

## HAUS DER TECHNIK

Außeninstitut der RWTH Aachen



### Analytik

Seminar

## Validierung in der Biochemischen Analytik

Konzepte aus der Praxis - spezielle  
Anforderungen aus Richtlinien -  
Anwenden statistischer Kennwerte

Leitung

Dr. Stefan Schömer

03. - 04. April 2006 in München

Seminar

## Haltbarkeit in Chemie, Pharmazie und Analytik

Stabilitätsuntersuchungen optimal  
planen, organisieren und auswerten

Leitung

Dr. Stefan Schömer

05. - 06. April 2006 in München

# Validierung in der Biochemischen Analytik

Konzepte aus der Praxis - spezielle Anforderungen aus Richtlinien - Anwenden statistischer Kennwerte

## Zielsetzung

Die Teilnehmer erfahren grundlegende und spezielle Anforderungen der Validierung biochemischer Analyseverfahren. Methoden zur statistischen Analyse und Bewertung biochemischer und biologischer Testverfahren werden vorgestellt. Typische Beispiele aus einem biochemischen Labor, Erfahrungen zur Qualifizierung von Referenzmaterial und ein Bericht aus der Sicht eines Herstellers bioanalytischer Diagnostika vermitteln Möglichkeiten der praktischen Umsetzung der Validierung.

## Teilnehmerkreis

Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen aus Prüflabors in Biotechnologie, Lebensmittel- oder pharmazeutischer Industrie, die in der Routineanwendung oder der Neuentwicklung biochemischer und biologischer Verfahren, Tests oder Diagnostika die Umsetzung von Validierungsforderungen planen und verantwortlich begleiten.

## Inhalt

- Übersicht: relevante Validierungselemente (Schömer)
  - Anforderungen an biochemische Analytik, aktuelle Normen und Richtlinien
  - Kenndaten zur Validierung ermitteln und bewerten - Eine Übersicht in plausiblen und grafisch unterstützten Beispielen
  - Validieren und Bewerten im Vergleich: Präzision und Richtigkeit
  - Valide Messungen erkennen und charakterisieren
  - Wiederhol- und Vergleichbarkeit
  - Grenzen vertrauenswürdiger Ergebnisse
  - Wie robust muss ein Analysenverfahren sein?
  - Erkennen, Verifizieren, Bewerten relevanter Einflüsse. Methoden-, Verfahrens-, und Prozessfähigkeiten
  - Grenzwerte, Freigabeverfahren, Verhalten im OOS-Fall
- Kalibrierung und Standardkurven in der Bioanalytik (Schömer)
  - lineare Standardkurven
  - Leistungsdaten z.B. Messunsicherheit, Verfahrens-Std.-Abw., Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze
  - nicht-lineare Standardkurven
  - Anpassungsgüte, Vergleich von Standardkurven
  - Präzisionsmaße aus Kalibrationsmessungen

- Referenzsubstanzen und -material in der Bioanalytik und Phytoanalytik (Rausch)
  - Referenzmaterialien und -substanzen  
Definition und Bedeutung - Arten und Verwendungszweck
- Qualifizierung Referenzsubstanzen
  - Anforderungen, das Vier-Q-Modell
  - Validierungselemente, unabdingbare Plausibilitätsprüfungen zum Eignungsnachweis
  - Rückführbarkeit und Ringversuche, Integrität der Messung, Einschätzung der eigenen Analytik
  - Pflanzeninhaltsstoffe - besondere Anforderungen  
praktische Anwendungen nach Stand der Wissenschaft, Verfügbarkeit, Beschaffung, Charakterisierung und Stabilität, Phytoäquivalenz, Bioäquivalenz
- Erfahrungen aus einem bioanalytischen Auftragslabor (Nieciecki)
  - Besonderheiten der Validierung von Prüfverfahren im Bereich Pharma/Biotechnologie  
Vorgaben durch PhEur bzw. FDA-Guidances, Unterschiede immunologischer Analyseverfahren im Vergleich zu physikalisch-chemischer Analytik, Vollvalidierung versus Teilvalidierung, Einsatz validierter Methoden in der Routineanalytik
  - Besonderheiten von Bioassays
- Ausgewählte Beispiele (Nieciecki)
  - Schwerpunkte der Validierungsphasen: Methodenentwicklung, Probenvorbereitung, Serienmessung
  - LC-MS/MS-Methoden  
Niedermolekularer Wirkstoff, Wirkstoff gekoppelt an Makromolekül
  - Immunologische Assays
- Validierung bioanalytischer Methoden
  - "Falsch positiv"- "falsch negativ" in der Praxis ermitteln (Schömer)
  - Zuverlässigkeitsgrenzen bioanalytischer Methoden, statistische Analyse biologischer Testverfahren
  - valide Methoden mit Überschreitungsanteilen bewerten  
Effekte nachweisen (z.B. Kreuzreaktion oder Matrix)  
Robustheit von Analysenverfahren. Testverfahren in Entwicklung und Routine zum Erkennen, Verifizieren und Bewerten relevanter Einflüsse.  
Wie robust muss ein Analysenverfahren sein?  
Risiko von Falschanalysen/  
Überschreitung: methodenübergreifende Bewertung, Güte von Methode und Produkt, Vergleich mit Referenzanalysen klassischer Methoden (z.B. LC-Methoden)
  - Ergebnis einer Qualifizierung von Immunoassays im Projektbeispiel

- Qualitätsregelkarten für bioanalytische Verfahren? (Schömer)
  - Regelkarten für die Routineanalytik der Biotechnologie geeignet?
  - Erstellen und Interpretieren geeigneter Regelkarten in Beispielen

#### **Leitung/Referent(en)**

Dr. Stefan Schömer, pro-isomehr, Saarbrücken  
Hans Rausch, PhytoChem GbR mbH, Ichenhausen/Neu-Ulm  
Dr. Alexander von Nieciecki, Vorstand BioProof AG, München

#### **Termin/Ort**

03.04.2006, 09:00 - 16:00 Uhr  
04.04.2006, 09:00 - 16:00 Uhr  
München, AGORA Business Center Laim GmbH,  
Landsberger Str. 302

#### **Teilnahmegebühr**

HDT Mitglieder: € 1135,00 - Nichtmitglieder: € 1195,00  
einschließlich veranstaltungsgebundener Arbeitsunterlagen  
sowie Mittagessen und Pausengetränken  
Kurztitel: Biochemische Analytik  
Veranst.-Nr.: N-H050-04-147-6

# Haltbarkeit in Chemie, Pharmazie und Analytik

Stabilitätsuntersuchungen optimal planen, organisieren und auswerten

## Zielsetzung

Sie erfahren, Stabilitätsstudien effizient zu planen und durchzuführen. Mit den vorgestellten Methoden steuern Sie Analysen- und Herstellerverfahren von der Verfahrensentwicklung über die Validierung bis zur geforderten Freigabe. Geeignete statistische Methoden vermitteln Ihnen Möglichkeiten Freigabeentscheidungen bis hin zu Stabilitätsvoraussagen mit kalkuliertem Risiko zu treffen. Die Fähigkeit wird vermittelt, Ergebnisse auch aus wirtschaftlicher Sicht mit objektiver Aussagekraft zu bewerten.

## Teilnehmerkreis

Interessenten aus chemisch-pharmazeutischen Betrieben und Labors, die Haltbarkeitsstudien planen, durchführen, auswerten und gegenüber Kunden und Behörden Ergebnisse vertreten.

## Inhalt

- Stabilitätsstudien planen und organisieren (Trautwein)
  - Räumlichkeiten, instrum. Voraussetzungen im Labor
  - Anforderungen der ICH-Richtlinien -Q1A, Q1B, Q3B, Q6B, [Q1E, Q1F]
  - Vorbereitung, Definition und Priorisieren potentieller Einflussparameter
  - Auswahl analytischer Methoden (Entwicklung, Validierung, Q2A, Q2B)
  - Festlegen geeigneter Stabilitätskenngrößen
- Organisation und Durchführung an Beispielen
  - Stabilitätsprüfung an generischen Darreichungsformen im eigenen Labor und Auftragslabor - Geheimhaltungsvertrag, VAV, Inspektionen, Spezifikationen, PVs, Methodentransfer
  - Stabilitätsprüfplan - "Einlagern, Auslagern, Umlagern", Probenversand
  - Dokumentation - Stabilitätsbericht, OOS, OOT, Zulassungsdossier, Kapitel F, Part II versus vol. 2b-CTD
  - Stabilitätsuntersuchungen im Change Control
  - Validierung und Revalidierung von Analysemethoden

- Erfahrungsbericht (Trautwein)
  - Interpretation und Umsetzung von Anforderungen aus ICH-Richtlinien z.B. Neben- und Abbauprodukte der Synthese, Spezifikationsfindung
  - Beispiele und Diskussion typischer Fragen zu Mängelrügen der EU-Behörden, z.B. Identitätsprüfungen, Selektivitäten, Massenbilanzen
  - Beurteilung von Auftragslaboratorien im Rahmen von Inspektionen
  
- Übersicht grundlegender Auswerteverfahren (Schömer)
  - Einflussparameter verifizieren, Festlegen kritischer Punkte, strukturierte Risikoanalyse
  - Objektive Aussagekraft, geeignete Auswertungen
  - Bewertungsmaßstab: Präzision und Messunsicherheit ermitteln, statistische Vergleichsverfahren
  - Erkennen systematischer Änderungen (Trends)
  - Bewertungskriterien: Referenzwerte, Soll- und Vergleichswerte, Toleranzvorgaben, Robustheit und Homogenität, Spezifikationen
  
- Praxisbeispiel - Matrixing/Bracketing (Fünfrohen)
  - Erfahrungen zum Erreichen des minimal notwendigen Prüfaufwandes durch kombiniertes Anwenden von Matrixing/Bracketing
  
- Statistische Versuchsplanung (DoE) (Holz)
  - System und Modell zur effektiven Prüfung von Einflussgrößen
  - Simultane Schätzung der Effekte aller Faktoren - Vorteile gegenüber separaten Einzelregressionen
  - fraktionierte Versuchspläne ("matrixing", bracketing") - Effizienz, Vorteile und Risiken gegenüber vollfaktoriellen Versuchsplänen, Optimierung von ICH-Vorschlägen
  - klassische fraktionierte und moderne D-optimale Versuchspläne, Kennzahlen für die Güte von Versuchsplänen, Risiko I und II (producers/patients risk)
  
- Vorgehensweise und Beispiele zur Versuchsplanung (Holz)
  - optimalen Versuchsplan erstellen und analysieren, Einfluss von z.B. Temperatur, Feuchte, Verpackung auf qualitätsrelevante Zielgrößen
  - Varianzkomponentenschätzung
  - Sonderrolle des Faktors Temperatur, Kurzzeit- und Langzeitstudien, Projektion von "stressed conditions" auf Normalbedingungen
  - Software zur Versuchsplanung und Regression

- Stabilitätsvorhersagen - Stufenplan zur Auswertung (Schömer)
  - Stabilitätskennndaten in zeitlicher Abfolge ermitteln und bewerten
  - Stufenplan zur Auswertung, Revision der aktuellen Stabilitätslage mit wachsender Langzeiterfahrung, simulierte Wiederhol- und Vergleichsmessungen:
    - ohne signifikante Unterschiede
    - Erkennen signifikanter Unterschiede (ohne Trend)
    - Trendverdacht nachweisen (ohne Korrelation)
    - Trendverdacht mit signifikanter Korrelation
  - Stabilitätsvorhersage und -garantien im Vorgabezeitraum - fitness for use
  - Ermitteln von Grenzen vertrauenswürdiger Ergebnisse
- Risikoanalyse - Risiken und Kosten (Schömer)
  - Einflussgrößen erfassen, bewerten und priorisierens- strukturiert methodisches Vorgehen - FMEA, Ishikawa
  - Erwartete Risiken und ihre Kostenauswirkungen
  - Routinedaten bewerten, Freigabegarantien im Herstellprozess, Überschreitungsrisiken vermeiden

### Leitung/Referent(en)

Dr. Stefan Schömer, pro-isomehr, Saarbrücken  
 Dr. Thomas Trautwein, Hexal GmbH, Holzkirchen  
 Dr. Martin Holz, Pharma-Beratung, Neuenburg  
 Dr. Michael Fünfrocken, FMC GmbH, St. Wendel

### Termin/Ort

05.04.2006, 09:00 - 16:30 Uhr  
 06.04.2006, 09:00 - 16:00 Uhr  
 München, AGORA Business Center Laim GmbH,  
 Landsberger Str. 302

### Teilnahmegebühr

HDT Mitglieder: € 1135,00 - Nichtmitglieder: € 1195,00  
 einschließlich veranstaltungsgebundener Arbeitsunterlagen  
 sowie Mittagessen und Pausengetränken  
 Kurztitel: Haltbarkeitsstudien  
 Verant.-Nr.: N-H050-04-153-6

## Ihre Anmeldung

<b>Bitte nennen Sie</b>	Ihren Vor- und Nachnamen, Ihren Titel, Firmen-/Rechnungsanschrift, Ihre Abteilung, Telefon, Fax, e-mail, Veranst.-Nr., Kurztitel, Datum
per Fax	0201/1803-280
per e-mail	anmeldung@hdt-essen.de
online	www.hdt-essen.de
per Post	Haus der Technik e.V., 45117 Essen
nach Anmeldung	erhalten Sie Anfahrtsbeschreibung und Hotelauswahl

## Veranstaltungen finden Sie unter [www.hdt-essen.de](http://www.hdt-essen.de)

mit komfortabler Suchfunktion nach Termin, Ort, Stichwort

## Ihre Fragen beantworten Ihnen

<b>zentral</b>	Karola Stossun	☎ 0201/1803-1	💻 -269
<b>zur Organisation</b> Themen/Termine, persönl. Info-Mix, Mitgliedschaft	Erika Strenk	☎ 0201/1803-344 ☎ 0201/1803-345 information@hdt-essen.de	💻 -346
<b>fachlich</b>	Dipl.-Ing. Kai Brommann	k.brommann@hdt-essen.de	☎ -251
<b>zur Anmeldung</b>	Nuri Grohnert Luis Carballo	☎ 0201/1803-211 ☎ 0201/1803-212 anmeldung@hdt-essen.de	💻 -280
<b>zur Hotelbuchung</b>	Nuri Grohnert	☎ 0201/1803-322 tss@hdt-essen.de	💻 -276

## Unsere AGB finden Sie im Internet und Programmbuch

Zahlungsweise	per Überweisung oder per Kreditkarte (VISA und MASTERCARD)
Stornierung	kostenlos schriftlich bis 7 Tage vor Veranstaltungsbeginn, danach berechnen wir die volle Gebühr, Sie können einen Ersatzteilnehmer nennen.
Umsatzsteuer	Teilnahmegebühren des HDT e.V. sind gem. § 4 Nr. 22 UStG umsatzsteuerfrei

## Wir erwarten Sie in

<b>München</b>	AGORA Business Center Laim Landsbergerstr. 302, 80687 München
----------------	--