

Inhalt

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	4
1.2.1	Validierung	5
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	16
1.4	Die Unsicherheit der Ergebnisse von Messungen, Prüfungen und Analysen	17
1.5	Methoden zur Charakterisierung von analytischen Methoden	19
1.5.1	Die Charakterisierungsmethoden	20
1.5.1.1	Erste Charakterisierungsmethode	21
1.5.1.2	Zweite Charakterisierungsmethode	22
1.5.1.3	Dritte Charakterisierungsmethode	23
1.5.1.4	Vierte Charakterisierungsmethode	24
1.5.1.5	Fünfte Charakterisierungsmethode	26
1.5.1.6	Kombination der fünf Charakterisierungsmethoden	30
1.5.1.7	Weitere Methoden vom Typ B	31
1.6	Charakterisierung (Qualifizierung) von Methoden als letzter Schritt einer Validierungsprozedur	31
1.7	Freigabe von Methoden, Dokumentation	32
1.8	Schlußbemerkungen	33

X	<i>Inhalt</i>	
2	Vor Beginn der Validierungsarbeiten: Voraussetzungen, Dokumentation, Gerätequalifizierung	35
2.1	Voraussetzungen	35
2.2	Dokumentation	37
2.3	Gerätequalifizierung	39
2.3.1	Das „V“-Modell	42
2.3.2	Empfehlungen für die Praxis	45
3	Die Validierungsparameter (oder nach ISO 17025: Verfahrensmerkmale)	47
3.1	Literaturüberblick	47
3.2	Die Validierungsparameter einer analytischen Methode	49
3.3	Präzision	52
3.3.1	Definitionen und Erläuterungen	52
3.3.2	Präzisionsarten	56
3.3.2.1	Wiederholpräzision, Wiederholbarkeit (früher: Wiederholgenauigkeit)	56
3.3.2.2	Vergleichspräzision, Vergleichbarkeit (häufig auch: Reproduzierbarkeit, selten Übertragbarkeit)	56
3.3.2.3	Laborpräzision oder laborinterne Vergleichspräzision	56
3.3.2.4	Weitere Präzisionen	57
3.3.3	Meß- und Methodenpräzision	58
3.3.4	Rechenbeispiele	59
3.3.4.1	Vergleich von Mittelwerten und Variationskoeffizienten	59
3.3.4.2	Vergleich von Meßwertreihen	60
3.3.4.3	Vergleich von Methoden, die aus stochastisch unabhängigen Schritten bestehen	63
3.3.5	Angaben zur Präzision und deren Deutungsmöglichkeiten	65
3.3.6	Umgang mit Zahlen und Möglichkeiten zu deren Beurteilung	67
3.3.6.1	Ausreißertests oder Verlässlichkeitstests	68
3.3.6.2	Trendtest nach Neumann	72
3.3.6.3	Ermittlung der Wiederholgrenze	73
3.3.6.4	F- und Cochran-Test	74
3.3.6.5	Zusammenfassung der Tests und abschließendes Beispiel	77
3.3.7	Abschließende Fragen zur Präzision	80
3.3.7.1	Welche Präzision kann noch akzeptiert werden?	80

- 3.3.7.2 Wie kann ich die Präzision erhöhen? 84
- 3.3.7.3 Was sind die Vor- und Nachteile bei großer Präzision? 85
- 3.4 Richtigkeit 87
 - 3.4.1 Definitionen und Erläuterungen 87
 - 3.4.2 Prüfung auf Richtigkeit 88
 - 3.4.2.1 Vergleich mit einem (oder mehreren) Referenz- oder Arbeitsstandard(s) 88
 - 3.4.2.2 Vergleich mit einer unabhängigen, möglichst validierten Methode bekannter Richtigkeit 94
 - 3.4.2.3 Wiederfindungsexperimente nach Zusatz bekannter Menge an Analyt (Referenzsubstanz!) 96
 - 3.4.2.4 Elementbilanzierung 97
 - 3.4.2.5 Indirekte Überprüfung über Massenbilanzen 98
 - 3.4.2.6 Plausibilitätsbetrachtung 98
 - 3.4.3 Meßunsicherheit, Ergebnisunsicherheit und Vertrauensbereich 98
 - 3.4.4 Zusammenfassung von Tests zum Vergleich und zur Beurteilung von Zahlen und Zahlenreihen 106
 - 3.4.5 Wie soll ich nun die Richtigkeit überprüfen? 108
- 3.5 Robustheit 110
 - 3.5.1 Definition und Erläuterungen 110
 - 3.5.2 Prüfung auf Robustheit 111
 - 3.5.2.1 Methodenrobustheit, Robustheit I: frühes Stadium 112
 - 3.5.2.2 Verfahrensstabilität 112
 - 3.5.2.3 Anwendbarkeit, Robustheit II 115
 - 3.5.3 Zeitlicher Ablauf der Robustheitstests 117
 - 3.5.4 Kommentare, Hinweise 119
 - 3.5.5 Robustheit in der HPLC 121
- 3.6 Selektivität und Spezifität 127
 - 3.6.1 Definitionen und Erläuterungen 127
 - 3.6.2 Grundsätzliches zur Prüfung auf Selektivität 129
 - 3.6.3 Prüfung auf Selektivität von bekannten Proben in der HPLC 129
 - 3.6.4 Prüfung auf Selektivität in der HPLC bei Proben unbekannter Zusammensetzung 130
 - 3.6.5 Überprüfung der Selektivität in der HPLC – Schnellmethoden 139
 - 3.6.6 Zusammenfassung 145
- 3.7 Linearität 147
 - 3.7.1 Einleitung und Definitionen 147
 - 3.7.2 Durchführung der Linearitätstests 150
 - 3.7.2.1 Grundsätzliches 150
 - 3.7.2.2 Prüfung auf Linearität 152

XII *Inhalt*

- 3.7.2.3 Beurteilung der Ergebnisse 156
- 3.7.2.4 Welche Methodenkenndaten/Informationen können aus einer linearen Kalibrierfunktion gewonnen werden? 160
- 3.7.2.5 Eine kritische Betrachtung der Kriterien für Linearität 165
- 3.7.2.6 Gewichtete lineare Regression 169
- 3.8 Wiederfindung oder Wiederfindungsrate 172
 - 3.8.1 Definitionen und Erläuterungen 172
 - 3.8.2 Ermittlung der Wiederfindungsrate 173
 - 3.8.3 Praktische Hinweise und Bemerkungen 174
- 3.9 Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze 176
 - 3.9.1 Definitionen und Erläuterungen 177
 - 3.9.2 Ermittlung der Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze 179
 - 3.9.3 Kommentare und Hinweise 181
 - 3.9.4 Abschlußbemerkungen und Empfehlungen 182
- 3.10 Arbeitsbereich 185
 - 3.11 Prozeß- und Methodenfähigkeit 186
 - 3.11.1 Definitionen und Erläuterungen 186
 - 3.11.2 Beispiele 187
 - 3.11.3 Akzeptanzkriterien, Bewertung von Prozessen und Methoden 191
 - 3.11.4 Maßnahmen bei unzureichender Methodenfähigkeit – zu kleine c_{MK} 's 196
- 4 Häufige Fragen zur Validierung 197
 - 4.1 Ermittlung der interessantesten Fragen 197
 - 4.2 Antworten auf die sieben wichtigsten Fragenkomplexe 198
- 5 Häufige Fehler bei der Validierung analytischer Methoden 209
 - 5.1 Allgemeine Fehler und Interpretationsfehler 209
 - 5.2 Fehler im Zusammenhang mit der praktischen Durchführung der Validierung 217

A	Anhang	227
A1	Abkürzungen (Auswahl)	227
A2	Definitionen und Erläuterungen von Begriffen aus den Bereichen „Validierung“ und „Qualitätssicherung“	230
A3	Englische Übersetzung einiger wichtiger Begriffe zum Komplex „Validierung“ (Auswahl)	250
A4	Register der Rechenbeispiele	252
A5	Statistische Tabellen	254
A6	Softwareprogramme zur Methodvalidierung und Qualitätssicherung (Auswahl)	263
A7	Nützliche Adressen (Auswahl)	267
A8	Publikationen zum Thema Validierung in der Analytik (Auswahl)	272
A9	Weiterbildung	278

Literatur 280

Sachwortregister 285