



# Validierung analytischer Methoden

Praktische Umsetzung aktueller ICH- und FDA-Guidelines

26.-28. September 2012, Heidelberg

#### Mit Excel-Rechenblättern

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



## Lerninhalte

- Anforderungen der ICH-Guideline Q2 (R1), der AMWHV und der FDA
- Vertiefung und Interpretation der Regularien
- Validierungsplanung
- Statistik in der Methodvalidierung
- HPLC
- Freisetzung
- Gaschromatographie
- Dünnschichtchromatographie
- GMP in der Validierung
- Titration
- Spektroskopie

## Referenten

Dr. Arnd Karnatz

Dr. Olaf Kunze  
CSL Behring GmbH

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

CONCEPT  
HEIDELBERG

## Zielsetzung

Die grundsätzliche Forderung nach Validierung analytischer Methoden wird in den GMP-Regelwerken, beispielsweise der AMWHV oder dem EG-GMP-Leitfaden erhoben. Die AMWHV, seit 9. November 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 Details und der Umfang einer Validierung sind zu meist im Zulassungsverfahren von besonderem Interesse. Deshalb hat die ICH (International Conference On Harmonisation) dieses Thema zur Vereinheitlichung der Zulassungsanforderungen in Europa, USA und Japan aufgegriffen. Die Guideline Q2(R1) „Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology“ definiert die einzelnen Validierungsparameter und macht detaillierte Vorschläge zur Durchführung der analytischen Validierung. Im August 2000 hat die FDA darüber hinaus den Entwurf einer Guidance for Industry mit dem Titel ‚Analytical Procedures and Methods Validation‘ publiziert, der bei einigen Punkten zusätzliche Anforderungen im Vergleich zur ICH-Guideline formuliert. Trotz dieser teilweise sehr konkreten Vorgaben bleiben in der Praxis aber viele Interpretationsspielräume.

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
- Gaschromatographie
- 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 Vortrags – Fragen und Antworten – Erfahrungsaustausch
- Setzen von Akzeptanzkriterien anhand eines Validierungsbeispiels

Hier werden auch Ihre individuellen Fragen berücksichtigt!

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

## Zielgruppe

Dieses Seminar richtet sich an alle Mitarbeiter der pharmazeutischen Qualitätskontrolle, die mit der Planung, Durchführung und Validierung analytischer Methoden betraut sind, die spezifischen Verfahren bei der Methodenvalidierung näher kennen lernen oder ihren Wissensstand vertiefen möchten. Leitern der Qualitätskontrolle und anderen Führungskräften dient dieser Einblick in die Praxis der Validierung analytischer Methoden zur effektiven Steuerung der eigenen Validierungen und zur Auftragsplanung und -vergabe sowie zur 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.

### BAH Handbuch der fiktiven Firma „Muster“

Jeder Teilnehmer des Seminars erhält das BAH-Handbuch der fiktiven „Firma Muster“ zu „Validierung analytischer Verfahren“, 3. Auflage 2008. Auf 224 Seiten finden Sie eine umfangreiche Zusammenstellung zu

- HPLC
- DC
- Titration
- GC
- Dissolution Testing
- Etablierung von Referenzstandards
- Systemeignungstests
- Verfahrenstransfer
- Revalidierung

Neben ausführlichen Erläuterungen zur Vorgehensweise finden Sie im Musterhandbuch z.B. auch einen Validierungsplan für die Gehaltsbestimmung (am Beispiel Paracetamol-Tabletten), einen Validierungsbericht oder Beispiele für Akzeptanzkriterien für eine analytische Validierung.



# Programm

## Regulatorische Einführung

- Definition Methodvalidierung
- Übersicht über die aktuellen Regelwerke, z. B.
  - Q2(R1) (EMA/FDA)
  - AMWHV
  - FDA Draft Guidance for Industry (August 2000)
  - ZLG Aide memoire "Inspektion von Validierung und Qualifizierung"
- Behörden und Regelwerke im Internet

## Methodenvalidierung gemäß ICH-Guideline

- 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

## Vorstellung eines Validierungsbeispiels

### Validierungsplanung, Setzen von Akzeptanzlimits

- Spezielle Forderungen der FDA-Guideline
- Kategorisierung von Validierungsstudien
- Risiken bei Methodvalidierungen
- Praktischer Nutzen der Validierungsplanung, z.B.
  - Vermeidung von Wiederholungen
  - Minimierung des Laboraufwands / Kombinationsversuche
- Validierungspläne:
  - Inhalte und Strukturierung
  - Detailtiefe
- Vorgehensweisen zum Setzen von Akzeptanzlimits
- Vorschläge für Akzeptanzlimits (Gehalts-/Reinheitsmethoden)

## GMP und Zulassungsaspekte in der Validierung analytischer Methoden

- GMP bei Methodvalidierungen
- Inspektion von Validierungen
- Zulassungsaspekte
- Validierungsanforderungen in den Entwicklungsphasen
- Validierungsmängel bei Zulassungen
- Methodenänderungen

## Statistik bei der Methodvalidierung

### Punktstatistik

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

### Geradenstatistik

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

### Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology

#### 1.2 Assay and Impurity Test(s)

*For chromatographic procedures, representative chromatograms should be used to demonstrate specificity and individual components should be appropriately labelled. Similar considerations should be given to other separation techniques.*

### Vorführung und Interpretation der Auswertung von Beispieldatensätzen

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

## Entwicklung und Validierung chromatografischer Methoden

- HPLC
  - Anforderungen (genereller Art)
  - Abschluss der Methodenentwicklung und Systemeignungstest (Pharm. Eur, USP)
  - Welche Parameter müssen laut ICH Guideline erfüllt werden?
  - Auswertemethoden, Responsefaktoren
  - Beispiele (Gehalt, Reinheit, Darreichungsform)
- Dünnschichtchromatographie
  - Stärken der DC in der pharmazeutischen Analytik
  - Kritische Erfolgsfaktoren für Methoden und Validierung
  - Akzeptanzkriterien für die Validierung
  - Validierungsbeispiele und Parameter einer semi-quantitativen ID Methode

## Freisetzung

- Grundlagen der in-vitro Freisetzung (QC versus BA)
- Freisetzungsmethoden
- Einsatzgebiete für die in vitro Freisetzung
- Validierung der Freisetzungs- und der Messmethode
  - typische Probleme und Herausforderungen
- Validierung automatischer Probenahmesysteme
- Schlussfolgerungen zu Freisetzungsmethoden

## Titration

- 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

## Interaktive Workshops

### Plenums-Workshop I

- Erstellung eines Validierungsplans (Gehaltsbestimmungsmethode oder chromatografische Reinheitsprüfung)

### Zusammenfassung 1. Seminartag

- Highlights des Vortags
- Fragen und Antworten
- Erfahrungsaustausch

### Rechenübung 1 (Auswertung der Studie zur Richtigkeit)

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

### Zusammenfassung 2. Seminartag

- Highlights des Vortags
- Fragen und Antworten
- Erfahrungsaustausch

### Rechenübung 2 (Auswertung der „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 anhand eines Validierungsbeispiels
- Diskussion / Klärung noch offener Fragen



## Tagungsmappen

Sie können an dieser Veranstaltung leider nicht teilnehmen?

Bestellen Sie doch die Veranstaltungsdokumentation zum Preis von € 180,- + 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.



### 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“



## Die Referenten



### Dr. Arnd Karnatz

Dr. Karnatz war zunächst verantwortlich für die Validierung in der pharmazeutischen Entwicklung bei Merck. Danach war er in der Abteilung Entwicklung (Analytik) NCEs und als globaler Projektmanager mit Schwerpunkt NBEs bei der Fa. Abbott, Ludwigshafen, tätig.



### 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 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.

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

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

26.-28. September 2012, Heidelberg

Absender



\_\_\_\_\_  
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 € 180,- zzgl. MwSt. und Versand

CONCEPT HEIDELBERG

Postfach 10 17 64

Fax 06221/84 44 34

D-69007 Heidelberg

**Termin**

Mittwoch, 26. September 2012, 9.00 bis ca. 18.30 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 8.30 bis 9.00 Uhr)  
Donnerstag, 27. September 2012, 8.30 bis 18.00 Uhr  
Freitag, 28. September 2012, 8.30 bis ca. 16.30 Uhr

**Veranstaltungsort**

NH Hotel Heidelberg  
Bergheimer Str. 91  
69115 Heidelberg  
Telefon 06221 / 1327 0  
Fax 06221 / 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. 06221 / 84 44 65,  
E-Mail: [becker@concept-heidelberg.de](mailto:becker@concept-heidelberg.de).

Fragen bezüglich Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Fr. Marion Weidemaier (Organisationsleitung),  
Tel. 06221/84 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 0 62 21/84 44-0  
Telefax 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.