

A referenciaanyagokra vonatkozó tanúsítványok érvényességi idejének meghosszabbítása

2019. február

Szerző: Thomas Linsinger

Az Európai Bizottság Közös Kutatási Központja
Retieseweg 111, 2440 Geel, Belgium

E-mail: thomas.linsinger@ec.europa.eu

A hiteles referenciaanyagok tanúsítványainak érvényességi ideje korlátozott, vagy azért, mert a megnyitott anyagminták viselkedése nem ismert, vagy a felelősség általános korlátozása miatt.

Ez a felhasználási útmutató ismerteti azokat az információkat, amelyeket a felhasználóknak be kell gyűjteniük ahhoz, hogy igazolt referenciaanyagot (IRA) az igazoláson feltüntetett érvényességi dátumon túl is használhassák.

BEVEZETŐ

Az ISO 17034 előírja, hogy a referencia-anyagok (RA) gyártói tanúsítványaikon fel-tüntessék az érvényesség idejét. Ezen tanúsítvány érvényességének elérése nem feltétlenül jelenti azt, hogy az anyag minősége romlott. Ez a felhasználási útmutató bemutatja a tanúsítványokon feltüntetett érvényességi idő háttérét és fogalmát, és azokat a feltételeket, amelyek mellett a felhasználók továbbra is használhatják a hiteles referenciaanyagot (HRA).

A TANÚSÍTVÁNY ÉRVÉNYESSÉGÉNEK IDŐTARTAMA ÉS AZ ANYAG ELTARTHATÓSÁGI IDEJE

Fontos tudni, hogy a tanúsítvány érvényességének időtartama nem azonos az anyag eltarthatóságának idejével. A tanúsítvány érvényességének időtartama egy bizonyos IRA egységének hitelesített értékeire utal. Az eltarthatósági idő lejártá azt jelenti, hogy a RA gyártója tovább nem garantálja az anyag hitelesített értékét. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy bizonyítékok van arra, hogy az anyag minősége romlott, és a hitelesített érték tovább nem érvényes.

MIÉRT KORLÁTOZZÁK A TANÚSÍTVÁNY ÉRVÉNYESSÉGÉNEK IDŐTARTAMÁT

Ki nem nyitott minták ismeretlen viselkedése

A RA-ok, különösen a mátrix RA-ok gyakran sorozatban készülnek, és arra szánják, hogy évekig használhatók legyenek. Olyan feldolgozási technikát választanak, amely valószínűleg ez alatt az évek alatt biztosítja a hitelesített stabilitást. A referenciaanyag-tételek gyakran egyediek, még némileg eltérő nyersanyagból és némileg eltérő folyamatokkal készített helyettesítők esetében is. Ez azt jelenti, hogy, ellentétben az élelmiszerek és gyógyszerek termelésével, a RA gyártói gyakran nem rendelkeznek az előző tételek stabilitási adataival, ami alapján az érvényességi időt meghatározhatnák. Az IRA-gyártás során végzett

stabilitási vizsgálatok nyújtanak némi jelzést, de azok korlátozott időtartamuk miatt (1-2 év) nem garantálhatják a stabilitást a végtelenségig. Ezért a RA-termelőknek stabilitás-ellenőrző rendszert kell alkalmazniuk minden olyan hiteles értékre vonatkozóan, amely valószínűleg változhat. Ez azt jelenti, hogy a RA-termelőknek igazolniuk kell a hiteles értékek stabilitását forgalmazás közben. A jövőbeli működésnek ez a korlátozott ismerete megakadályozza a RA termelőit abban, hogy következetesen garantálják tanúsítványaik érvényességét.

A kinyitott minták ismeretlen viselkedése

A RA-termelők különleges óvintézkedéseket hoznak annak érdekében, hogy biztosítsák anyagaik stabilitását. A stabilizáló intézkedések közé tartozik az argonnal való feltöltés az oxidáció elkerülése érdekében, vagy a tökéletesen zárt tárolóedények (ampullák) alkalmazása. A minták felnyitásával ez a speciális védelem sérül. A RA-termelők általában nem rendelkeznek a felnyitott minták stabilitására vonatkozó adatokkal, mert az a többszörösére emelné a stabilitásvizsgálathoz szükséges forrásokat. Emellett a RA-termelőknek nincs befolyásuk az ügyfelek telephelyein történő tényleges tárolási körülményekre. Elvileg ez azt jelenti, hogy a RA-termelők nem tudják garantálni a kinyitott minták tanúsítványban biztosított értékeinek stabilitását. Azonban a hasonló anyagokról meglévő általános ismeretek és a tanúsított tulajdonságokról meglévő ismeretek alapján a RA-termelők elég biztosak a tanúsított értékek stabilitásában egy korlátozott időtartam alatt.

A felelősség általános korlátozása

A KKK eljárásrendje meghatározza, hogy ha egy minősített érték megváltozott, az érvényes tanúsítványokkal rendelkező felhasználókat értesíteni kell azon utolsó stabilitási vizsgálat időpontjáról, amely megerősítette a hitelesített érték stabilitását. Az eltarthatóság idejének korlátozása azt jelenti, hogy az anyag forgalomba hozatala után nem mindegyik ügyfelet kell tájékoztatni.

A TANÚSÍTVÁNYOK ÉRVÉNYESSÉGI IDŐSZÁMÁNAK ELLENŐRZÉSE

A RA-termelőknek nincs befolyásuk az ügy-feleik telephelyein történő tárolási körülményekre, és általában nem rendelkeznek a felnyitott minták stabilitására vonatkozó adatokkal, nem adhatnak ki a kibővített eltart-hatóságra vonatkozó tanúsítványokat, és nem hosszabbíthatják meg a már korábban kiadott tanúsítványok érvényességi idejét. A felhasználók azonban dönthetnek úgy, hogy tovább használják a birtokukban lévő IRA-t, ha bizonyítva látják, hogy az anyag továbbra is stabil. Ehhez a felhasználóknak a következő két lépést kell megtenniük.

1. lépés: Információ a valószínűsíthető stabilitásról

Ebben a szakaszban ellenőrizni kell, hogy a tanúsítványon hitelesített értékek továbbra is stabilak. Ez csak egy előzetes szakasz, és nem helyettesítheti a 2. szakaszt. A következő kérdések tartoznak ide:

a) Biztosították-e az előírt tárolási feltételeket?

Minden tanúsítvány előírja a IRA-k tárolási körülményeit, amelyeket nyilvánvalóan biztosítani kell. Az ezen tárolási feltételektől való eltérés, különösen a magasabb hőmérsékletek felé, általában érvényteleníti a tanúsítványt.

Fontos, hogy alacsonyabb hőmérsékleten történő tárolás is eredményezhet minőségromlást a fagyási-olvadási ciklusok, a lecsapódás, a fagyás okozta koncentráció stb. miatt.

b) Szerepel-e a tanúsítványon korlátozott stabilitásra vonatkozó nyilatkozat?

Bizonyos anyagok esetében a kinyitott vagy helyreállított anyagok stabilitását tesztelték, és az erről szóló információkat a tanúsítványon feltüntetik. Általában az anyag nem használható tovább, mint a tanúsítványon megadott időszak.

c) Forgalmazzák-e még az anyagot?

Az a tény, hogy a gyártó még forgalmaz valamely anyagot, azt mutatja, hogy a felbontatlan, azonos körülmények között tárolt minták még stabilak. Azonban, amint már említettük, ez nem feltétlenül jelenti, hogy ismételten használt minták továbbra is stabilak.

d) Szükséges-e, hogy az anyag továbbra is stabil legyen?

Műszaki értékelés adhat választ arra a kérdésre, hogy az anyag továbbra is stabil-e. Ez függ a hiteles értékek stabilitásától, valamint a mátrix stabilitásától. A legegyszerűbb esetben a réz nyomelem tömeghányadában nem várható változás. Ha minden méréshez új felületet hoznak létre, az anyagnak stabilnak kell lennie. Másrészt a bomlékonyabb vegyületek, mint pl. a vitaminok, nagyobb valószínűséggel változnak.

Az értékelés során figyelembe kell venni a mátrixot is: például a nyomelem fémek ionjai kalibráló

standard salétromsavban nem változnak, de a koncentráció a párolgás miatt változhat, ami a hiteles értékek instabilitását eredményezheti.

2. lépés: A hiteles értékek stabilitását bizonyító adatok gyűjtése

Valójában ez a kulcsfontosságú kérdés, mivel a) és b) megadja azokat a feltételeket, amelyek mellett az anyag még stabil lehet, c) és d) jelzi, hogy az anyag továbbra is stabil lehet, de csak a következő pont bizonyítja, hogy az anyag továbbra is stabil. Az ilyen adatok a következők lehetnek:

A minőség-ellenőrzési táblázatok

Ha az anyagot minőség-ellenőrzési táblázatban használják, és az adatokban nem látható tendencia, akkor az anyag még stabil. Bár lehetséges, hogy a hiteles értékek változása egybeesik a módszerben mutatkozó lassú eltolódással, ez nagyon valószínűtlen.

Összehasonlítás más IRA adatokkal

Ha az anyagon mért eredmények egybeesnek a hiteles értékekkel, és ugyanakkor egy másik IRA-t is bemértek, az anyag még stabil. Az érvelés az, hogy a másik IRA bizonyítja a módszer pontosságát, ezért a mérési eredményeknek a hiteles értékekkel való egyezése bizonyítja a stabilitást.

Ez akkor is igaz, ha a szóban forgó IRA-t kalibráláshoz alkalmazzák: ha az eredmények megegyeznek egy másik IRA értékével, akkor a kalibráló norma nyilvánvalóan továbbra is érvényes.

Hasonló érvelés vonatkozik arra az esetre is, amikor a IRA-t egy olyan jártassági teszttel együtt mérik, amelynek az eredménye megfelelő: a teszt kielégítő eredménye bizonyítja a módszer pontosságát, és a mérési eredményeknek a hitelesített értékkel való megegyezése igazolja a IRA stabilitását.

AZ ÉRVÉNYESSÉGI IDŐ MEGHOSSZABBÍTÁSÁNAK DOKUMENTUMAI

Miután a hiteles értékek stabilitása a 2. lépésben összegyűjtött adatok használatával megállapítást nyert, az érvényesség meghosszabbítását dokumentálni kell. Az új érvényességi időt és az érvényességi idő meghosszabbításának okát is feljegyzik a (természetesen megfelelően aláírt és keltezett) vizsgálati tanúsítványra (pl. a minőség-ellenőrzési táblázat nyomtatott változatára). Így egyértelműen dokumentálják, mikor és milyen alapon hosszabbították meg a tanúsítvány érvényességét, és hogy ki felelős a meghosszabbításért.