



Validierung analytischer Methoden

Praktische Umsetzung aktueller ICH- und FDA-Guidelines



Live Online Seminar vom 22. - 24. November 2022



Referenten



Dr. Olaf Kunze
ehemals CSL Behring



Dr. Thomas Trantow
Analytik-Service Dr. T. Trantow

Mit Excel-Rechenblättern

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

Lerninhalte

- Anforderungen der ICH-Guideline Q2 (R1) und der FDA-Guidance zur Methodvalidierung
- Die neue USP-Monographie <1210> (gültig seit 2018) zur Auswertung von Methodvalidierungen
- 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 Analysenverfahren 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 Laptop 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 Analysenverfahrens 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 Prüfmethoden

6.37 Vor einem Transfer von Prüfmethoden 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 hat eine vergleichsweise große Stofffülle und erhebliche Detailtiefe. Es richtet sich vorrangig an Mitarbeitende der pharmazeutischen Qualitätskontrolle mit eigener Erfahrung in der Methodvalidierung, die mit der Planung, Durchführung und Validierung analytischer Methoden betraut sind. Weiterhin angesprochen sind Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Zulassungsabteilungen, die mit Daten zur Methodvalidierung für das Zulassungsdossier befasst sind.

Hinweis: Für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ohne Vorkenntnisse wird das Basisseminar A 12 „Basis-Training Validierung analytischer Methoden“ empfohlen. Das Basisseminar hat einen gekürzten Stoffumfang, bietet dafür mehrere Workshops und mehr Zeit für Fragen und Antworten.

Programm

Einführung „Methodvalidierung“

- Regulatorischer Kontext der Validierung analytischer Methoden
- Aktuelle Entwicklungen
- Sinn und Zweck der Methodvalidierung
- Definitionen der Methodvalidierung
- Analysenmethode/Prüfverfahren/Prüfanweisung
- Methodeneignung
- 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“)
- Methodeneignung 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 Analyseverfahren
- 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 Analyseverfahren

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 Methodvalidierung
- Zufall in der Methodvalidierung: 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 FDA-Anforderungen zur Entwicklung/Validierung von Analyseverfahren (FDA-Guidance „Analytical Procedures and Methods Validation“)

- 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“

Vorgaben der neuen USP <1210> zur Auswertung von Methodvalidierungen

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

In diesen Workshops besteht die Gelegenheit, über die **Chat-Funktion Fragen zu stellen und Erfahrungen mit den Referenten und Kollegen auszutauschen.**

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

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

Referenten



Dr. Olaf Kunze,
ehemals CSL Behring GmbH, Marburg

Herr 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. Von 1998 bis Ende 2020 war Herr Dr. Kunze bei der CSL Behring GmbH, Marburg, als Director, Quality Control beschäftigt.



Dr. Thomas Trantow,
Analytik-Service Dr. T. Trantow

Herr Dr. Trantow ist Berater und Seminarleiter mit folgenden Schwerpunkten: Methodvalidierung, Trendanalysen, Stabilitätsprüfungen, Excel für Analytiker / Excel unter GMP-Bedingungen. Zuvor war er Leiter Analytik in einem Auftragsinstitut und Leiter Analytische Entwicklung in einem Pharmaunternehmen. Er verfügt über mehr als 30 Jahre Berufserfahrung.

Absender

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen



Validierung analytischer Methoden (A 4), 3-Tages-Intensivseminar
Live Online Seminar vom 22. - 24. November 2022

Titel, Name, Vorname

Abteilung

Firma

Telefon / Fax

E-Mail (bitte angeben

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

D-69007 Heidelberg

Allgemeine Geschäftsbedingungen

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

- Bis 4 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10% der Teilnahmegebühr.
- Bis 3 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 25 % der Teilnahmegebühr.
- Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnahmegebühr.
- Innerhalb 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnahmegebühr.

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 Semingebühren fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Juli 2022)
Es gilt deutsches Recht. Gerichtsstand ist Heidelberg.

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 www.gmp-navigator.com/nav_datenschutz.html). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.

Termin Live Online Seminar



Dienstag, 22. November 2022, 9.00 – 17.30 Uhr

Mittwoch, 23. November 2022, 8.30 – 17.30 Uhr

Donnerstag, 24. November 2022, 8.30 – 17.30 Uhr

Technische Voraussetzungen

Wir nutzen für unsere Live Online Seminare und Webinare Webex Events. Unter www.gmp-navigator.com/gmp-live-online-training/so-funktioniert-es finden Sie alle Informationen darüber, was für die Teilnahme an unseren Veranstaltungen erforderlich ist und können überprüfen, ob Ihr System die nötigen Anforderungen zur Teilnahme erfüllt. Falls die Installation von Browsererweiterungen aufgrund Ihrer Rechte im EDV-System nicht möglich ist, kontaktieren Sie bitte Ihre IT-Abteilung. Webex ist heute ein Standard, und die notwendigen Einrichtungen sind schnell und einfach zu machen.

Teilnahmegebühr

€ 1.690,- zzgl. MwSt. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.

Präsentationen/Zertifikat

Die Präsentationen werden Ihnen kurz vor dem Online-Seminar als PDFs zur Verfügung gestellt. Alle Teilnehmer/innen erhalten im Anschluss an das Seminar ein Teilnahmezertifikat.

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 der Teilnehmerin/des Teilnehmers an.



**Anerkannte GMP-Zertifizierung –
Der GMP-Lehrgang „GMP-Beauftragte/r
im analytischen Labor“**

Dieses Seminar wird für den GMP-Lehrgang „GMP-Beauftragte/r 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 „Lehrgänge“.

Haben Sie noch Fragen?

Fragen zum Inhalt:

Dr. Markus Funk (Fachbereichsleiter)

Tel. +49(0)6221/84 44 40

E-Mail: funk@concept-heidelberg.de

Fragen zur Organisation:

Herr Maximilian Bauer (Organisationsleitung)

Tel. +49(0)6221/84 44 25

E-Mail: bauer@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