

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
	<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 unbekannten Gehaltes mit einem Standard bekannten Gehaltes auf <i>Richtigkeit</i>	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
	<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
7	Selektivität und Spezifität	119
	<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
8	Linearität	137
	<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 unbekannten 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
	<i>Joachim Emmert, Gerhard Wachter und Astrid Merz</i>	
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	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 Geräteprotokolle	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 Software-	
	kategorien	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 Gerätehardware-	
	test	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 Methodenvalidierung	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, Bewertungs-	
	verfahren	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	Validierungsschwerpunkt 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
	<i>Joachim Ermer und Gerd Jilge</i>	
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
	<i>Joachim Hauswald und Gerd Jilge</i>	
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
	<i>Stavros Kromidas</i>	
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-Wassertitration)	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

Roman Klinkner

- 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

Stravos Kromidas und Roman Klinkner

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