

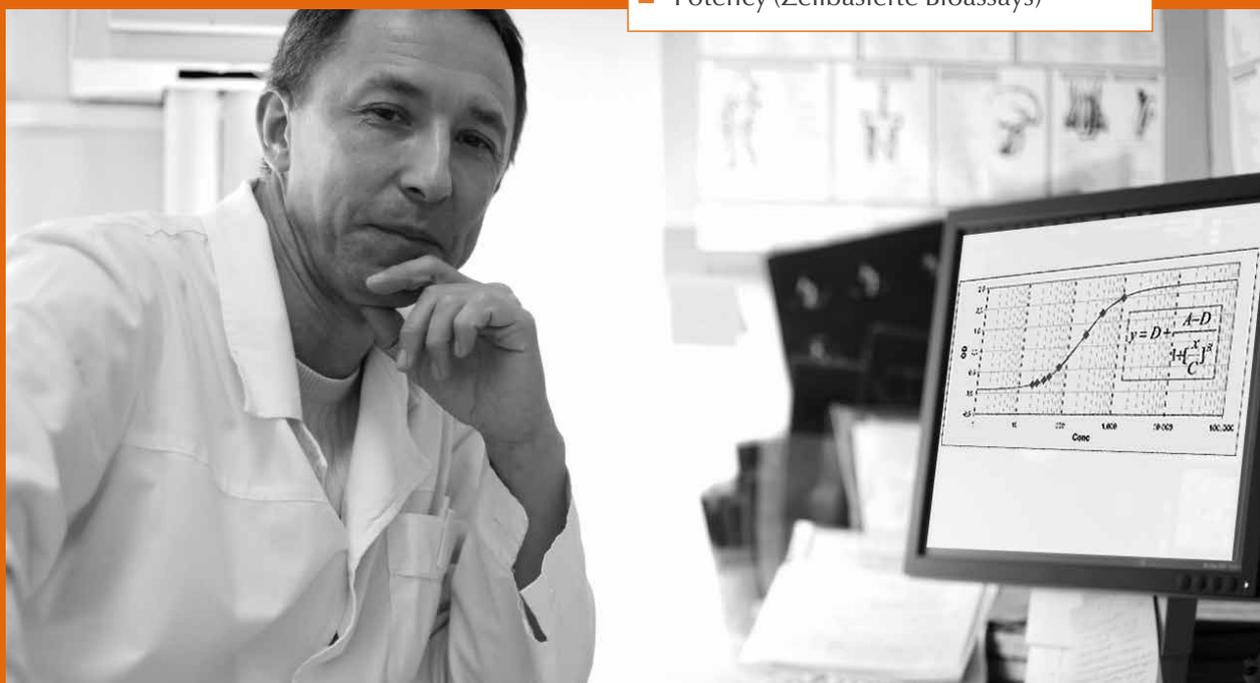


# Validierung analytischer Methoden in der Biotechnologie

Praktische Umsetzung der GMP-Anforderungen zur Methodvalidierung

15.-17. April 2015, Heidelberg

- Validierung in den Entwicklungsphasen
- Potency (Zellbasierte Bioassays)



## Lerninhalte

- Eigenarten bioanalytischer Methoden
- Qualitätsparameter der Guideline ICH Q2
- Validierung in der Proteinanalytik
- Methodvalidierung für präklinische und klinische Studienproben
- Praxisbeispiele
  - SDS-PAGE (Identität)
  - Spektroskopie (Gesamt-Proteingehalt)
  - ELISA (Proteingehalt in einer Matrix)
  - IEF
  - Westernblot
  - Zellbasierte Bioassays
- GMP in der Methodvalidierung
- Gerade und krumme Kalibrierfunktionen
- Prüfung auf Unterschiede oder auf Äquivalenz?
- Die neuen USP-Monographien für Potency-Assays

## Referenten

- Dr. Alexander Krahl  
Merck KGaA
- Dr. Andreas Nechansky  
Vela Laboratories
- Dr. Thomas Trantow  
Analytik-Service Dr. T. Trantow und  
PROVADOK GmbH

## Zielsetzung

Ziel dieses Seminars ist es, das Wissen zu vermitteln, das für die Beurteilung und Validierung von in der Biotechnologie angewandten Methoden erforderlich ist. Der Schwerpunkt liegt auf Analysenmethoden für pharmazeutisch wirksame „Biomoleküle“ wie z.B. Peptide und Proteine. Die Teilnehmer lernen, derartige Validierungen – der Entwicklungsphase entsprechend – GMP-konform zu planen und/oder zu bewerten.

## Hintergrund

Für analytische Methoden in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle wie auch für Methoden in der Wirkstoffanalytik muss – spätestens zur Prüfmusterfreigabe für Phase-I-Studien – gezeigt werden, dass die Methoden für ihren jeweiligen Zweck geeignet sind.

Für viele spezielle im biotechnologischen Bereich angewandte Methoden sind die üblichen Standard-Validierungspläne nicht geeignet. Hier setzt dieses Seminar an: anhand ausgewählter Beispiele wird im Grundsätzlichen und im Detail gezeigt, wie diese Methoden validiert werden können.

## Zielgruppe

Dieses Seminar ist konzipiert insbesondere für diejenigen Analytiker, die Validierungen bioanalytischer Analyseverfahren planen, durchführen und bewerten, aber auch für Verantwortliche und für Mitarbeiter der Qualitätssicherung.

Das Seminar ist gleichermaßen geeignet für Analytiker, die es in Transfer- oder Zulassungsprojekten mit derartigen Methoden zu tun haben und diese Methoden und die Validierungen verstehen und bewerten und ggf. Rückfragen beantworten sollen.

Angesprochen werden sowohl Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie als auch Mitarbeiter von Dienstleistern, z.B. der Auftragsanalytik/Lohnherstellung/Prüfmusterherstellung, aber auch Angehörige von Biotech-Firmen, Ausgründungen und mit GMP-pflichtigen Bereichen kooperierende Einrichtungen (z.B. Hochschulen).

### Workshops

Die Workshops zur Vertiefung und zum Erfahrungsaustausch sind ein wesentliches Element des Seminars.

Am zweiten Tag werden in einem Workshop in Parallelgruppen Vorgehensweisen zur Validierung analytischer Methoden (z.B. SEC, SDS-PAGE, ELISA, Bradford) erarbeitet.

In einem anschließenden Workshop im Plenum werden die Validierungspläne vorgestellt, diskutiert und bewertet. Dabei geben die Referenten Tipps und Empfehlungen zu praktischen und regulatorischen Aspekten. Die fertigen Validierungspläne können als hilfreiche Vorlage für die eigene Arbeit verwendet werden.

## Programm

### Einführung Bioanalytik

- Besonderheiten biologisch aktiver Stoffe
- GMP und Analytik
- Validierung analytischer Methoden für Zulassung und Routineanwendung

### Qualitätsparameter analytischer Methoden – Interpretation der ICH-Guideline Q2 im Kontext chromatographischer Reinheitsprüfungen - Teil 1

- Regelwerke zur Methodvalidierung im Überblick
- Qualitätsparameter analytischer Methoden im Überblick
- Trennvermögen (Selektivität)
- Systematische Fehler und zufällige Variabilität (Richtigkeit und Streuung (precision))

### Qualitätsparameter analytischer Methoden – Interpretation der ICH-Guideline Q2 im Kontext chromatographischer Reinheitsprüfungen - Teil 2

- Überprüfung der Kalibrierfunktion (Linearität)
- Unterer Rand des Arbeitsbereichs - LOQ
- Arbeitsbereich (Range)
- Störanfälligkeit, Haltbarkeit der Lösungen (Robustheit)

### Setzen von Akzeptanzlimits

- Kriterien der Methodeneignung (der Praxistauglichkeit)
- Setzen von Akzeptanzlimits für Freigabeanalytik und Haltbarkeitsprüfungen
- USP <1033> zu Akzeptanzlimits, Stichprobenumfang und OOS-Risiken
- Praxisbeispiele (Gehaltsbestimmung, Reinheitsprüfung)



## Validierung spektroskopischer (kolorimetrischer) Methoden in der Proteinanalytik

- Vergleich der kolorimetrischen Methoden zur Bestimmung der Proteinkonzentration
- Sensitivitäten
- Validierungsansatz
- Praxisbeispiel einer Validierung

## Praxisbeispiel Gehalt: Validierung einer Bradford-Methode

- Validierungsansatz, Ziele, Akzeptanzkriterien
- Validierungsbeispiel

## Streuung (Vk) / Vertrauensbereich (VB) / Stichproben / OOS-Risiken

- Anforderungen an Stichproben
- Zufällige Variabilität (Streuung)
- Zuverlässigkeit von Ergebnissen (Vertrauensbereiche)
- Bandbreiten von Spezifikationen
- Zufallsbedingte Limitverletzungen (statistisch greifbare OOS-Risiken)

## Linearitätsprüfung bei Gehaltsbestimmungen

- Studiendesign
- Visuelle Prüfung von Kalibrierfunktionen mithilfe graphischer Darstellungen
- Aussagekraft von  $r$  oder  $R^2$  (Korrelationskoeffizient / Bestimmtheitsmaß)
- Alternativen zur Bewertung der Güte einer Kalibrierfunktion

## Validierung bioanalytischer Methoden für präklinische und klinische Studienproben

- Besonderheiten von präklinischen und klinischen Proben (Matrixhintergrund etc.)
- Überblick über typische analytische Methoden für NBEs: Ligandenbindungsassays für pharmakokinetische Studien, Immunogenitätsassays für bindende und neutralisierende Antikörper
- Überblick über GLP und GCP
- Besonderheiten der Validierung solcher Methoden
- Behandlung kritischer Reagenzien
- Stabilitätsstudien
- Dokumentation bioanalytischer Studien
- Relevante internationale Guidelines (EMA, FDA, MHRA etc.)
- Aspekte der praktischen Umsetzung in der Industrie

**Workshop (Parallelgruppen):  
Validierungsplanung (SEC, SDS-PAGE, ELISA,  
Bradford)**

**Workshop (Plenum):  
Präsentation und Diskussion der Ergebnisse des  
Workshops „Validierungsplanung“**

## Methodenvalidierung in den Entwicklungsphasen

- Phasenübersicht - Ziele - Anforderungen
- Phasenspezifische Vorschläge zu Methodenüberprüfung/Methodenvalidierung
- Vorgaben der Guidelines für Klinik-Muster

## Validierung von ELISAs (Proteingehalt in einer Matrix)

- Vorteile/Nachteile von ELISAs
- Prinzipielle Funktionsweise eines ELISAs
- Risiken der einzelnen Arbeitsschritte
- Akzeptanzkriterien und Versuchplanung
- Prüfung auf Robustheit
- ELISAs bei der Gehaltsbestimmung von Biosimilars (Klin. Phase I)

## Berechnung / Bewertung von Kalibrierfunktionen

- Korrelations- und Regressionsrechnung zur Bestimmung / Überprüfung von Kalibrierfunktionen (Zweck, Vorgehen)
- Krümme Kalibrierfunktionen, Ankerpunkte
- Residuen

## Prüfung auf Unterschiede (t-Test) oder Prüfung auf Äquivalenz (Äquivalenz-Test USP <1010>?)

- Prinzipien statistischen Testens
- Irrtumswahrscheinlichkeiten (- und -Fehler)
- Voraussetzungen statistischer Tests (das „Kleingedruckte“)
- Stichprobenumfangsschätzungen
- Erfolgsaussichten statistischer Tests für ausgewählte Szenarien

## Übersicht über die neuen USP-Monographien zu Potency-Assays

- <1032> Design and Development of Biological Assays
- <1033> Biological Assay Validation
- (<1034> Analysis of Biological Assays)

## Zellbasierte Bioassays

- Definition Bioassays
- Guidelines und Testparameter
- Auswertung: Parallel Line versus 4-PL fit
- Risikoanalyse
- Methoden Qualifizierung: Case Study
- 'Potency'

## Auswertung von Potency-Assays - Neues von der USP

## Datenevaluierungsprogramme für Potency-Assays

**Workshop: Auswertung von Potency-Assays**

## SDS-Page / IEF / Western-Blot

---

- IEF
- SDS-PAGE
- Westernblot
- Validierungsrelevante Aspekte der Entwicklung
- Spezifika der Validierung dieser Methoden

## GMP in der Validierung analytischer Methoden

---

- GMP-Voraussetzungen der Methodenvvalidierung
- Limit-Verletzungen
- Validierung in Auftragslaboren

## Referenten



**Dr. Alexander Krah,  
Merck KGaA, Darmstadt**

Herr Dr. Krah studierte Biophysik an der Humboldt-Universität zu Berlin und promovierte am MPI für Infektionsbiologie in Berlin. Seit 2005 ist er bei Merck in den Bereichen analytische Entwicklung, Validierung und QC von Biopharmaka tätig. Dr. Krah ist Leiter der Qualitätskontrolle sowie CMC Projektmanager für Entwicklungsprojekte in den klinischen Phasen I-IV. Seit 2010 ist er im Bereich Bioanalytik (DMPK) tätig.



**Dr. Andreas Nechansky,  
Vela Laboratories GmbH, Wien**

Herr Dr. Nechansky promovierte 1997 im Fach Molekulargenetik an der Universität Wien und war zunächst am Novartis Research Institute in Wien und am Scripps Research Institute in Jolla, USA, tätig. Danach war er als Leiter der Abteilung Analytische Entwicklung bei Igeneon/Aphton Biopharma verantwortlich für die Qualifizierung von Prüfmethode. Dr. Nechansky verfügt über langjährige Erfahrungen auf dem Gebiet der Antikörpercharakterisierung.



**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 Kontrolleur, 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.

## Termin

Mittwoch, 15. April 2015, 9.00 – 18.00 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 8.30 – 9.00 Uhr)  
Donnerstag 16. April 2015, 8.30 – 18.00 Uhr  
Freitag, 17. April 2015, 8.30 – 16.00 Uhr

## Veranstaltungsort

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

## Teilnehmergebühren

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

## Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com). Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte die genaue Adresse und den vollständigen Namen des Teilnehmers an. Zimmerreservierungen (sowie Änderungen und Stornierungen) innerhalb des Zimmer-Kontingentes nur über CONCEPT HEIDELBERG möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 124,-.

## Haben Sie noch Fragen?

### Fragen bezüglich Inhalt:

Dr. Gerhard Becker (Fachbereichsleiter),  
Tel. +49(0)6221/84 44 65,  
E-Mail: [becker@concept-heidelberg.de](mailto:becker@concept-heidelberg.de).

### Fragen bzgl. Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Frau Marion Weidemaier (Organisationsleitung),  
Tel. +49(0)6221/84 44 46,  
E-Mail: [weidemaier@concept-heidelberg.de](mailto: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](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

## 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](http://www.gmp-navigator.com) in der Rubrik „GMP Lehrgänge“

## \*\*\*Ihre Reisebuchung für 2015\*\*\*

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.

Damit fahren Sie und die Umwelt gut!

Denn jede Bahnfahrt erspart der Umwelt im Vergleich zur Fahrt mit dem Auto durchschnittlich zwei Drittel an CO<sub>2</sub>, im Vergleich zum Flugzeug sogar beachtliche 75 Prozent.

Der Preis für Ihr Veranstaltungsticket zur Hin- und Rückfahrt\* beträgt:

**2. Klasse 99,- Euro**

**1. Klasse 159,- Euro**

*(kostenloses W-LAN in der 1. Klasse)*

Teilnehmer, die aus Österreich und der Schweiz anreisen, informieren sich bitte bei der Veranstaltungshotline über Sonderkonditionen. Teilnehmer aus der Schweiz können sich direkt mit der Verkaufsstelle Zürich unter Tel. 044/247 75 42 in Verbindung setzen.

Das Angebot gilt für alle Seminare in Deutschland von Concept Heidelberg 2015.

Buchen Sie Ihre Reise telefonisch unter der Service-Nummer +49 (0)1806 - 31 11 53\*\* mit dem Stichwort: CONCEPT HEIDELBERG

oder bestellen Sie unter:

[www.bahn.de/Veranstaltungsticket](http://www.bahn.de/Veranstaltungsticket)

Sie werden dann für die verbindliche Buchung zurückgerufen. Bitte halten Sie Ihre Kreditkarte\*\*\* zur Bezahlung bereit.

\* Vorausbuchungsfrist mindestens 3 Tage. Mit Zugbindung und Verkauf, solange der Vorrat reicht. Umtausch und Erstattung vor dem 1. Geltungstag 17,50 €, ab dem 1. Geltungstag ausgeschlossen. Gegen einen Aufpreis von 40 € sind innerhalb Deutschlands auch vollflexible Fahrkarten (ohne Zugbindung) erhältlich.

\*\* 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.

\*\*\* Für innerdeutsche Fernverkehrstickets wird bei Zahlung mit Kreditkarte ab einem Betrag von € 50,- ein Zahlungsmittelentgelt in Höhe von max. 1 % des Einkaufswertes erhoben, beschränkt sich aber auf einen Betrag zwischen € 0,50 und € 3 maximal.

Absender

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

Validierung analytischer Methoden in der Biotechnologie (A 16),  
15.-17. April 2015, 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.  
- In mehr als 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnehmergebühr.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen

Ersatzteilnehmer. Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Referentenänderungen 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 übersendet. Ausschließlich zu Informationen über diese und ähnlichen Leistungen wird mich Concept Heidelberg per Email und Post kontaktieren. Meine Daten werden nicht an Dritte weitergegeben (siehe auch Datenschutzbestimmungen unter [http://www.gmp-navigator.com/nav\\_datenschutz.html](http://www.gmp-navigator.com/nav_datenschutz.html)). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.