Kivonható anyagok (szárazra párolás)**
- **Nehézfémek**
- **Cink**
- **Klorid, szulfát, ammónia**
- **Redukáló és oxidáló anyagok**
- **Ultraibolya fény abszorpciója**
- **Szerves ónvegyületek**
- **Izzítási maradék**

Fém palackok (gyanta-bevonat), szelepek

- Méretek
- Megmunkálási hiba
- Festékhiba
- A bevonatok stabilitása
- Belső bevonat pórusmentessége
 - Duffekt, HgCl_2 , CuSO_4
- Bevonatok acetón-állósága
- Melegvízállóság
- Lakkréteg habosodása
- Belső bevonat azonossága
- Nyomtatási hiba

Fém palackok, szelepek

- Ejtővizsgálat
- Nyomásállóság
 - *Deformációs nyomás*
 - *Roncsolási nyomásellenállás*
 - *Tényleges roncsoló-nyomás*
- Mikrobiológiai tisztaság
- Működőképesség
- Felület és megmunkálás
- Védő- és diszítőbevonatok rugalmassága
- Illesztés

Al-fóliák

- Méretek
- Össznégyzetméter tömeg
- Hőre hegedő- és festékréteg négyzetméter tömege
- Küllem, szag, szín, szöveg
- Festékréteg ledörzsölhetősége
- Cellux próba
- Azonosság
- Mikrobiológia

Tasakok

- Méretek
- Küllem, szag, szín, szöveg
- Azonosság
- Mikrobiológia
- Kiviteli minőség, idegen szennyeződés
- El nem távolítható szennyeződés
- Tasak falának folytonossága
- Vízgőzáteresztő képesség
- Habzás

Tasakok

- **Savasság, lúgosság**
- **Kivonható anyagok**
- **Nehézfémek**
- **Cink, klorid, szulfát, ammónia**
- **Redukáló és oxidáló anyagok**
- **Ultraibolya fény abszorpciója**
- **Szerves ónvegyületek**
- **Izzítási maradék**

Tubusok

- **Méretetek**
- **Küllem, szag, szín, szöveg**
- **Azonosság**
- **Mikrobiológia**
- **Külső bevonat ledörzsölhetősége**
- **Stabilitás**
- **Belső bevonat pórusmentessége**
- **Idegen íz- és szagmentesség**
- **Belső bevonat acetonállósága**

Tubusok

- Tapadás, rugalmasság
- Sterilizálhatóság
- Szín, fényesség
- Nyomtatás
- Fotocellajel pozíció, vonalkód olvashatósága
- Lyukmentesség
- Hajlékonyság
- Mechanikai szennyeződés
- Zárókupak szivárgásmentessége

Tubusok

- **Palást zárásvizsgálata**
- **Zárókupak működőképessége**
- **Gumírozás vizsgálat**

- **BELSŐ LAKKRÉTEG FOLYTONOSSÁGA**

Üvegek, ampullák

- Méretek (Üveg fenékferdesége)
- Küllem, szag, szín, szöveg
- Azonosság
- Mikrobiológia
- Törőpont törés
- Hőökésállóság
- üvegfelület vízben kioldódó alkálitartalma
- Szilánkosság
- Menetszám
- Felszakadó buborékok

Üvegek, ampullák

- felület hidrolitikai ellenálló-képesség
- Porított üveg hidrolitikai ellenálló-képessége
- Fényáteresztő képesség
- A HIDROLITIKAI OSZTÁLY BESOROLÁSÁNAK ALAPJA AZ ALKÁLI-LEADÁS
 - AMIT SAVFOGYASZTÁS ALAPJÁN SZÁMÍTANAK ...

Üvegek tulajdonságai

- Üvegnek tekintünk tudományos értelemben minden amorf, fizikailag homogén testet, amely olvadt állapotból túlhűtés következtében a belső súrlódás folytonos növekedése közben ment át a szilárd halmazállapotba.
- Gyakorlati szempontból azonban üvegnek azt a mesterséges terméket nevezzük, mely izzó állapotra hevítve savak, bázisok vagy sók egyesüléséből keletkezik, túlhűtéssel átlátszó vagy áttetsző szilárd, amorf testté merevedik, és amelynek kémiai vagy fizikai tulajdonságai a gyakorlat által megszabott határok között mozognak.

Üvegek tulajdonságai 2

- **Fémes és nemfémes oxidok**
- **Fluoridokat is tartalmazhat**
- **Vízben oldhatatlanok, de az alkáliák, az ólomoxid, a bórsav és a foszforsav is érzékeny külső hatásokra**

Üvegek tulajdonságai 3

- A vegyi ellenállás, a tartósság alapján az üvegeket öt csoportba osztjuk, aszerint, hogy a víz az üveg felületéről négyzet-deciméterenként három órai forralás után hány milligramm nátront (*NaOH-t*) old ki. E csoportok, a hidrolitikai osztályok, a következők:
 - I. osztály Vízálló üvegek 0,050 mg-ig
 - II. osztály Ellenálló üvegek 0,150 mg-ig
 - III. osztály Félkemény üvegek 0,400 mg-ig
 - IV. osztály Lágyüvegek 1,600 mg-ig
 - V. osztály Hibás összetételű üvegek, több mint 1,600 mg

Üveg-csomagolóanyagok

- **I. H.O. DINÁTRIUM-OXIDBAN KIFEJEZETT ALKÁLI LEADÁSA (KB. < 30 MIKROGRAMM/ 1 GRAMM ÜVEGDARÁRA):**
 - **INJECTIOK**

- **II.-III. H.O. (30-200 MIKROGRAMM)**
 - **GYÓGYSZERES OLDATOK**

- **IV. (300-600 MIKROGRAMM)**
 - **GYÓGYSZERES PORÜVEGEK**

Szivacskorong

- Méret, térfogattömeg
- Kivitel, szín, szag
- Eltávolítható mechanikai szennyeződés
- Mikrobiológiai tisztaság

Vatta

- Cellulózpróba**
- Mikroszkopikus kép**
- Oldódás, oldhatatlanság**
- Fluoreszcencia**
- Csomótartalom**
- Süllyedési idő, víztartó képesség**
- Éterben, vízben oldódó anyagok**
- Kivonható színező anyagok**
- Felületaktív anyagok**
- Szárítási veszteség, szulfáthamu**
- Ca, szulfát, klorid, redukáló anyagok**

Esettanulmányok

- **Fejre állított vizsgálatok (kupakos, dugós, szemcsepp, infúzió)**
- **PVC-PVDC (MIRALGIN TABL) PVC/PVDC-ALU ZÁRÓDÁSA –METILÉNKÉKES VIZSGÁLAT HÉZAGOSSÁGRA**
- **Mikrobiológia**
- **Fénystabilitás**
- **Nedvesség ki-be effektusok**
- **Méretek?**
- **Jellegminta**

Esettanulmányok - CELOFÁN

- **KALMOPYRIN TABLETTA CSOMAGOLÁSA SZTRIP FORMÁBAN.**
 - **ELŐNYE, HOGY A BOMLÁSKÉPPEN FELSZABADULÓ ECETSAV KISZELLŐZIK**
- **TÉGELYBE TÖLTÖTT KENŐCSÖK FEDÉSE CELLOFÁNNAL , HOGY NE ÉRINTKEZZÉK KÖZVETLENÜL A KUPAKKAL (RÉGEBBEN BAKELIT KUPAKOK)**

Esettanulmányok

- **A HIGANY SÓKAT (HIGANY AMIDO KLORID) TARTALMAZÓ KENŐCSÖKET NEM LEHET ALUMINIUM TUBUSBA TENNI, MERT MEGTÁMADJÁK AZT ÉS SZÉTPORLIK**
 - **TUBUS BELSŐ LAKKOZÁSA**
- **EGYES FESTÉKANYAGOK (EZ A LÁTVÁNYOSABB) DE GYÓGYSZERANYAGOK IS ADSZORBEÁLÓDNAK A MŰANYAG CSOMAGOLÓANYAG FELÜLETÉN**
 - **A MEGKÖTÖDÖTT MENNYISÉGGEL VÁLTOZIK A TERMÉK HATÓ-/VAGY SEGÉDANYAGTARTALMA**
- **SZTRIP (HAJLÉKONY) – COLD BLISZTER (MEREVEBB, SAJTOLÁSOS) – ABSZOLÚT PÁRABIZTOS, NEM ENGEDI ÁT, ÉS MÉG FÉNYVÉDELMEZT IS BIZTOSÍT (PL. ANTAGEZ TABLETTA)**

Mikrobiológiai stabilitás

- ❑ **SZEMIPERMEÁBILIS MŰANYAGOK
MIKROORGANIZMUSOKRA NÉZVE IS ÁTJÁRHATÓK**
- ❑ **MŰANYAG CSOMAGOLÓANYAGOKBA (PE/PP) A
MIKROORGANIZMUS "BEÉPÜLHET", EZÉRT A
MIKROBIOLÓGIAI TARTÓSÍTÓSZER ALKALMAZÁSA
PL. SZEMÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEK BEN RÉSZBEN AZ
ASZEPTIKUS (DE NEM ABSZOLUT STERIL)
KÖRÜLMÉNYEK KÖZT KÉSZÜLŐ TERMÉK
ESETLEGES CSÍRA SZENNYEZETTSÉGÉT
HIVATOTT STABILIZÁLNI, DE UGYANEZ IGAZ LEHET
A CSOMAGOLÓANYAG ESETLEGES
CSIRASZENNYEZETTSÉGÉNEK KIVÉDÉSÉRE.**

Fény instabilitás

- ❑ **SÖTÉT (BARNA) ÜVEG: - MIXTURA PECTORALIS FONO, REDERGAM CSEPPEK**
- ❑ **ALU-CSOMAGOLÁS**
- ❑ **FILMBEVONAT - FÉNYVÉDELEM CÉLJÁBÓL- FÉNYÉRZÉKENY HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ TABLETTÁKRA (ATENOMEL)**
- **ISONICID FÉNYÉRZÉKENY, EZÉRT FEHÉR FEDETT SZÍNŰ PP/PE FIOLÁBA CSOMGAGOLJUK**

www.wil-zone.hu



WIL-ZONE TANÁCSADÓ IRODA



8