

Prüfungsausarbeitung: Validierung

1) **Validation:**

=Validierung

Validierung bedeutet, beurteilen zu können, ob ein Prüfverfahren, eine analytische Methode oder eine Messeinrichtung geeignet ist, um eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen.

Kenngößen der Validerung sind:

- **Richtigkeit und Präzision**
- **Linearität und Anwendungsbereich**
- **Empfindlichkeit**
- **Robustheit**
- **Spezifität und Selektivität**
- **Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze**
- **Wiederholbarkeit**
- **Messunsicherheit**

2) **Precision**

= Präzision

Die Präzision ist ein Maß für die Streuung von Analyseergebnissen.

Man unterscheidet 3 Präzisionsarten: Wiederholpräzision, Laborpräzision und Vergleichspräzision.

Streuungsmaß / Präzisionsmaß:

- Standardabweichung S
- Relative Standardabweichung S_{rel}

Ist identisch dem:

- Variationskoeffizient V_k
- Varianz S^2

3) **(precision) repeatability:**

Wiederholpräzision (Wiederholbarkeit)

Präzision unter Wiederholbedingungen:

Eine Methode wird mehrmals unter gleichen Umständen wiederholt, mit demselben Messgerät, demselben Messsystem, Bearbeiter usw. und kurzen Zeitabständen. Sie gibt Auskunft darüber wie sicher/stabil ein Messgerät misst. Die Präzision ist umso größer, je kleiner die Zufallsfehler sind. Ergo: Präzision ist ein Maß für Zufallsfehler.

4) **Intermediate precision**

= Laborpräzision

Eine Probe wird mehrmals im selben Labor gemessen, aber von unterschiedlichen Personen oder anderen Geräten usw. Die Laborpräzision gibt Auskunft darüber wie gut die Qualität von Messsystemen oder Messgeräten ist.

5) **Reproducibility**

= Vergleichspräzision

Präzision unter Vergleichsbedingungen:

Man misst denselben Analyten, aber aus verschiedenen Teilproben einer Substanzmenge. Die Rahmenbedingungen ändern sich (z.B. Zeitpunkt der Messung, Bearbeiter, Ort, Messinstrumente,...)

6) **Accuracy (of the mean)**

= Richtigkeit

Die Richtigkeit (Lageparameter) ist das Maß der Übereinstimmung zw. den ermittelten Wert und einem als richtig angesehenen Wert. Man bezieht sich auf einen Wert der konventionell als fehlerfrei und somit als richtig gilt. Richtigkeit ist das Maß für die systemische Ergebnisabweichung (systemische Fehler)!

Unrichtige Werte:

Mangelhafte Selektivität der Methode

Wiederfindungsrate unter 100%

Falsch angenommener Gehalt der Referenzsubstanz (Zersetzung)

Falsch gefundener Wert wegen Matrix.

7) **Systematic error**

= Systematischer Fehler

Prinzipfehler. Lässt sich bei wiederholten Messungen unter gleichen Bedingungen nicht erkennen. (z.B. falsch justierte Messgeräte)

8) **Standard deviation**

=Standardabweichung

Ist ein Maß dafür, wie weit die einzelnen Messwerte im Durchschnitt vom erwarteten Wert (Mittelwert) entfernt sind.

9) **Intra day precision (within day precision)**

= Präzision von Serie zu Serie

Verschiedene Serien werden geprüft.

10) **Inter day precision (day to day precision)**

= Präzision von Tag zu Tag

Wiederholpräzision, allerdings nicht in kurzen Zeitabständen, sondern z.B. an 6 aufeinanderfolgenden Tagen.

11) Robustness, ruggedness

= Robustheit

Robustheit ist die Fähigkeit eines Verfahrens ein Ergebnis zu liefern, das durch variierende Bedingungen nicht oder nur unwesentlich verfälscht wird.

(z.B. dass die Methode bei verschiedenen durchführenden Personen funktioniert)

Variierende Bedingungen:

- 1.) Änderung von Methodenparameter (Methodenrobustheit), z.B. pH-Wert, Temperatur,...
- 2.) Verfahrensstabilität (z.B. Stabilität der Lösungen)
- 3.) Variierende Bedingungen bei der Durchführung in der Routine, Anwendbarkeit (z.B. Wechsel von Labor = „Ringmethode“) oder Wechsel von Anwendern)

12) USP:

Der Grad der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen, wenn Bedingungen variiert werden, wie z.B. der Wechsel des Labors, des Anwenders, des Geräts, der Reagenzien,...

13) FDA, ICH:

Prüfung auf Fähigkeit einer Methode, ein Ergebnis zu liefern, das von kleinen aber realistischen und eindeutig definierbaren Änderungen wie pH, t, Säule usw. unbeeinflusst bleibt.

14) Selectivity :

= Selektivität

ist die Fähigkeit einer Methode in verschiedenen Substanzen, nebeneinander zu bestimmende Komponenten ohne gegenseitige Störung zu erfassen und somit eindeutig zu definieren.

Verschiedene Substanzen werden nebeneinander nachgewiesen.

Selektive Methode: richtige Ergebnisse für alle Komponenten

15) Specificity:

= Spezifität

Ist die Fähigkeit einer Methode, eine Substanz oder Substanzklasse ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandene Komponenten zu erfassen und sie somit eindeutig zu identifizieren.

Man konzentriert sich auf einen bestimmten Analyten.

Spezifische Methode: richtige Ergebnisse für einen Analyten

16) Limit of detection = LOD

= Nachweisgrenze

Kleinste nachweisbare Grenze. Entscheidung ob der Analyt vorhanden ist oder nicht.

Irrtumswahrscheinlichkeit 50%

17) Limit of quantitation = LOQ

= Bestimmungsgrenze

Kleinste quantifizierbare Menge. Ist die Menge, die mit vorgegebener Richtigkeit und Präzision quantitativ erfasst werden kann.

Oft: dreifache Nachweisgrenze

18) Erfassungsgrenze

Mindestmenge, die mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann.

Geringere Irrtumswahrscheinlichkeit.

Oft: zweifache Nachweisgrenze

19) Ermittlung von LOD/LOQ

Abschätzung aus Signalthöhe

Nachweisgrenze: Signal/Rausch - Verhältnis 3:1

Bestimmungsgrenze: Signal/Rausch – Verhältnis 9:1

Blind- oder Leerwertmethode

20) Linearity

= Linearität

Fähigkeit einer Methode innerhalb eines Konzentrationsbereichs Ergebnisse zu liefern, die der Konzentration des Analyten direkt proportional sind.

Im Vorfeld ist eine Kalibrierung notwendig. (Abhängigkeit Signal/Konzentration)

21) Calibration

=Kalibrierung

Messprozess zur Feststellung und Dokumentation der Abweichung eines Messgeräts.

Kalibrierfunktion:

Mathematisches Modell, mit dem Zusammenhang zw. Messwert und Konzentration am besten zu beschreiben ist.

Fließschema zur Kalibrierung:

- Ermittlung der Signalwerte für den untersten und obersten Konzentrationsbereich (6 oder 10fach Messung)
 - Test auf Normalverteilung
 - Test auf Varianzhomogenität (Überprüfung ob die Standardabweichung aus 2 unterschiedlichen Messreihen vergleichbar sind)
- Herstellung von Kalibrierlösung, Messung und Erhalt des Signals
 - Ermittlung der Kenngrößen

22) Content uniformity

= Gleichförmigkeit

Der Konzentrationsbereich bei Gleichförmigkeit liegt zw 70-130 %

23) Range of concentrations

=Konzentrationsbereich

- Gehalt (content), Wirkstoff (active component) 80-120% (ist der Linearitätsbereich)
- Content uniformity = Gleichförmigkeit 70-130%
- Gehalt, Freisetzung (release) + 20% der Spezifikationsgrenze (deklarierte Dosis)
- Verunreinigungen (Impurities) . Von der Bestimmungsgrenze bis 120% der Spezifikation.

24) Correlation coefficient

= Korrelationskoeffizient (R oder R^2), Bestimmtheitsmaß

Braucht man für die rechnerische Überprüfung der Linearität.

Der Korrelationskoeffizient (oder – faktor) gibt an wie gut unsere Signale mit unserer Funktion übereinstimmen.

0,9999..... → je mehr 9er umso exakter

Wenn die Korrelation 1 ist, dann ist es exakt (kommt eher selten vor)

Lineare Korrelation : lineare Kalibrierfunktion

25) S/N : Signal/Noise

= Signal/Rausch

Das Signal/Rausch-Verhältnis sollte bei der Nachweisgrenze bei 3:1 liegen. Bei der Bestimmungsgrenze 9:1

26) Residual analysis:

= Residualanalyse

Residuen sind die vertikalen Abstände der Messwerte von Regressionsgeraden

27) Sensitivity

= Empfindlichkeit

Differenz in der Probenkonzentration, die der kleinsten detektierbaren Signaldifferenz entspricht. Steigung der Kalibriergeraden.