

## Inhaltsverzeichnis

**Vorwort zur zweiten Auflage** V

**Vorwort zur ersten Auflage** VI

<b>1</b>	<b>Grundsätze der Validierung in der Analytik und im Prüfwesen</b>	<b>1</b>
	<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

## VIII | Inhaltsverzeichnis

- 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
  
- 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
<b>5</b>	<b>Richtigkeit</b>	<b>77</b>
	<i>Stavros Kromidas</i>	
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 <i>Richtigkeit</i>	78
5.2.1.2	Vergleich mehrerer Proben (oft 6) 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
<b>6</b>	<b>Robustheit</b>	<b>103</b>
	<i>Stavros Kromidas</i>	
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
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
<b>7</b>	<b>Selektivität und Spezifität</b>	<b>119</b>
	<i>Stavros Kromidas</i>	
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
<b>8</b>	<b>Linearität</b>	<b>137</b>
	<i>Stavros Kromidas</i>	
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 unbekanntes 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**  
*Stavros Kromidas*
- 9.1 Definitionen und Erläuterungen 189
- 9.2 Ermittlung der Wiederfindungsrate 189
  - 9.2.1 Analyse von zertifizierten Referenzmaterialien 189
  - 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**  
*Stavros Kromidas*
- 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**  
*Stavros Kromidas*
- 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**  
*Stavros Kromidas*
- 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

**13 Trends in der Validierung 245**

*Michael Haustein und Manfred Neupert*

- 13.1 Einleitung 245
- 13.2 Bewertung von Validierungsdaten – statistische Tests vs. Akzeptanzgrenzen 245
- 13.3 Risikomanagement in der Analytik 247
- 13.4 Messunsicherheit im Qualitätskontrolllabor – Abschätzung aus Validierungsdaten 250
  - 13.4.1 Zufällige Abweichungen 251
  - 13.4.2 Systematische Abweichungen 252
  - 13.4.3 Kombinierte Messunsicherheit 253
  - 13.4.4 Erweiterte Messunsicherheit 254
- 13.5 Computer Aided Validation (CAV) – Automatisierungstrend in der Validierung 254

**A1 Abkürzungen (Auswahl) 257**

**A2 Standardarbeitsanweisung SOP 1–18: Validierung und Ergebnisunsicherheit von Prüfverfahren 261**

*Roman Klinkner*

- A2.1 Zweck 261
- A2.2 Geltungsbereich 261
- A2.3 Begriffe/Abkürzungen 261
- A2.4 Befugnisse und Verantwortlichkeiten 263
- A2.5 Beschreibung 263
  - A2.5.1 Grundprinzip der Validierung 263
  - A2.5.2 Validierungsplanung 264
    - A2.5.2.1 Festlegung der Vorgaben 264
    - A2.5.2.2 Festlegung des Validierungsumfangs 264
  - A2.5.3 Validierungsdurchführung 266
    - A2.5.3.1 Ergebnisunsicherheit 266
    - A2.5.3.2 Wiederholpräzision 267
    - A2.5.3.3 Vergleichspräzision 267

A2.5.3.4	Qualitätsregelkarte (Kontrollkarte)	268
A2.5.3.5	Ringversuche	268
A2.5.3.6	Arbeitsbereich	268
A2.5.3.7	Linearität	269
A2.5.3.8	Wiederfindung	269
A2.5.3.9	Nachweisgrenze	270
A2.5.3.10	Bestimmungsgrenze	270
A2.5.3.11	Verfahrenskenndaten bei Kalibrierverfahren	270
A2.5.3.12	Robustheit	270
A2.5.3.13	Spezifität	272
A2.5.4	Validierungsbericht	272
A2.6	Dokumentation	273
A2.7	Hinweise und Anmerkungen	273
A2.7.1	Mitgeltende Unterlagen	273
A2.7.2	Anmerkungen	273
A2.8	Anlagen	273
<b>A3</b>	<b>Definitionen und Erläuterungen von Begriffen aus den Bereichen „Validierung“ und „Qualitätssicherung“</b>	<b>275</b>
<b>A4</b>	<b>Englische Übersetzung einiger wichtiger Begriffe zum Komplex „Validierung“ (Auswahl)</b>	<b>317</b>
<b>A5</b>	<b>Register der Rechenbeispiele</b>	<b>319</b>
<b>A6</b>	<b>Statistische Tabellen</b>	<b>321</b>
<b>A7</b>	<b>Literatur</b>	<b>331</b>
<b>A8</b>	<b>Sachregister</b>	<b>335</b>

