

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur zweiten Auflage XXIII

Vorwort zur ersten Auflage XXIV

Zum Aufbau des Buches XXVII

Teil A Grundlagen

1	Grundsätze der Validierung in der Analytik und im Prüfwesen	1
	<i>Stavros Kromidas und Janusz S. Morkowski</i>	
1.1	Einführung	1
1.2	Definition, Erläuterung und Kommentierung von Begriffen der Qualitätssicherung	3
1.2.1	Validierung	4
1.2.2	Verifizierung	11
1.2.3	Qualifizierung bzw. Qualifikation	11
1.2.4	Charakterisierung	13
1.2.5	Messen, Prüfen, Justieren, Kalibrieren, Eichen	14
1.3	Grundvoraussetzungen für die Validierung einer analytischen Methode	15
1.4	Die Unsicherheit der Ergebnisse von Messungen, Prüfungen und Analysen	16
1.5	Methoden zur Charakterisierung von analytischen Methoden	18
1.5.1	Die Charakterisierungsmethoden	19
1.5.1.1	Erste Charakterisierungsmethode: systematische Beurteilung der Faktoren, die das analytische Ergebnis beeinflussen können	20
1.5.1.2	Zweite Charakterisierungsmethode: Kalibrierung mit Referenznormalen/Referenzmaterialien und gleichzeitige Untersuchung der Einflussgrößen	20
1.5.1.3	Dritte Charakterisierungsmethode: Vergleich der Ergebnisse, die mit einem weiteren Verfahren ermittelt wurden	21
1.5.1.4	Vierte Charakterisierungsmethode: Vergleichsmessungen zwischen Laboratorien (Laborvergleichsversuche, Ringversuche)	23

- 1.5.1.5 Fünfte Charakterisierungsmethode: Geordnete Schätzung der Ergebnisunsicherheit auf der Grundlage von Wissen und Erfahrung (Ein Schätzverfahren vom Typ B) 24
- 1.5.1.6 Kombination der fünf Charakterisierungsmethoden 28
- 1.5.1.7 Weitere Methoden vom Typ B 28
- 1.6 Charakterisierung (Qualifizierung) von Methoden als letzter Schritt einer Validierungsprozedur 29
- 1.7 Freigabe von Methoden, Dokumentation 30
- 1.8 Schlussbemerkungen 30

2 Vor Beginn der Validierungsarbeiten: Voraussetzungen, Dokumentation, Gerätequalifizierung 33

Stavros Kromidas

- 2.1 Voraussetzungen 33
- 2.2 Dokumentation 34
- 2.3 Gerätequalifizierung 36
 - 2.3.1 Das „V“-Modell 39
 - 2.3.2 Empfehlungen für die Praxis 41

Teil B Die Praxis der Validierung

3 Die Validierungsparameter einer analytischen Methode 43

Stavros Kromidas

4 Präzision 47

Stavros Kromidas

- 4.1 Definitionen und Erläuterungen 47
- 4.2 Präzisionsarten 50
 - 4.2.1 Wiederholpräzision, Wiederholbarkeit (früher: Wiederholgenauigkeit) 50
 - 4.2.2 Vergleichspräzision, Vergleichbarkeit (häufig auch: Reproduzierbarkeit, selten Übertragbarkeit) 50
 - 4.2.3 Laborpräzision oder laborinterne Vergleichspräzision 50
 - 4.2.4 Weitere Präzisionen 50
- 4.3 Mess- und Methodenpräzision 52
- 4.4 Rechenbeispiele 52
 - 4.4.1 Vergleich von Mittelwerten und Variationskoeffizienten 52
 - 4.4.2 Vergleich von Messwertreihen 54
 - 4.4.3 Vergleich von Methoden, die aus stochastisch unabhängigen Schritten bestehen 56
- 4.5 Angaben zur Präzision und deren Deutungsmöglichkeiten 58
- 4.6 Umgang mit Zahlen und Möglichkeiten zu deren Beurteilung 60
 - 4.6.1 Ausreißertests oder Verlässlichkeitstests 61
 - 4.6.1.1 Dixon-Test 61
 - 4.6.1.2 Grubbs-Test 63

- 4.6.1.3 Henning-Test 64
- 4.6.1.4 Mittelwertabweichung 64
- 4.6.2 Trendtest nach Neumann 64
- 4.6.3 Ermittlung der Wiederholgrenze 65
- 4.6.4 F- und Cochran-Test 66
 - 4.6.4.1 F-Test, Test auf Varianzenhomogenität 66
 - 4.6.4.2 Cochran-Test 67
- 4.6.5 Zusammenfassung der Tests und abschließendes Beispiel 68
- 4.7 Abschließende Fragen zur Präzision 71
 - 4.7.1 Welche Präzision kann noch akzeptiert werden? 71
 - 4.7.1.1 Messpräzision 72
 - 4.7.1.2 Methodenpräzision 72
 - 4.7.2 Wie kann ich die Präzision erhöhen? 74
 - 4.7.2.1 Was sind die Vor- und Nachteile bei großer Präzision? 75
- 5 Richtigkeit 77**
Stavros Kromidas
 - 5.1 Definitionen und Erläuterungen 77
 - 5.2 Prüfung auf Richtigkeit 78
 - 5.2.1 Vergleich mit einem (oder mehreren) Referenz- oder Arbeitsstandard(s) 78
 - 5.2.1.1 Vergleich einer Probe unbekanntes Gehaltes mit einem Standard bekannten Gehaltes auf *Richtigkeit* 78
 - 5.2.1.2 Vergleich mehrerer Proben unterschiedlichen Gehaltes, die idealerweise den erwarteten Arbeitsbereich abdecken, mit Referenzstandardproben bekannten Gehaltes 82
 - 5.2.2 Vergleich mit einer unabhängigen, möglichst validierten Methode bekannter Richtigkeit 84
 - 5.2.3 Wiederfindungsexperimente nach Zusatz bekannter Menge an Analyt (Referenzsubstanz!) 86
 - 5.2.4 Elementbilanzierung 87
 - 5.2.5 Indirekte Überprüfung über Massenbilanzen 87
 - 5.2.6 Plausibilitätsbetrachtung 88
 - 5.3 Messunsicherheit, Ergebnisunsicherheit und Vertrauensbereich 88
 - 5.4 Zusammenfassung von Tests zum Vergleich und zur Beurteilung von Zahlen und Zahlenreihen 98
 - 5.5 Wie soll ich nun die Richtigkeit überprüfen? 99
 - 5.5.1 Einfacher Test zum Vergleich zweier Messwertreihen 101
- 6 Robustheit 103**
Stavros Kromidas
 - 6.1 Definition und Erläuterungen 103
 - 6.2 Prüfung auf Robustheit 104
 - 6.2.1 Methodenrobustheit, Robustheit I: frühes Stadium 105
 - 6.2.2 Verfahrensstabilität 105

VIII | Inhaltsverzeichnis

- 6.2.2.1 Stabilität von Lösungen 105
- 6.2.3 Anwendbarkeit, Robustheit II 107
- 6.3 Zeitlicher Ablauf der Robustheitstests 109
- 6.4 Kommentare, Hinweise 111
- 6.5 Robustheit in der HPLC 111
- 6.5.1 Vorgehen zur Überprüfung der Robustheit in der HPLC 115

- 7 Selektivität und Spezifität 119**
Stavros Kromidas
- 7.1 Definitionen und Erläuterungen 119
- 7.2 Grundsätzliches zur Prüfung auf Selektivität 120
- 7.3 Prüfung auf Selektivität von bekannten Proben in der HPLC 121
- 7.4 Prüfung auf Selektivität in der HPLC bei Proben unbekannter Zusammensetzung 121
- 7.4.1 Systematische Variation der Methodenparameter 121
- 7.5 Überprüfung der Selektivität in der HPLC – Schnellmethoden 129
- 7.5.1 Peakbreite und Retentionszeit 129
- 7.5.2 Asymmetriefaktor und Peakhöhe 130
- 7.5.3 Asymmetriefaktor und Retentionszeit 132
- 7.5.4 Ableitungschromatographie 133
- 7.6 Zusammenfassung 134

- 8 Linearität 137**
Stavros Kromidas
- 8.1 Einleitung und Definitionen 137
- 8.1.1 Wozu braucht man eigentlich eine Kalibrierung? 137
- 8.1.2 Über Linearität und „Mathematik“ 137
- 8.2 Durchführung der Linearitätstests 139
- 8.2.1 Grundsätzliches 139
- 8.2.1.1 Konzentrationsbereich für den Linearitätstest 141
- 8.2.1.2 Arbeitsbereich der Kalibriergeraden 141
- 8.2.2 Prüfung auf Linearität 142
- 8.2.3 Beurteilung der Ergebnisse 147
- 8.2.3.1 Wann ist nun das Prognoseintervall klein? 148
- 8.2.4 Welche Methodenkenndaten/Informationen können aus einer linearen Kalibrierfunktion gewonnen werden? 151
- 8.2.4.1 Arbeitsbereich 151
- 8.2.4.2 Reststandardabweichung 154
- 8.2.4.3 Verfahrensvariationskoeffizient 156
- 8.2.5 Fließschema zur Kalibrierung und zur Ermittlung der Linearität 163
- 8.2.6 Beispiel zur Prüfung auf Linearität [40] 168
- 8.2.6.1 Prüfung auf Varianzenhomogenität 168
- 8.2.6.2 Ermittlung der Kalibrierfunktion 170
- 8.2.6.3 Kalibrierstrategien 175
- 8.2.6.4 Ermittlung der unbekanntenen Konzentration 177

8.2.6.5	Ausreißertest nach Huber	177
8.2.6.6	Ergebnis der Bestimmung	177
8.2.7	Eine kritische Betrachtung der Kriterien für Linearität	179
8.2.8	Gewichtete Lineare Regression	183
8.2.8.1	Anwendung	184
8.2.8.2	Varianzquotientenwichtung	184
8.2.8.3	Praxis	185
9	Wiederfindung oder Wiederfindungsrate	189
	<i>Stavros Kromidas</i>	
9.1	Definitionen und Erläuterungen	189
9.2	Ermittlung der Wiederfindungsrate	190
9.2.1	Analyse von zertifizierten Referenzmaterialien	190
9.2.2	Zudosierungs- oder Aufstockungsexperimente („spiken“ einer Probe)	190
9.2.3	Indirekt über die Richtigkeit	191
9.2.4	Massenbilanzierung	191
9.3	Praktische Hinweise und Bemerkungen	191
10	Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze	193
	<i>Stavros Kromidas</i>	
10.1	Definitionen und Erläuterungen	193
10.2	Ermittlung der Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze	195
10.3	Kommentare und Hinweise	197
10.3.1	Leerwert- und Kalibriermethode	197
10.3.2	Peak/Rausch-Verhältnis	197
10.4	Abschlussbemerkungen und Empfehlungen	198
11	Arbeitsbereich	201
	<i>Stavros Kromidas</i>	
11.1	Prozess- und Methodenfähigkeit	202
11.1.1	Definitionen und Erläuterungen	202
11.2	Beispiele	203
11.3	Akzeptanzkriterien, Bewertung von Prozessen und Methoden	206
11.4	Maßnahmen bei unzureichender Methodenfähigkeit – zu kleine c_{MK} 's	211
12	Häufige Fragen zur Validierung	213
	<i>Stavros Kromidas</i>	
12.1	Ermittlung der interessantesten Fragen	213
12.2	Antworten auf die sieben wichtigsten Fragenkomplexe	214
12.2.1	„Was ist der Mindestumfang einer Validierung?“	214
12.2.2	„Was ist eigentlich Präzision ...?“	217
12.2.3	Die Zeitknappheit	223
12.2.4	Behördliche/rechtliche Anforderungen	223

- 12.2.5 Hilfen, Infos 225
- 12.2.6 Validierungsumfang als Funktion von Methode, Ziel 227
- 12.2.7 Sonstiges 228
- 12.3 Häufige Fehler bei der Validierung analytischer Methoden 229
 - 12.3.1 Allgemeine Fehler und Interpretationsfehler 229
 - 12.3.2 Fehler im Zusammenhang mit der praktischen Durchführung der Validierung 236
 - 12.3.2.1 Präzision 236
 - 12.3.2.2 Richtigkeit 237
 - 12.3.2.3 Robustheit 238
 - 12.3.2.4 Systemeignungstest 238
 - 12.3.2.5 Linearität 239
 - 12.3.2.6 Nachweis- und Bestimmungsgrenze 240
 - 12.3.2.7 Selektivität 240

Teil C Zur Validierung einzelner Techniken und Gebiete

13 Validierung in Spektroskopie/Spektrometrie und bei gekoppelten Methoden 245

Joachim Emmert, Gerhard Wachter und Astrid Merz

- 13.1 Einleitung 245
 - 13.1.1 Spektroskopie 246
 - 13.1.1.1 Infrarot-Spektroskopie 247
 - 13.1.1.2 NMR-Spektroskopie 248
 - 13.1.1.3 UV/VIS-Spektroskopie 248
 - 13.1.1.4 Massenspektroskopie (MS) 250
 - 13.1.2 Spektrometrie 253
 - 13.1.2.1 UV/VIS-Spektrometrie/-Photometrie 253
 - 13.1.2.2 Fluoreszenz-Spektroskopie/Spektrofluoro-Photometrie 255
- 13.2 Massenspektrometrie 257
 - 13.2.1 Gekoppelte Methoden 258
 - 13.2.1.1 GC/MS 258
 - 13.2.1.2 HPLC/DAD 259
 - 13.2.1.3 LC/MS 261
 - 13.2.1.4 Sonderfälle: GC/FT-IR, HPLC/NMR 266
 - 13.2.2 Prüfmaterialien und Schlussfolgerungen 266
- 13.3 IR- und UV/VIS-Spektroskopie 267
 - 13.3.1 Einleitung 267
 - 13.3.1.1 Allgemeine Regeln 268
 - 13.3.2 Infrarot-Spektroskopie 269
 - 13.3.2.1 Verifizierung der Wellenzahlskalierung 269
 - 13.3.2.2 Messwertwiederholbarkeit 270
 - 13.3.2.3 Verifizierung der geforderten spektralen Auflösung 270
 - 13.3.2.4 Weitere Eignungsprüfungen für die IR-Spektroskopie 271
 - 13.3.3 UV/VIS-Spektroskopie 272

13.3.3.1	Verifizierung der Wellenlängenskalierung	273
13.3.3.2	Verifizierung der photometrischen Genauigkeit	273
13.3.3.3	Verifizierung des maximal zulässigen Streulichts	274
13.3.3.4	Verifizierung des minimal zulässigen Auflösungsvermögens	274
13.3.4	Resümee und Schlussbemerkung	275
13.4	NMR-Spektroskopie	276
13.4.1	Einleitung	276
13.4.2	Validierung von NMR-Methoden	277
13.4.3	Praxisbeispiel	280
14	Validierung von Analysenverfahren mit ICP-OES	283
	<i>Siegfried Noack</i>	
14.1	Einleitung	283
14.2	Beschreibung methodenbedingter Leistungsmerkmale der ICP-OES	284
14.2.1	Spektrale und nicht spektrale Störungen	284
14.2.1.1	Spektrale Störungen durch Linienüberlagerungen	284
14.2.1.2	Nicht spektrale Störungen	285
14.2.2	Untergrundermittlung	285
14.2.3	Kurzzeit- und Langzeitstabilität (Drift)	286
14.3	Optimierung methodenbedingter Leistungsmerkmale der ICP-OES	286
14.3.1	Spektrale und nicht spektrale Störungen	288
14.3.1.1	Spektrale Störungen durch Linienüberlagerungen	288
14.3.1.2	Nicht spektrale Störungen	289
14.3.2	Untergrundermittlung	289
14.3.3	Kurzzeit- und Langzeitstabilität (Drift)	290
14.3.3.1	Spülzeit zwischen den Messungen von verschiedenen Lösungen	290
14.3.3.2	Wahl der Integrationszeit	291
14.3.3.3	Trennschärfe	291
15	Statistische Methoden der Validierung – Besonderheiten in der Biochemischen Analytik	293
	<i>Stefan Schömer</i>	
15.1	Ermitteln von Leistungsdaten aus nichtlinearen Standardkurven	293
15.1.1	Nichtlineare Standardkurven – Grundlegendes zur Analytik	294
15.1.2	Beispiel Elisa-Assay	295
15.1.3	Nachweisgrenze analog DIN 32645?	296
15.1.4	Grenzkennwerte für Log-Kalibrierungen	298
15.1.5	Obere Erfassungsgrenze, ULOQ – Upper Limit of Detection	299
15.1.6	Numerische Ergebnisse im Vergleich	299
15.1.6.1	Ausblick	300
15.1.6.2	Weit gefasste Arbeitsbereichsgrenzen kritisch hinterfragen	300

15.1.7 Fazit: Arbeitsbereich mit Nachweisgrenze, untere/obere Erfassungsgrenze 301

16 Validierungsbeispiele aus dem mikrobiologischen Labor 303

Michael Rieth

16.1 Einleitung 303

16.2 Prüfung auf Sterilität 304

16.2.1 Validierungsplan für die Durchführung der Sterilitätsprüfung (Membranfiltration) 306

16.2.1.1 Ziel der Validierung 306

16.2.2 Beschreibung der Durchführung 306

16.2.2.1 Nährmedien 307

16.2.3 Validierungsbericht 309

16.2.3.1 Ergebnisse 309

16.3 Mikrobiologische Dichtigkeitsprüfung (Closure Integrity Test) von Primärbehältern eines aseptisch hergestellten Wirkstoffs unter „Worst Case“-Bedingungen des Verschlusssystems 310

16.3.1 Validierungsplan 310

16.3.1.1 Ziel der Validierung 310

16.3.1.2 Verantwortlichkeiten 310

16.3.1.3 Beschreibung der Materialien und Durchführung 311

16.3.1.4 Generelle Methoden 311

16.3.2 Beschreibung der Prüfflaschen und Stopfen 311

16.3.2.1 Nährmedium für die Befüllung der Injektionsflaschen 311

16.3.2.2 Medium zur Verdünnung von Keimsuspensionen zur Keimzahlbestimmung 312

16.3.3 Testmikroorganismus, Herstellung der Tauchsuspension und Keimzahlbestimmung 312

16.3.3.1 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 312

16.3.3.2 Vorbehandlung der Prüfflaschen und Stopfen 313

16.3.3.3 Nährmediumabfüllung, Verschluss und Verbördelung 313

16.4 Mikrobiologische Integritätsprüfung 313

16.4.1 Dichtigkeitsprüfung 313

16.4.2 Wachstumsprüfung nach der Dichtigkeitsprüfung 313

16.4.3 Ergebnisse 314

16.4.3.1 Folgerungen 315

16.5 Nachweis der Entpyrogenisierung (3-log-Abreicherung) 315

16.6 Qualifizierung eines Analysesystems am Beispiel Mikrotiterplattenphotometer 318

16.6.1 Qualifizierungsplan für das computergestützte System Mikrotiterplattenphotometer 318

16.6.1.1 Ziel der Qualifizierung 318

16.6.1.2 Ausgangssituation für die Qualifizierung 318

16.6.1.3 Verantwortlichkeiten 318

16.6.1.4 Beschreibung des Systems 318

16.6.2	Betrieb des computergestützten Systems	319
16.6.2.1	Systemänderungen	319
16.6.2.2	Sicherheitsmaßnahmen (Datensicherung)	319
16.6.2.3	Archivierung der Ergebnisdaten	319
16.6.2.4	Zugriffssicherheit	319
16.6.2.5	Fehlerbehandlung	319
16.6.2.6	Notbetrieb	320
16.6.2.7	Wiederanlaufverfahren	320
16.6.2.8	Fehlerprotokollierung	320
16.6.2.9	Erforderliche Dokumente und Geräteprotokollbücher	320
16.6.2.10	Risikobewertung des Systems	320
16.6.3	Testprogramme für die Systemeignung, Qualifizierung und Requalifizierung	321
16.6.3.1	Systemeignungstests	321
16.6.3.2	Durchführung des „Flat bottom plate Tests“	321
16.6.3.3	Durchführung des 3 OD Tests	321
16.6.3.4	Qualifizierungstestprogramme	321
16.6.3.5	Systemeignungstests (s. o.) und Luft-Referenztest bei 405 nm	322
16.6.3.6	Test „Kinetisches Rauschen bei 405 nm“	322
16.6.3.7	Test „Kinetisches Rauschen bei 450 nm“	322
16.6.3.8	Requalifizierungstests	322
16.6.3.9	Kalibrierung	323
16.6.4	Nachweis der korrekten Installation und Funktionalität des computergestützten Systems sowie der umgebenden Raumeinrichtung	323
16.6.5	Raumeinrichtungen	323
16.6.5.1	Raumpläne und Verwendungszweck	323
16.6.5.2	Versorgung	324
16.6.5.3	Klima	324
16.6.5.4	Maßnahmen gegen Störeinflüsse	324
16.6.5.5	Reinigungsverfahren	324
16.6.5.6	Freigabe des Systems	324
16.6.6	Qualifizierungsbericht für das System Mikrotiterplattenphotometer	324
16.6.6.1	Zusammenfassung und Bewertung der Untersuchungsergebnisse	325
16.6.6.2	Empfehlung zur Freigabe des Systems	325
16.A	Anhang	325
16.A.1	Abkürzungen	325
16.A.2	Stammsammlungen	326
16.A.3	Weiterführende Literatur	327
17	Validieren einer Titrationsmethode	329
	<i>Jürgen Peters</i>	
17.1	Einleitung	329
17.2	Übersicht Validierungsmerkmale	329
17.3	Voraussetzungen für eine Titration	331

17.4	Prüfmittelüberwachung	333
17.5	Praktisches Vorgehen	338
17.6	Validieren einer Säure-Base-Titration	345
17.7	Validieren einer Karl-Fischer-Titration	349
17.8	Übertragen auf andere Beispiele	352
17.9	Zusammenfassung und Hinweise	353
18	Validierung von Software und computerisierten Analysensystemen	355
	<i>Ludwig Huber</i>	
18.1	Einleitung	355
18.2	Definition von computerisierten Systemen und Softwarekategorien	356
18.3	Softwarekategorien und Validierungsmaßnahmen	357
18.4	Übersicht einer Gesamtvalidierung	358
18.5	Der Validierungsplan	360
18.6	Erstellung der Spezifikationen	360
18.7	Qualifizierung des Herstellers	361
18.8	Installation	362
18.9	Testen des Gesamtsystems vor der Inbetriebnahme	363
18.10	Ausgeübte Softwarefunktionen und Darstellung der Ergebnisse	365
18.11	Automatischer Test des Computersystems ohne Gerätehardwaretest	366
18.12	Validierung von Anwendungsprogrammen, die vom Benutzer erstellt wurden	368
18.13	Nachträgliche Untersuchung und Validierung von existierenden Systemen	370
18.13.1	Zusammenfassung	371
19	Validierung von Computeranwendungen	373
	<i>Peter Schultze</i>	
20	Vergleich von Software-Tools zur Methodvalidierung	379
	<i>Michael Haustein</i>	
20.1	Einleitung	379
20.2	Kurzvorstellung der Validierungswerkzeuge	381
20.2.1	VALIDAT 5.59 (im weiteren Verlauf mit „Validat“ abgekürzt)	381
20.2.2	MVA 2.1 (im weiteren Verlauf mit „MVA“ abgekürzt)	383
20.2.3	Chromeleon 6.80, Extension Pack: ICH Method Validation Templates 2.0 (im weiteren Verlauf mit „CM EXTP“ abgekürzt)	383
20.3	Validierungsplanung, Dateneingabe und Programmhandhabung	384
20.3.1	Validat	384
20.3.2	MVA	386
20.3.3	CM EXTP	387
20.4	Validierungskriterien, Verfahrenskennzahlen, Bewertungsverfahren	388

20.5	Zusätzliche Optionen	394
20.6	Reporterstellung, Validierungsbericht	394
20.6.1	Validat	394
20.6.2	MVA	396
20.6.3	CM EXTP	397
20.7	Schlussbetrachtung	398
21	Validierung von chemometrischen Methoden am Beispiel multivariater Datenanalyse in der Nah-Infrarotspektroskopie	401
	<i>Michel Ulmschneider</i>	
21.1	Einleitung	401
21.2	Allgemeines zur multivariaten Datenanalyse	401
21.3	Praktisches Beispiel aus der Nah-Infrarotspektroskopie	403
21.3.1	Grundlagen	404
21.3.2	Methode	404
21.3.3	Kalibrierung und Validierung	405
21.4	Fazit	406
21.5	Regulatorische Vorgabe	406
21.6	Weiterführende Literatur	407
22	Basisvalidierung – <i>primary validation</i> – in der Normung von Analyseverfahren	409
	<i>Günter Papke</i>	
22.1	Einleitung	409
22.2	Validierungsschwerpunkt „Messunsicherheit“	414
22.2.1	Grundlagen	414
22.2.1.1	Was ist „Messunsicherheit“ (Messwertunsicherheit, Messergebnisunschärfe)?	414
22.2.1.2	Problem	415
22.2.1.3	Wie ist der Weg?	415
22.2.2	Praxisbeispiele für die Anwendung des DEV-Leitfadens A 0–4	417
22.2.2.1	Beispiel für die zufällige Unsicherheit	417
22.2.2.2	Beispiel für die systematische Unsicherheit	419
22.2.2.3	Beispiel für kombinierte und erweiterte Unsicherheit	419
22.2.3	Messunsicherheit in der Normung (Analyseverfahren zu den Matrices Wasser, Boden, Schlamm, Abfall)	420
22.2.4	Messunsicherheit und Grenzwerte	420
22.3	Validierungsschwerpunkt Kalibrierung, Verfahrenskenngrößen	421
22.4	Validierschwerpunkt Novelle von ISO 13530 (DEV A60)	423
22.5	Validierungsschwerpunkt Kontrollkarten	424
22.6	Schlussbemerkungen	425
22.A	Erläuterungen	426
22.A.1	Basis-Verfahrenskenngrößen aus Ringversuchen nach ISO 5725 und DIN 38402-A42	426

- 22.A.2 Regeln und „Faustregeln“ für DIN-Ringversuche nach DIN 38402-A41, 42 [120, 121] 426
- 22.A.3 Definitionen, Berechnungsformeln für Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen nach DIN 32645 – hier: Schnellschätzmethoden [115] 426
- 22.A.4 Außerkontrollregeln für Kontrollkarten [109, 110, 118, 119] 427

- 23 Validierung in der pharmazeutischen Analytik 429**
Joachim Ermer und Gerd Jilge
- 23.1 Einleitung 429
- 23.2 Regulatorische Anforderungen zur analytischen Validierung 430
- 23.2.1 International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 430
 - 23.2.1.1 Spezifität 432
 - 23.2.1.2 Linearität 433
 - 23.2.1.3 Arbeitsbereich 433
 - 23.2.1.4 Richtigkeit 434
 - 23.2.1.5 Präzision 434
 - 23.2.1.6 Nachweis- und Bestimmungsgrenze 436
 - 23.2.1.7 Robustheit 436
 - 23.2.1.8 Systemeignungstest 436
- 23.2.2 Weitere nationale Anforderungen 437
 - 23.2.2.1 USA 437
 - 23.2.2.2 Europa 439
- 23.2.3 Regulatorische Anforderungen an die Validierung während der Entwicklung (klinische Prüfungen) 439
- 23.2.4 Good Manufacturing Practice 440
- 23.3 Planung, Durchführung und Bewertung von Validierungsstudien 440
 - 23.3.1 Spezifität 442
 - 23.3.1.1 Spezifisch oder Selektiv? 442
 - 23.3.1.2 Trennfaktoren 442
 - 23.3.1.3 Peakhomogenität 444
 - 23.3.2 Linearität und Arbeitsbereich 447
 - 23.3.2.1 Quantifizierungsmethoden 447
 - 23.3.2.2 Beurteilung der Linearität 451
 - 23.3.2.3 Einpunktkalibrierung und Beurteilung des Ordinatenschnittpunkts 453
 - 23.3.2.4 Normalisierung (100 %-Methode) 454
 - 23.3.3 Richtigkeit 455
 - 23.3.3.1 Vergleichsverfahren 455
 - 23.3.3.2 Wiederfindung 455
 - 23.3.4 Präzision 456
 - 23.3.5 Nachweis- und Bestimmungsgrenze 459
 - 23.3.5.1 Berechnungsmethoden 459

- 23.3.5.2 Reproduzierbarkeit der Bestimmungsgrenze 461
- 23.3.5.3 „Allgemeine“ Bestimmungsgrenze des Prüfverfahrens 462
- 23.3.6 Robustheit 463
- 23.3.7 Systemeignungstest 464
- 23.3.8 Rationelle Validierung 465
- 23.3.8.1 Revalidierung 465
- 23.3.9 Validierungskonzept während der Arzneimittelentwicklung und -herstellung 466
- 23.3.10 Validierung als integraler Teil der Qualitätssicherung 467

24 Forderungen der ICH zur Validierung in der pharmazeutischen Industrie am Beispiel der HPLC 469

Joachim Hauswald und Gerd Jilge

- 24.1 Einleitung 469
- 24.2 Praktische Durchführung 469
 - 24.2.1 Spezifität 469
 - 24.2.2 Linearität 470
 - 24.2.2.1 Wirkstoff/Hauptprodukt 470
 - 24.2.2.2 Neben- und Abbauprodukte 471
 - 24.2.3 Arbeitsbereich 471
 - 24.2.4 Präzision 471
 - 24.2.4.1 Wiederholbarkeit 471
 - 24.2.4.2 Laborpräzision 472
 - 24.2.4.3 Vergleichspräzision 472
 - 24.2.5 Richtigkeit 472
 - 24.2.5.1 Wirkstoff/Hauptprodukt und Nebenprodukte 472
 - 24.2.6 Nachweisgrenze 473
 - 24.2.7 Bestimmungsgrenze 473
 - 24.2.8 Robustheit 474
 - 24.2.9 Systemeignungstest (System Suitability Testing) 475
- 24.3 Dokumentation 475
- 24.4 Abschließende Bemerkungen 475

Teil D Ökonomie bei Validierungen

25 Umfang, Ablaufschema, zeitlicher Ablauf und Kosten der Validierung 477

Stavros Kromidas

- 25.1 Umfang einer Validierung 477
 - 25.1.1 Der Einfluss von außen 477
 - 25.1.2 Validierungsumfang in Abhängigkeit von dem Analysenverfahren/ dem Messprinzip 479
 - 25.1.2.1 Vorbemerkung 479
 - 25.1.3 Validierungsumfang in Abhängigkeit vom Analysenziel 482

25.1.4	Validierungsumfang abhängig von der Häufigkeit und Wichtigkeit der Probe	483
25.1.5	Zusammenfassung	485
25.1.6	Vorgehensweise bei der Validierung	485
25.1.6.1	Fließschema und zeitlicher Ablauf	485
25.1.7	Kommentare zum Fließschema	485
25.1.7.1	Stufe 1, Vorvalidierung	485
25.1.7.2	Stufe 2, Grundvalidierung	485
25.1.7.3	Stufe 3, Anwendbarkeit	490
25.2	Kosten der Validierung und Ansätze für deren Senkung	493
25.2.1	Senkung der Validierungskosten	494
25.2.2	Fazit	500
25.2.2.1	Muss Prüfung auf Linearität immer sein?	500
25.2.2.2	Muss immer Linearität oder Proportionalität sein?	501
25.2.2.3	Muss für eine Gehaltsbestimmung immer Chromatographie sein?	502
25.2.2.4	Muss „Fleiß“ immer sein?	502
25.2.2.5	Das Prinzip	502
25.3	Wie geht es weiter?	503
25.4	Fazit und Ausblick	506

26 Die Validierungs-Tool-Box – Plädoyer für eine universelle und flexible Validierungsstrategie 511

Roman Klinkner

26.1	Vorbemerkung	511
26.2	Durchführung	512
26.3	Anwendungsbeispiel	518

27 Über die Einsatzmöglichkeit der statistischen Prozesskontrolle, SPC, in der Analytik 523

Rolf Staal

27.1	Validierung – und was kommt danach?	523
27.1.1	Prozesse als Validierungsobjekte	523
27.1.1.1	Der Faktor Zeit während und nach der Validierung	524
27.1.1.2	Die Maschine	524
27.1.1.3	Die Methode	524
27.1.1.4	Das Material	525
27.1.1.5	Faktor Mensch	525
27.2	Konsequenzen – das Werkzeug statistische Prozesskontrolle, SPC	525
27.3	Vorteile durch die Anwendung der statistischen Prozesskontrolle	533
27.4	Schwierigkeiten bei der Anwendung der statistischen Prozesskontrolle	534
27.4.1	Variabilität des Prozesses, Variabilität des Messverfahrens	534
27.5	Analysenergebnisse an Spezifikationsgrenzen	535

27.6	Die Gefahren der Überjustierung in der Analytik und deren Beseitigung	539
27.6.1	Analysenmethoden und Six Sigma	542
27.7	Langzeitverhalten von Analysenmethoden	543
28	Prozessanalytische Technologie (PAT) und Data Mining	547
	<i>Michel Ulmschneider</i>	
28.1	Vorwort	547
28.2	Prozessanalytische Technologie	548
28.2.1	Definition	548
28.2.2	Was gab den Ansporn für die PAT?	549
28.2.3	Ursachenanalyse und Prozesssteuerung	550
28.2.4	Implementierung der PAT	550
28.2.5	Besseres Prozessverständnis durch die PAT	551
28.2.6	Von der PAT bewirkte Veränderungen bei aktuellen Anwendungen	552
28.2.7	Höherer Stellenwert der physikalischen Pharmazie und Pharmawissenschaften	553
28.3	Data Mining	554
28.3.1	Definition	554
28.3.2	Data Warehousing	555
28.3.3	Methodik des Data Mining für pharmazeutische Prozesse	556
28.3.4	Praktische Durchführung des Data Mining	557
28.3.5	Einige Anmerkungen zum Data Mining/Warnungen vor möglichen Fehlerquellen	559
28.4	Fazit	560
29	Schätzen der Messunsicherheit/Ergebnisunsicherheit	563
	<i>Stephan Küppers</i>	
29.1	Ergebnisunsicherheit – eine Einleitung	563
29.2	Grundlagen	564
29.3	Beispiele	569
29.3.1	Beispiel aus der Chromatographie	569
29.3.2	Beispiel aus der Spektroskopie	571
29.3.3	Beispiel eines physikalischen Messverfahrens (Karl-Fischer-Wasser-titration)	572
29.4	Zusammenfassung und Empfehlung	574
29.5	Statistische Prozesskontrolle	576
30	Ermittlung und Angabe der Messunsicherheit	579
	<i>Wolfram Bremser</i>	
30.1	Einleitung	579
30.2	Messunsicherheit – wozu? (Eine Einleitung)	580
30.2.1	Messunsicherheit als alleiniges Maß für Kompatibilität	580
30.2.2	Messunsicherheit als Maß für die Güte einer Messung	581

30.2.3	Messunsicherheit und Spezifikationsgrenzen	581
30.3	Messunsicherheit und Akkreditierung	582
30.4	Messunsicherheit und Fehler in der Analytik	583
30.5	Grundlagen	584
30.6	Vorgehensweise bei der Ermittlung der Messunsicherheit	588
30.6.1	Messunsicherheit in vier Schritten	588
30.6.2	Die Schritte im Detail	590
30.6.2.1	Schritt (1): Definition der Messgröße	590
30.6.2.2	Schritt (2): Identifizierung der Unsicherheitsquellen	595
30.6.2.3	Schritt (3): Quantifizierung der Unsicherheitsbeiträge der einzelnen Quellen	596
30.6.2.4	Schritt (4): Berechnung der kombinierten Standardunsicherheit	599
30.6.2.5	Zwischenbilanz	601
30.6.3	Angabe der Messunsicherheit	602
30.6.4	Vollständigkeit des Messunsicherheitsbudgets	602
30.6.5	Softwareunterstützung	604
30.7	Messunsicherheit und Validierung	605
30.8	Beispiele	606
30.8.1	Bestimmung von BDE-Kongeneren in einer Kunststoffmatrix	608
30.9	Zusammenfassung	612
30.A	Anhang	613
30.A.1	Mögliche Ursachen für zufällige und systematische Abweichungen, aus [200]	613
30.A.2	Bereiche der Analytik, für die beispielhafte Ermittlungen der Messunsicherheit auf der Internetressource [213] verfügbar sind	614
31	Trends in der Validierung	615
	<i>Michael Haustein und Manfred Neupert</i>	
31.1	Einleitung	615
31.2	Bewertung von Validierungsdaten – statistische Tests vs. Akzeptanzgrenzen	615
31.3	Risikomanagement in der Analytik	617
31.4	Messunsicherheit im Qualitätskontrolllabor – Abschätzung aus Validierungsdaten	620
31.4.1	Zufällige Abweichungen	621
31.4.2	Systematische Abweichungen	622
31.4.3	Kombinierte Messunsicherheit	623
31.4.4	Erweiterte Messunsicherheit	624
31.5	Computer Aided Validation (CAV) – Automatisierungstrend in der Validierung	624
	Anhänge	627
A1	Abkürzungen (Auswahl)	629

A2	Standardarbeitsanweisung SOP 1–18: Validierung und Ergebnisunsicherheit von Prüfverfahren	633
	<i>Roman Klinkner</i>	
A2.1	Zweck	633
A2.2	Geltungsbereich	633
A2.3	Begriffe/Abkürzungen	633
A2.4	Befugnisse und Verantwortlichkeiten	635
A2.5	Beschreibung	635
A2.5.1	Grundprinzip der Validierung	635
A2.5.2	Validierungsplanung	636
A2.5.2.1	Festlegung der Vorgaben	636
A2.5.2.2	Festlegung des Validierungsumfangs	636
A2.5.3	Validierungsdurchführung	638
A2.5.3.1	Ergebnisunsicherheit	638
A2.5.3.2	Wiederholpräzision	639
A2.5.3.3	Vergleichspräzision	639
A2.5.3.4	Qualitätsregelkarte (Kontrollkarte)	640
A2.5.3.5	Ringversuche	640
A2.5.3.6	Arbeitsbereich	640
A2.5.3.7	Linearität	641
A2.5.3.8	Wiederfindung	641
A2.5.3.9	Nachweisgrenze	642
A2.5.3.10	Bestimmungsgrenze	642
A2.5.3.11	Verfahrenskenndaten bei Kalibrierverfahren	642
A2.5.3.12	Robustheit	642
A2.5.3.13	Spezifität	644
A2.5.4	Validierungsbericht	644
A2.6	Dokumentation	645
A2.7	Hinweise und Anmerkungen	645
A2.7.1	Mitgeltende Unterlagen	645
A2.7.2	Anmerkungen	645
A2.8	Anlagen	645
A3	Definitionen und Erläuterungen von Begriffen aus den Bereichen „Validierung“ und „Qualitätssicherung“	647
	<i>Stravos Kromidas und Roman Klinkner</i>	
A4	Englische Übersetzung einiger wichtiger Begriffe zum Komplex „Validierung“ (Auswahl)	689
A5	Register der Rechenbeispiele	691
A6	Statistische Tabellen	693
A7	Literatur	703
A8	Sachregister	711

