

# Inhalt

## Teil A Grundlagen

*Stavros Kromidas und Janusz S. Morkowski*

Vorwort V

Verzeichnis der Autoren VII

Zum Aufbau des Buches XI

1	Grundsätze der Validierung in der Analytik und im Prüfwesen	1
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	12
1.2.5	Messen, Prüfen, Justieren, Kalibrieren, Eichen	13
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	17
1.5.1	Die Charakterisierungsmethoden	18
1.5.1.1	Erste Charakterisierungsmethode	19
1.5.1.2	Zweite Charakterisierungsmethode	19
1.5.1.3	Dritte Charakterisierungsmethode	20
1.5.1.4	Vierte Charakterisierungsmethode	22
1.5.1.5	Fünfte Charakterisierungsmethode	23
1.5.1.6	Kombination der fünf Charakterisierungsmethoden	26
1.5.1.7	Weitere Methoden vom Typ B	27

## XIV *Inhalt*

- 1.6 Charakterisierung (Qualifizierung) von Methoden als letzter Schritt einer Validierungsprozedur 27
- 1.7 Freigabe von Methoden, Dokumentation 28
- 1.8 Schlußbemerkungen 28
  
- 2 Vor Beginn der Validierungsarbeiten: Voraussetzungen, Dokumentation, Gerätequalifizierung 31
  - 2.1 Voraussetzungen 31
  - 2.2 Dokumentation 33
  - 2.3 Gerätequalifizierung 34
    - 2.3.1 Das „V“-Modell 37
    - 2.3.2 Empfehlungen für die Praxis 40

## Teil B

### Die Praxis der Validierung

*Stavros Kromidas*

- 3 Die Validierungsparameter  
(oder nach ISO 17025: Verfahrensmerkmale) 41
  - 3.1 Literaturüberblick 41
  - 3.2 Die Validierungsparameter einer analytischen Methode 43
  - 3.3 Präzision 46
    - 3.3.1 Definitionen und Erläuterungen 46
    - 3.3.2 Präzisionsarten 49
      - 3.3.2.1 Wiederholpräzision, Wiederholbarkeit  
(früher: Wiederholgenauigkeit) 49
      - 3.3.2.2 Vergleichspräzision, Vergleichbarkeit  
(häufig auch: Reproduzierbarkeit, selten Übertragbarkeit) 49
      - 3.3.2.3 Laborpräzision oder laborinterne Vergleichspräzision 49
      - 3.3.2.4 Weitere Präzisionen 50
    - 3.3.3 Meß- und Methodenpräzision 51
    - 3.3.4 Rechenbeispiele 52
      - 3.3.4.1 Vergleich von Mittelwerten und Variationskoeffizienten 52
      - 3.3.4.2 Vergleich von Meßwertreihen 53
      - 3.3.4.3 Vergleich von Methoden, die aus stochastisch unabhängigen Schritten bestehen 56
    - 3.3.5 Angaben zur Präzision und deren Deutungsmöglichkeiten 58

3.3.6	Umgang mit Zahlen und Möglichkeiten zu deren Beurteilung	60
3.3.6.1	Ausreißertests oder Verlässlichkeitstests	60
3.3.6.2	Trendtest nach Neumann	64
3.3.6.3	Ermittlung der Wiederholgrenze	65
3.3.6.4	<i>F</i> - und Cochran-Test	65
3.3.6.5	Zusammenfassung der Tests und abschließendes Beispiel	68
3.3.7	Abschließende Fragen zur Präzision	71
3.3.7.1	Welche Präzision kann noch akzeptiert werden?	71
3.3.7.2	Wie kann ich die Präzision erhöhen?	74
3.3.7.3	Was sind die Vor- und Nachteile bei großer Präzision?	75
3.4	Richtigkeit	77
3.4.1	Definitionen und Erläuterungen	77
3.4.2	Prüfung auf Richtigkeit	78
3.4.2.1	Vergleich mit einem (oder mehreren) Referenz- oder Arbeitsstandard(s)	78
3.4.2.2	Vergleich mit einer unabhängigen, möglichst validierten Methode bekannter Richtigkeit	83
3.4.2.3	Wiederfindungsexperimente nach Zusatz bekannter Menge an Analyt (Referenzsubstanz!)	85
3.4.2.4	Elementbilanzierung	86
3.4.2.5	Indirekte Überprüfung über Massenbilanzen	86
3.4.2.6	Plausibilitätsbetrachtung	87
3.4.3	Meßunsicherheit, Ergebnisunsicherheit und Vertrauensbereich	87
3.4.4	Zusammenfassung von Tests zum Vergleich und zur Beurteilung von Zahlen und Zahlenreihen	97
3.4.5	Wie soll ich nun die Richtigkeit überprüfen?	99
3.5	Robustheit	101
3.5.1	Definition und Erläuterungen	101
3.5.2	Prüfung auf Robustheit	102
3.5.2.1	Methodenrobustheit, Robustheit I: frühes Stadium	102
3.5.2.2	Verfahrensstabilität	103
3.5.2.3	Anwendbarkeit, Robustheit II	105
3.5.3	Zeitlicher Ablauf der Robustheitstests	107
3.5.4	Kommentare, Hinweise	110
3.5.5	Robustheit in der HPLC	110
3.6	Selektivität und Spezifität	116
3.6.1	Definitionen und Erläuterungen	116
3.6.2	Grundsätzliches zur Prüfung auf Selektivität	117
3.6.3	Prüfung auf Selektivität von bekannten Proben in der HPLC	117
3.6.4	Prüfung auf Selektivität in der HPLC bei Proben unbekannter Zusammensetzung	118
3.6.5	Überprüfung der Selektivität in der HPLC – Schnellmethoden	126
3.6.6	Zusammenfassung	131
3.7	Linearität	133
3.7.1	Einleitung und Definitionen	133
3.7.2	Durchführung der Linearitätstests	136

## XVI    *Inhalt*

3.7.2.1	Grundsätzliches	136
3.7.2.2	Prüfung auf Linearität	138
3.7.2.3	Beurteilung der Ergebnisse	143
3.7.2.4	Welche Methodenkenndaten/Informationen können aus einer linearen Kalibrierfunktion gewonnen werden?	147
3.7.2.5	Fließschema zur Kalibrierung und zur Ermittlung der Linearität	157
3.7.2.6	Beispiel zur Prüfung auf Linearität	163
3.7.2.7	Eine kritische Betrachtung der Kriterien für Linearität	176
3.7.2.8	Gewichtete lineare Regression	179
3.8	Wiederfindung oder Wiederfindungsrate	184
3.8.1	Definitionen und Erläuterungen	184
3.8.2	Ermittlung der Wiederfindungsrate	185
3.8.3	Praktische Hinweise und Bemerkungen	186
3.9	Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze	187
3.9.1	Definitionen und Erläuterungen	188
3.9.2	Ermittlung der Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze	189
3.9.3	Kommentare und Hinweise	191
3.9.4	Abschlußbemerkungen und Empfehlungen	192
3.10	Arbeitsbereich	195
3.11	Prozeß- und Methodenfähigkeit	195
3.11.1	Definitionen und Erläuterungen	195
3.11.2	Beispiele	198
3.11.3	Akzeptanzkriterien, Bewertung von Prozessen und Methoden	200
3.11.4	Maßnahmen bei unzureichender Methodenfähigkeit – zu kleine $c_{MK}$ 's	204
4	Häufige Fragen zur Validierung	205
4.1	Ermittlung der interessantesten Fragen	205
4.2	Antworten auf die sieben wichtigsten Fragenkomplexe	206
5	Häufige Fehler bei der Validierung analytischer Methoden	223
5.1	Allgemeine Fehler und Interpretationsfehler	223
5.2	Fehler im Zusammenhang mit der praktischen Durchführung der Validierung	230

## Teil C

### Zur Validierung einzelner Techniken und Gebiete

*Agilent, Aventis, BAM, Bayer, Hessische Landesanstalt für Umwelt,  
Hoffmann – La Roche, Merck, Schering, Schott, Spectral Service*

#### 6 Techniken und Gebiete 239

##### 6.1 Validierung in der Spektroskopie 239

*Werner Ockels, Spectral Service, Köln*

###### 6.1.1 Einleitung 239

###### 6.1.2 Infrarot-Spektroskopie 240

###### 6.1.3 UV/VIS-Spektroskopie 240

###### 6.1.4 Massenspektroskopie 240

###### 6.1.5 NMR-Spektroskopie 241

##### 6.2 Validierung von Analysenverfahren mit ICP-OES 245

*Siegfried Noack, BAM Berlin*

###### 6.2.1 Einleitung 245

###### 6.2.2 Beschreibung methodenbedingter Leistungsmerkmale der ICP-OES 246

###### 6.2.2.1 Spektrale und nicht spektrale Störungen 246

###### 6.2.2.2 Untergrundermittlung 247

###### 6.2.2.3 Kurzzeit- und Langzeitstabilität (Drift) 247

###### 6.2.3 Optimierung methodenbedingter Leistungsmerkmale der ICP-OES 248

###### 6.2.3.1 Spektrale und nicht spektrale Störungen 250

###### 6.2.3.2 Untergrundermittlung 251

###### 6.2.3.3 Kurzzeit- und Langzeitstabilität (Drift) 252

##### 6.3 Validierungsaspekte bei Arbeiten in mikrobiologischen Labors 254

*Michael Rieth, Merck KGaA, Darmstadt*

*Klaus-Peter Gerbling, Schering AG, Berlin*

###### 6.3.1 Prüfung auf Sterilität (flüssige und filtrierbare Arzneimittel) 254

###### 6.3.1.1 Validierungsplan für die Durchführung der Sterilitätsprüfung 254

###### 6.3.1.2 Beschreibung der Durchführung 255

###### 6.3.1.3 Validierungsbericht 256

###### 6.3.2 Mikrobiologische Dichtigkeitsprüfung (Closure Integrity Test) von Primärbehältern eines aseptisch hergestellten Wirkstoffs unter Worst Case Bedingungen des Verschlusssystems 257

###### 6.3.2.1 Validierungsplan 257

###### 6.3.2.2 Beschreibung der Prüfflaschen und Stopfen 258

## XVIII *Inhalt*

- 6.3.2.3 Testmikroorganismus, Herstellung der Tauchsuspension und Keimzahlbestimmung 259
- 6.3.3 Mikrobiologische Integritätsprüfung 259
  - 6.3.3.1 Dichtigkeitsprüfung 259
  - 6.3.3.2 Wachstumsprüfung nach der Dichtigkeitsprüfung 260
  - 6.3.3.3 Ergebnisse 260
- 6.3.4 Qualifizierung eines Analysesystems am Beispiel Mikrotiterplattenphotometer 262
  - 6.3.4.1 Qualifizierungsplan für das computergestützte System Mikrotiterplattenphotometer 262
  - 6.3.4.2 Betrieb des computergestützten Systems 263
  - 6.3.4.3 Testprogramme für die Systemeignung, Qualifizierung und Requalifizierung 265
  - 6.3.4.4 Nachweis der korrekten Installation und Funktionalität des computergestützten Systems sowie der umgebenden Raumeinrichtung 267
  - 6.3.4.5 Raumeinrichtungen 268
- 6.3.5 Qualifizierungsbericht für das System Mikrotiterplattenphotometer 269

### 6.4 Validierung einer Titrationsmethode 270

*Jürgen Peters, Schott Geräte GmbH, Hofheim*

- 6.4.1 Einleitung 270
- 6.4.2 Übersicht Validierungsmerkmale 270
- 6.4.3 Voraussetzungen für eine Titration 270
- 6.4.4 Prüfmittelüberwachung 273
- 6.4.5 Praktisches Vorgehen 274
- 6.4.6 Validieren einer Säure-Base-Titration 275
- 6.4.7 Validieren einer Karl Fischer Titration 281
- 6.4.8 Übertragen auf andere Titrationsen 284
- 6.4.9 Zusammenfassung 285

### 6.5 Validierung von Software und computerisierten Analysensystemen 286

*Ludwig Huber, Agilent GmbH, Waldbronn*

- 6.5.1 Einleitung 286
- 6.5.2 Definition von computerisierten Systemen und Softwarekategorien 286
- 6.5.3 Übersicht einer Gesamtvalidierung 288
- 6.5.4 Beitrag des Geräteherstellers bzw. Softwarelieferanten zur Validierung 290
  - 6.5.4.1 Installation 291
  - 6.5.4.2 Testen des Gesamtsystems vor der Inbetriebnahme 292
  - 6.5.4.3 Ausgeübte Softwarefunktionen und Darstellung der Ergebnisse 292
- 6.5.5 Automatischer Test des Computersystems ohne Gerätehardwaretest 294
- 6.5.6 Validierung von Anwendungsprogrammen, die vom Benutzer erstellt wurden 296

- 6.5.7 Nachträgliche Untersuchung und Validierung von existierenden Systemen 299
- 6.5.8 Zusammenfassung 300
- 6.6 Validierung von chemometrischen Methoden am Beispiel multivariater Datenanalyse in der Nah-Infrarot Spektroskopie 302

*Michel Ulmschneider, Hoffmann – La Roche AG, Basel*

- 6.6.1 Einleitung 302
- 6.6.2 Allgemeines zur multivariaten Datenanalyse 302
- 6.6.3 Praktisches Beispiel aus der Nah-Infrarot Spektroskopie 304
  - 6.6.3.1 Grundlagen 304
  - 6.6.3.2 Methode 305
  - 6.6.3.3 Kalibrierung und Validierung 306
- 6.6.4 Fazit 306

- 6.7 Basisvalidierung – *primary validation* – in der Normung von Analysenverfahren 308

*Günter Papke, Hessisches Landesamt für Umweltschutz, Wiesbaden*

- 6.7.1 Einleitung 308
- 6.7.2 Meßunsicherheit in der Normung 310
- 6.7.3 Modelle zur Abschätzung von Meßunsicherheiten 311
  - 6.7.3.1 Unpräzisionsangaben aus laborinternen Messungen 311
  - 6.7.3.2 Unpräzisionsangaben aus Ringversuchsergebnissen 311
- 6.7.4 Probleme bei der Anwendung des DIN-Basisvalidierungspapieres 312
  - 6.7.4.1 Praxisbeispiele zur Ableitung von Schätzwerten für die Meßunsicherheit aus Präzisionswerten 312
  - 6.7.4.2 Praxisbeispiel zur Ableitung von Schätzwerten für die Meßunsicherheit aus Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzwerten nach DIN 32645 315
  - 6.7.4.3 Praxisbeispiel zur Ableitung von Schätzwerten für die Meßunsicherheit aus Präzisionswerten von Kontrollkarten 316
  - 6.7.4.4 Schlußbemerkungen 316
  - 6.7.4.5 Anhang und Erläuterungen 318

- 6.8 Validierung in der pharmazeutischen Analytik 320

*Joachim Ermer, Aventis, Frankfurt*

- 6.8.1 Einleitung 320
- 6.8.2 Regulatorische Anforderungen zur analytischen Validierung 320
  - 6.8.2.1 Deutschland [84] 321
  - 6.8.2.2 Europäische Gemeinschaft [85] 321
  - 6.8.2.3 USA 322
  - 6.8.2.4 Kanada [89] 323
  - 6.8.2.5 Good Manufacturing Practice [90] 325

## XX     *Inhalt*

- 6.8.2.6 International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 325
- 6.8.3 Planung, Durchführung und Bewertung von Validierungsstudien 332
  - 6.8.3.1 Spezifität 332
  - 6.8.3.2 Linearität und Arbeitsbereich 339
  - 6.8.3.3 Richtigkeit 347
  - 6.8.3.4 Präzision 348
  - 6.8.3.5 Nachweis- und Bestimmungsgrenze 351
  - 6.8.3.6 Robustheit 356
  - 6.8.3.7 Systemeignungstest 356
  - 6.8.3.8 Rationelle Validierung 357
  - 6.8.3.9 Validierungskonzept während der Arzneimittelentwicklung und -herstellung 358
  - 6.8.3.10 Validierung als integraler Teil der Qualitätssicherung 359
- 6.9 Forderungen der ICH zur Validierung in der Pharmaindustrie am Beispiel der HPLC 360

*Joachim Hauswald, Bayer AG, Wuppertal*

- 6.9.1 Praktische Durchführung 360
  - 6.9.1.1 Spezifität 360
  - 6.9.1.2 Linearität 361
  - 6.9.1.3 Arbeitsbereich 362
  - 6.9.1.4 Präzision 362
  - 6.9.1.5 Richtigkeit 363
  - 6.9.1.6 Nachweisgrenze 364
  - 6.9.1.7 Bestimmungsgrenze 364
  - 6.9.1.8 Robustheit 364
  - 6.9.1.9 Systemeignungstest (System Suitability Testing) 365
- 6.9.2 Dokumentation 366
- 6.9.3 Abschließende Bemerkungen 366

## Teil D

## Ökonomie bei Validierungen

*Aventis, NOVIA, Schering*

## 7 Umfang, Ablaufschema, zeitlicher Ablauf und Kosten der Validierung 367

*Stavros Kromidas, NOVIA GmbH, Saarbrücken*

## 7.1 Umfang einer Validierung 367

7.1.1 Validierungsumfang in Abhängigkeit von dem Analysenverfahren/  
dem Meßprinzip 369

## 7.1.2 Validierungsumfang in Abhängigkeit vom Analysenziel 372

7.1.3 Validierungsumfang abhängig von der Häufigkeit und Wichtigkeit der  
Probe 375

## 7.2 Vorgehensweise bei der Validierung 376

## 7.2.1 Fließschema und zeitlicher Ablauf 376

## 7.2.2 Kommentare zum Fließschema 376

## 7.3 Kosten der Validierung und Ansätze für deren Senkung 384

## 7.3.1 Senkung der Validierungskosten 384

## 7.3.2 Fazit 391

## 7.4 Wie geht es weiter? 393

8 Über die Einsatzmöglichkeit der statistischen Prozeßkontrolle, SPC, in der  
Analytik 403*Rolf Staal, Aventis, Frankfurt*

## 8.1 Validierung – und was kommt danach? 403

## 8.1.1 Konsequenzen – das Werkzeug statistische Prozeßkontrolle, SPC 405

## 8.1.2 Vorteile durch die Anwendung der statistischen Prozeßkontrolle 412

## 8.1.3 Schwierigkeiten bei der Anwendung der statistischen Prozeßkontrolle 413

## 8.2 Analysenergebnisse an Spezifikationsgrenzen 415

## 8.3 Die Gefahren der Überjustierung in der Analytik und deren Beseitigung 418

## 9 Schätzen der Meßunsicherheit/Ergebnisunsicherheit 423

*Stephan Küppers, Schering AG, Berlin*

## 9.1 Ergebnisunsicherheit – eine Einleitung 423

## 9.2 Grundlagen 424

## 9.3 Beispiele 429

## 9.3.1 Beispiel aus der Chromatographie 429

## 9.3.2 Beispiel aus der Spektroskopie 431

9.3.3 Beispiel eines physikalischen Messverfahrens  
(Karl-Fischer-Wassertitration) 433

## XXII

9.4	Zusammenfassung und Empfehlung	434
9.5	Statistische Prozeßkontrolle	436
10	Schlußwort	439
A	Anhang	441
A1	Abkürzungen (Auswahl)	441
A2	Definitionen und Erläuterungen von Begriffen aus den Bereichen „Validierung“ und „Qualitätssicherung“	444
A3	Englische Übersetzung einiger wichtiger Begriffe zum Komplex „Validierung“ (Auswahl)	462
A4	Register der Rechenbeispiele	464
A5	Statistische Tabellen	466
A6	Softwareprogramme zur Methodenvalidierung und Qualitätssicherung (Auswahl)	475
A7	Nützliche Adressen (Auswahl)	479
A8	Publikationen zum Thema Validierung in der Analytik (Auswahl)	483
A9	Weiterbildung	490
	Literatur	493
	Sachwortregister	501