



Validierung analytischer Methoden

Praktische Umsetzung aktueller ICH- und FDA-Guidelines

8.-10. November 2017, Heidelberg



Mit Excel-Rechenblättern

- zur Kalibrierfunktion
- zur Prüfung der Linearität
- zur Schätzung der Bestimmungsgrenze
- zur Berechnung der Richtigkeit

Neu im GMP-Leitfaden: Validierung und Transfer

Die Referenten



Dr. Olaf Kunze
CSL Behring GmbH



Dr. Thomas Trantow
*Geschäftsführer der Firmen
Analytik-Service Dr. T. Trantow
und PROVADOK GmbH*

Lerninhalte

- Anforderungen der ICH-Guideline Q2 (R1) und der neuen FDA-Guidance zur Methodvalidierung (2015)
- Vertiefung und Interpretation der Regularien
- Validierungsplanung / Zulassungsaspekte
- Auswertungen in der Methodvalidierung
- HPLC
- Compliance in der Validierung
- Titration
- Spektroskopie

Zielsetzung

Dieses Seminar behandelt an Praxisbeispielen die Planung und Durchführung der Validierung analytischer Methoden.

Viele grundsätzliche Validierungsaspekte werden anhand von HPLC-Verfahren beleuchtet.

Ergänzend werden auch für andere wichtige Analyseverfahren z.B.

- UV/VIS
- IR
- Titration

die Grundlagen dargestellt und Vorgehensweisen zur Validierung aufgezeigt, die den behördlichen Anforderungen entsprechen. Die notwendige Dokumentation der besprochenen Beispiele wird gezeigt. Hier werden auch Ihre individuellen Fragen berücksichtigt!

Dieses Seminar liefert mit einer tiefgründigen Interpretation der ICH-Guideline Q2 das erforderliche Wissen, um Validierungen unter Berücksichtigung der aktuellen Anforderungen zielorientiert planen, durchführen und bewerten zu können.

Hinweis: Für die Rechenübungen werden einfache Rechenhilfen benötigt (Rechner mit Wurzelfunktion oder Laptops mit MS-Excel)!

Hintergrund

Die grundsätzliche Forderung nach Validierung analytischer Methoden wird in den GMP-Regelwerken, beispielsweise dem EU-GMP-Leitfaden und der AMWHV, seit 2006 in Deutschland verbindliche Rechtsverordnung, erhoben. Dort heißt es in §14, Abs. 3: „Die zur Prüfung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und erforderlichenfalls revalidiert werden.“

Das Gleiche (und noch einiges anderes) fordert die FDA in ihrer neuen Guidance zur Methodvalidierung (2015). Auch die USP stellt in ihrer Monographie <1210> zur Auswertung von Methodvalidierungen die tatsächliche Routinetauglichkeit in den Vordergrund, wenn sie die gleichzeitige Berücksichtigung von Richtigkeit und Streuung bei der Bewertung der Eignung eines Analyseverfahrens für den Einsatz unter Routinebedingungen empfiehlt - Überlegungen, die unter dem Stichwort „accuracy profiles“ seit einigen Jahren diskutiert werden. Die seit 1. Oktober 2014 gültige Neufassung von Kap. 6 des GMP-Leitfadens (Qualitätskontrolle) fordert, dass VOR Transfers der Validierungsstatus überprüft und Lücken alter Validierungen (bezogen auf die aktuellen Standards) identifiziert werden müssen.

Technischer Transfer von Prüfmethode(n)

6.37 Vor einem Transfer von Prüfmethode(n) sollte der Transferbetrieb belegen, dass die Testmethode(n) mit denen, die in den Arzneimittelzulassungsunterlagen oder den relevanten technischen Dossier beschrieben sind, übereinstimmen. Die ursprüngliche(n) Validierung(en) der Testmethode(n) sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass sie mit den geltenden ICH/VCH Anforderungen übereinstimmen. Eine Lückenanalyse sollte durchgeführt und dokumentiert werden, um alle ergänzenden Validierungen zu identifizieren, die vor dem technischen Transferprozess durchgeführt werden sollten.

6.38 ...

6.39 Das Transferprotokoll sollte mindestens die folgenden Parameter einschließen ...

v. die Akzeptanzkriterien, basierend auf der aktuellen Studie zur Validierung der Methodik und in Hinblick auf die ICH/VCH Anforderungen.

6.40 ... Der technische Transferbericht sollte das Vergleichsergebnis des Prozesses dokumentieren und, soweit zutreffend, Bereiche identifizieren, die weitere Revalidierungen der Testmethoden erfordern.“

Die Anforderungen an für im Rahmen von Zulassungen einzureichende Validierungsdokumentationen sind in einer ICH-harmonisierten Guideline (ICH Q2) aufgeführt. Dieses ursprünglich als wissenschaftlich orientierte Guideline konzipierte Dokument wird inzwischen oft als Checkliste (was muss in einer Validierung enthalten sein) benutzt, ohne den Sinn und Zweck im Einzelfall zu bedenken. Dies hat in einigen Fällen zum „Overdoing“, in sehr vielen Fällen jedoch dazu geführt, dass eigentlich sinnvolle Validierungsparameter nur formal abgearbeitet wurden, wobei keine aussagefähigen Ergebnisse zur Bewertung der Methodeneignung erhalten wurden, mit der Folge, dass viele formal validierte Prüfverfahren mit unzureichender Robustheit oder gar mangelnder Eignung im Hinblick auf eine gegebene Produktspezifikation die Arbeit in den Routinelaboren belasten.

Zielgruppe

Dieses Seminar richtet sich vorrangig an Mitarbeiter der pharmazeutischen Qualitätskontrolle mit eigener Erfahrung in der Methodvalidierung, die mit der Planung, Durchführung und Validierung analytischer Methoden betraut sind.

Leitern der Qualitätskontrolle und anderen Führungskräften hilft dieser Einblick in die Praxis der Validierung analytischer Methoden zur effektiven Steuerung der eigenen Validierungen, bei Auftragsplanung und -vergabe sowie bei der Bewertung der Resultate externer Laboratorien. Weiterhin angesprochen sind Mitarbeiter aus Zulassungsabteilungen, die sich im chemisch-pharmazeutischer pharmazeutischer Teil der Zulassungsdokumentation inhaltlich mit der Validierung analytischer Methoden auseinandersetzen müssen.

Für Mitarbeiter ohne Vorkenntnisse wird eher das Basisseminar B11 „Basis-Training Validierung analytischer Methoden“ empfohlen.

Programm

Einführung: „Methodenvalidierung“

- Regulatorischer Kontext der Validierung analytischer Methoden
- Aktuelle Entwicklungen
- Sinn und Zweck der Methodenvalidierung
- Definitionen der Methodenvalidierung
- Analysenmethode / Prüfverfahren / Prüfanweisung
- Methodeignung
- Validierungsansätze
- Qualitätsparameter analytischer Methoden
- Behörden und Regelwerke im Internet

Qualitätsparameter: Kalibrierfunktion („Linearity“)

- Kalibrierfunktion
- Linearitätsstudien: Ziele / Voraussetzungen / Arten
- Studiendesign / Darstellungen / statistische Auswertungen
- Akzeptanzkriterien

Qualitätsparameter: Arbeitsbereich / unteres Ende des Arbeitsbereichs

- Unterer Rand des Arbeitsbereichs: Berichtsgrenze / Bestimmungsgrenze / Nachweisgrenze ?
- LOQ - „PLQ“ - „disregard limit“
- Studiendesigns
- Messtechnische Schätzung der Bestimmungsgrenze

Qualitätsparameter: Genauigkeit, Richtigkeit

- Systematische Fehler („bias“) / Zufallsbedingte Variabilität (Streuung, „Präzision“)
- Methodeignung bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Methodenfehler und Ergebnisvariabilität
- Studiendesigns zur Schätzung der Richtigkeit (Größe systematischer Fehler)
- Akzeptanzkriterien

Qualitätsparameter: Streuung (precision)

- Streuung: Grundlagen, Kennzahlen
- Experimentelle Schätzwerte der Methodenstreuung
- Ebenen der Streuung: Messstreuung, Wiederholbarkeit, intermediäre Streuung, Vergleichsstreuung
- Streuung unter Studien- / unter Routinebedingungen
- Studiendesigns zur Schätzung der Streuung (Variabilität unter Laborbedingungen)
- Ableitung von Anforderungen (Methode / Produktspezifikation)

Qualitätsparameter: Selektivität / Spezifität

- Selektivität / Spezifität
- Besonderheiten trennender Analysenverfahren
- Studiendesigns
- Stressversuche
- Akzeptanzkriterien

Titration (Validierungsbeispiele)

- Beispiele: Argentometrie und Acidimetrie
- Mögliche Fehlerquellen bei der
 - „Kalibrierung“
 - Probenvorbereitung
 - Messung
 - Berechnung
- Abschätzung des Messfehlers
- Karl-Fischer-Titration

Spektroskopie (Spezifika und Validierungsbeispiele)

- UV/VIS
 - Anforderungen an das UV/VIS-Spektralphotometer
 - UV-Methode zur Gehaltsbestimmung eines Fertigarzneimittels
 - Validierung der UV-Methode nach ICH
 - Akzeptanzkriterien für die Validierungsparameter
- IR-Spektroskopie
 - Identitätsprüfung und Gehaltsbestimmung
 - Optischer Spektrenvergleich
 - EDV-Spektrenvergleich
 - Quantitative IR-Spektroskopie – Methodenentwicklung und Validierung

Qualitätsparameter: Robustheit

- Kritische Parameter analytischer Methoden
- Versuchsplanung zur Robustheit
- Methodenanpassung
- Robustheit der Probenvorbereitung - Trennung/ Messung - Stabilität der Lösungen
- Langzeitstabilität von Analysenverfahren

Validierung chromatografischer Methoden

- Besonderheiten chromatographischer Verfahren und ihrer Validierung
- Exkurs Dünnschichtchromatographie
- Systemeignungstest bei HPLC-Verfahren
- Praxisbeispiel „Validierung einer HPLC-Methode“

Grundlagen von Auswertungen und Berechnungen – Hintergrundwissen

- Arten von Versuchen in der Methodenvalidierung
- Zufall in der Methodenvalidierung: Variabilität und Mittelwertbildung
- Erwartungswert, Standardabweichung, Variationskoeffizient
- Unsicherheiten, Vertrauensbereiche
- Überlagerte Effekte: Fehlerfortpflanzung
- Toleranzintervalle
- Konsequenzen für die Planung der Studien zur Richtigkeit und Streuung



Validierungsplanung

- Ziele der Validierungsplanung
- Exkurs: Häufige Mängel „validierter“ Analyseverfahren (Ursachen laborbedingter Abweichungen)
- Risikoanalysen in der Vorbereitung von Validierungsstudien
- Stichprobenumfänge in Validierungsstudien
- Aufbau / Inhalte / Detailtiefe von Validierungsplänen
- Kombinationsversuche in Validierungsstudien

Grundlagen der Linearitätsstudie (Korrelations- und Regressionsrechnung)

- Kalibrierfunktion / Analysefunktion
- Korrelationsrechnung / -koeffizient
- Regressionsrechnung
- Rechtfertigung der 1-Punkt-Kalibrierung (Bewertung des Achsenabschnitts)
- Bewertung der Güte der Regressionsgeraden (Kennzahlen, graphische Darstellungen)
- Konsequenzen für die Planung der Linearitätsstudie

Setzen von Akzeptanzkriterien

- Akzeptanzparameter und -limits
- Breite von zur Bewertung der Methodeneignung tauglichen Akzeptanzlimits
- Methodenfähigkeit und OOS-Risiken (s. USP <1033>)
- Vorschläge für Akzeptanzkriterien (Gehalts- / Reinheitsmethode)

Beispieldatensätze zur Validierung analytischer Methoden

- Überprüfung der Linearität: Beispiele für lineare bis deutlich gekrümmte Kalibrierfunktionen
- Schätzung der Bestimmungsgrenze aus der Kalibrierfunktion / der Wiederfindungsfunktion
- Auswertung der Versuche zur Laborpräzision (einfach / Ergebnisvariabilität / faktorielle Versuchsplanung)
- Bewertung der Richtigkeit

Aktuelle Anforderungen zur Entwicklung / Validierung von Analyseverfahren (Neue FDA- Guidance „Analytical Procedures and Methods Validation“ 2015)

- Voraussetzungen von Validierungsstudien
- Zielsetzung
- Vorgaben zur Planung von Validierungsstudien
- Statistische Auswertung der Validierung
- Lebenszyklusansatz für Analyseverfahren (Überwachung, periodische Bewertung, Änderungen / Revalidierung / Transfer)
- Beispiel „Änderung eines stabilitätsanzeigenden Analyseverfahrens“

Fallstricke – Problemlösungen – Erfahrungen

- Häufige Probleme bei Methodvalidierungen
- Praxisdefizite validierter Methoden
- Behördenerwartungen an Validierungsberichte
- Häufige Mängel von eingereichten Validierungen
- Lösungsansätze

GMP-Aspekte der Validierung analytischer Verfahren

- Compliance bei Methodvalidierungen
- Limitverletzungen / Abweichungen in der Durchführung
- Validierung in Auftragslaboren
- Periodische Reviews von Prüfanweisungen (Bewertung von Analyseverfahren der Qualitätskontrolle unter Routinebedingungen)
- Inspektion von Validierungen
- Teilvalidierung bei Änderungen von Analyseverfahren

Interaktive Workshops

Rechenübung (Auswertung der „Studie zur Richtigkeit“)

- Berechnung eines Vertrauensbereichs
- Alternative Berechnung der Wiederfindungsrate zur Rechtfertigung der 1-Punkt-Kalibration

Plenums-Workshop

- Erstellung eines Validierungsplans (Gehaltsbestimmungsmethode oder chromatografische Reinheitsprüfung)
- Setzen von Akzeptanzkriterien
- Diskussion / Klärung noch offener Fragen

Zusammenfassungen

- Highlights
- Fragen und Antworten
- Erfahrungsaustausch

Praxisworkshop: Vorführung und Diskussion einer Linearitätsstudie

- Berechnung von Kalibriergeraden (1-Punkt- und Mehrpunkt-Kalibration)
- Überprüfung der 1-Punkt-Kalibrierung durch Berechnung der Sensitivitäten
- Schätzung der Bestimmungsgrenze aus der Linearitätsstudie

Die Referenten



Dr. Olaf Kunze
CSL Behring GmbH, Marburg
 Dr. Kunze war zunächst Leiter des Labors Routineanalytik der Henning Berlin GmbH. Danach war er bei der Firma Engelhard Arzneimittel, Frankfurt zunächst als Laborleiter Analytische Entwicklung und später als Bereichsleiter Qualitätskontrolle tätig.

Seit 1998 ist Herr Dr. Kunze bei der CSL Behring GmbH, Marburg, beschäftigt, derzeit als Director, Quality Control.



Dr. Thomas Trantow
Geschäftsführer der Firmen Analytik-Service Dr. T. Trantow und PROVADOK GmbH, Berlin

Herr Dr. Trantow ist Berater und Trainer in den Bereichen GMP und Qualitätskontrolle, zu den Themen Validierung analytischer Methoden, HPLC, Gerätequalifizierung,

Stabilitätsprüfungen, Statistik, GxP-Excel und GxP-Access. PROVADOK erstellt und validiert Excel-Anwendungen sowie Datensysteme für GxP-regulierte Anwendungen in Labor, Produktion und Qualitätssicherung. Nach seinem Studium war Dr. Trantow 13 Jahre als Leiter analytische Entwicklung und stellvertretender Kontrollleiter, anschließend 4 Jahre in einem Auftragsinstitut als Leiter Analytik tätig. Seit 1994 ist er als Dienstleister tätig. Er verfügt über mehr als 30 Jahre Berufserfahrung.

Anerkannte GMP-Zertifizierung -



Der GMP-Lehrgang
„Der GMP-Beauftragte im analytischen Labor“

Dieses Seminar wird für den GMP-Lehrgang „Der GMP-Beauftragte im analytischen Labor“ anerkannt. Durch Teilnahme an drei Seminaren des Lehrgangs erwerben Sie eine zusätzliche Qualifizierung, die über ein Zertifikat nachgewiesen wird.

Mehr Informationen und weitere Seminare des Lehrgangs finden Sie unter www.gmp-navigator.com in der Rubrik „GMP Lehrgänge“

Ihre Reisebuchung für 2017



Erfolgreich ankommen.
 Ab 99 € mit dem Veranstaltungsticket deutschlandweit.

Mit der Bahn ab 99,- Euro zu allen Seminaren von CONCEPT HEIDELBERG in Deutschland. Gut für die Umwelt. Bequem für Sie.

Mit dem Angebot von CONCEPT HEIDELBERG und der Deutschen Bahn können Sie bei Ihrer Seminarteilnahme sparen! Steigen Sie ein und profitieren Sie von attraktiven Preisen und Konditionen.

Sie reisen im Fernverkehr der Deutschen Bahn mit 100 % Ökostrom.

Der Preis für Ihr Veranstaltungsticket beträgt:

Mit Zugbindung:	Vollflexibel:
2. Klasse 99,- €	2. Klasse 139,- €
1. Klasse 159,- €	1. Klasse 199,- €

Bei Online-Buchung haben Sie weitere Sparangebote zur Auswahl.

Buchen Sie Ihre Reise bequem online^{1,2}

Das Angebot gilt für alle Seminare in Deutschland von CONCEPT HEIDELBERG 2017.

Informationen zum Veranstaltungsticket erhalten Sie unter <https://www.bahn.de>

Teilnehmern aus Österreich und der Schweiz empfehlen wir das Europa Spezial. Weitere Informationen dazu finden Sie unter <https://www.bahn.de>

Wir wünschen Ihnen eine gute Reise.

¹ Telefonische Buchung unter der Service-Nummer +49 (0)1806 - 31 11 53 mit dem Stichwort Concept Heidelberg*. Bitte halten Sie Ihre Kreditkarte zur Zahlung bereit. Die Hotline ist Montag bis Samstag von 7:00 - 22:00 Uhr erreichbar, die Telefonkosten betragen 20 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz, maximal 60 Cent pro Anruf aus den Mobilfunknetzen.

² Beachten Sie bitte, dass für die Bezahlung mittels Kreditkarte ein Zahlungsmittelentgelt entsprechend Beförderungsbedingungen für Personen durch die Unternehmen der Deutschen Bahn AG (BB Personenverkehr) erhoben wird.



Absender

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

Validierung analytischer Methoden, 3-Tages-Intensivseminar (A 4)

08.-10. November 2017, Heidelberg



CONCEPT HEIDELBERG
Postfach 10 17 64
Fax 06221/84 44 34

D-69007 Heidelberg

Titel, Name, Vorname

Abteilung

Firma

Telefon / Fax

E-Mail (bitte angeben)

Bitte reservieren Sie _____ EZ. Anreise am _____ Abreise am _____

Ich kann leider nicht teilnehmen und bestelle hiermit die Veranstaltungsdokumentation zum Preis von € 280,- zzgl. MwSt. und Versand

Allgemeine Geschäftsbedingungen
Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:
- Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10 % der Teilnehmergebühr.
- Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnehmergebühr.
- Innerhalb 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnehmergebühr.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen Ersatzteilnehmer. Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Reiteränderungen vor. Muss die Veranstaltung seitens des Veranstalters aus organisatorischen oder sonstigen Gründen abgesagt werden, wird die Teilnehmergebühr in voller Höhe erstattet.
Zahlungsbedingungen: Zahlbar ohne Abzug innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der Rechnung.

Bitte beachten Sie: Dies ist eine verbindliche Anmeldung. Stornierungen bedürfen der Schriftform. Die Stornogebühren richten sich nach dem Eingang der Stornierung. Im Falle des Nicht-Erscheinens auf der Veranstaltung ohne vorherige schriftliche Information werden die vollen Seminargebühren fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Januar 2012)

Datenschutz: Mit meiner Anmeldung erkläre ich mich einverstanden, dass Concept Heidelberg meine Daten für die Bearbeitung dieses Auftrages nutzt und mir dazu alle relevanten Informationen überseidet. Ausschließlich zu Informationen über diese und ähnlichen Leistungen wird mich Concept Heidelberg per Email und Post kontaktieren. Meine Daten werden nicht an Dritte weiter gegeben (siehe auch Datenschutzbestimmungen unter http://www.gmp-navigator.com/nav_datenschutz.html). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.

Tagungsmappen

Sie können an dieser Veranstaltung leider nicht teilnehmen?
Bestellen Sie doch die Veranstaltungsdokumentation zum Preis von € 280,- + MwSt. + Verpackung/ Versand.
Die Bestellmöglichkeit finden Sie unten auf dem Anmeldeformular. Bitte beachten Sie: Damit wir Ihnen die vollständige Dokumentation senden können, steht der Ordner erst ca. 2 Wochen nach dem Veranstaltungstermin zur Verfügung.

Haben Sie noch Fragen?

Fragen bezüglich Inhalt:
Dr. Gerhard Becker (Fachbereichsleiter)
Tel. +49(0) 6221/844465,
E-Mail: becker@concept-heidelberg.de.

Fragen bezüglich Reservierung, Hotel, Organisation etc.:
Fr. Marion Weidemaier (Organisationsleitung)
Tel. +49(0) 6221/844446,
E-Mail: weidemaier@concept-heidelberg.de.

Organisation

CONCEPT HEIDELBERG
P.O. Box 10 17 64
D-69007 Heidelberg
Telefon +49(0) 62 21/84 44-0
Telefax +49(0) 62 21/84 44 34
E-Mail: info@concept-heidelberg.de
www.gmp-navigator.com

Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter www.gmp-navigator.com. Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte die genaue Adresse und den vollständigen Namen des Teilnehmers an. Zimmerreservierungen innerhalb des Zimmer-Kontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 128,-.

Teilnehmergebühr

€ 1.590,- zzgl. MwSt. schließt drei Mittagessen sowie Getränke während der Veranstaltung und in den Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.

Veranstaltungsort

NH Hotel Heidelberg
Bergheimer Str. 91
69115 Heidelberg
Telefon +49(0) 6221 / 1327 0
Fax +49(0) 6221 / 1327 100

Termin

Mittwoch, 08. November 2017,
9.00 bis ca. 18.00 Uhr
(Registrierung und Begrüßungskaffee
8.30 bis 9.00 Uhr)
Donnerstag, 09. November 2017,
8.30 bis 18.00 Uhr
Freitag, 10. November 2017,
8.30 bis ca. 15.30 Uhr