

# Spezifikationen

Festlegung, Begründung und aktuelle  
Data Integrity Anforderungen

13./14. März 2018, Leimen b. Heidelberg

Neu: Data Integrity als wesentlicher  
Bestandteil der  
Spezifikationserstellung

## Die Referenten



**Dr. Gerald Kindermann**  
*F. Hoffmann - La Roche AG,  
Basel, Schweiz*



**Dr. Cornelia Nopitsch-Mai**  
*Qualitätsassessorin, Bonn*



**Oliver Timm**  
*Sanofi-Aventis Deutschland  
GmbH, Biberach*



**Dr. Andreas Trute**  
*F. Hoffmann-La Roche AG,  
Basel, Schweiz*



**Dr. Thomas Uhlich**  
*Bayer AG, Berlin*



## Highlights

- Regulatorische Anforderungen an Spezifikationen und Akzeptanzkriterien gemäß ICH Q6A
- Richtige Festlegung von Spezifikationen im Entwicklungsprozess
- Freigabespezifikation versus Laufzeitspezifikation
- Aufbau der analytische Methoden:
  - Einfachbestimmung?
  - Doppelbestimmung?
  - Mehrfachbestimmung?
- Berechnen und Runden
- Elementverunreinigungen – ICH Q3D
- Rationalen zur Festlegung von Spezifikationen für
  - Verunreinigungen
  - Wirkstoffe
  - Verschiedene Darreichungsformen
- Anforderungen aus dem Zulassungsdossier und bei Zulassungsänderungen
- Data Integrity als wesentlicher Bestandteil der Spezifikationserstellung
- Systematischer Umgang mit OOS- und OOT- Resultaten

## Zielsetzung

Ziel dieses Seminars ist die aktuellen regulatorischen Anforderungen an Spezifikationen vorzustellen und die Grundprinzipien für die Festlegung von Freigabe- und Laufzeitspezifikationen zu diskutieren. Angesprochen werden sowohl Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredients) als auch eine Vielzahl pharmazeutischer Darreichungsformen. Ein Schwerpunkt liegt auf Spezifikationen für Verunreinigungen und der Festlegung sinnvoller Grenzen auf Basis vorhandener Daten. Daneben geht es um die Festlegung der richtigen analytischen Methode (Einfach- oder Mehrfachbestimmung?) und die daraus resultierenden Vorgaben zum Runden und Berechnen analytischer Ergebnisse bis hin zum Umgang mit OOS- oder OOT- Ergebnissen.

## Hintergrund

In der Entwicklung neuer Arzneimittel ist es eine große Herausforderung bedeutsame und aussagekräftige Spezifikationen zu erarbeiten, die wissenschaftlich gerechtfertigt sind und die Qualität von Wirkstoffen oder von Arzneimitteln angemessen widerspiegeln. Gemäß der ICH Guideline Q6A ist eine Spezifikation definiert als eine Liste von Prüfungen, mit Bezug zu den analytischen Methoden und angemessenen Akzeptanzkriterien wie numerischen Limits oder Bereiche oder andere Kriterien, die in den Prüfungen beschrieben sind.

Das analytische Ergebnis, das gegen die Spezifikation verglichen wird, hängt von der Variabilität der Messung selbst ab, ebenso von den Einflüssen der Probenahme und der Variabilität des Herstellungsprozesses. Deshalb sind in diesem Zusammenhang statistische Betrachtungen sehr wichtig.

Weiterhin findet man in FDA Warning Letters sehr häufig den Hinweis, dass analytische Methoden nicht „stabilitätsanzeigend“ gewesen wären. Vor diesem Hintergrund wird dieses Seminar auch die Verunreinigungen und Limits für Verwandte Substanzen und für Abbauprodukte behandeln. Es wird gezeigt, wie man den Nachweis erbringt, dass eine Methode „stabilitätsanzeigend“ ist.

Derzeit liegt der Fokus bei den regulatorischen Anforderungen auf der Integrität der Daten („Data Integrity“). Welche Regelwerke sind hierfür relevant? Und wo spielt Data Integrity bei der Spezifikationserstellung überall eine Rolle?“

Für die Berechnung, Rundung und Auswertung analytischer Ergebnisse gibt es in den Arzneibüchern (Ph.Eur., USP) konkrete Regelungen zur Vorgehensweise. Trotzdem bleiben in der Praxis viele Fragen ungeklärt, z.B. ist die Mittelwertbildung erlaubt oder müssen alle Einzelwerte berichtet werden? Und was ist bei OOS- und OOT- Ergebnissen zu tun?

## Zielgruppe

Dieses Seminar wendet sich an Laborleiter und Labormitarbeiter in der pharmazeutischen Industrie, die in den Bereichen Wareneingangskontrolle, Fertigwarenkontrolle und in der analytischen Entwicklung tätig sind. Angesprochen sind ebenfalls Laborleiter im Bereich der pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffherstellung und von Auftragslaboratorien. Auch für sachkundige Personen (QPs) und für Leiter der Qualitätskontrolle sowie für Mitarbeiter aus dem Bereich QA und Regulatory Affairs sind die Inhalte von großem Interesse.

## Programm

### Aktuelle Regulatorische Anforderungen an Spezifikationen (ICH Q6A)

- Spezifikationen für den Wirkstoff
- Spezifikationen für das Fertigarzneimittel
- Spezifikation für Verunreinigungen
- Polymorphe Formen
- Spezifikationen im Zulassungs-Dossier
- Änderungen bezüglich Spezifikationen
- Fallstudien

### Grundprinzipien für die Festlegung von Freigabespezifikationen und Laufzeitspezifikationen

- Nützliche Statistik
- Ausreisser und Trends
- Prozessfähigkeit
- Toleranz – und Konfidenzintervalle
- Berechnung von Spezifikationsgrenzen

### Ermitteln und Berichten von Prüfergebnissen in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle

- Numerische Akzeptanzkriterien und Ergebnisse
- Limittest
- Akzeptanzkriterien mit Regeln (z.B. Freisetzungsprüfung)
- Einfachbestimmung
- Mehrfachbestimmung und Mittelwertbildung

### Workshop I

#### Entwicklung und Begründung von Spezifikationen für Wirkstoffe (Vortrag mit Workshop)

- Tracken von Verunreinigungen
- ICH Richtlinien und Entscheidungsbäume
- Organische Verunreinigungen
- Polymorphe Formen
- Restlösemittel
- Elementarverunreinigungen
- Partikelgrössenspezifikation

## Die richtige Festlegung von Spezifikationen in der Entwicklung

- ICH Guidelines - anwendbar oder nicht?
- Gibt es lokale Anforderungen?
- Spezifikationen in den Entwicklungsphasen
- Wie werden Spezifikationen für Komparatoren festgelegt?

### Workshop II

#### Entwicklung und Begründung von Spezifikationen für Arzneimittel (Vortrag mit Workshop)

- Spezifikationen für unterschiedliche Arzneiformen
- Vom TPP zum QTPP
- Typen von Spezifikationen
- Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit
- Wirkstoff-Freisetzungsprüfung
- Keimzahl und Endotoxintest

## Elementverunreinigungen – ICH Q3 D

- Implementierung (Zeiträumen, Aufgaben und Herausforderungen)
- Grundprinzipien der ICH Q3D
- Sicherheitsbewertungen und Risikoanalysen
- Analytik toxischer Elementverunreinigungen

## Spezifikationen für spezielle Arzneimittel – was ist der Unterschied zu Standard-Formulierungen?

- Welche Besonderheiten gibt es für Spezifikationen von spezielle Arzneiformen wie
  - Retard-Formulierungen
  - Topische Formulierungen / Pflaster
  - Inhalativa

## Data Integrity als wesentlicher Bestandteil der Spezifikationserstellung

- Offizielle Vorgabedokumente
- ALCOA-Prinzipien
- Analytik / Datenauswertung
- Datenspeicherung und Archivierung
- Geräte-Kategorien (Gruppe A-C)
- Verfahrensentwicklung und -validierung
- Problemfelder im analytischen Labor
- Data Integrity Programm: Probleme – Beispiele

## Systematischer Umgang mit OOS- und OOT-Resultaten

- OOS und OOT – Definition und regulatorische Vorgaben
- Umgang mit OOS Resultaten / Trending - Anwendungsbereiche und Praxis
- Trending im Prozess-Monitoring

## Referenten



### Dr. Gerald Kindermann, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz

Herr Dr. Kindermann ist seit 1996 bei der F. Hoffmann-La Roche AG beschäftigt. Von 2001 bis 2003 war er als Leiter der Qualitätskontrolle Packaging Materials verantwortlich für die Freigabeanalytik sowie die technische Eingangskontrolle von Packmitteln und hat anschliessend mehrere Jahre den Bereich „Packaging Materials“ als Quality Manager betreut. Aktuell ist er innerhalb von Global Quality als „QA and GMP Compliance Lead“ in der globalen QC tätig mit Schwerpunkt operative QA und Data Integrity für QC.



### Dr. Cornelia Nopitsch-Mai Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Dr. Cornelia Nopitsch-Mai studierte Pharmazie an der Freien Universität, Berlin und begann nach der Promotion 1991 als Assessorin auf dem Gebiet der Beurteilung der Qualität von Fertigarzneimitteln im damaligen Bundesgesundheitsamt, Berlin (heute: BfArM). Seit 2000 ist sie als Assessorin bei der EDQM für das Zertifizierungsverfahren tätig. Von 2005 bis 2010 war sie Chairperson des Technical Advisory Boards (TAB) bei der EDQM und von 2007 - 2011 Mitglied der Quality Working Party. Nach einjähriger Tätigkeit beim Bundesministerium für Gesundheit im Referat „Biotechnologie, Nanopartikel, individualisierte Medizin“ ist sie seit 2013 wieder im BfArM tätig.



### Oliver Timm, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Biberach

Oliver Timm ist Dipl. Ing. (FH) der Biotechnologie. Nach seinem Studium an der Technischen Hochschule Mittelhessen arbeitete er 3 Jahre in der Qualitätskontrolle bei Boehringer Ingelheim, sowie 11 Jahr als analytischer Laborleiter in der Entwicklung von Selbstmedikationsprodukten. Seit Januar 2016 ist er Laborleiter in der Analytischen Entwicklung für Selbstmedikationsprodukte bei der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und aktuell verantwortlich für die Entwicklung und Validierung von analytischen Methoden, sowie deren Transfer zu Herstellungsstandorten weltweit.



### Dr. Andreas Trute, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz

Herr Trute ist Apotheker und promovierte in Pharmazeutischer Biologie an der Universität Münster. Nach verschiedenen Positionen in der Qualitätssicherung bei Novartis Pharma AG, Basel und Stein, Schweiz (für feste Arzneiformen, Marktprodukte) und Roche Diagnostics GmbH, Penzberg (für biotechnologische Entwicklungswirkstoffe) ist er seit 2014 bei F. Hoffmann-La Roche, Basel tätig. Herr Trute ist stellvertretende Responsible Person (Schweiz) für Entwicklungsprodukte (IMP).



### Dr. Thomas Uhlich, Bayer AG, Berlin

Thomas Uhlich ist Chemiker und hat an der Humboldt Universität in Berlin promoviert. Er arbeitet bei der Bayer AG im Bereich Global Drug Discovery. Dort ist er Laborleiter in der Analytischen Entwicklung und aktuell verantwortlich für die Entwicklung und Validierung von analytischen Methoden und deren Anwendung in der Qualitätskontrolle und Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln in der späten Entwicklungsphase.

Absender

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

Spezifikationen - Festlegung, Begründung und aktuelle Data Integrity Anforderungen

13./14. März 2018, Leimen b. Heidelberg

Titel, Name, Vorname

Abteilung

Firma

CONCEPT HEIDELBERG

Postfach 10 17 64

Fax 06221/84 44 34

D-69007 Heidelberg

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 Referen-

tenänderungen 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

Erfalt 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 Veranstal-

terung ohne vorherige schriftliche Information werden die vollen Seminarge-

bühen fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung.

Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Januar 2012)

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 weiter gegeben (siehe auch Datenschutzbestimmungen unter [http://](http://www.gmp-navigator.com/nav_datenschutz.html)

[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.

## Termin

Dienstag, 13. März 2018,

von 9.00 bis 18.00 Uhr

(Registrierung und Begrüßungskaffee

von 8.30 bis 9.00 Uhr)

Mittwoch, 14. März 2018,

von 8.30 Uhr bis 16.30 Uhr

## Veranstaltungsort

Villa Toscana

Hamburger Str. 4-10

68181 Leimen bei Heidelberg

Telefon 06224 - 8292 0

E-Mail [info@hotel-villa-toscana.de](mailto:info@hotel-villa-toscana.de)

## Ein Abend in der Villa Toscana

Am Abend des ersten Veranstaltungstages sind Sie unser Gast. Sie sind eingeladen zu einem gemeinsamen Abendessen mit den Teilnehmern und Referenten in das mediterrane Ambiente der Villa Toscana. Nutzen Sie die Gelegenheit, um in gemütlicher Runde mit Kollegen aus anderen Unternehmen über Ihre Erfahrungen zu sprechen.

## Teilnehmergebühr

€ 1.190,- zzgl. MwSt. schließt ein Abendessen und zwei 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 Zimmerkontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT HEIDELBERG möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 130,-.

## Haben Sie noch Fragen?

### Fragen bezüglich Inhalt:

Dr. Günter Brendelbeger (Fachbereichsleiter)

Telefon +49(0) 6221/ 84 44 40,

[brendelberger@concept-heidelberg.de](mailto:brendelberger@concept-heidelberg.de)

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

Herr Ronny Strohwald (Organisationsleitung),

Tel. +49(0) 6221/84 44 51,

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