



Handbuch Validierung in der Analytik

Stavros Kromidas

mit Beiträgen von J. Ermer, K.-P. Gerbling, J. Hauswald, L. Huber,
J. Kleiner, S. Küppers, H.-J. Kuss, J. S. Morkowski, H.-S. Noack,
W. Ockels, G. Papke, J. Peters, M. Rieth, R. Staal, M. Ulmschneider

 **WILEY-VCH**

Weinheim · New York · Chichester · Brisbane · Singapore · Toronto

Aus technischen Gründen bleibt diese Seite leer

Stavros Kromidas
**Handbuch Validierung
in der Analytik**

 **WILEY-VCH**

Aus technischen Gründen bleibt diese Seite leer

Handbuch Validierung in der Analytik

Stavros Kromidas

mit Beiträgen von J. Ermer, K.-P. Gerbling, J. Hauswald, L. Huber,
J. Kleiner, S. Küppers, H.-J. Kuss, J. S. Morkowski, H.-S. Noack,
W. Ockels, G. Papke, J. Peters, M. Rieth, R. Staal, M. Ulmschneider

 **WILEY-VCH**

Weinheim · New York · Chichester · Brisbane · Singapore · Toronto

Dr. Stavros Kromidas
NOVIA GmbH
Rosenstraße 16
66125 Saarbrücken

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autor und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung.

1. Nachdruck 2001
2. Nachdruck 2003
3. Nachdruck 2008

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist bei der Deutschen Bibliothek erhältlich.

ISBN 978-3-527-29811-2

© WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim (Federal Republic of Germany), 2000

Gedruckt auf säurefreiem Papier.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Satz: Text- und Software-Service Manuela Treindl, D-93059 Regensburg

Druck: Strauss Offsetdruck, D-69509 Mörlenbach

Bindung: Großbuchbinderei J. Schäffer, D-67269 Grünstadt

Umschlaggestaltung: Wolfgang Scheffler, D-55128 Mainz

Printed in the Federal Republic of Germany.

Vorwort

Wenn man sich intensiv mit dem Thema „Validierung“ beschäftigt, gerät man leicht in das Philosophische oder aber man diskutiert lange über Kommastellen. Beides kann wichtig sein – solange das Eine nicht den Blick für das Andere versperrt. Ich denke, das Hinterfragen von Allem und die klare Zielsetzung machen eine zeitgemäße Validierung aus.

Im vorliegenden Buch wird versucht, sich mit grundsätzlichen Fragen zur Validierung in der Analytik auseinanderzusetzen. Aber im gleichen Maße geht es auch und vor allem um den Validierungsalltag. So haben wir uns bemüht, möglichst viele Praxisbeispiele, Anregungen und Vorschläge vorzustellen und zu diskutieren. Die Ausführungen sollen Anregung und Hilfe sowohl für den Praktiker vor Ort sein als auch für den Planer über das „wieviel“ an Validierung. Das Ziel des Buches ist es, einen Beitrag für eine zweckgerichtete, bezahlbare Validierung zu leisten.

Mein Dank gilt den Kollegen, die ihr Wissen und ihre Erfahrung über die Validierung in Spezialgebieten zur Verfügung gestellt haben.

Cornelia Reinemuth, Peter Biel und Steffen Pauly von Wiley-VCH danke ich für die stete Kooperationsbereitschaft und ihre Flexibilität.

Saarbrücken, Januar 2000

Stavros Kromidas

Aus technischen Gründen bleibt diese Seite leer

Verzeichnis der Autoren

Dr. Joachim Ermer
Aventis Pharma Deutschland
Global Pharmaceutical Development Analytical Sciences
Gebäude H 790
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt
Tel: 069/305-16574
Fax: 069/305-83921
Email: joachim.ermer@aventis.com

Dr. Klaus-Peter Gerbling
Schering AG
Biological Quality Control
13342 Berlin
Tel: 030/468-12293
Fax: 030/468-18034
Email: klauspeter.gerbling@schering.de

Joachim Hauswald
Bayer AG
Abteilung PH-OP-ELB-QW
Gebäude 302
42096 Wuppertal-Elberfeld
Tel: 0202/36-7654
Fax: 0202/36/2633
Email: joachim.hauswald.jh@bayer-ag.de

Dr. Ludwig Huber
Agilent Technologies Deutschland GmbH
Produkt Marketing
Hewlett-Packard-Str. 8
76337 Waldbronn
Tel: 07243/602-209
Fax: 07243/602-501
Email: ludwig_huber@agilent.com

VIII *Verzeichnis der Autoren*

Dr. Joachim Kleiner
Perkin Elmer Verkauf und Service
Abteilung Technische Schule
Rengoldshauser Str. 11
88662 Überlingen
Tel: 07551/919-132
Fax: 07551/919-139
Email: joachim_kleiner@eur.perkin-elmer.com

Dr. Stavros Kromidas
NOVIA Chromatographie und Meßverfahrens GmbH
Rosenstr. 16
66125 Saarbrücken
Tel: 06897/9754-0
Fax: 06897/9754-15
Email: s.kromidas@novia.de

Dr. Stephan Küppers
Schering AG
Abteilung Inprozeß-Analytik
13342 Berlin
Tel: 030/468-17819
Fax: 030/468-97819
Email: stephan.kueppers@schering.de

Dr. Hans-Joachim Kuss
Psychiatrische Universitätsklinik
Neurochemische Abteilung
Nußbaumstr. 7
80336 München
Tel: 089/51602731
Fax: 089/51605853
Email: hans-joachim.kuss@psy.med.uni-muenchen.de

Janusz S. Morkowski
Föhrliweg 8
CH-8600 Dübendorf
Tel: 0041/1/8211466
Fax: 0041/1/8212207
Email: morkowski_janusz@swissonline.ch
ehemals EMPA (Eidgenössische Materialprüfungs- und Forschungsanstalt), Leiter Qualitäts-
wesen

Dr. Siegfried Noack
BAM
Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung
Abteilung I13
Unter den Eichen 87
12205 Berlin
Tel: 030/8104-4136
Fax: 030/8104-1117
Email: s.noack@bam.de

Dr. Werner Ockels
Spectral Service
Laboratorium für Auftragsanalytik GmbH
Geschäftsleitung
Vogelsanger Str. 250
50825 Köln
Tel: 0221/541471
Fax: 0221/541921
Email: ockels@spectralservice.de

Dr. Günter Papke
Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie HLUG
Abteilung Umweltanalytik
Rheingastr. 186
65203 Wiesbaden
Tel: 0611/6939-357
Fax: 0611/6939-333
Email: g.papke@hlug.de

Dr. Jürgen Peters
Schott Geräte GmbH
Abteilung AG-Applikation
Im Langgewann 5
65719 Hofheim
Tel: 06192/2091-168
Fax: 06192/2091-222
Email: jp@sgh.schott.de

Dr. Michael Rieth
Merck KGaA
Abteilung Pha Prod AL-QB
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
Tel: 06151/72-4448
Fax: 06151/72-6513
Email: michael.rieth@merck.de

Dipl.-Ing. Rolf Staal
Aventis Pharma AG
Director Process Excellence
Industrial Technologies
Theodor-Heuss-Allee 2
60486 Frankfurt
Tel: 069/305-7943
Fax: 069/305-83882
Email: rolf.staal@aventis.com

Dr. Michel Ulmschneider
Hoffmann – La Roche AG
Abteilung POBQ
Bau 62, Büro 125
CH-4070 Basel
Tel: 0041/61/688-8700
Fax: 0041/61/688-3006
Email: michel.ulmschneider@roche.com

Zum Aufbau des Buches

Das Buch besteht aus vier Teilen. Teil A und B sowie der Anhang stellen die aktualisierte und teilweise erweiterte Version von „Validierung in der Analytik“ dar, das im Juni 1999 im gleichen Verlag erschienen ist. Vor allem die Kapitel „Richtigkeit“ (Abschnitt 3.4), „Linearität“ (Abschnitt 3.7) und „Häufige Fragen zur Validierung“ (Kap. 4) sind stark erweitert worden.

Teil A (Kromidas, Morkowski) umfaßt eine Einführung in die Thematik, einen Schwerpunkt bilden formale Aspekte. Validierung und verwandte Begriffe werden definiert, anhand von Beispielen erläutert und kommentiert. Anschließend werden Methoden vorgestellt, wie „Validierung“ prinzipiell angegangen werden kann. Dieser Teil ist allgemein gehalten, es geht hier um Grundsätzliches und um eine ganzheitliche Betrachtung.

Im Teil B (Kromidas) werden wir uns mit der Praxis der Validierung beschäftigen: In den ersten Kapiteln werden die Themen „Voraussetzungen der Validierung“, „Dokumentation“ und „Qualifizierung von Geräten“ behandelt. Die Validierungsparameter werden anschließend einzeln erläutert und deren Ermittlung im Detail beschrieben. Dazu werden zahlreiche Beispiele benutzt. Neben den „klassischen“ Validierungsparametern werden auch Aspekte, die erst in letzter Zeit in den Vordergrund rücken, ausführlich besprochen: Methodenfähigkeit, Meßunsicherheit und erweiterte Unsicherheit. Schließlich wird auf häufige Fragen zur Validierung und auf typische Fehler eingegangen. Die Chromatographie als häufige analytische Methode wird immer wieder als Beispiel verwendet, um in diesem Teil die Validierungsparameter und den Gang einer Validierung zu erläutern.

Teil C ist der Validierung in einzelnen Techniken bzw. in einem bestimmten Umfeld gewidmet. Der Leser findet hier z. T. sehr detaillierte Anweisungen zur Durchführung sowie Hinweise auf Spezifika der Validierung in der Spektroskopie (Ockels), Emissionsspektralanalyse ICP-OES (Noack), Mikrobiologie (Rieth), Titrimetrie (Peters) und bei Computeranwendungen (Huber) sowie Chemometrie (Ulmschneider). Der spezielle Teil wird mit Vorschlägen für die Validierungspraxis im behördlichen Umfeld und bei Normverfahren (Papke) sowie in der Pharma gemäß den ICH-Richtlinien (Ermer, Hauswald) abgeschlossen.

Teil D betrifft die Ökonomie bei Validierungen: Notwendiger Umfang, Durchführungsmodus und Ansätze einer „intelligenten“ Validierung, die ein Minimum an Aufwand möglich machen. Dem einführenden Abschnitt über Grundsätzliches zur Validierungsökonomie (Kromidas) folgt die Vorstellung zweier Werkzeuge, die als komplementär zu der „klassischen“ Validierung gelten können: Statistische Prozeßkontrolle, SPC (Staal) und Schätzen der Meßunsicherheit (Küppers).

Im Anhang finden sich neben statistischen Tabellen, Register von deutschen und englischen Begriffen und Definitionen weitere Informationen rund um die Validierung.

Das Buch muß nicht unbedingt linear gelesen werden, man kann problemlos hin und her „springen“. Dazu wurden die einzelnen Kapitel so verfaßt, daß sie abgeschlossene Module

darstellen. Damit wurde versucht, dem Charakter des Buches als Nachschlagewerk gerecht zu werden. Verweise geben die Stellen im Buch wieder, wo bestimmte Begriffe noch einmal und/oder ausführlicher erklärt werden.

Validierung ist eine individuelle Angelegenheit. Es ist auch gut so. Aus diesem Grunde wurde bewußt nicht auf „Vereinheitlichung“ getrimmt, unterschiedliche Auffassungen der Autoren oder gar abweichende Definitionen blieben stehen. Auch wurde manche Wiederholung in Kauf genommen, um die Harmonie im textlichen Kontext nicht zu beeinträchtigen. Schließlich werden einige wichtige Begriffe von mehreren Autoren, die naturgemäß unterschiedliche Akzente setzen, diskutiert. So beispielsweise „Meßunsicherheit“ (Morkowski, Kromidas, Papke, Küppers), ein Begriff, der – zumindest was die praktische Umsetzung anbelangt – voll im Fluß ist. Der Leser möge davon profitieren.

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	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	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 *F*- 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 Analyseverfahren 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

- 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 Analyseergebnisse 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 Methodvalidierung 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

Teil A

Grundlagen

Stavros Kromidas, NOVIA GmbH, Saarbrücken
Janusz S. Morkowski, Dübendorf, Schweiz

1 Grundsätze der Validierung in der Analytik und im Prüfwesen

1.1 Einführung

Validierung bedeutet, auf die Frage zu antworten, ob ein Prüfverfahren, eine analytische Methode oder eine Meß-/Prüfeinrichtung für die Erfüllung einer ganz bestimmten Aufgabe geeignet ist.

Um auf diese Frage antworten zu können, muß man dreierlei wissen:

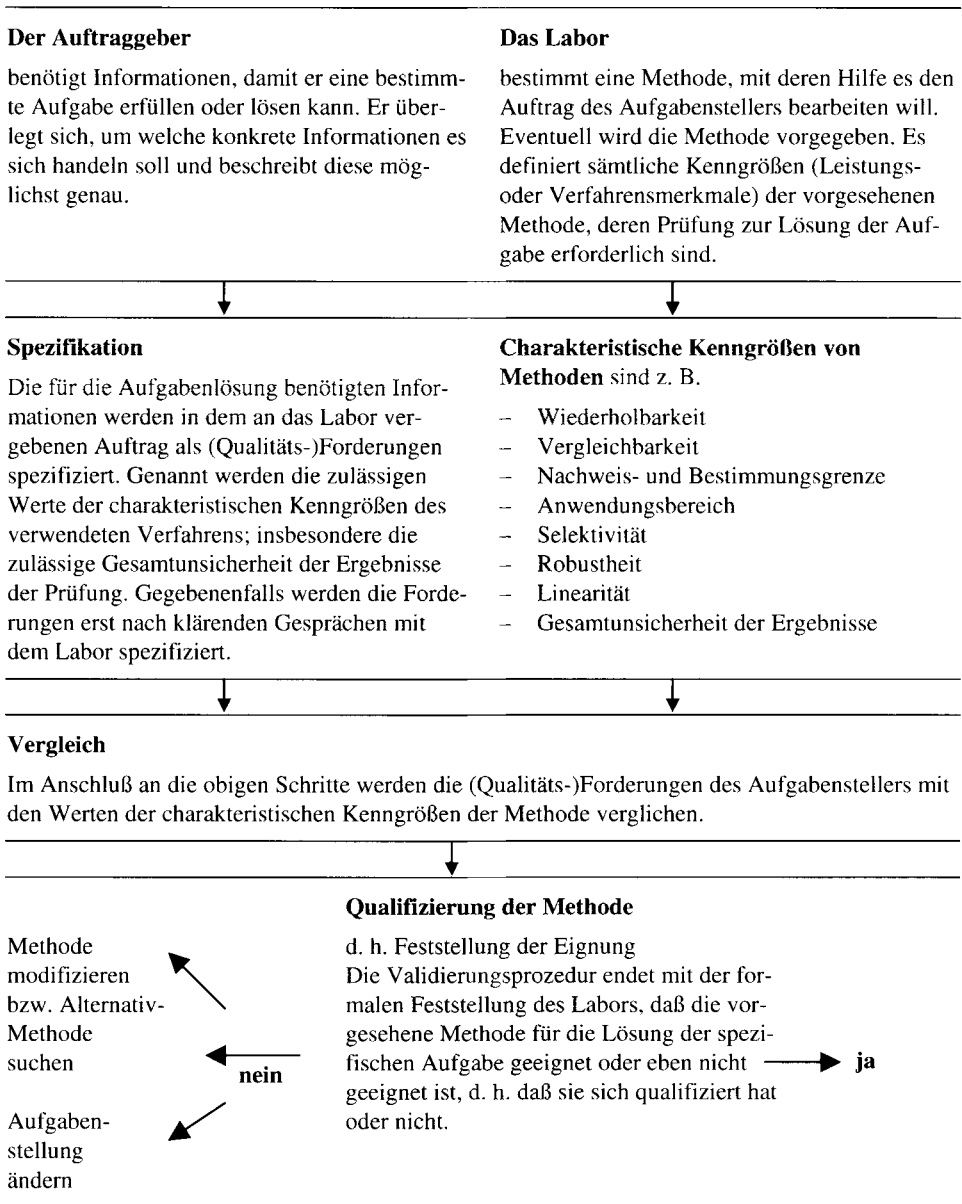
- Wie lautet die bestimmte Aufgabe, die gelöst werden soll?
- Durch welche charakteristischen Leistungsmerkmale kann das für die Lösung der Aufgabe vorgesehene Verfahren auf Eignung getestet werden?
- Wie lauten die experimentell ermittelten Werte der ausgesuchten Merkmale?

Somit können die von der Aufgabenstellung her geforderten Fähigkeiten des Verfahrens/der Methode/der Prüfeinrichtung mit den tatsächlichen Leistungsmerkmalen verglichen werden und die eigentliche Validierungsfrage auf Eignung beantwortet werden.

Stellt der Validierer anschließend auch noch formal fest, daß das vorgesehene Verfahren tatsächlich imstande ist, die gestellten Forderungen zu erfüllen, so sind alle Schritte der Validierungsprozedur normgerecht ausgeführt.

Bemerkung: Der Einfachheit halber wird im folgenden nicht von dem Verfahren/der Methode/der Prüfeinrichtung sondern stellvertretend von der Methode die Rede sein.

Tab. 1-1 Ablauf einer Validierungsprozedur (allgemeines Schema).



Zusammenfassend bedeutet das Gesagte folgendes:

Methodenvalidierung bedeutet, die Absicht des Auftraggebers zu kennen und anschließend herauszufinden, ob eine Methode für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet ist.

Die Validierung betrifft immer zwei Parteien:

1. Der Aufgabensteller

Zunächst muß jemand da sein, der eine Aufgabe stellt. Die zu lösende Aufgabe kann sich auch aus den Interessen der Öffentlichkeit ergeben oder sie kann aus den Forderungen von Gesetzen, Verordnungen oder normativen Dokumenten resultieren. Es ist letztlich belanglos, wer die Aufgabe formuliert; dies kann ein externer oder interner Kunde sein, ebenso gut kann das Labor selbst jene Forderungen formulieren, welche die Methode erfüllen muß.

2. Der Aufgabenlöser

Der Aufgabensteller benötigt jemanden, der für ihn die Aufgabe löst, also ein Labor. Um eine vollständige Validierung durchzuführen, muß das beauftragte Labor nun folgendes tun:

- Es muß die Aufgabe, und allenfalls auch das Problem des Auftraggebers, verstehen und
- es muß abklären, ob die für die Aufgabenlösung vorgesehene Methode imstande ist, Ergebnisse zu liefern, die für die Aufgabenlösung nützlich sein werden; oder mit anderen Worten, ob sie für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet ist. Gegebenenfalls muß es eine Alternativmethode vorschlagen.
- Es wird dem Aufgabensteller mitteilen, daß es im Stand ist, die gestellte Aufgabe zu lösen.
- Im Zweifelsfall wird es die Eignung der Methode zu überprüfen haben, d. h. es hat zu prüfen, ob die ermittelten Zahlenwerte der Merkmale von einer leistungsfähigen, sprich von einer für die konkrete Aufgabenstellung geeigneten Methode zeugen.

Die Validierungsprozedur läßt sich am besten in einem Ablaufschema darstellen. Dieses zeigt, daß sowohl der Auftraggeber in seiner Funktion als Aufgabensteller, wie auch das Labor als Auftragnehmer und Aufgabenlöser bei der Validierung eine wichtige Rolle zu übernehmen haben, siehe Tab. 1-1. In der Praxis kommt es oft vor, daß das Labor die Fragestellung des Kunden so gut versteht, daß es sehr wohl im Stand ist, stellvertretend für den Kunden selbst die geplante Vorgehensweise zu definieren und dann mit ihm abzusprechen.

1.2 Definition, Erläuterung und Kommentierung von Begriffen der Qualitätssicherung

Trotz klarer Vorstellungen bezüglich des Begriffs Validierung, wie sie in der obigen Einführung dargelegt wurde, und trotz vieler Diskussionen darüber, besteht bis heute immer noch eine gewisse Verwirrung bezüglich verwandter Begriffe wie Validierung, Zertifizierung,

Charakterisierung, Verifizierung und Qualifizierung. Diese Konfusion hat weit mehr als nur linguistische oder semantische Bedeutung. Die Autoren plädieren keinesfalls für die Beibehaltung oder gar zwingende Verwendung all dieser Begriffe. Es zeigt sich jedoch, daß dadurch eher Probleme auftreten als daß deren Verwendung der Klärung dient. Leider existieren sie und werden in der Praxis immer noch in eigenwilliger und zugleich arbiträrer Weise verwendet, was die Verständigung zwischen den betroffenen Parteien nicht gerade erleichtert: Wollte man die heutige Situation in der Analytik charakterisieren, so dürfte folgendes – außer in der Pharmaindustrie, wo der Validierungsgedanke sehr weit fortgeschritten und strukturiert ist – wohl häufig zutreffen:

Viele der Betroffenen wissen heute ganz genau, was für sie selbst Validierung, Verifizierung und Qualifizierung bedeutet; nur meinen leider andere Leute unter diesen Begriffen nicht genau das gleiche und manchmal sogar etwas recht Unterschiedliches.

Oft werden auch die klaren Auslegungen der Begriffe Validierung, Verifizierung und Qualifizierung aus Regelwerken wie ISO 8402:1994 und DIN EN ISO 17025:2000, siehe unten, ignoriert.

Ein Beispiel: In dem Dokument der ILAC „Guideline for validating test methods“ 3rd draft of ILAC WG6: 1994-05-13 wird der Begriff Validierung, wie in der ISO 8402 definiert, nicht beachtet und für den eigenen Gebrauch eine Umschreibung verwendet, die gemäß der Norm auf den Begriff Verifizierung zutrifft.

Was notwendig ist, ist einerseits eine Verständigung unter den Betroffenen bezüglich der Begrifflichkeiten, andererseits sollte eine pragmatische, dem Laboralltag dienende Auslegung angestrebt werden. Diesem Zweck sollen die nachfolgenden Definitionen und Erläuterungen dienen.

1.2.1 Validierung

Mit Validierung verbindet jeder Analytiker die Überprüfung einer Methode auf Brauchbarkeit. Der Begriff Validierung taucht offiziell erst in den 70er Jahren auf:

1975 in Europa: Richtlinie des Rates 75/318 (EWG)

1978 in den USA: FDA, im Zusammenhang mit der Produktion von Arzneimittel

Nachfolgend eine Auswahl von Definitionen aus der Literatur.

- Dertinger, Gänshirt, Steinigen in „GAP Praxisgerechtes Arbeiten in pharmazeutisch-analytischen Laboratorien“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1984: *„Validierung ist der Nachweis und die Dokumentation der Zuverlässigkeit einer Methode.“*
- H. Bosshardt, F. Schorderet, H. Feltkamp, P. Fuchs und H. Sucker, Pharmazeutische Qualitätskontrolle, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983: *„Unter Validierung versteht man die Gesamtheit aller sich über Planung, Ausführung und Dokumentation erstreckenden Maßnahmen, die die Gültigkeit einer analytischen Methode beweisen. Der Prüfaufwand richtet sich nach der Methodik, der Apparatur und den Anforderungen an die Güte des Resultats.“*

- Chapmann, 1985: „Validierung heißt nichts Anderes als gesunder Menschenverstand – gut organisiert und gut dokumentiert.“
- FDA, 1986 (im Hinblick auf Produktion): „Validierung ist der dokumentierte Nachweis, daß ein bestimmter Prozeß mit einem hohen Grad an Sicherheit kontinuierlich ein Produkt erzeugt, das vorher definierte Spezifikationen und Qualitätsmerkmale erfüllt.“
- Inspectorate for Health Protection, Food Inspection Service, Niederland: „Validierung ist die Prozedur, die sicherstellt, daß eine Testmethode so zuverlässig ist wie möglich. Dieser Prozeß besteht aus einem (Test)Programm, das zur Beantwortung folgender Fragen führt: „Wie richtig ist es?“ und „Wie präzise ist die Methode in den Händen des Routineanwenders?“
- Römpp Chemie Lexikon, 1992 (ebenfalls auf die Produktion bezogen): „Validierung umfaßt (nach dem verbindlichen Code von „Good Validation Practices“ in der Pharmazeutischen Industrie, Anm. der Autoren) die systematische Überprüfung der wesentlichen Arbeitsschritte und Einrichtungen in Entwicklung und Produktion einschließlich der Kontrolle von pharmazeutischen Produkten mit dem Ziel, sicherzustellen, daß die hergestellten Produkte bei Innehaltung der festgelegten Produktions- und Kontrollverfahren zuverlässig und reproduzierbar in der gewünschten Qualität hergestellt werden können.“
- USP<1225>: „Validierung ist der Prozeß, durch den mittels Laborexperimenten gezeigt wird, daß die Leistungsmerkmale (Charakteristika) einer Methode den Forderungen für eine beabsichtigte Anwendung genügen.“
- ICH, 1995: „Das Ziel bei der Validierung einer analytischen Methode ist zu zeigen, daß sie für den beabsichtigten Zweck geeignet ist“.
- ISO 8402, 1994 § 2.18: „Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, daß die besonderen Forderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt worden sind.“ (objektiver Nachweis: nachweisbare Informationen basierend auf Tatsachen, die man durch Beobachtung, Messung, einen Test oder auf eine andere Art und Weise (other means!) erhält)

Jüngst wurde ein Schritt vollzogen, der Beachtung verdient: Aus dem ISO Guide 25 und der EN 45001 (1989) wurde eine neue internationale Norm, die ISO 17025 (Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien). Mit der neuen Norm wird dem Vorschlag der DIN Rechnung getragen, eine Gleichstellung der Wertigkeit des ISO-Standards mit der europäischen Norm EN 45001:1997-06 zu erreichen.

Die EN ISO/IEC 17025: 2000 hat den Status einer Deutschen Norm und ist seit Dezember 1999 in Kraft. Seit April 2000 existiert eine dreisprachige Fassung (deutsch, englisch, französisch) (zu beziehen bei: Beuth Verlag GmbH, 10772 Berlin). ISO 17025 kann als ein wichtiger Bezugspunkt für analytische Laboratorien (Prüf- und Kalibrierlaboratorien) angesehen werden. Daher lohnt es sich, die für uns interessanten Textpassagen der Norm im Wortlaut zu verfolgen. Bemerkenswerterweise erscheinen für die Verfasser die „Validierung von Verfahren“ und die „Schätzung der Meßunsicherheit“ gleichwertige Werkzeuge der Qualitätssicherung zu sein. Jedenfalls erhalten im Text beide Verfahren eine gleichwertige Stellung in der Hierarchieebene (Punkt 5.4.5 und 5.4.6).

„5.4.5 Validierung von Verfahren

5.4.5.1 Die Validierung ist die Bestätigung durch Untersuchung und Bereitstellung eines Nachweises, daß die besonderen Anforderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt werden.

5.4.5.2 Das Laboratorium muß nicht in normativen Dokumenten festgelegte Verfahren, selbstentwickelte Verfahren, Verfahren nach normativen Dokumenten, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereiches angewendet werden, und Erweiterungen von Verfahren nach normativen Dokumenten validieren, um zu bestätigen, daß die Verfahren für den beabsichtigten Gebrauch geeignet sind. Die Validierung muß in dem Umfang durchgeführt werden, der zur Erfüllung der Erfordernisse der beabsichtigten Anwendung oder des betreffenden Anwendungsgebiets notwendig ist. Das Laboratorium muß die erhaltenen Ergebnisse und das für die Validierung verwendete Verfahren aufzeichnen und festlegen, ob das Verfahren für den beabsichtigten Gebrauch geeignet ist.

Anmerkung 1: Validierung kann Verfahren für Probenahme, Handhabung und Transport umfassen.

Anmerkung 2: Zur Bestimmung der Verfahrensmerkmale sollte eine der folgenden Methoden oder eine Kombination davon verwendet werden:

- Kalibrierung mit Bezugsnormen oder Referenzmaterialien;
- Vergleich mit Ergebnissen, die mit anderen Verfahren erzielt wurden;
- Vergleiche zwischen Laboratorien;
- systematische Beurteilung der Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen;
- Beurteilung der Ergebnisunsicherheit auf der Grundlage wissenschaftlichen Verstehens der theoretischen Grundlagen des Verfahrens und praktischer Erfahrung.

Anmerkung 3: Wenn einige Änderungen in den validierten nicht genormten Verfahren vorgenommen werden, sollte der Einfluß solcher Änderungen dokumentiert werden und, sofern angemessen, sollte eine neue Validierung vorgenommen werden.

5.4.5.3 Der Bereich und die Genauigkeit der mit validierten Verfahren erreichbaren Werte (z. B. Ergebnisunsicherheit, Nachweisgrenze, Selektivität des Verfahrens, Linearität, Wiederholgrenze und/oder Vergleichsgrenze, Robustheit gegen äußere Einflüsse und/oder Querempfindlichkeit gegenüber Beeinflussungen durch die von der Matrix der Probe/des Prüfgegenstandes), wie sie für die beabsichtigte Anwendung beurteilt werden, müssen den Erfordernissen des Kunden entsprechen.

Anmerkung 1: Validierung schließt Beschreibung der Anforderungen, Bestimmung der Verfahrensmerkmale, eine Prüfung, daß die Anforderungen durch Anwendung der Methode erfüllt werden, und eine Aussage zu ihrer Gültigkeit ein.

Anmerkung 2: Bei weiterer Entwicklung des Verfahrens sind regelmäßige Prüfungen erforderlich, die sicherstellen sollen, daß die Erfordernisse des Kunden weiterhin erfüllt werden. Jede Änderungen der Anforderungen, die Modifizierungen des Entwicklungsprogramms erfordern, müssen geprüft und genehmigt werden.

Anmerkung 3: Bei der Validierung sind immer die Kosten, Risiken und technischen Möglichkeiten abzuwägen. In vielen Fällen können der Bereich und die Unsicherheit der Werte (z. B. für Genauigkeit, Nachweisgrenze, Selektivität, Linearität, Wiederholpräzision, Reproduzierbarkeit,