



# Validierung analytischer Methoden

Praktische Umsetzung aktueller ICH- und FDA-Guidelines

12.-14. November 2014, 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



## Lerninhalte

- Anforderungen der ICH-Guideline Q2 (R1) und der neuen FDA-Draft Guidance zur Methodenvalidierung (Februar 2014)
- Vertiefung und Interpretation der Regularien
- Validierungsplanung
- Statistik in der Methodenvalidierung
- HPLC
- Freisetzung
- GMP in der Validierung
- Titration
- Spektroskopie

## Referenten

Dr. Olaf Kunze  
CSL Behring GmbH

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

## Zielsetzung

Die grundsätzliche Forderung nach Validierung analytischer Methoden wird in den GMP-Regelwerken, beispielsweise der AMWHV und dem EG-GMP-Leitfaden erhoben. Die AMWHV, seit 2006 in Deutschland verbindliche Rechtsverordnung, fordert 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.“*

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

Die FDA hat im neuen Entwurf zu einer regionalen Guidance for Industry „Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics“ (neu: Febr. 2014) viel eigentlich Selbstverständliches, aber oft nicht Beachtetes zusammengestellt. Dabei wird unter anderem auf die Funktion der analytischen Entwicklung hingewiesen, die die Basis der Methodeneignung und der Robustheit zu legen hat. Dazu wird u.a. ein systematischer Ansatz zu mechanistischem Verständnis, auch der auf die Robustheit wirkenden Einflussfaktoren, gefordert und dabei auf Ansätze wie z.B. Design of Experiments verwiesen.

Die ab 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.

Dieses Seminar behandelt an Praxisbeispielen die Planung und Durchführung der Validierung analytischer Methoden. Hierbei steht die HPLC-Methode im Vordergrund; viele grundsätzliche Validierungsaspekte werden anhand dieses Analysenverfahrens beleuchtet.

Ergänzend werden auch für andere wichtige Analysenverfahren z.B. **UV/VIS, IR, Titration, Freisetzung** die Grundlagen dargestellt und Vorgehensweisen zur Validierung aufgezeigt, die den behördlichen Anforderungen entsprechen.

Die notwendige Dokumentation der besprochenen Beispiele wird gezeigt.

Zur Vertiefung der Kursinhalte und zur Klärung offener Fragen sind moderierte Diskussionen, Plenumsworkshops und Rechenübungen vorgesehen u.a. zu den Themen:

- Erstellung eines Validierungsplans (Gehaltsbestimmungsmethode oder chromatografische Reinheitsprüfung)
- Berechnung der Wiederfindungsrate zur Rechtfertigung der 1-Punkt-Kalibration
- Berechnung eines Vertrauensbereichs
- Berechnung von Kalibriergeraden (1-Punkt- und Mehrpunkt-Kalibration)
- Überprüfung der 1-Punkt-Kalibrierung durch Berechnung der Sensitivitäten
- Schätzung der Bestimmungsgrenze aus der Linearitätsstudie
- Highlights des Seminars – Fragen und Antworten – Erfahrungsaustausch
- Setzen von Akzeptanzkriterien

Hier werden auch Ihre individuellen Fragen berücksichtigt!

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

## Zielgruppe

Dieses Seminar richtet sich vorrangig an Mitarbeiter der pharmazeutischen Qualitätskontrolle mit eigener Erfahrung in der Methodenvvalidierung, 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 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.

**Die Teilnehmer an diesem Seminar sollten bereits über Erfahrung in der Validierung analytischer Methoden verfügen.**

**Kostenlos für jeden Teilnehmer:**

**BAH Handbuch der fiktiven Firma „Muster“ auf CD ROM**  
Darauf finden Sie eine umfangreiche Zusammenstellung zu **HPLC, DC, Titration, GC, Dissolution Testing, Etablierung von Referenzstandards, Systemeignungstests, Verfahrenstransfer, Revalidierung.**



# Programm

## Regulatorische Einführung

- Definition Methodvalidierung
- Übersicht über die aktuellen Regelwerke, z.B.
  - Q2(R1) (EMA/FDA)
  - AMWHV
  - GMP Kap. 6.37 Entwurf 2013
  - FDA Draft Guidance for Industry (2014)
  - ZLG Aide memoire "Inspektion von Validierung und Qualifizierung"
- Behörden und Regelwerke im Internet

### EU GMP Part 1 Chapter 6: Quality Control

6.37 Prior to transferring a test method, the transferring site should verify that the test method(s) comply with those as described in the Marketing Authorisation or the relevant technical dossier. The original validation of the test method(s) should be reviewed to ensure compliance with current ICH/VICH requirements. A gap analysis should be performed and documented to identify any supplementary validation that should be performed, prior to commencing the technical transfer process.

## Methodenvalidierung gemäß ICH-Guideline Q2

- Methodenzweck / Methodentypen
- Spezifität / Selektivität
- Genauigkeit
- Richtigkeit
- Präzision / Streuung
- Messpräzision (Systempräzision)
- Wiederholpräzision (repeatability, intra-assay, Methodenpräzision)
- Laborpräzision (intermediate precision, inter-assay, laborinterne Vergleichspräzision)
- Robustheit: Messsystem / Probenvorbereitung / Stabilität der Lösungen
- Abgrenzung Laborpräzision / Robustheit
- Arbeitsbereich (Range)
- Linearität / Funktionalität:
  - Bedeutung
  - Grafische Auswertung (Messwerte, Regressionsgerade, Restwertplot, Sensitivitätsplot)
  - Statistische Auswertungen (Korrelationskoeffizient, Bestimmtheitsmaß, relative Verfahrensstandardabweichung)
- Berichtsgrenze (reporting level)
- Bestimmungsgrenze:
  - Schätzung aus der Kalibrierfunktion
  - Analytische Überprüfung

## Titration (Vorstellung eines Validierungsbeispiels)

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

## Spektroskopie

- 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

## Validierungsplanung

- Allgemeine Anforderungen
- Spezielle Forderungen der FDA-Guideline
- Ansätze der Methodvalidierung
- Risiken bei Methodvalidierungen
- Kategorisierung von Validierungsstudien
- Praktischer Nutzen der Validierungsplanung, z.B.
  - Vermeidung von Wiederholungen
  - Minimierung des Laboraufwands / Kombinationsversuche
- Validierungspläne:
  - Inhalte und Strukturierung
  - Detailtiefe
- Kombinationsversuche

## Zulassungsaspekte, BfArM-Mängelliste

- Zulassungsaspekte
- Validierungsmängel bei Zulassungen

## Statistik in der Methodvalidierung

## Grundlagen von Auswertungen und Berechnungen - Hintergrundwissen

- Stichprobe und Gesamtheit in der Methodvalidierung
- Zufallsstreuung / Verteilungen
- Mittelwert
- Varianz, Standardabweichung, Variationskoeffizient
- Ergebnisvariabilität
- Konfirmatorische Prüfungen / Exploratorische Untersuchungen
- Vertrauensbereiche von
  - Stichprobenmittelwerten
  - Stichprobenstandardabweichungen
- Analytische Relevanz und statistische Signifikanz

## Grundlagen der Linearitätsstudie (Korrelations- und Regressionsrechnung)

- Korrelationsrechnung
  - Kovarianz
  - Korrelationskoeffizient
- Regressionsrechnung
  - Regressionsgerade (Steigung, Achsenabschnitt)
  - Prüfung der Geradlinigkeit / der analytischen Relevanz eines Achsenabschnitts
  - Streuung der Kalibratoren um die Ausgleichsgerade
  - Vertrauensbereich der Regressionsgeraden
  - Streubereich für Einzelwerte
  - Schätzung der Bestimmungsgrenze aus einer Verdünnungsreihe

## Entwicklung und Validierung chromatografischer Methoden

- Methodenentwicklung: aktuelle FDA-Anforderungen
- Besonderheiten der Validierung chromatographischer Methoden
- Exkurs: Dünnschichtchromatographie
- Validierungsplanung
- Optimierung / Validierung der Trennung Beleg der Robustheit
- Kalibrier- und Auswertemethoden
- Systemeignungstest: Setzen von Anforderungen
- Der Vorschlag für eine neue USP-Monographie zum SST
- Praxis-Beispiel

## Validierung von Verfahren der Wirkstofffreisetzung

- Besonderheiten / Probleme der Analytik von Freisetzungslösungen
- Validierung von Freisetzungsverfahren (Überblick)
- Vertiefung der Validierung der Freisetzung
- Vertiefung der Validierung der Probenahme
- Beispiele und Vorschläge für Anforderungen an das Messverfahren

## Setzen von Akzeptanzlimits

- Vorgehensweisen zum Setzen von Akzeptanzlimits
- Akzeptanzlimits und Stichprobenumfang (USP <1033>)
- Vorschläge für Akzeptanzlimits (Gehalts-/Reinheitsmethoden)

## Vorführung und Interpretation der Auswertung von Beispieldatensätzen

- 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

## GMP-Aspekte der Validierung analytischer Verfahren

- GMP bei Methodenvvalidierungen
- Inspektion von Validierungen
- Teilvalidierung bei Änderungen

## Interaktive Workshops

### Rechenübung (Auswertung der „Studie zur Richtigkeit“)

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

### Plenums-Workshop I

- Erstellung eines Validierungsplans (Gehaltsbestimmungsmethode oder chromatografische Reinheitsprüfung)

### Zusammenfassung Seminartage 1 und 2

- 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

### Plenumsworkshop II

- Setzen von Akzeptanzkriterien
- Diskussion / Klärung noch offener Fragen



## 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.

\*\*\*\*Ihre Reisebuchung für 2014\*\*\*\*

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

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 2014.

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

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 15 €, ab dem 1. Geltungstag ausgeschlossen. Gegen einen Aufpreis von 40 € sind innerhalb Deutschlands auch vollflexible Fahrkarten (ohne Zugbindung) erhältlich

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





Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

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

12.-14. November 2014, 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

CONCEPT HEIDELBERG

Postfach 10 17 64

Fax 06221/84 44 34

D-69007 Heidelberg

**Termin**

Mittwoch, 12. November 2014, 9.00 bis ca. 18.30 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 8.30 bis 9.00 Uhr)  
Donnerstag, 13. November 2014, 8.30 bis 18.00 Uhr  
Freitag, 14. November 2014, 8.30 bis ca. 16.00 Uhr

**Veranstaltungsort**

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

**Teilnehmergebühr**

€ 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 innerhalb des Zimmer-Kontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 124,-.

**Haben Sie noch Fragen?**

Fragen bezüglich Inhalt:

Dr. Gerhard Becker (Fachbereichsleiter)

Tel. +49(0) 6221/844465,

E-Mail: [becker@concept-heidelberg.de](mailto: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](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)

**Allgemeine Geschäftsbedingungen**

Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:

1. Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10 % der Teilnehmergebühr.
2. Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnehmergebühr.
3. Innerhalb 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)