

SZENARIO 1:

Bei der Durchsicht eines Validierungsreports für ein parenteral appliziertes Produkt (Prozessvalidierung), das bei einem neuen Hersteller produziert wird, sind in den Chromatogrammen neue Peaks zu sehen, allerdings bei einer Wellenlänge, die normalerweise bei der Chargenanalyse nicht angesehen werden.

Zusätzlich waren diese Peaks bei der Routineproduktion des ursprünglichen Herstellers nicht nachweisbar.

Diskussion:

- Welche Information benötigen Sie als SkP vom KLL?
- Welche weiteren Untersuchungen sind notwendig?
- Was wären mögliche Ursachen für das Auftreten dieser Peaks?
- Wie würden Sie bezüglich der Chargenakzeptanz entscheiden?

SZENARIO 2:

Während eine laufenden Stabilitätsstudie wird zum Zeitpunkt 18 Monate für „related substances“ ein OOT Ergebnis erhalten. Das Produkt hat eine Laufzeit von 36 Monaten und aufgrund des OOT Ergebnisses ist zu erwarten, dass das Ergebnis für „related substances“ vor Ende der Laufzeit OOS sein wird. Das Produkt hat einen hohen Turn-over und die Firma macht eine große Anzahl an Chargen pro Jahr.

Diskussion:

- soll unter diesen Umständen ein Rückruf eingeleitet werden
- Welche Informationen benötigen Sie für eine Entscheidung

SZENARIO 3:

Ein Gehaltsergebnis eines Drug products ist 20% zu niedrig. Die Laboruntersuchung legt nahe, dass eine 20 ml anstatt einer 25 ml Pipette bei der Probenvorbereitung verwendet wurde. Allerdings wurde nicht vermerkt, welches „Gerät“ verwendet wurde, da es in der SOP nicht vorgesehen war. Die Analysenlösung und die ursprüngliche Test-Probe wurden verworfen, allerdings ist die Ausgangsprobe noch vorhanden. In der Produktion wurden keine Abweichungen festgestellt und eine Überprüfung der vorhandenen API Menge bestätigt, dass die korrekte Menge während der herstellung verwendet wurde. Die ursprüngliche Probe wurde von zwei erfahrenen Analytikern nachgetestet; beide Ergebnisse waren innerhalb der Spezifikationen und sehr nahe aneinander. Daraus wurde geschlossen, dass ein analytischer Fehler vorlag und die Charge wurde freigegeben.

Diskussion:

- Was sind die „key issues“?
- Welche zusätzliche Informationen benötigen Sie?
- Welche Zusatzuntersuchungen und Aktionen (CAPAs) hätten Sie gemacht (falls überhaupt welche)?
- Welche zusätzliche Dokumentation würden Sie benötigen?
- Welche Entscheidung hätten Sie getroffen?

SZENARIO 4:

Eine Firma führt Stabilitätsuntersuchungen an drei Chargen pro Jahr durch (für ein Routineprodukt). Langzeitstudien nach ICH Q1A(R) werden zu den Zeitpunkten 6 Monaten, 12 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren durchgeführt. Ein Ergebnis für Gehalt beim 12 Monatswert war geringer als erwartet (OOT); bei den zwei vorher getesteten Chargen war das nicht der Fall. Die Entscheidung war auf den nächsten Stabilitätszeitpunkt zu warten. Dies war ausreichend und keine zusätzlichen Aktionen wurden eingeleitet.

Diskussion:

- Was sind die "key issues"?
- Welche zusätzliche Informationen benötigen Sie?
- Welche Zusatzuntersuchungen und Aktionen (CAPAs) hätten Sie gemacht (falls überhaupt welche)?
- Welche zusätzliche Dokumentation würden Sie benötigen?
- Welche Entscheidung hätten Sie getroffen?

SZENARIO 5:

Eine HPLC Methode für eine topische Formulierung zeigt einen RSD von 2.7%. Während der Validierung wurde gezeigt, dass dies aufgrund einer schwierigen Extraktion in der Probenaufbereitung der Fall ist. Um einen genaueren Wert zu bekommen, beschreibt die SOP, dass die Methode an drei unabhängig aufbereiteten Proben durchzuführen ist. Das Ergebnis (reportable value) ist der Mittelwert dieser drei Bestimmungen unter Berücksichtigung (und Spezifikation!!) der maximalen Streuung dieser drei Analysenwerte. Ein Inspektor vertrat die Meinung, dass dies nicht akzeptabel ist; laut ihm sollte jede Charge zurückgewiesen werden, bei der einer der drei Werte OOS ist. Die Firma (QP!) vertrat den Standpunkt, dass das Vorgehen korrekt und wissenschaftlich begründet ist und daher die Chargen zurecht freigegeben wurden (auch wenn Einzelwerte OOS waren).

Diskussion:

- Was sind die "key issues"?
- Welche zusätzliche Informationen benötigen Sie?
- Welche zusätzliche Dokumentation (zur Unterstützung der Argumente) würden Sie benötigen?