

## **Validierung:** Fremdwörterlexikon: „Bestätigung“

- ➔ Wichtige Rolle in der Qualitätskontrolle
- ➔ Qualitätskontrolle ist wiederum Teil der GMP, GLP, GAP (von WHO Herausgegebene Grundregeln) => Arzneimittelsicherheit
- ➔ Wichtiges Element der Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit

Forderung der Validierung durch viele Leitlinien und verbindliche Rechtsvorschriften:

- PharmBetrV
- GMP-Leitfaden der EG: Definition Validierung: Beweisführung, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten + zu erwarteten Ergebnissen führen
- EG-GLP-Richtlinien, GLP: kein Arbeitsschritt darf dem Zufall überlassen werden (GAP) => Erstellung von SOP's
- Prüfverfahren in Zulassungsunterlagen müssen validiert sein und jeweiligem Stand der Wissenschaft entsprechen
- Zulassungsanforderungen: ICH-Guidelines (Internat. Conference of Harmonisation)

## **Nutzen bzw. Anforderung an die Dokumentation (SOP):**

- Beschreibung des Prüfsystems
- Vermeidung von Irrtümern durch mündl. Übermittlung
  - Nachweis der Mitarbeiterkompetenz
- Überprüfung und Rückverfolgung der Analysenergebnisse
  - Detaillierte Arbeitsanweisungen
    - Prüfanweisungen
  - Arbeits- und Ergebnisprotokolle

# Validierung

Unter Validierung versteht man die Gesamtheit aller sich über

→ Planung

→ Ausführung

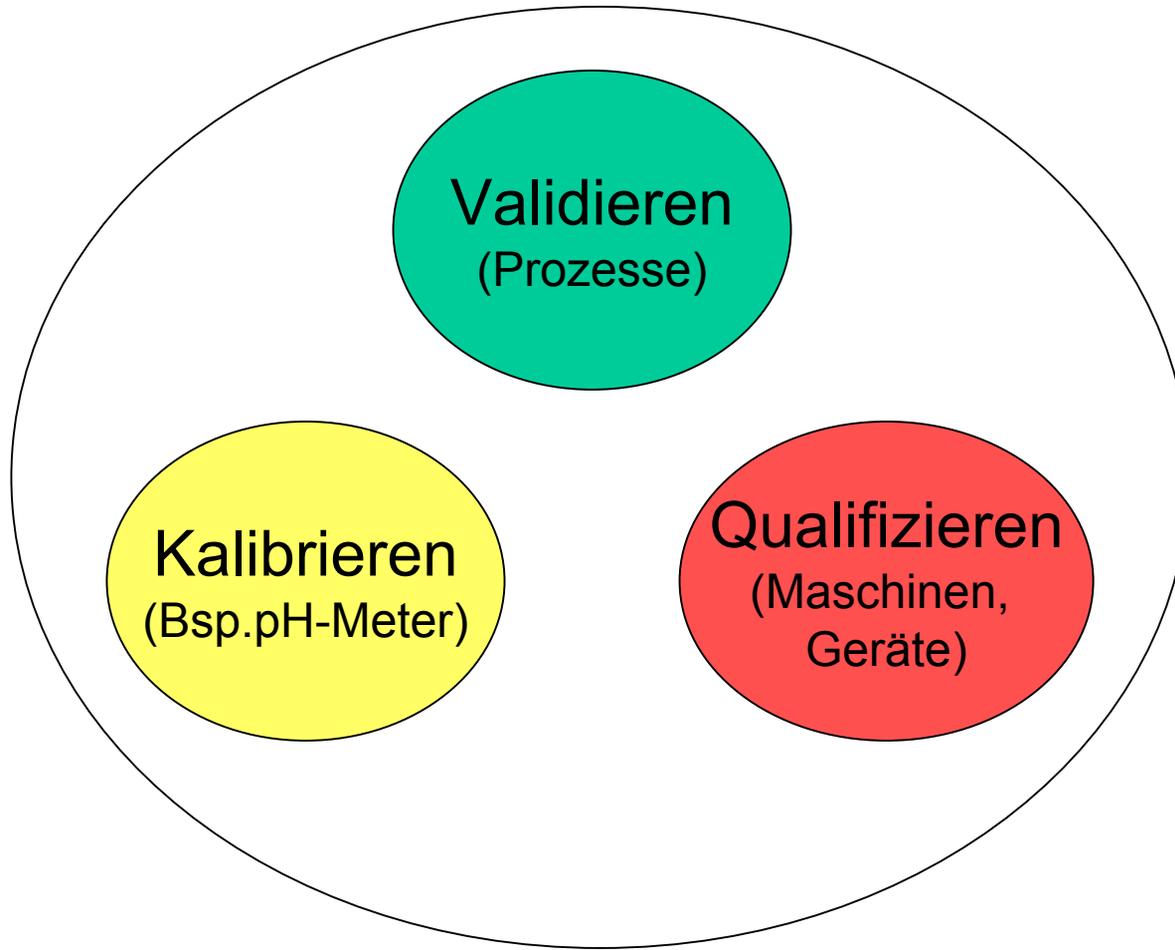
→ Dokumentation

erstreckenden Maßnahmen, die die Gültigkeit einer analytischen Methode beweisen

bzw.: dokumentierter Nachweis, dass analyt.

Methode zum erwarteten (wahren) Ergebnis führt

Ziel: verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse



**Kalibrieren:** Einstellung eines Meßgerätes auf die gemessene Größe  
(nicht zu vergleichen mit Eichung: von Eichbehörde ausgeführt)

**Qualifizieren:** Beweis, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten

# Validierung folgender Kriterien

Richtigkeit

Reproduzierbarkeit  
(Präzision)

Robustheit

Linearität

Empfindlichkeit

Bereich

Selektivität

# Begriffsdefinitionen

## Validierung

### Linearität:

**Beschreibt die Proportionalität zwischen Messergebnissen und der Stoffmenge**  
Titrationen: davon ausgehen, dass es über den gesamten Bereich proportional ist

### Empfindlichkeit:

**Wie stark reagiert ein Messergebnis auf Konzentrations-änderungen?**

### Bestimmungsbereich:

**Das Massen- bzw. Konzentrationsintervall, in dem der zu bestimmende Stoff mit angegebener Präzision und Richtigkeit bestimmt werden kann!**

### Selektivität:

**Auch Spezifität genannt**

**Liefert das Verfahren für eine bestimmte Substanz in Gegenwart anderer Substanzen (Matrix) richtige und präzise Ergebnisse?**

## Richtigkeit

Abweichung des ermittelten Wertes vom wahren Wert

Ursache: meist systematischer Fehler der Methode

Ist der wahre Wert nicht bekannt, kann er nur auf Umwegen bestimmt werden:

- Verwendung von Standardsubstanzen (CRS-Substanzen)
- systematische Überprüfung jeden Analysenabschnitts

## Reproduzierbarkeit (früher: Präzision)

Ermittlung der Standardabweichung

(= statistische Abweichung um den Mittelwert)

Wiederholbarkeit: gleiches Gerät, gleiches Labor,  
gleiche Person

Vergleichbarkeit: anderes Gerät, anderes Labor,  
andere Person

**Hohe Präzision bedeutet nicht unbedingt hohe Richtigkeit!**

## Robustheit

Ist die Belastbarkeit gegenüber äusseren Einflüssen wie:

- Temperaturänderung
- Stabilität der Lösungen
- Alter der Chemikalien
- Alter der Elektroden
- Rührgeschwindigkeit ...

# Statistische Kenngrößen

Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Varianz

$$v = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Standardabweichung

$$s = \sqrt{v}$$

F-Test

Vergleich der Varianzen

$$F = \frac{v_1}{v_2}$$

$v_1 > v_2$

t-Test

Vergleich von Ist-  
und Soll-Wert

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_t} * \sqrt{\frac{n_1 * n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$s_t = \sqrt{\frac{s_1^2 * (n_1 - 1) + s_2^2 * (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}$$