

# AG3 - Labor

Thema: **OOS**

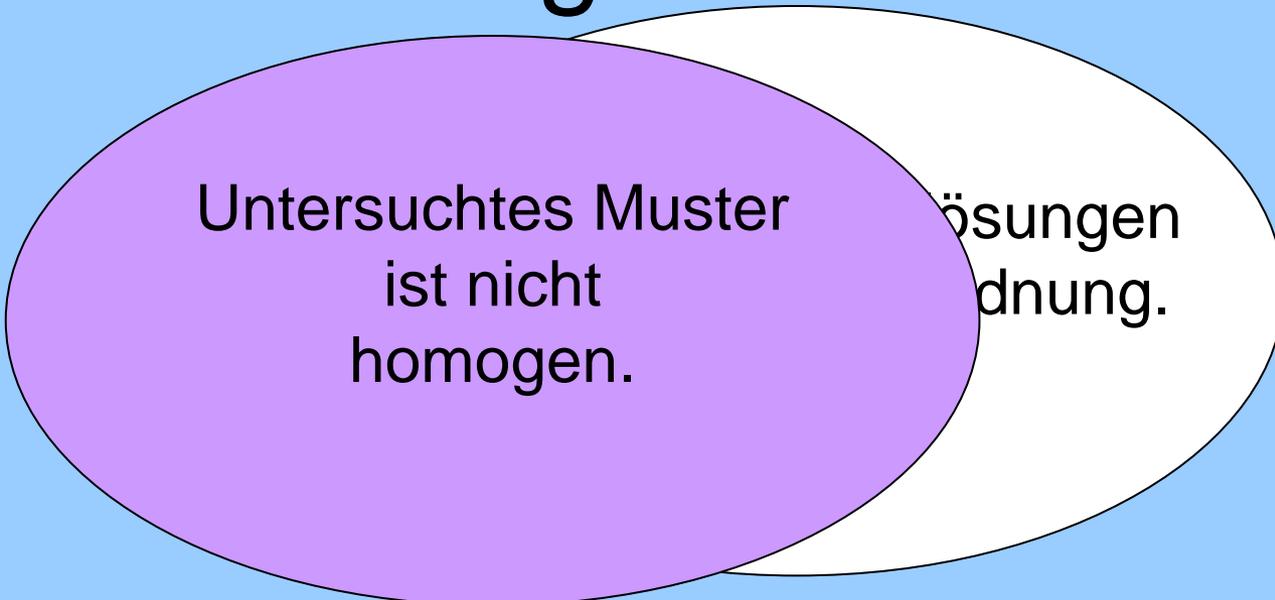
*(englisch: Out Of Specification)*

**HILFE !!! - Was tun, wenn  
Analyseergebnisse nicht in der  
Spezifikation sind?**

# 1. Mögliche Ursachen

Reagenzien, Maßlösungen  
etc. sind nicht in Ordnung.

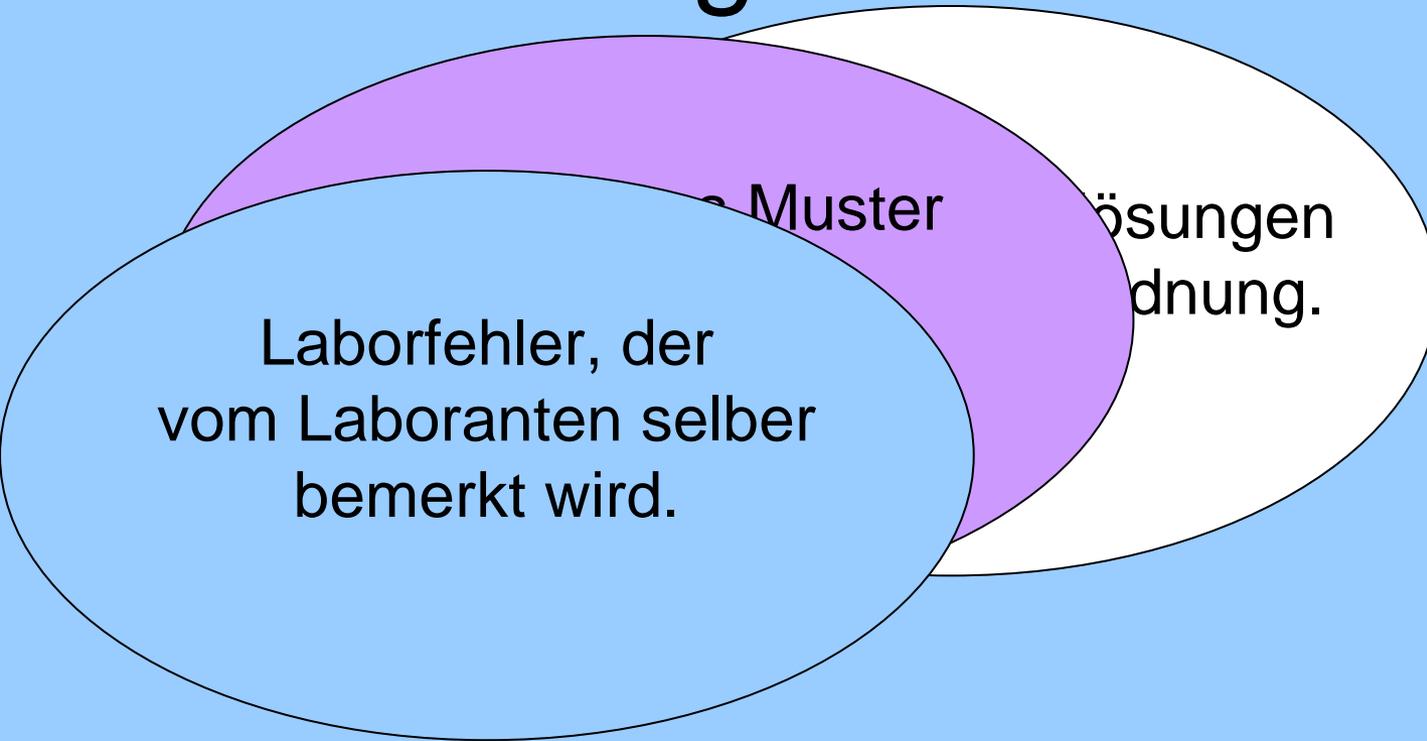
# 1. Mögliche Ursachen



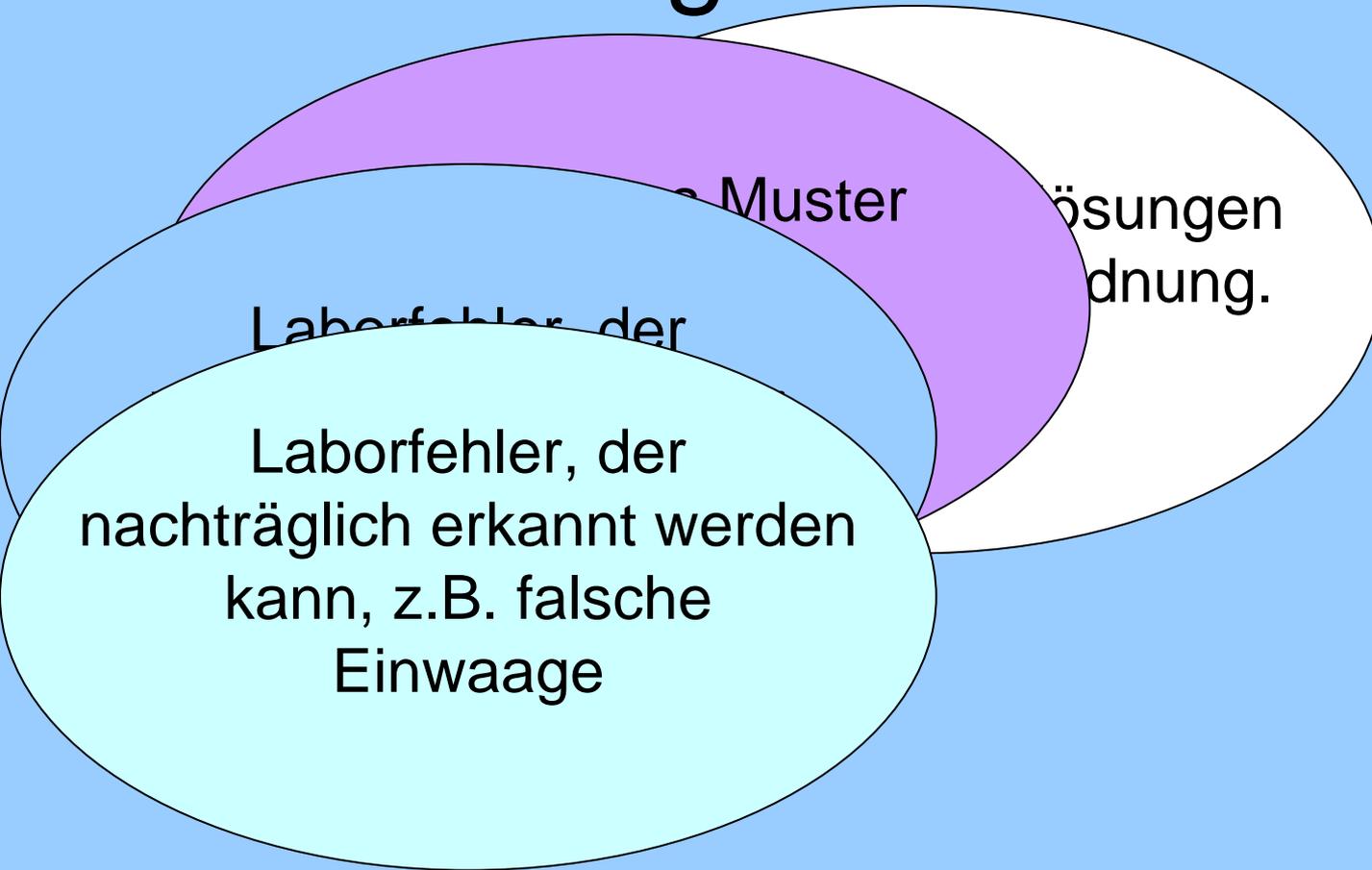
Untersuchtes Muster  
ist nicht  
homogen.

Lösungen  
in Ordnung.

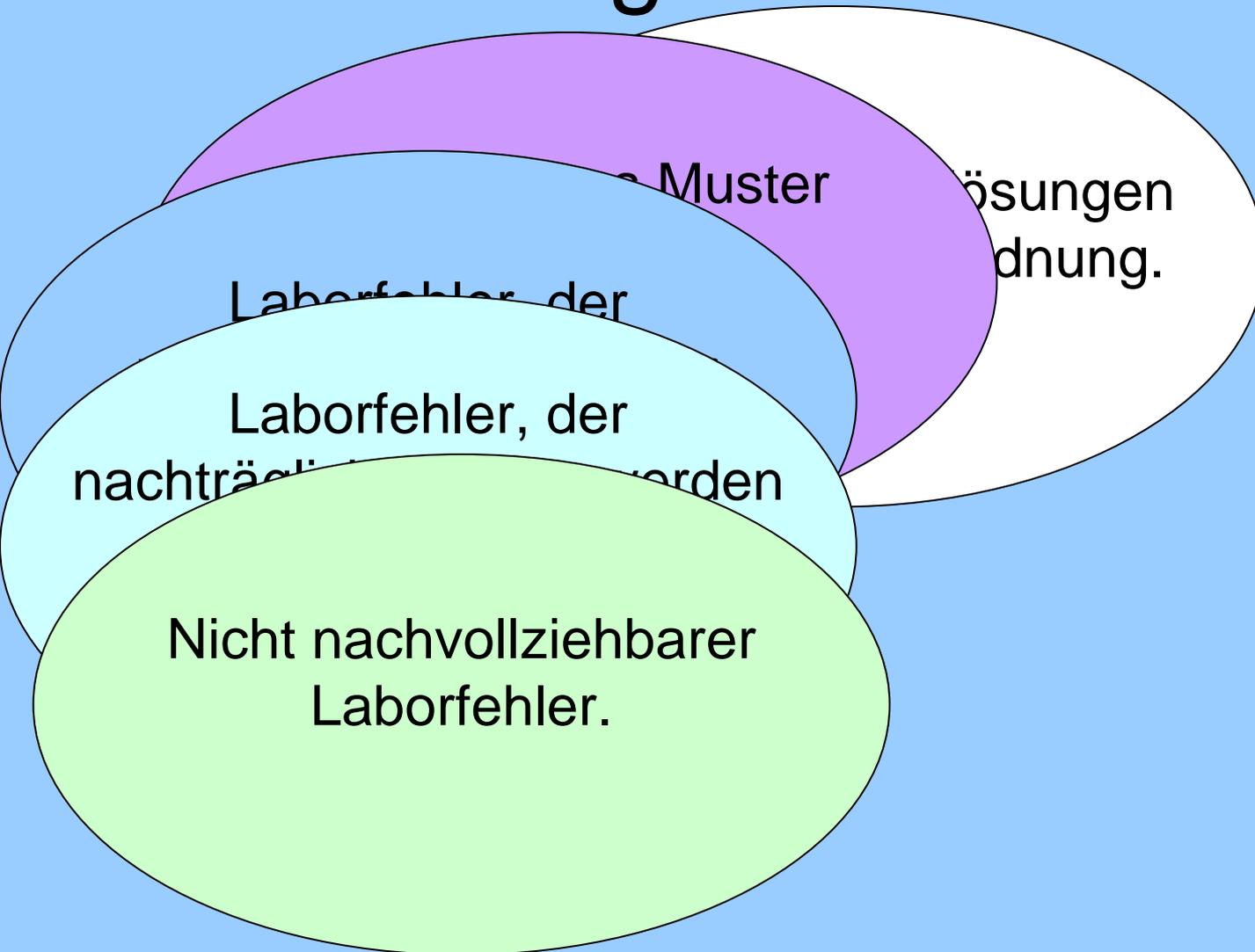
# 1. Mögliche Ursachen



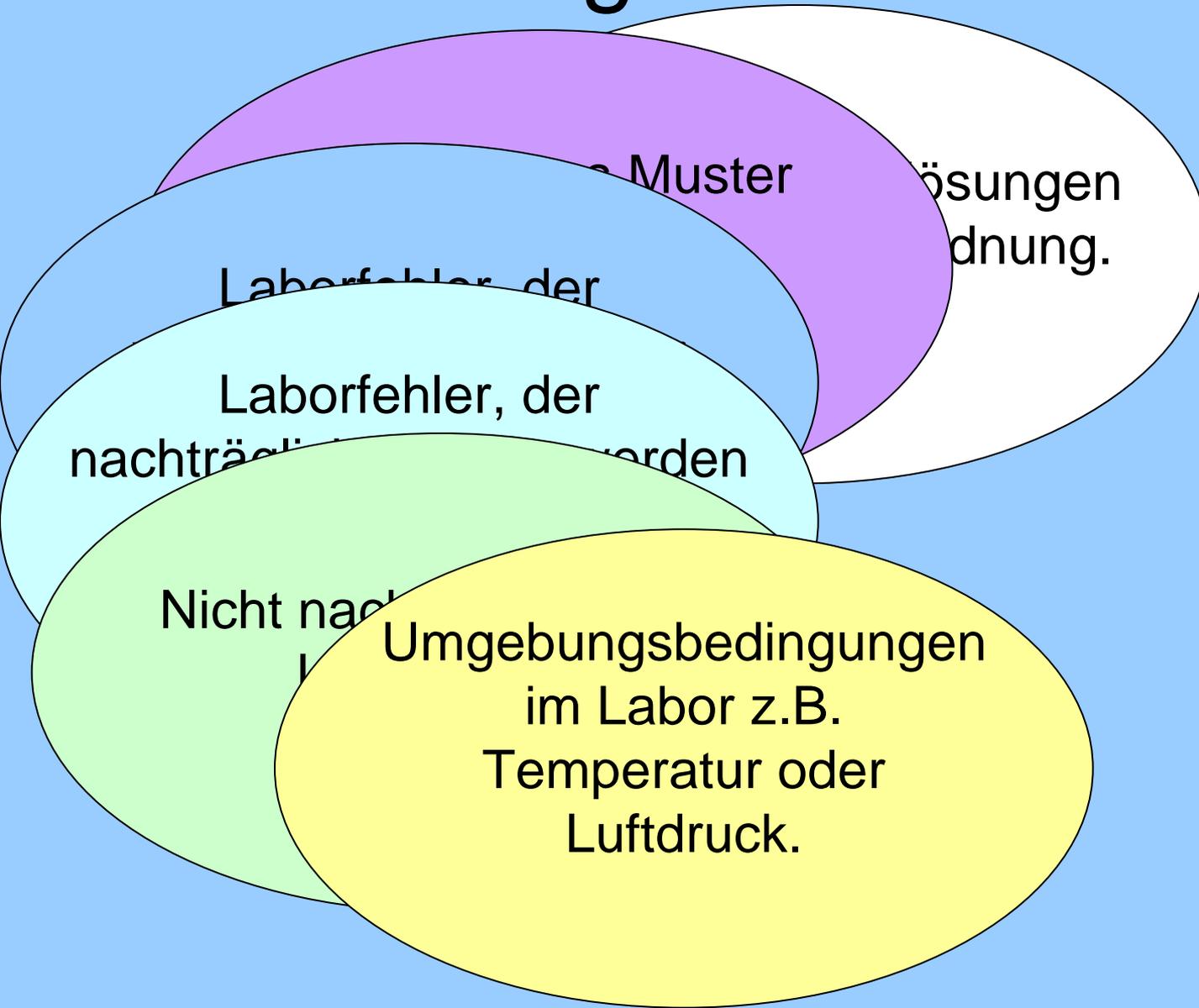
# 1. Mögliche Ursachen



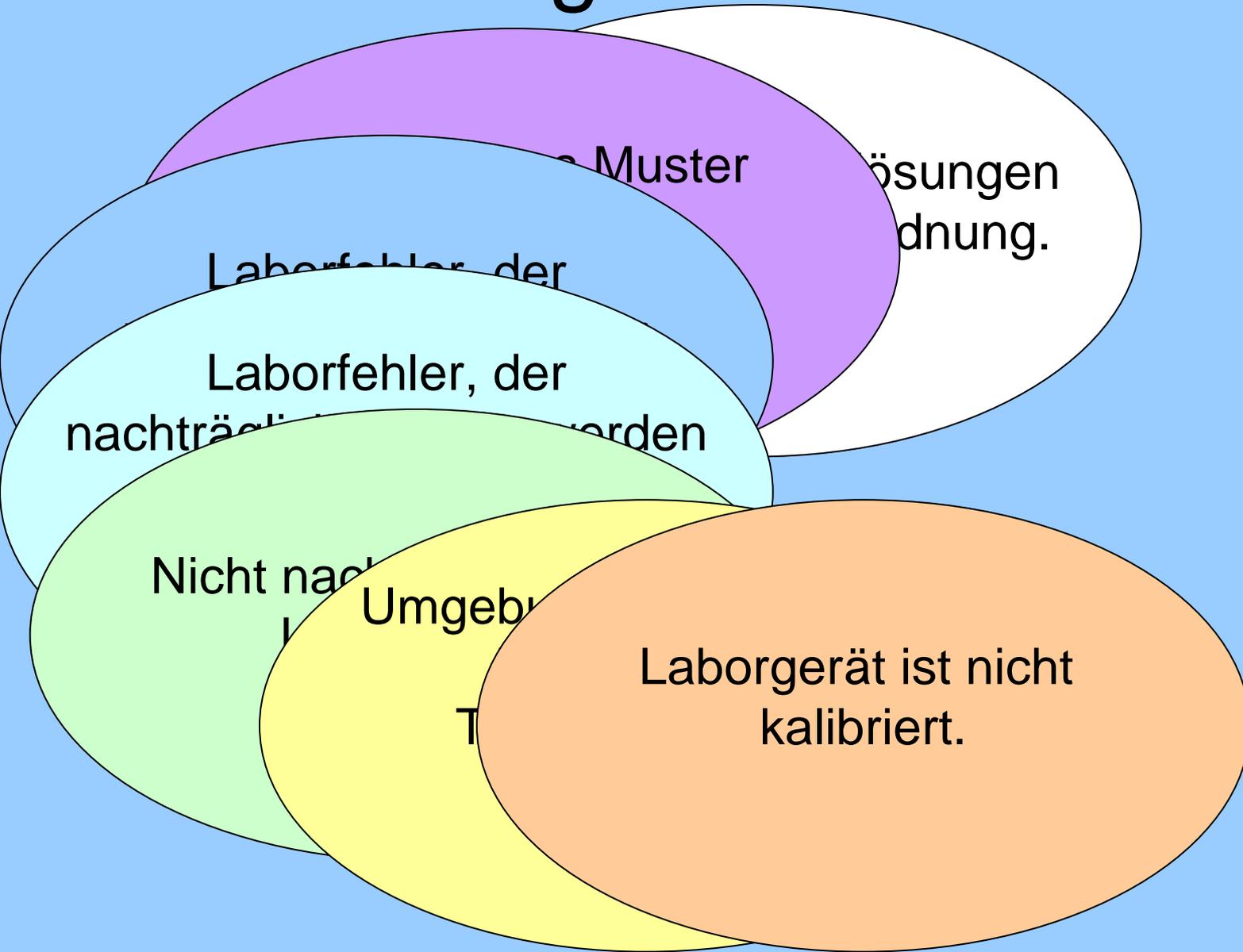
# 1. Mögliche Ursachen



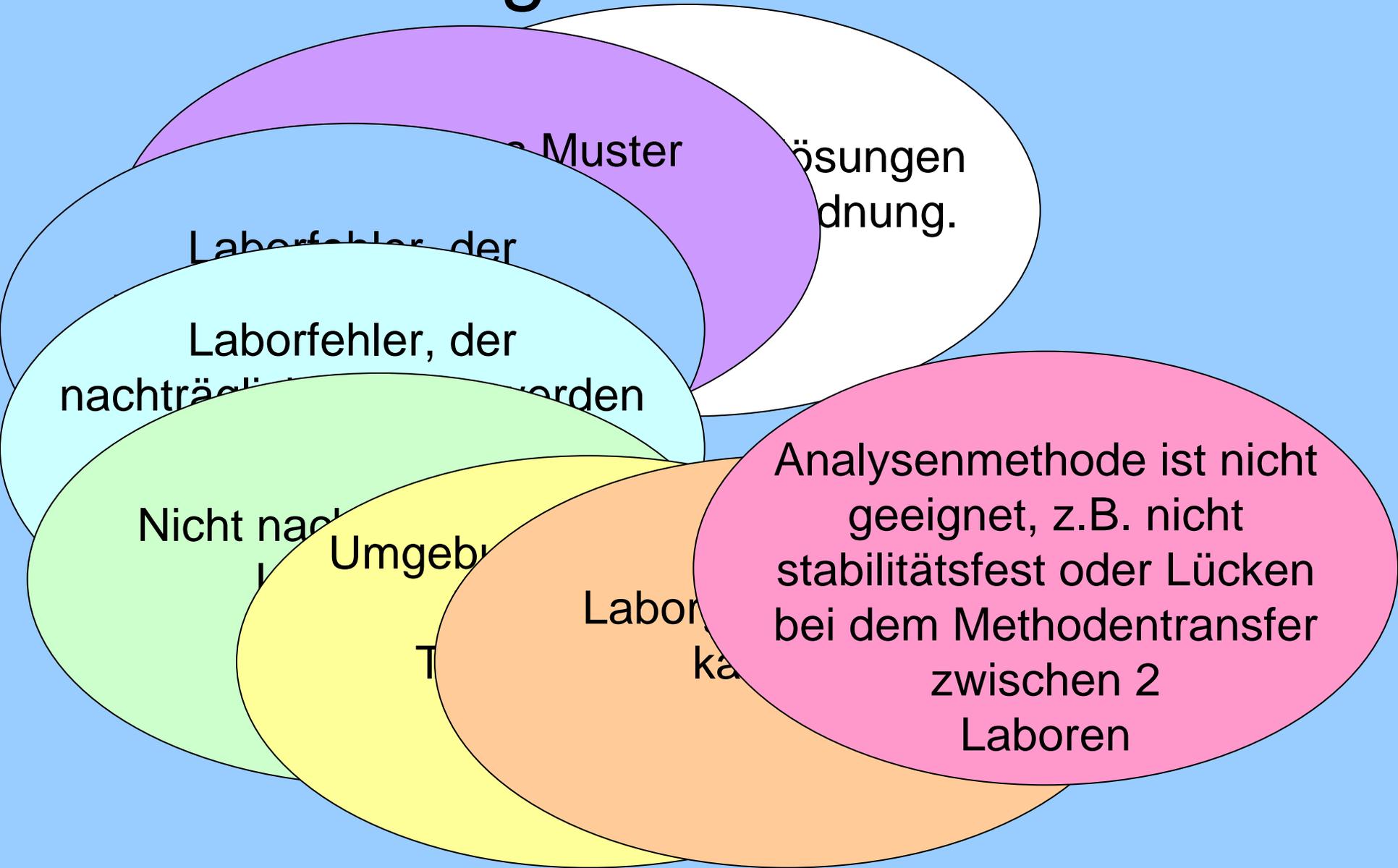
# 1. Mögliche Ursachen



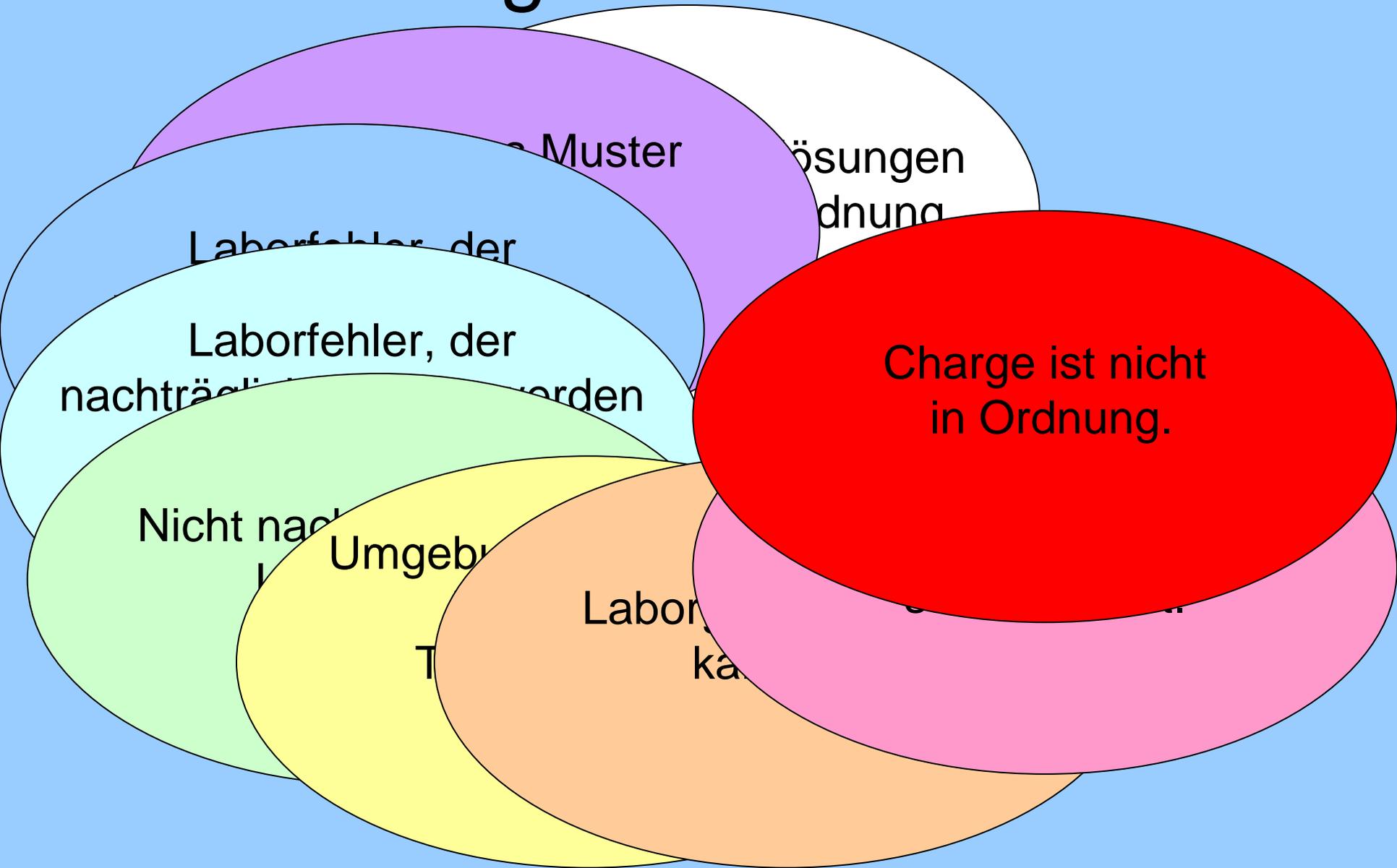
# 1. Mögliche Ursachen



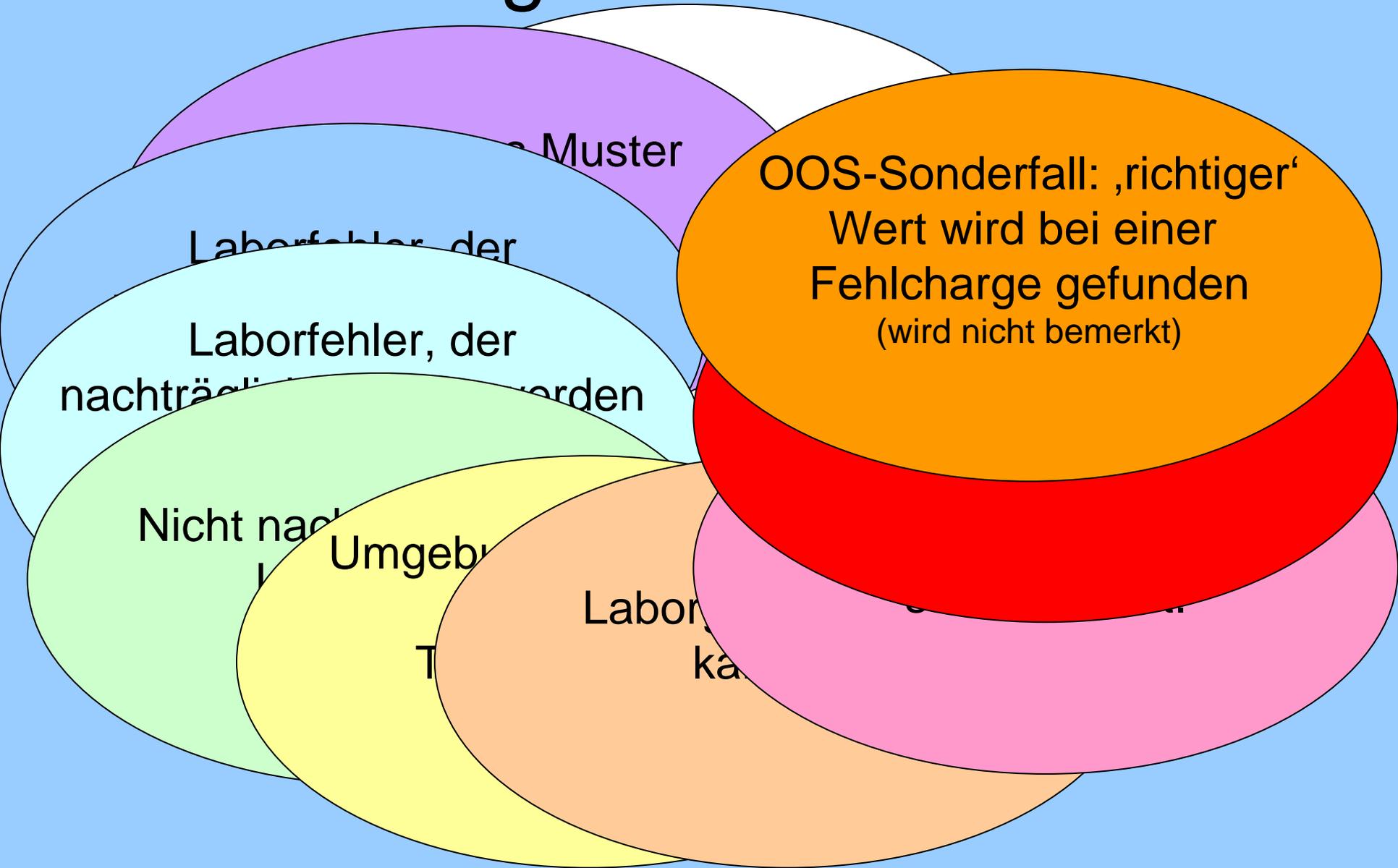
# 1. Mögliche Ursachen



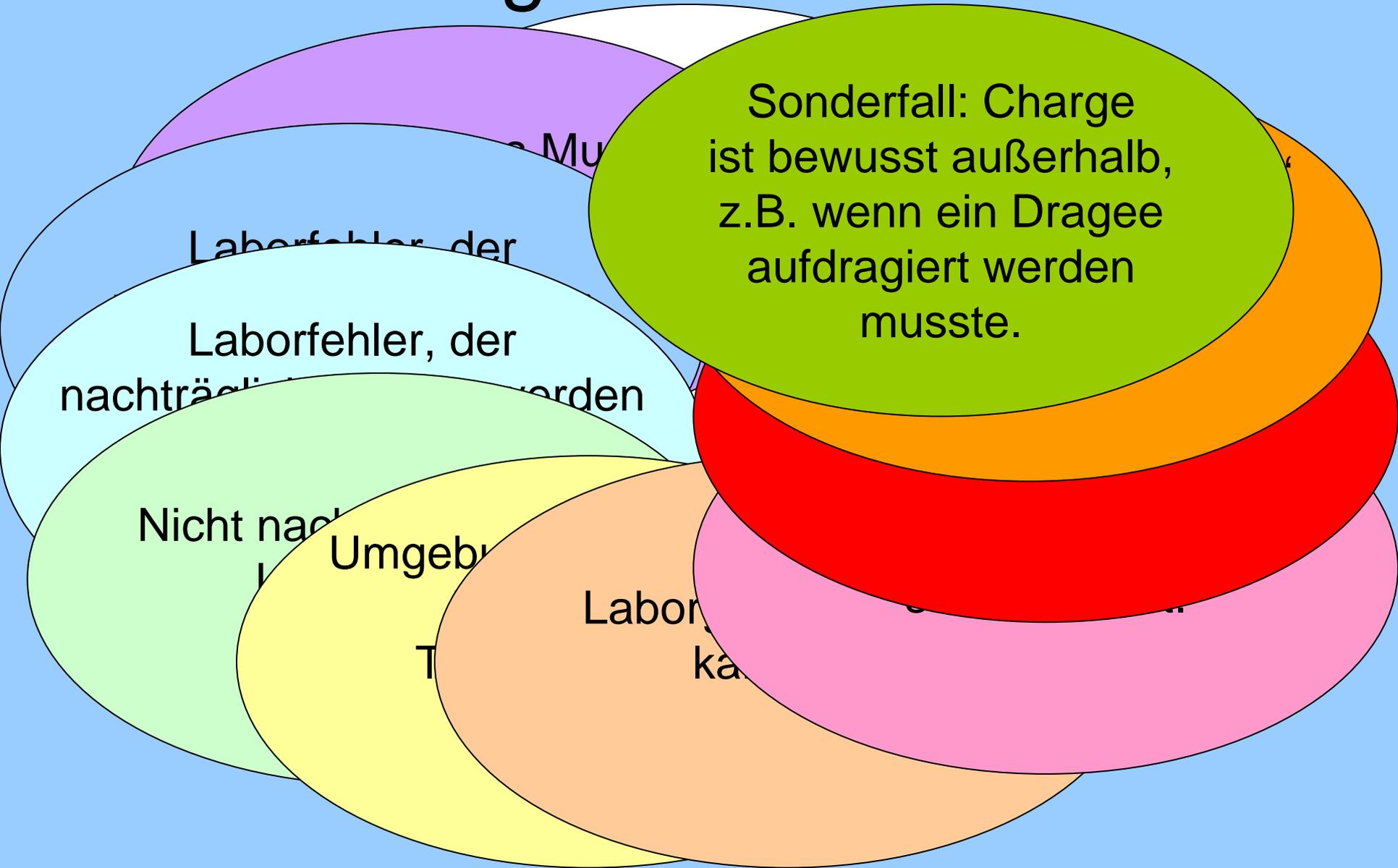
# 1. Mögliche Ursachen



# 1. Mögliche Ursachen



# 1. Mögliche Ursachen



# 1. Mögliche Ursachen

Sonderfall: Charge ist bewusst außerhalb, z.B. wenn ein Dragee aufdrapiert werden musste.

Laborfehler, der nachträglich werden

**Strategie:**  
Die Abweichung vorher behandeln und für diesen Sonderfall eine andere Spezifikation definieren.

# 1. Mögliche Ursachen

Sonderfall: z.B.  
Stabilitätsuntersuchung  
Spezif.  $\leftrightarrow$  Erwartungswert

Charge  
erhalb,  
Fragee  
werden  
te.

Laborfehler  
nachträglich erkannt

Nicht nach  
Umgebung

Labor  
ka

# 1. Mögliche Ursachen

Sonderfall: z.B.  
Stabilitätsuntersuchung  
Spezif.  $\leftrightarrow$  Erwartungswert

Charge  
erhalb,  
Tagee  
werden  
te.

Laborfehler,  
nachträglich

Alternative, um festzustellen ob  
ein Laborfehler vorliegt:  
„Out Of Trend“  
statt  
„Out Of Specification“  
definieren

## 2. Grundlagen

- Historie: 1993 Barr-Urteil in den USA. Die Ergebnisse des Urteils wurden im September 1998 von der FDA in einem draft guidance document, *Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*, verarbeitet. Fazit: man kann nicht so oft prüfen, bis man ein passendes Ergebnis hat (“testing into compliance”).
- Jahr 2006 FDA: *Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production* (bedingt anwendbar).
- GMP: „dazugehörige Untersuchungen“ (eher mager, aber man arbeitet an Verbesserungen, z.B. EMA/INS/GMP/632654)
- Aide-mémoire *Überwachung von Arzneimittelherstellern* Abschnitt 6.8.

# 3. Wozu OOS systematisch erfassen?

- Steuerungsinstrument, um die Analytik robuster zu machen.
- Fehlfunktionen an Laborgeräten, die nur sporadisch auftreten, werden leichter entdeckt.
- Steuerungsinstrument, um den Produktionsprozess zu verbessern.
- Meldepflicht (GMP Teil I Kap. 6.32) für das fortlaufende Stabilitätsprogramm (on-going stability):  
Ergebnisse außerhalb der Spezifikation oder signifikante atypische Trends sollten untersucht werden. Jedes bestätigte außerhalb der Spezifikation liegende Ergebnis oder ein signifikanter negativer Trend sollte **den jeweils zuständigen Behörden gemeldet werden**. Eine mögliche Auswirkung auf auf dem Markt befindliche Chargen sollte in Übereinstimmung mit Kapitel 8 des GMP Leitfadens und in Abstimmung mit der jeweiligen zuständigen Behörde sorgfältig geprüft werden.

## 4. OOS in der Inprozesskontrolle

Ergebnisse aus Inprozesskontrollen, die zur Prozess-Steuerung dienen, sind kein OOS.

Zum Beispiel sind Warngrenzen gesetzt, bei deren Überschreiten eine bestimmte Maßnahme durchgeführt wird, wie erneutes Mischen.

# 5. Praktisches - Berichtsergebnis

- Nur das Berichtsergebnis wird gegen die Spezifikation abgeglichen. Berichtsergebnis ist das gerundete Prüfergebnis mit der Anzahl signifikanter Stellen der Spezifikation.

Beispiel für eine Rundungsregel:

Spezifikation hat 1 Nachkommastelle.

Die beiden Rohdaten des Analysegeräts werden nach 2 Nachkommastellen abgeschnitten und der Mittelwert wird eingetragen. Dieses Ergebnis wird zum Berichtsergebnis auf 1 Nachkommastelle gerundet (Rundungsregel gibt es z.B. im Ph.Eur. Abschnitt 1.2).

- Eine OOS-SOP sollte auch den Fall abdecken, dass zwei Einzelwerte zu weit auseinander liegen. Die maximal zulässige Streuung definieren.

# Praktisches - Mehrfachanalysen

- Bei Mehrfachbestimmungen aus einer Probe darf der Mittelwert gebildet werden.
- Stammen die Ergebnisse aus 2 unterschiedlichen Proben, darf nicht gemittelt werden, wenn einer der Messwert einer Probe OOS ist.

# Praktisches – Offensichtliche Laborfehler

- Tipp: So früh wie möglich im Stadium festlegen, was OOS ist und was nicht. Ein umgekippter Messkolben führt nicht zu OOS...
- **Systematisches Abarbeiten** ‚rückwärts gehen‘ macht Sinn (Checkliste). Die Reihenfolge sollte definiert sein, z.B. a) Rechenfehler b) Gerätefehler c) Probenlogistik ...
- Tipp: „einfrieren“ eines Arbeitsplatzes kann helfen.
- Bei offensichtlichem Laborfehler wird die gesamte 1. Analyse ungültig. Die Analyse wird an der Originalprobe neu durchgeführt.
- Eine erneute Probenahme erfolgt nur, wenn Fehler in der Probenahme oder Schäden durch Lagerung bzw. Transport nachgewiesen werden.

## Praktisches – Nicht offensichtlicher Laborfehler

- Weitere Ursachenforschung: Ablauf des Musterzugs, Herstellungsdocumentation, Herstellung + Transport + Lagerung prüfen.
- Mittels Wiederholungsanalyse an der Originalprobe kann bei erfolgreichem Isolieren des OOS ein bisher nicht identifizierter Fehler eindeutig dem Analysenprozess zugeordnet werden. Es muss einen sachlichen Grund für die Wiederholung geben. Die Vorgehensweise muss in einer SOP festgelegt sein.
- Info an die Sachkundige Person nicht vergessen.

# Praktisches: OOS bei Stabilitätsprüfungen

- Der Sonderfall sollte in der OOS-SOP berücksichtigt werden.
- Ursachenforschung ist hier auch wichtig.
- Untersuchung, ob ein „Out of Trend“-Ergebnis vorliegt, ist meistens angebracht.
- Tipp: eine ausreichend große Menge überzähliger Muster einlagern, damit man die Möglichkeit hat, ein OOS- bzw. OOT-Ergebnis zu invalidieren.
- Wenn die Charge im Verkehr ist, dann auch bei „Verdacht“ auf OOS/OOT die Behörde informieren.

# 6. Problemlösung: Invalidierung des ersten Ergebnisses

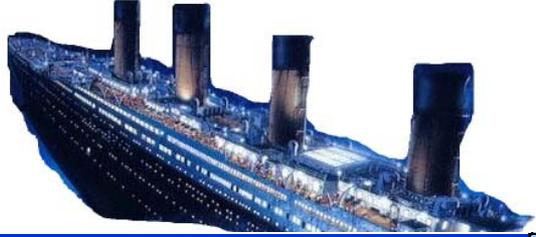
- Eine statistische Begründung ist wichtig. Stichworte: Konfidenzintervalle, Varianzen.
- Beispiel: 7 x Nachuntersuchung derselben Probe und anschließend statistische Auswertung.

Hinweis: Mittelwertbildung ist nicht erlaubt, wenn Einzelergebnisse spezifiziert sind (z. B. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneimittel, Zerfall, Wirkstofffreisetzung, Homogenitätsprüfung).

Tipp: Die Variationskoeffizienten im Blick behalten. Zu große oder sich ungewöhnlich verhaltende VK's können auf ein Problem hindeuten.

## **7. Katastrophe: Wiederholungsanalyse an der Originalprobe bestätigt das OOS-Ergebnis**

- Risikobetrachtung durchführen, um die Auswirkungen zu erfassen (siehe nächste Folie) und die Maßnahmen zu definieren.
- Das mögliche Ausmaß des OOS-Ergebnisses sollte dargestellt werden.
- Aus der Logik ergibt sich, dass die betroffenen Chargen nicht freigegeben werden können.



# TITANIC-EFFEKT

Labor

Probe

1 Charge

mehrere Chargen

Prozesse mit vielen betroffenen Produkten

?

# 8. Problematik: Auftragslabor

- Das Labor sieht wie bei dem Titanic-Effekt nur den Laborbetrieb und nicht den gesamten Prozess, so dass die Ursachenforschung anfangs nur in dem Labor erfolgen kann.
- Alles andere bleibt dem Auftraggeber überlassen.
- Die Schnittstellen und Kommunikationswege sollten gut definiert sein.
- Zu berücksichtigen ist auf beiden Seiten, dass der andere ungern einen Fehler zugibt ...

# 8. Allgemeines zur OOS-SOP

- Die SOP sollte fallabhängig maximale Zeitspannen für den Abschluss eines OOS-Verfahrens festlegen. (Aus Sicht der Arbeitsgruppe sollten 30 Tage die Obergrenze darstellen).
- Für bestimmte Prüfungen (z.B. Sterilität oder Gleichförmigkeit der Masse) ist das Vorgehen im Ph.Eur. beschrieben. Das betrifft jedoch nur den Laborteil. Eine Ursachenforschung muss dennoch ablaufen.
- Sobald ein Ergebnis zustande gekommen ist, ist es ein OOS und muss dokumentiert werden. Die Laboranten müssen so geschult werden, dass sie eigene Fehler dem Vorgesetzten berichten und nicht auf eigene Faust lösen.
- Dokumentation in einer OOS-Liste ist sinnvoll, damit ein systematischer Fehler schnell erkannt und darauf gezielt reagiert werden kann.
- Ursprüngliche OOS-Ergebnisse und die Ergebnisse von Wiederholungsanalysen müssen in die Chargendokumentation.
- Es ist unter gewissen Voraussetzungen mit stichhaltiger Begründung möglich, Fälle zu definieren, bei denen man auf ein formelles OOS-Verfahren verzichtet, weil die Ursache bekannt ist.
- Es kann sinnvoll sein, für OOT separate Verfahren zu definieren.

# 9. Wichtiges zum Schluss

- Entscheidend ist: Wo kommt der Fehler her?
  - Systematische Ursachenforschung ist wichtig, genauso wie die Ermittlung der Auswirkungen.
  - SOP's und Checklisten können als „Ideengeber“ fungieren, beinhalten aber keine abschließende Weisheit. Sie werden mit der Erfahrung wachsen:
- 
- **Aus Fehlern lernen: CAPA**
- 
- Meldepflichten beachten. Tipp: Die Behörde kann die Sachkundige Person bei der Entscheidungsfindung „entlasten“.

Noch Fragen?

# Beteiligte der AG3 - Labor

- Dr. Gelléri Balázs, B. Braun Avitum AG
- Dr. Al-Haj, Johannes Bürger Ysatfabrik GmbH
- Holger Petzinna, Biokirch GmbH Seevetal
- Dr. Thomas Meyer, Kreuzapotheke Seelze
- Dr. Herbert Geldermann, Artesan Pharma GmbH & Co.KG
- Marita Damm, Diapharm GmbH
- Gero Dannat, A.F.P. GmbH
- Dr. Lutz Berger, SILBER GmbH
- Sabine Bollhorst, Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG

Danke an die Behördenvertreter, die uns bei diesem Thema betreut haben:

- Liesa Warneboldt, GAA Lüneburg
- Dr. Heiko Schwarz, GAA Oldenburg
- Ulf Peter Schütt, GAA Lüneburg

# Zitate

„Da kann man die Dominanz der Geschäftsführung herausriechen“

„Setzen Sie Gruppenintelligenz ein!“

„Formalisten sichern die Qualität“