

**Planung von und Berichte über Studien
zur Verfahrensvalidierung
Ergänzung zum Eurachem-Leitfaden
Die Eignung von Analyseverfahren**

**Erste deutsche Ausgabe 2021
Übersetzung der englischen Originalausgabe
2019**



A focus for analytical chemistry in Europe

Planung von und Berichte über Studien zur Verfahrensvalidierung

Ergänzung zum Eurachem-Leitfaden Die Eignung von Analysenverfahren

Erste Ausgabe
2021

Würdigungen

Dieses Dokument wurde von Mitgliedern der Eurachem Working Group Method Validation erarbeitet. Die an dieser Ausgabe Mitwirkenden sind unten aufgeführt.

Die Erstellung dieser Ergänzung wurde teilweise vom britischen Ministerium für Wirtschaft, Energie und Industriestrategie (BEIS) finanziert.

Projektgruppe

Vicki Barwick (Editor)	LGC (UK)
Burçu Biniçi	UME (TR)
Helen Cantwell	The State Laboratory (IRL)
John Clancy	Henkel Ireland (IRL)
Pieter Dehouck	European Commission (EU)
Stephen L. R. Ellison	LGC (UK)
Elin Gjengedal	Norwegian University of Life Sciences (NO)
Emanuela Gregori	Istituto Superiore di Sanità (IT)
Nineta Hrastelj	Metrology Institute of the Republic of Slovenia (SI)
Anders Karlsson	RISE Research Institute of Sweden (SE)
Guy Lamon	SGS (BE)
Pedro P. Morillas Bravo	Canal de Isabel II (ES)
Ulf Örnemark	Emendo Dokumentgranskning (SE)
Marina Patriarca	Istituto Superiore di Sanità (IT)
Francisco Raposo	CSIC (ES)
Lorens P. Sibbesen	Labquality International (DK)
Perihan Yolci Ömeroglu	Bursa Uludag University (TR)

Zitierempfehlung

Diese Publikation sollte wie folgt zitiert werden*: "V. Barwick (ed.), Planning and Reporting Method Validation Studies – Supplement to Eurachem Guide on the Fitness for Purpose of Analytical Methods (2019). Available from www.eurachem.org."

* *Vorbehaltlich der Anforderungen von Zeitschriften*

Deutsche Übersetzung

Die Übersetzung ins Deutsche erfolgte durch Susanne Stobbe und Petra Keitzl, BAM, unter Mitwirkung von Dr. M. Koch, Universität Stuttgart, im Auftrag von EuroLab-D.

Planung von und Berichte über Studien zur
Verfahrensvalidierung

Deutsche Übersetzung 2021

der ersten englischen Ausgabe 2019

Copyright © 2019

Das Urheberrecht an diesem Dokument liegt bei den beitragenden
Autoren. Alle Anfragen bezüglich der Reproduktion in beliebigen
Medien, einschließlich der Übersetzung, sollten an das Eurachem-
Sekretariat gerichtet werden.

Inhalt

Vorwort	1
1 Abkürzungen und Symbole	2
2 Einleitung	2
3 Zu berücksichtigende Punkte bei der Planung einer Validierungsstudie	3
4 Hinweise zum Erstellen des Validierungsplans für jedes Leistungsmerkmal	5
5 Beispiel für ein Dokument zur Planung und Berichterstattung	6
Anhang 1: Checkliste für eine Studie zur Validierung	21
Anhang 2: Versuchsplan – Beispiel für ein geschachteltes experimentelles Design	24
Quellennachweis	26

Vorwort

*The Fitness for Purpose of Analytical Methods - A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*¹ (2. Ausgabe) wurde 2014 veröffentlicht. Seitdem hat die Arbeitsgruppe Methodvalidierung Bereiche identifiziert, in denen zusätzliche Leitlinien angebracht wären. Diese zusätzliche Anleitung wurde in Form von ergänzenden Unterlagen erstellt. Dieses ergänzende Dokument ist nicht für den isolierten Gebrauch bestimmt; es sollte in Verbindung mit dem Leitfaden verwendet werden.

¹ Die Eignung von Analyseverfahren. Ein Leitfaden für Laboratorien zur Verfahrensvalidierung und zu verwandten Themen

1 Abkürzungen und Symbole

Die folgenden Abkürzungen, Akronyme und Symbole kommen in dieser Ergänzung vor.

ANOVA	analysis of variance (<i>Varianzanalyse</i>)	k	coverage factor used to calculate expanded measurement uncertainty (<i>Erweiterungsfaktor zur Berechnung der erweiterten Messunsicherheit</i>)
(C)RM	(certified) reference material (<i>Zertifiziertes Referenzmaterial</i>)		
ILC	interlaboratory comparison (<i>Ringversuche</i>)	k_Q	multiplier used in calculating LOQ (<i>Multiplikator zur Berechnung der BG</i>)
IQC	internal quality control (<i>Interne Qualitätskontrolle</i>)		
LOD	limit of detection (<i>Nachweisgrenze – NWG</i>)	s'_0	standard deviation used for calculating an LOD or LOQ (<i>Standardabweichung zur Berechnung einer NWG oder BG</i>)
LOQ	limit of quantification (<i>Bestimmungsgrenze – BG</i>)	s_I	intermediate precision standard deviation (<i>Standardabweichung der Präzision unter Zwischenbedingungen</i>)
PT	proficiency testing (<i>Eignungsprüfung - EP</i>)		
%RSD	percent relative standard deviation (<i>% Relative Standardabweichung</i>)	s_r	repeatability standard deviation (<i>Wiederholstandardabweichung</i>)

2 Einleitung

Diese Ergänzung soll als Leitfaden für die Planung und Berichterstattung von Validierungsstudien dienen. Ziel ist es, einen klaren Plan für die gesamte Validierungsstudie zu erstellen, der Folgendes umfasst: die zu untersuchenden Leistungsmerkmale, den Zielwert für jedes Leistungsmerkmal, die zu analysierenden Materialien, die Anzahl der Wiederholungen und die Reihenfolge der Experimente, jegliche verwendete statistische Analyse und die Art und Weise, wie das Verfahren als geeignet beurteilt wird. Beachten Sie, dass das in dieser Ergänzung enthaltene Beispiel für ein Dokument zur Planung und Berichterstattung (siehe Abschnitt 5) nicht als einzig mögliche Vorlage betrachtet werden sollte. Ein Labor sollte seine eigene(n) Vorlage(n) unter Berücksichtigung spezifischer regulatorischer oder Akkreditierungsanforderungen erstellen.

Das Dokument zur Planung und Berichterstattung ist so aufgebaut, dass es nach Abschluss der experimentellen Arbeiten problemlos in einen Validierungsbericht umgewandelt werden kann.

Das Dokument enthält die folgenden Abschnitte:

- **Titelseite:** Enthält den Titel des Verfahrens und den Bezug sowie einen Überblick über den Verfahrensstatus und den Zweck der Studie.
- **Analytische Anforderung:** Bereitstellung von Informationen über den geforderten Geltungsbereich des Verfahrens und dessen Anwendung, den Zweck der Studie, die zu untersuchenden Leistungsmerkmale, die Leistungsanforderungen an das Verfahren, alle vorhandenen Leistungsdaten und die für die Studie verfügbaren Materialien.
- **Leistungsmerkmale:** Für jedes Leistungsmerkmal gibt es einen eigenen Abschnitt. Diese Abschnitte sollten die Einzelheiten der Validierungsstudie enthalten (die Leistungskriterien, die zu analysierenden Materialien, Anzahl und Reihenfolge der Messungen, wie die Daten und wie die Leistung bewertet werden).
- **Zusammenfassung:** Bereitstellung einer Zusammenfassung von Werten und/oder anderen Informationen, die für jedes Leistungsmerkmal erhalten wurden, und eine abschließende Aussage darüber, ob die Ziele der Studie erreicht wurden und ob das Verfahren für den Zweck geeignet ist.
- **Genehmigung:** Unterzeichnung des Validierungsplans und des Validierungsberichts.
- **Lerninhalte:** Hervorhebung aller wichtigen Informationen, die sich aus der Validierung ergeben haben, wie z.B. kritische Schritte im Verfahren oder Anforderungen an die zukünftige Qualitätskontrolle.

Das Dokument liefert eine Anleitung, wie die einzelnen Abschnitte des Validierungsplans ausgefüllt werden können. Es enthält auch Verweise auf die entsprechenden Abschnitte des Eurachem-Leitfadens: *Die Eignung von Analysenverfahren – Ein Leitfaden für Laboratorien zur Verfahrensvalidierung und zu verwandten Themen* als Orientierungshilfe für die Anzahl der erforderlichen Messungen und die Datenanalyse [1].

3 Zu berücksichtigende Punkte bei der Planung einer Validierungsstudie

Anhang 1 liefert eine Checkliste zur Unterstützung bei der Validierungsplanung.

3.1 Das zu validierende Verfahren

Vor Beginn einer Validierungsstudie sollte ein detaillierter schriftlicher Ablauf (z. B. eine Standardarbeitsanweisung) vorhanden sein, der das zu bewertende Verfahren beschreibt. Die formale Validierung sollte getrennt von allen Aktivitäten zur Verfahrensentwicklung betrachtet werden. Es ist die ‚Endfassung des Verfahrens, - nach Abschluss der Verfahrensentwicklung - die validiert wird.

3.2 Kritische Schritte in den Verfahrens- und Geräteanforderungen

Vor Beginn der Validierungsstudie sollte der Analytiker mit dem Verfahren vertraut sein und sich aller kritischen Schritte bewusst sein, die besondere Aufmerksamkeit erfordern. Etwaige spezifische Anforderungen an die Ausrüstung/Geräteausstattung sollten ebenfalls berücksichtigt werden.

3.3 Unterstützende Informationen

Möglicherweise liegen bereits Informationen vor, die bei der Planung der Validierungsstudie und/oder dem Nachweis der Eignung des Verfahrens helfen können. Dazu gehören Daten aus der Teilnahme an Ringversuchen (ILC), wie z. B. Eignungsprüfungs- (EP) Programme, Ergebnisse aus internen Qualitätskontrollen (IQC) sowie Ergebnisse aus früheren routinemäßigen Anwendungen ähnlicher Verfahren.

3.4 Umfang der Validierung

Eine der Hauptfragen, mit denen sich Laboratorien bei der Planung einer Validierung konfrontiert sehen, ist die Entscheidung, welche Leistungsmerkmale untersucht werden sollten und welcher Wiederholungsgrad erforderlich ist. Der Eurachem-Leitfaden [1] liefert Anleitung zu dieser Thematik.

3.5 Reihenfolge der Bewertung der Leistungsmerkmale

Bei sorgfältiger Planung ist es möglich, aus einem einzigen Versuchssatz Informationen über eine Reihe von Leistungsmerkmalen zu gewinnen (siehe z.B. den in Anlage 2 beschriebenen Versuchsplan). Es gibt jedoch einige Merkmale, die idealerweise bewertet werden sollten, bevor eine vollständige Studie zur Präzision oder zum Bias durchgeführt wird. Die Selektivität wird im Allgemeinen sehr früh im Validierungsprozess untersucht, da, ohne zu wissen, ob die Selektivität akzeptabel ist, andere Leistungsmerkmale von geringem Wert sein werden. In einigen Situationen kann es vorteilhaft sein, vor den vollständigen Studien zur Präzision und zum Bias eine Studie zur Robustheit durchzuführen, da diese Informationen über die kritischen Schritte im Messprozess liefert, die kontrolliert werden müssen. Die regulatorischen Anforderungen in einigen Bereichen (z. B. Referenz 2) sehen jedoch vor, dass in der Endphase der Validierung eine Studie zur Robustheit durchgeführt werden sollte.

3.6 Zu analysierende Materialien

Anleitung zu Materialarten (z.B. Referenzmaterialien (RM), Prüfproben), die analysiert werden können, finden Sie in den Abschnitten zu den einzelnen Leistungsmerkmalen. Bei der Planung der Studie sollte der Anwendungsbereich des Verfahrens berücksichtigt werden. Ziel ist es, dass die Validierung ein repräsentatives Spektrum von Probenarten in Bezug auf Matrix und Analytgehalt abdeckt. Dies kann die Analyse einer Reihe verschiedener Materialien erfordern, einschließlich zertifizierter Referenzmaterialien (ZRM), aufgestockter Proben und Prüfproben. Um sicherzustellen, dass genügend Material vorhanden ist, ist es auch wichtig festzustellen, wie viel von jedem Material während der Validierung benötigt wird.

3.7 Experimentelles Design

Die Auswahl eines geeigneten experimentellen Designs ist ein wichtiger Bestandteil der Validierungsplanung. Mit einer geeigneten Planung ist es möglich, die Menge der aus einem bestimmten Experiment gewonnenen Informationen zu maximieren. So kann es beispielsweise möglich sein, Informationen über mehr als ein Leistungsmerkmal zu gewinnen. Es gibt eine Reihe von experimentellen Designs, die in einer Validierungsstudie verwendet werden können. Dazu gehören:

- Einfache Wiederholung: Dabei werden mehrere Messungen an einem einzelnen Material durchgeführt. Dies ist nützlich für die Schätzung der Präzision (insbesondere der Wiederholpräzision). Steht ein Referenzwert zur Verfügung (z.B., wenn es sich bei dem zu analysierenden Material um ein ZRM handelt), können die Ergebnisse aus einer einfachen Studie zur Wiederholung auch zur Bewertung des Bias herangezogen werden.
- Lineare Kalibrierung: Dieser Designtyp wird häufig für die Kalibrierung von Geräten und Studien zur Linearität und zum Arbeitsbereich verwendet. Dieser Designtyp beinhaltet Beobachtungen auf mehreren Niveaus (meist unterschiedliche Analytkonzentrationen).
- Geschachteltes Design (auch bekannt als hierarchisches Design): Dies ist ein experimentelles Design, bei dem jedes Niveau eines bestimmten Faktors nur in einem einzigen Niveau eines anderen beliebigen Faktors erscheint. So werden beispielsweise in einer Studie zur Wiederholpräzision und Präzision unter Zwischenbedingungen Wiederholmessungen, die in kurzer Zeit durchgeführt werden, innerhalb von Tagen oder analytischen Läufen "geschachtelt". Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für ein geschachteltes Modell mit einem einzigen Faktor.

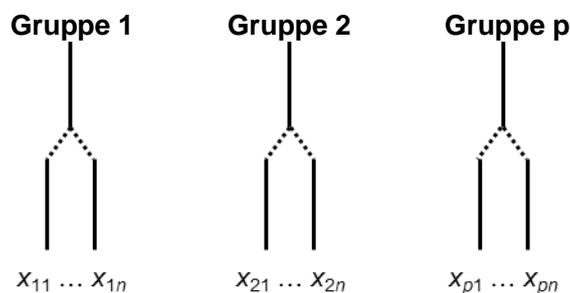


Abbildung 1: Beispiel eines 'geschachtelten Designs' für ein Experiment, bei welchem verschiedene Präzisionsmaße bewertet werden können, wenn die Gruppen verschiedene Analysenläufe repräsentieren (idealerweise an verschiedenen Tagen durchgeführt).

Diese Art von Design wird in Anlage 2 diskutiert. Die Ergebnisse dieser Art von Experiment können mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse (ANOVA) analysiert werden, wie in Anhang C des Eurachem-Leitfadens zur Verfahrensvalidierung beschrieben [1].

- Teilfaktorielles Design (en. fractional factorial design): Dies ist ein faktorielles Design*, bei dem einige sorgfältig ausgewählte Kombinationen von Niveaus entfernt wurden. Dies reduziert die Gesamtzahl der in einer Studie erforderlichen Messungen und liefert gleichzeitig nützliche Informationen. Ein teilfaktorielles Modell, das häufig in der Verfahrensvalidierung verwendet wird, ist ein einfaches Sieben-Faktor-Design, bekannt als Plackett-Burman-Design [3]. (*Faktorielle Designs ermöglichen die Untersuchung mehrerer Parameter auf zwei oder mehr Ebenen. Ein vollfaktorielles Design ist ein Design, in dem alle Kombinationen von Ebenen untersucht werden.)

4 Hinweise zum Erstellen des Validierungsplans für jedes Leistungsmerkmal

Im Beispieldokument zur Planung und Berichterstattung (Abschnitt 5) hat jedes Leistungsmerkmal einen eigenen Abschnitt, in dem Informationen zu den Leistungskriterien, geplanten Experimenten und der Datenanalyse dokumentiert werden sollen. Nach Abschluss der Studie können die gleichen Abschnitte verwendet werden, um die Daten zusammenzufassen und die Ergebnisse der Validierung aufzuzeichnen. Die folgenden Anmerkungen geben einen Überblick über die Informationen, die in jedem Abschnitt enthalten sein müssen.

4.1 Leistungskriterien

Angabe der Kriterien, nach denen das Leistungsmerkmal bewertet wird (z.B. Zielwerte für Präzision, Bias oder Nachweisgrenze (NWG)).

4.2 Experimente

Erläuterung der Experimente, die zur Bewertung der Leistungsmerkmale durchgeführt werden. Einbeziehung von Informationen über:

- die zu analysierenden Materialien – z.B. (Z)RM, Prüfproben, Kalibriernormale
- das experimentelle Design, einschließlich:
 - der Anzahl der Wiederholmessungen, die an jedem Material durchgeführt werden
 - der Messbedingungen und der Reihenfolge der Analyse (z.B. wenn die Messungen an verschiedenen Tagen und/oder von verschiedenen Analytikern und/oder mit verschiedenen Messgeräten durchgeführt werden sollen).

4.3 Datenauswertung

Erläuterung, wie die Daten ausgewertet werden. Einbeziehung von Informationen über:

- etwaige statistische Parameter, die aus den Daten zu berechnen sind (z.B. Mittelwert, Standardabweichung)
- wie aus den Daten Werte für Leistungsmerkmale zu berechnen sind
- alle statistischen Tests, die verwendet werden sollen
- wie die "Eignung" des Leistungsmerkmals bewertet wird.

4.4 Hinweise

- Alle anderen Informationen einbeziehen, die für die Bewertung des Leistungsmerkmals relevant sind.
- Informationen einbeziehen über eventuell vorhandene historische Leistungsdaten.

4.5 Schlussfolgerungen

- Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals sollte dieser Abschnitt eine Erklärung darüber enthalten, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

5 Beispiel für ein Dokument zur Planung und Berichterstattung

Bezeichnung des Verfahrens

**Die Bestimmung von A {Analyt oder Messgröße} in Anwesenheit von B
{Störsubstanz} in C {Probenart/Matrix} unter Verwendung von D {Prinzip}**

Angabe der Referenznummer des Verfahrens, falls zutreffend.

A: Welche Messgröße wird gemessen?

B: Gibt es bekannte Störsubstanzen, die durch das Verfahren kompensiert werden können?

C: Welche Probenarten/Matrices werden mit dem Verfahren analysiert?

D: Welche Messtechnik/welches Messgerät wird verwendet?

Verfahrensstatus

Ist das Verfahren, z.B. ein veröffentlichtes Standardverfahren (unmodifiziert), basierend auf einem veröffentlichten Standardverfahren (mit Modifikation), ein selbst entwickeltes Verfahren?

Zweck der Studie

Umreißen Sie den Zweck der Studie, z.B. ein neues internes Verfahren zu validieren, die Leistung eines veröffentlichten Standardverfahrens zu verifizieren, die Erweiterung des Anwendungsbereichs des Verfahrens zu validieren.

Analytische Anforderungen	
Analyt	Spezifizierung des/der Analyt(en) (z.B. Kupfer, Kreatinin, sechswertiges Chrom).
Messgröße	<p>Angabe der Messgröße (die zu messende Größe). Ist z.B. die ‚Gesamt‘konzentration des/der vorhandenen Analyten von Interesse, die ‚extrahierte Menge‘ unter bestimmten Bedingungen oder das Ergebnis aus einem bestimmten (Standard-)Messverfahren?</p> <p>Angabe der Einheiten, in denen die Messergebnisse berichtet werden sollen.</p> <p>Angabe des geforderten Bereichs (z.B. Konzentrationsbereich in den Proben).</p>
Matrix and Form	Angabe der Matrix/Matrices der Proben und deren physikalischer Form.
Zweck der Messung	Spezifizierung, warum die Messungen gefordert werden (z.B. um die Einhaltung einer bestimmten Vorschrift oder einer Herstellervorschrift zu überprüfen).
Zweck der Studie	<p>Angabe des Zwecks der Studie, z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Validierung eines selbst entwickelten Verfahrens • Verifizierung der Implementierung eines veröffentlichten Verfahrens, für welches Daten über Leistungsmerkmale verfügbar sind • Validierung der Änderung des Anwendungsbereichs eines Verfahrens • Erneute Validierung nach Änderung der Verfahrensparameter • Erneute Validierung nach Nutzungspause.
Leistungsmerkmale	<p>Auflisten der Leistungsmerkmale (z.B. Selektivität, NWG, BG, Präzision, etc.), die während der Studie bewertet werden sollen.</p> <p>Begründung jeglicher Unterlassungen (z.B. Robustheit nicht relevant, da ein veröffentlichtes Standardverfahren verwendet wird).</p>
Leistungsanforderungen	<p>Was muss das Verfahren leisten, um geeignete Ergebnisse zu liefern?</p> <p>Zusammenfassung der Leistungszielwerte für die Leistungsmerkmale, die während der Studie bewertet werden sollen.</p> <p>Angabe der Leistungsanforderungen und Begründung für deren Festlegung.</p> <p>Leistungszielwerte können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Normen/Richtlinien definiert sein • in einem veröffentlichten Standardverfahren angegeben sein (kann die angegebene Leistung erreicht werden?) • sich auf eine Produktspezifikation in der Fertigungsqualitätskontrolle beziehen • auf der Leistung ähnlicher Verfahren beruhen, von denen bekannt ist, dass sie für den Zweck geeignet sind • als aktueller Stand der Technik definiert sein (wozu ist das Verfahren fähig?)

Sonstige Überlegungen	Stehen historische Daten zur Verfahrensleistung zur Verfügung? Sind Probenahme und Probenteilung notwendig (und werden diese im Laboratorium durchgeführt)? Gibt es irgendwelche Einschränkungen bezüglich Probengröße oder Verfügbarkeit? Liegt der Analyt in den Proben fein verteilt oder lokalisiert vor? Sind Störsubstanzen bekannt? Aufführen aller ZRM, die im Handel erhältlich sind, mit einer Matrix und Eigenschaftswerten, die den Prüfproben ähnlich sind. Identifizieren aller anderen (Z)RM, die während der Validierungsstudie verwendet werden könnten (z.B. Reinstoff-Referenzmaterialien, die zur Herstellung von aufgestockten Proben verwendet werden).
	Weitere Informationen zur Festlegung der analytischen Anforderung finden Sie in Abschnitt 5.6 des Eurachem-Leitfadens [1].

Leistungsmerkmal	Selektivität
Beschreibung	Fähigkeit eines Verfahrens, nur auf den/die Zielanalyt(en) zu reagieren, in Gegenwart anderer Komponenten, deren Vorhandensein in den Proben erwartet wird.
Leistungskriterien	Nachweis, dass andere Komponenten, die wahrscheinlich in den Prüfproben vorhanden sind, die Messergebnisse nicht beeinflussen.
Experimente	<ul style="list-style-type: none"> • Analysieren der Reagenzien-Blindproben und Leerproben (d.h. Proben, die Matrixkomponenten enthalten, aber nichts von dem gewünschten Analyten) [4]. • Analysieren der Prüfproben und RM dem zu validierenden und mit anderen unabhängigen (Bestätigungs-) Verfahren. • Hinzufügen einer bekannten Menge möglicher/vermuteter Störsubstanzen (in Mengen, die voraussichtlich in den Prüfproben zu finden sind) zu repräsentativen Prüfproben. <ul style="list-style-type: none"> ○ Anwenden des Verfahrens auf Prüfproben mit und ohne die Störsubstanz. • Bei vielen mögliche Störungen eine Robustheitsstudie erwägen, um die Auswirkungen einer Reihe von Störsubstanzen zu untersuchen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleichen der Ergebnisse von Prüfproben mit und ohne vorhandene Störsubstanzen, um festzustellen, ob ein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse vorliegt.
Auswertung der Daten	Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]: Abschnitt 6.1 und Kurzanleitung 1 – Selektivität. Abschnitt 6.8 und Kurzanleitung 8 – Robustheit.
Anmerkungen	
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsmerkmal	Nachweisgrenze (NWG)²
Beschreibung	Niedrigste Konzentration des Analyten, die mit dem Verfahren mit einem vorgegebenen Vertrauensniveau nachgewiesen werden kann.
Leistungskriterien	<p>Angabe der erforderlichen NWG (diese wird im Allgemeinen in den gleichen Einheiten wie die Messergebnisse ausgedrückt).</p> <p>Wird erwartet, dass die Konzentration des Analyten in den Prüfproben deutlich über der NWG liegt, so ist, um dies nachzuweisen, ein Hinweiswert erforderlich.</p>
Experimente	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Wiederholmessungen an einem geeigneten Material (Ziel ist es, eine Schätzung der Präzision nahe Null zu erhalten): <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn Blindproben ein Signal ergeben, Analyse einer Leerprobe (eine Probe, die Matrixkomponenten enthält, aber nichts von dem gewünschten Analyten). ○ Wenn keine Leerprobe zur Verfügung steht oder die Messungen der Standardabweichung bei den Leerproben Null ist, Analyse einer Prüfprobe mit einer niedrigen Konzentration oder einer niedrigen Aufstockung der Konzentration. • In beiden Fällen ist der gesamte Messvorgang einschließlich der Probenvorbereitung zu wiederholen. Typischerweise werden die Messungen unter Wiederholbedingungen durchgeführt. <p>Siehe Abschnitt 6.2 (Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze) und Kurzanleitung 2 (Nachweisgrenze) des Eurachem-Leitfadens [1] als Orientierungshilfe für die Anzahl der Wiederholungen.</p>
Auswertung der Daten	<p>Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]:</p> <p>Abschnitt 6.2, Kurzanleitung 2 und Anhang B.</p>
Anmerkungen	<p>Um die Leistungsfähigkeit des Gerätes zu ermitteln, kann es auch notwendig sein, die NWG des Gerätes vor der gesamten Studie zur NWG zu bestimmen. In diesem Fall wird eine vorbereitete Probe analysiert (d.h. es wird nur der letzte Schritt bei der Messung wiederholt, nicht die Probenvorbereitung).</p> <p>Bei Verfahren mit einem Anwendungsbereich, der sehr unterschiedliche Matrices abdeckt, kann es notwendig sein, die Standardabweichung zu ermitteln und die NWG für jede Matrix separat zu berechnen.</p> <p>Wenn die NWG ein kritisches Leistungsmerkmal ist, wird empfohlen, dass die während der Validierungsstudie erhaltene Schätzung während der routinemäßigen Anwendung des Verfahrens bestätigt wird.</p>
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

² Anmerkung d. Übers.: Die deutsche Norm DIN 32645 definiert dies als Erfassungsgrenze

Leistungsmerkmal	Bestimmungsgrenze (BG)
Beschreibung	Niedrigste Konzentration des Analyten, die mit akzeptabler Leistungsfähigkeit des Verfahrens (z.B. akzeptable Messunsicherheit) quantifiziert werden kann.
Leistungskriterien	Typischerweise das untere Ende des Arbeitsbereichs. Nachweis, dass die BG mit dem in der analytischen Anforderung angegebenen Arbeitsbereich kompatibel ist.
Experimente	Normalerweise basieren Berechnungen zur BG auf der Schätzung der Standardabweichung aus der Studie zur NWG.
Auswertung der Daten	Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]: Abschnitt 6.2 (Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze) und Kurzanleitung 3 (Bestimmungsgrenze)
Anmerkungen	Wenn die BG ein kritisches Leistungsmerkmal ist, sollte bestätigt werden, dass jede durch Berechnung erhaltene Schätzung (z. B. mit $BG = k_Q \times s'_0$ wie im Eurachem-Leitfaden beschrieben) erreichbar ist. Dies kann durch das Analysieren einer Probe in der Studie zur Präzision mit einer Konzentration nahe der berechneten BG erfolgen.
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsmerkmal	Arbeitsbereich
Beschreibung	Das Intervall, über das das Verfahren Ergebnisse mit einer akzeptablen Unsicherheit liefert.

Leistungskriterien	<p>Der Arbeitsbereich des Verfahrens sollte im Anwendungsbereich des Verfahrens angegeben werden.</p> <p><u>Arbeitsbereich des Gerätes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung, dass das vorgeschlagene Kalibriermodell (z.B. lineare Anpassung) geeignet ist. • Nachweis, dass der Arbeitsbereich des Gerätes mit den analytischen Anforderungen (d.h. dem Bereich der in den Prüfproben erwarteten Analytkonzentrationen) kompatibel ist. <p><u>Arbeitsbereich des Verfahrens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis, dass das Verfahren über das im Anwendungsbereich des Verfahrens angegebene Intervall eingesetzt werden kann. • Bestätigung, dass das im Verfahren angegebene vorgeschlagene Kalibrierverfahren des Gerätes angemessen ist.
Experimente	<p><u>Arbeitsbereich des Geräts</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbereitung einer Blindprobe sowie einer Reihe von Standards mit gleichmäßig über den erforderlichen Arbeitsbereich verteilten Konzentrationen (nach Möglichkeit die Standards unabhängig voneinander vorbereiten). • Nach Möglichkeit Durchführung von zumindest Doppelmessungen an jedem Standard (dies ermöglicht eine erste Beurteilung der Wiederholpräzision). • Die Reihenfolge der Analyse der Standards sollte nach Möglichkeit zufällig sein. <p><u>Arbeitsbereich des Verfahrens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalibrierung des Gerätes gemäß dem vorgeschlagenen Kalibrierverfahren. • Analysieren einer Leerprobe plus mehrerer Referenzmaterialien oder aufgestocker Proben mit gleichmäßig über den interessierenden Bereich verteilten Konzentrationen. • Die Proben können unterschiedliche Matrices aufweisen (z.B., wenn es bestimmte Probenarten gibt, die immer eine niedrige Konzentration des Analyten aufweisen und andere, die immer hoch sind). • Nach Möglichkeit Durchführung von zumindest Doppelmessungen an jeder Probe. • Die Reihenfolge der Analyse der Standards sollte nach Möglichkeit zufällig sein. <p>Siehe Abschnitt 6.3 (Arbeitsbereich) und Kurzanleitung 5 (Arbeitsbereich und linearer Bereich) des Eurachem-Leitfadens [1] für Hinweise zur Anzahl der Standards und zum Grad der Wiederholung.</p>

Auswertung der Daten	Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]: Abschnitt 6.3 (Arbeitsbereich) und Kurzanleitung 5 (Arbeitsbereich und linearer Bereich).
Anmerkungen	Für die Beurteilung des Arbeitsbereichs des Gerätes sind Standards akzeptabel, die in einem Lösungsmittel (anstatt der Probenmatrix) hergestellt werden. Wenn Daten aus Studien zum Bias und zur Präzision, die den interessierenden Bereich abdecken, verfügbar sind, ist eine separate Studie zum Arbeitsbereich des Verfahrens möglicherweise nicht erforderlich. Experimente zur Beurteilung des Arbeitsbereichs des Gerätes liefern auch Informationen über die analytische Empfindlichkeit (Steigung der Kalibrierkurve).
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsmerkmal	Bias
Beschreibung	Differenz zwischen dem Mittelwert der Messergebnisse und einem Referenzwert
Leistungskriterien	Angabe des akzeptablen Bias, spezifiziert als Bias (oder als relativer Bias) oder als Wiederfindung
Experimente	<p>Die Auswertung des Bias erfordert den Vergleich der Messergebnisse mit einem Referenzwert. Es gibt drei Hauptansätze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse von zertifizierten Referenzmaterialien • Analyse von aufgestockten Proben <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse der nicht aufgestockten Matrix, um zu bestätigen, dass sie eine Blindmatrix ist oder um die Grundkonzentration zu bestimmen • Vergleich mit alternativen Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ○ Messen des RM oder der Prüfprobe unter Verwendung des zu validierenden Verfahrens und eines alternativen Verfahrens. <p>Um den Anwendungsbereich des Verfahrens repräsentativ abdecken zu können, muss möglicherweise mehr als ein Material analysiert werden.</p> <p>Einfache Wiederholungsstudien und geschachtelte Designs werden häufig bei der Bewertung des Bias verwendet.</p> <p>Siehe Abschnitt 6.5 und Kurzanleitung 6 (Richtigkeit) des Eurachem-Leitfadens [1] für Hinweise zur Anzahl von Wiederholungen.</p>
Auswertung der Daten	<p>Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]:</p> <p>Abschnitt 6.5 und Kurzanleitung 6</p>
Anmerkungen	<p>Im Allgemeinen ist die Analyse eines ZRM der bevorzugte Ansatz, wenn ein geeignetes Material zur Verfügung steht.</p> <p>Der Vergleich der Ergebnisse gegenüber einem Alternativverfahren liefert ein Maß für den Bias gegenüber diesem Verfahren. Das Alternativverfahren kann ein Referenzverfahren sein oder, falls ein Verfahren durch ein anderes ersetzt werden soll und ein Bedarf besteht, gleichwertige Leistungsfähigkeit nachzuweisen, ein Verfahren, das derzeit im Labor zum Einsatz kommt. Das Alternativverfahren kann selbst einen Bias haben; in diesem Fall liefert das Experiment kein absolutes Maß für die Richtigkeit.</p> <p>In Fällen, in denen die Messgröße durch das Verfahren definiert ist (d.h. es wird ein empirisches Verfahren validiert), ist ein Vergleich mit einem Referenzverfahren nicht möglich.</p>
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsmerkmal	Präzision: Wiederholpräzision
Beschreibung	<p>Präzision: Ausmaß der Übereinstimmung zwischen unabhängigen Messergebnissen, die unter festgelegten Bedingungen erzielt wurden.</p> <p>Wiederholpräzision: Maß für die Variabilität der Ergebnisse bei der Durchführung von Messungen in einem einzigen Labor durch einen einzelnen Analytiker mit derselben Ausrüstung über einen kurzen Zeitraum (Präzision ‘innerhalb eines Analysenlaufs’).</p>
Leistungskriterien	Angabe der Ziel-Wiederholpräzision (ausgedrückt als Standardabweichung s_r oder relative Standardabweichung %RSD _r).
Experimente	<p>Die folgenden Materialien sind für Studien zur Präzision geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überschüssige Prüfproben • Aufgestockte Proben • RM <p>Um den Anwendungsbereich des Verfahrens repräsentativ abdecken zu können, muss möglicherweise mehr als ein Material analysiert werden.</p> <p>Bei der Bewertung der Präzision ist kein Referenzwert erforderlich. Studien zur Präzision können sich daher auf die Analyse überschüssiger Prüfproben stützen. Beachten Sie, dass bei der Verwendung von RM zur Schätzung der Präzision die für Prüfproben erreichte Präzision unterschätzt werden kann. Denn RM sind in der Regel viel homogener als Prüfmaterialien im Routinebetrieb. Werden jedoch in einer Studie zur Präzision RM oder aufgestockte Proben verwendet, ist es auch möglich, den Bias zu bewerten.</p> <p>Einfache Wiederholstudien und geschachtelte Designs werden häufig bei der Beurteilung der Präzision verwendet. Eine einfache Wiederholstudie unter Wiederholbedingungen liefert eine Schätzung der Wiederholpräzision für das untersuchte Material. Ein geschachteltes Design ermöglicht auch die Bewertung der Präzision unter Zwischenbedingungen (siehe Abschnitt Präzision unter Zwischenbedingungen).</p> <p>Für Hinweise zur Anzahl der Wiederholungen siehe Abschnitt 6.6 (Präzision) und Kurzanleitung 7 (Wiederholpräzision, Vergleichpräzision unter Zwischenbedingungen und erweiterte Vergleichpräzision) des Eurachem-Leitfadens [1].</p> <p>Siehe auch Anhang 2 in diesem Dokument.</p>
Auswertung der Daten	<p>Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]:</p> <p>Abschnitt 6.6 (Präzision), Kurzanleitung 7 (Wiederholpräzision, Präzision unter Zwischenbedingungen und erweiterte Vergleichpräzision) und Anhang C (Varianzanalyse (ANOVA)).</p>
Anmerkungen	Liegen keine Vorinformationen über die Präzision des Verfahrens vor, ist es ratsam, eine begrenzte Studie zur Wiederholpräzision (einfache Wiederholung) durchzuführen, bevor eine vollständige Studie zur Wiederholpräzision/Präzision unter Zwischenbedingungen durchgeführt wird.
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsmerkmal	Präzision: Präzision unter Zwischenbedingungen
Beschreibung	<p>Präzision: Ausmaß der Übereinstimmung zwischen unabhängigen Messergebnissen, die unter festgelegten Bedingungen erzielt wurden.</p> <p>Präzision unter Zwischenbedingungen: Maß für die Variabilität bei den Ergebnissen, wenn Messungen in einem einzelnen Labor durchgeführt werden, jedoch unter Bedingungen, die stärker variieren als Wiederholbedingungen (Messungen an verschiedenen Tagen und z.B. von verschiedenen Analytikern und/oder mit unterschiedlichen Messgeräten).</p>
Leistungskriterien	Angabe der Ziel-Präzision unter Zwischenbedingungen (ausgedrückt als Standardabweichung s_1 oder als relative Standardabweichung %RSD ₁).
Experimente	<p>Ermittlung geeigneter Materialien – überschüssige Prüfproben, aufgestockte Proben, RM, – die den Anwendungsbereich des Verfahrens (Analytgehalt und Probenmatrix) abdecken.</p> <p>Eine effiziente Herangehensweise, um die Präzision unter Zwischenbedingungen zu schätzen, ist die Verwendung eines geschachtelten Designs. Daten aus einer solchen Studie liefern die Informationen, die zur Bewertung sowohl der Wiederholpräzision als auch der Präzision unter Zwischenbedingungen unter Verwendung der einfachen ANOVA erforderlich sind.</p> <p><u>Geschachteltes Design</u></p> <p>Für jedes Material:</p> <ul style="list-style-type: none"> • An verschiedenen Tagen wiederholte Analysenläufe (durchgeführt unter Wiederholbedingungen). • Nach Möglichkeit Durchführung der Analysenläufe durch verschiedene Analytiker und mit unterschiedlicher Ausrüstung. • Erforderlich sind mindestens zwei Wiederholungen pro Material und Lauf. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anzahl der Wiederholungen innerhalb jeden Laufs muss erhöht werden, wenn die Anzahl der Analysenläufe verringert wird (um ausreichend Daten für die Schätzung der Wiederholpräzision zu erhalten). Umgekehrt sind zwei Wiederholungen akzeptabel, wenn die Anzahl der Analysenläufe erhöht wird. • Berücksichtigung der Herstellung frischer Reagenzien/Kalibrierstandards usw. zwischen den Analysenläufen. • Die Reihenfolge der Analyse der verschiedenen Materialien innerhalb eines Laufs sollte nach Möglichkeit zufällig sein <p>Für Hinweise zur Anzahl der Wiederholungen siehe Abschnitt 6.6 (Präzision) und Kurzanleitung 7 (Wiederholpräzision, Präzision unter Zwischenbedingungen und erweiterte Vergleichpräzision) des Eurachem-Leitfadens [1].</p> <p>Siehe auch Anhang 2 in diesem Dokument.</p>
Auswertung der Daten	<p>Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]:</p> <p>Abschnitt 6.6 (Präzision), Kurzanleitung 7 (Wiederholpräzision, Präzision unter Zwischenbedingungen und erweiterte Vergleichpräzision) und Anhang C (Varianzanalyse (ANOVA)).</p>

Anmerkungen	<p>Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten, ein geschichtetes Design zu planen (Anzahl der „Gruppen“ von Daten und Anzahl der Wiederholungen pro Gruppe). Ziel ist es, über ausreichende viele Daten (Freiheitsgrade) für eine angemessene Schätzung der Variation innerhalb und zwischen den Gruppen zu verfügen. Beispielsweise ergeben 6 Gruppen mit 3 Wiederholungen pro Gruppe 5 Freiheitsgrade für die gruppenübergreifende Varianzschätzung und 12 Freiheitsgrade unter gruppeninternen Bedingungen. Allerdings ergeben 11 Gruppen mit 2 Wiederholungen pro Gruppe 10 Freiheitsgrade für die Varianzschätzung zwischen den Gruppen und 11 Freiheitsgrade unter gruppeninternen Bedingungen.</p> <p>Sind in die Studie verschiedene Laboratorien einbezogen, so wird die erhaltene Schätzung der Präzision eher die erweiterte Vergleichpräzision als die Präzision unter Zwischenbedingungen darstellen.</p>
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsmerkmal	Robustheit
Beschreibung	Maß für die Fähigkeit eines Verfahrens, von Veränderungen der Verfahrensparameter unberührt zu bleiben.
Leistungskriterien	<p>Ermitteln der experimentellen Parameter, die sich während der Anwendung des Verfahrens verändern können und die einen Einfluss auf die Messergebnisse haben könnten. Nachfolgend sind einige typische Parameter aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masse der Probe • Zeit • Temperatur • pH-Wert • Konzentration/Volumen der Reagenzien. <p>Bestimmen, ob vordefinierte Abweichungen dieser Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse haben.</p>
Experimente	<p>Um die Wirkung einer Reihe von Parametern gleichzeitig zu überprüfen, bieten experimentelle Design-Techniken eine effiziente Lösung.</p> <p>So ermöglicht beispielsweise ein Plackett-Burman-Design (eine Art teilfaktorielles Modell) die Untersuchung von sieben Parametern in acht Experimenten.</p> <p>Siehe Abschnitt 6.8 und Kurzanleitung 8 des Eurachem-Leitfadens [1] für Hinweise zur Planung von Studien zur Robustheit.</p>
Auswertung der Daten	<p>Weitere Informationen finden Sie in den folgenden Abschnitten des Eurachem-Leitfadens [1]:</p> <p>Abschnitt 6.8 und Kurzanleitung 8</p>
Anmerkungen	<p>Eine Studie zur Robustheit ist in der Regel für (veröffentlichte) Standardverfahren oder etablierte Verfahren nicht erforderlich.</p> <p>Eine Studie zur Robustheit erfordert kein ZRM (obwohl eines verwendet werden kann, wenn vorhanden). Da die Studie zur Robustheit bei Veränderung der Verfahrensparameter Veränderungen in den Ergebnissen bewertet, muss die genaue Konzentration des Analyten in der verwendeten Probe nicht bekannt sein. Eine Studie zur Robustheit kann daher unter Verwendung von Prüfproben durchgeführt werden.</p>
Schlussfolgerungen	Nach Abschluss der Bewertung des Leistungsmerkmals Angabe, ob die Leistungskriterien erfüllt sind.

Leistungsparameter	Messunsicherheit *
Beschreibung	Parameter, der einem Messergebnis beigeordnet ist, das den Wertebereich ausdrückt, der der gemessenen Größe vernünftigerweise zugeschrieben werden kann.

Hauptquellen der Unsicherheit	Informationsquellen
<p>Erstellen einer Liste der wichtigsten Quellen für die Unsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingangsgrößen, die in der Gleichung zur Berechnung des Messergebnisses erscheinen • Weitere Schritte im Messverfahren (z.B. Probenentnahme und Clean-up) • Umgebungsbedingungen • Geräteparameter. 	<p>Verwenden von Daten aus der Studie zur Validierung und/oder der internen Qualitätskontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung der Präzision unter Zwischenbedingungen • Schätzung des Bias und seiner Unsicherheit • Für Unsicherheitsquellen, die nicht ausreichend durch Präzisions-/Biasdaten abgedeckt sind, sollten zusätzliche Informationen eingeholt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herstellerinformationen ○ Veröffentlichte Daten ○ Zusätzliche Experimente.
<p>Angabe der Unsicherheitsschätzungen als Standardabweichungen (oder relative Standardabweichungen).</p> <p>Erhalten einer kombinierten Standardunsicherheit unter Verwendung der Regel "Quadratwurzel der Summe der Quadrate".</p> <p>Die erweiterte Unsicherheit berichten - Multiplikation der kombinierten Standardunsicherheit mit dem Erweiterungsfaktor k.</p> <p>Typischerweise $k = 2$ für eine erweiterte Unsicherheit bei einem Vertrauensniveau von ca. 95 %.</p>	

Anmerkungen	<p>Die Messunsicherheit wird in Abschnitt 6.7 des Eurachem-Leitfadens [1] behandelt.</p> <p>Ausführliche Informationen zur Schätzung der Unsicherheit finden Sie im Eurachem/Citac-Leitfaden ‘<i>Quantifying uncertainty in analytical measurement</i>’ [5].</p> <p>* Streng genommen ist die Messunsicherheit kein Leistungsmerkmal eines bestimmten Messverfahrens, sondern eine Eigenschaft der mit diesem Messverfahren erzielten Ergebnisse.</p>
Schlussfolgerungen	<p>Beifügen einer Aussage darüber, ob die Messunsicherheit für den Zweck ausreichend ist. Leitlinien zur Festlegung einer Zielmessunsicherheit sind im Eurachem/Citac-Leitfaden ‘<i>Setting and using target uncertainty in chemical measurement</i>’ [6] verfügbar.</p>

Zusammenfassung

Leistungsmerkmale	Beifügen einer Zusammenfassung der für jedes Leistungsmerkmal erhaltenen Werte/Erkenntnisse und einer Aussage darüber, ob die Leistungskriterien erreicht wurden.
Anmerkungen	Beifügen zusätzlicher Kommentare zur Validierung in ihrer Gesamtheit.
Schlussfolgerung	Beifügen einer abschließenden Erklärung darüber, ob die Ziele der Studie erreicht wurden und ob das Verfahren als geeignet erachtet wird.

Genehmigung

Endgültige Freigabe	<p>Der Validierungsplan sollte vor Beginn der experimentellen Arbeiten genehmigt werden.</p> <p>Der letzte Schritt nach Abschluss der Studie ist, dass die Validierung "freigegeben" und das Verfahren als geeignet anerkannt wird.</p>
----------------------------	---

Lerninhalte aus der Validierung

	<p>Es ist auch hilfreich, die während der Validierung identifizierten spezifischen Lerninhalte zu dokumentieren. Dazu können gehören:</p> <ul style="list-style-type: none">• Informationen zu kritischen Schritten im Verfahren• Anforderungen an die Qualitätskontrolle, wenn das Verfahren im Routineeinsatz ist.
--	---

Anhang 1: Checkliste für eine Studie zur Validierung

Die Verfahrensvalidierung sollte immer eine geplante Aktivität sein. Diese Ergänzung und der zugehörige Eurachem-Leitfaden [1] geben Anleitung zur Planung und Durchführung von Studien zur Validierung, wobei der Schwerpunkt auf der Auswahl geeigneter Materialien und geeigneter experimenteller Designs liegt. Zusätzlich zu diesen Überlegungen sollte der Planungsprozess auch eine sorgfältige Bewertung des Status des Labors im Hinblick auf seine Bereitschaft zur Durchführung der Studie beinhalten. Dazu gehört auch die Bewertung der Verfügbarkeit von Personal mit angemessenem Wissen und Erfahrung, die Sicherstellung des Zugangs zu geeigneter Ausrüstung und das Verständnis der Komplexität der zu erfüllenden Aufgabe. Die Laboratorien müssen die Verantwortung für ihre eigenen Studien zur Validierung übernehmen und Protokolle entwickeln, die den Anforderungen einer bestimmten Studie entsprechen.

Die folgende Checkliste soll den Laboratorien helfen sicherzustellen, dass alle wichtigen Aspekte während des Planungsprozesses berücksichtigt wurden, und alle zu ergreifenden Maßnahmen zu ermitteln.

A. Analytische Anforderung			
A.1	Analyt spezifiziert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.2	Messgröße spezifiziert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.3	Matrix und Probenform spezifiziert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.4	Erwartete Gehalte/geforderter Arbeitsbereich spezifiziert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.5	Zweck des Verfahrens gut verstanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.6	Verwendung der Ergebnisse klar spezifiziert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.7	Gibt es spezifische regulatorische Anforderungen?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.8	Sollen die Ergebnisse für kritische Entscheidungen genutzt werden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.9	Zu untersuchende Leistungsmerkmale identifiziert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.10	Zielwerte für Leistungsmerkmale angegeben?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.11	Umfang der routinemäßigen Anwendung des Verfahrens bekannt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
A.12	Gibt es Fristen für den Beginn der routinemäßigen Anwendung des Verfahrens?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
B. Zweck der Studie zur Validierung			
B.1	Zweck des Validierungsprozesses angegeben?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
B.2	Verfahren zur Validierung für den Einsatz in einem anderen Labor?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			

C. Kenntnisse über das gewählte Verfahren			
C.1	Verfahren/ähnliche Verfahren im Labor gut bekannt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
C.2	Klare und eindeutige Verfahrensbeschreibung verfügbar (z.B. Standardarbeitsanweisung)?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
C.3	Irgendwelche bekannte/vorhergesehene kritische Schritte?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
C.4	Zusätzliche Standardarbeitsanweisungen erforderlich?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
C.5	Irgendwelche Gesundheits-/Sicherheitsprobleme?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
D. Besondere Anforderungen an die Durchführung des Verfahrens			
D.1	Gibt es spezifische Anforderungen an die Probenhandhabung/-lagerung?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
D.2	Gibt es spezifische Anforderungen an die Probenvorbereitung?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
D.3	Gibt es spezifische Anforderungen an die Gerätekalibrierung?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
D.4	Gibt es spezifische Anforderungen an das Umweltmonitoring?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
E. Kompetenz für die Validierung			
E.1	Verantwortlicher für die Studie benannt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
E.2	Sind Analytiker, die eine Validierung durchführen, mit dem Verfahren vertraut?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
E.3	Zusätzliche Schulung erforderlich?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
E.4	Überwachung während der Validierung erforderlich?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
F. Ausrüstung und Einrichtungen			
F.1	Spezielle Ausrüstung für die Probenvorbereitung erforderlich?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
F.2	Erforderliche Messgeräte vorhanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
F.3	Messgeräte richtig kalibriert?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
F.4	Messgeräte richtig gewartet?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
F.5	Sind die Einrichtungen für die Anwendung des Verfahrens geeignet?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
F.6	Umgebungsbedingungen unter Kontrolle?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			

G. Für die Validierung verfügbare Tools			
G.1	Geeignete Blind-/Leerproben vorhanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
G.2	RM/ZRM vorhanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
G.3	Aufstocken von Proben möglich/erforderlich?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
G.4	Überschüssige Prüfproben vorhanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
G.5	Stabilität von Validierungsmaterialien unter Kontrolle?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
G.6	Referenzverfahren vorhanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
H. Bewertung individueller Leistungsmerkmale			
H.1	Leistungsziel festgelegt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
H.2	Zu analysierende Materialien spezifiziert und ausreichend Material vorhanden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
H.3	Versuchsplan festgelegt (Anzahl der Wiederholungen, Reihenfolge der Analyse)?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
H.4	Datenanalyse festgelegt (einschließlich statistischer Methoden)?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
H.5	Kriterien für die Beurteilung der Eignung für den vorgesehenen Zweck festgelegt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
I. Ergänzende Informationen zur Unterstützung der Bewertung der Verfahrensleistung			
I.1	Historische Daten verfügbar (z.B. IQC ³ oder Ergebnisse aus der routinemäßigen Anwendung des Verfahrens)?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
I.2	Möglichkeit, während der Validierung an Eignungsprüfungen teilzunehmen?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
I.3	Möglichkeit, an anderen Ringversuchen teilzunehmen/diese zu organisieren?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
J. Genehmigung des Validierungsplans			
J.1	Validierungsplan von geeigneter Person freigegeben?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			
K. Bei Abschluss der Studie			
K.1	Bewertung der Eignung für jedes Leistungsmerkmal und jedes Verfahren in seiner Gesamtheit abgeschlossen?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
K.2	Validierungsplan freigegeben?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
K.3	Abschließende Dokumentation zum Verfahren (z.B. Standardarbeitsanweisung) erstellt und freigegeben?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
K.4	Laufende Qualitätssicherungsanforderungen festgelegt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Maßnahme:
Sonstige Kommentare/Maßnahmen:			

³ Internal Quality Control

Anhang 2: Versuchsplan – Beispiel für ein geschachteltes experimentelles Design

Es gibt viele Möglichkeiten zur Gestaltung von Experimenten, um die erforderlichen Daten für eine Studie zur Validierung bereitzustellen. Bei sorgfältiger Planung ist es möglich, innerhalb einer einzigen Versuchsreihe Daten über eine Reihe von Leistungsmerkmalen zu erhalten. Der in Tabelle 1 dargestellte Plan ist ein Beispiel für ein geschachteltes Design. Die Wiederholungsmessungen an jedem Material sind nach Analyselauf (1 bis p) gruppiert und werden unter Wiederholbedingungen (mit n Wiederholungen pro Lauf) durchgeführt. Wenn die Läufe an verschiedenen Tagen durchgeführt werden (und wenn möglich von verschiedenen Analytikern mit unterschiedlichen Geräten), kann eine Schätzung der Wiederholpräzision und der Präzision unter Zwischenbedingungen erhalten werden. Durch die Einbeziehung von ZRM (1 bis q) und/oder aufgestockten Proben (1 bis z) in das Experiment ist es auch möglich, eine Schätzung des Bias zu erhalten. Die in eine Studie aufgenommenen Materialien hängen vom Anwendungsbereich des Verfahrens, vom Umfang der Validierung und von den verfügbaren Materialien ab. Typische Materialien sind als Beispiele enthalten. Ziel sollte es sein, den Anwendungsbereich des Verfahrens bezüglich Analytgehalt und Matrix abzudecken.

Legende für Tabelle 1

p	Anzahl der Läufe
n	Anzahl der Wiederholungen innerhalb eines jeden Laufs
Leerprobe	Probe, die nichts vom interessierenden Analyten enthält
Probe 1...Probe m	überschüssige Prüfproben zur Bewertung der Präzision
ZRM 1...ZRM q	zertifizierte Referenzmaterialien, die zur Bewertung des Bias verwendet werden. Können auch zur Bewertung der Präzision verwendet werden.
Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Probe, aufgestockt mit einem Gehalt nahe der erwarteten/vorher geschätzten BG, um zu bestätigen, dass diese erreichbar ist
Aufgestockte Probe 1... aufgestockte Probe z	aufgestockte Proben, die zur Bewertung der Wiederfindung verwendet werden (beachten, dass es auch notwendig ist, die Materialien vor dem Aufstocken zu analysieren). Können auch zur Bewertung der Präzision verwendet werden.

Der Plan ermöglicht eine Reihe von verschiedenen Läufen (p) mit Wiederholung (n) innerhalb eines jeden Laufs. Die Läufe sollten über verschiedene Tage hinweg durchgeführt werden; aber nicht alle Läufe müssen an verschiedenen Tagen abgeschlossen sein. Wenn beispielsweise 10 Läufe geplant sind, wäre es akzeptabel, die Studie in 5 Tagen abzuschließen, indem zwei Läufe pro Tag durchgeführt werden. Berücksichtigt werden sollten jedoch die Faktoren, die sich zwischen den einzelnen Durchgängen verändern (Analytiker, Messgerät usw.), um sicherzustellen, dass eine zuverlässige Schätzung der Präzision unter Zwischenbedingungen erhalten wird.

Um zuverlässige Schätzungen der Leistungsmerkmale zu erhalten, sind für die Schätzungen der Variabilität innerhalb der Läufe und zwischen den Läufen zwischen 5 und 14 Freiheitsgrade wünschenswert. Die Daten aus dem oben gezeigten Versuchsplan können mit einer einfachen ANOVA analysiert werden (siehe Anhang C des Leitfadens *Fitness for Purpose Guide* [1]). Bei Anwendung der ANOVA betragen die Freiheitsgrade für den gruppeninternen Term $p(n-1)$ (bei gleicher Anzahl von Wiederholungen innerhalb jeder Gruppe), während sie für den Term zwischen den Gruppen $p-1$ betragen. Es gibt daher eine Reihe von Kombinationen aus der Anzahl der Läufe und der Wiederholung innerhalb des Laufs, die ausreichend Daten liefern.

Tabelle 1 – Beispiel für ein geschachteltes experimentelles Design

Lauf	Wdh.	Materialeigenschaften/Leistungsmerkmale							
		Leerprobe	Probe 1	Probe m	ZRM 1	ZRM q	Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Aufgestockte Probe 1	Aufgestockte Probe z
		<ul style="list-style-type: none"> •NWG⁴ •BG⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> •Wiederholpräzision •Präzision unter Zwischenbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> •Wiederholpräzision •Präzision unter Zwischenbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> •Bias •Wiederholpräzision •Präzision unter Zwischenbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> •Bias •Wiederholpräzision •Präzision unter Zwischenbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> •Bestätigung der BG 	<ul style="list-style-type: none"> •Wiederfindung •Wiederholpräzision •Präzision unter Zwischenbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> •Wiederfindung •Wiederholpräzision •Präzision unter Zwischenbedingungen
1	1	Blindprobe	Probe 1	Probe m	ZRM 1	ZRM q	Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Aufgestockte Probe 1	Aufgestockte Probe z
1	...	Blindprobe	Probe 1	Probe m	ZRM 1	ZRM q	Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Aufgestockte Probe 1	Aufgestockte Probe z
1	n	Blindprobe	Probe 1	Probe m	ZRM 1	ZRM q	Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Aufgestockte Probe 1	Aufgestockte Probe z
p	1	Blindprobe	Probe 1	Probe m	ZRM 1	ZRM q	Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Aufgestockte Probe 1	Aufgestockte Probe z
p	...	Blindprobe	Probe 1	Probe m	ZRM 1	ZRM q	Aufgestockte Probe mit niedrigem Gehalt	Aufgestockte Probe 1	Aufgestockte Probe z

⁴ Nachweisgrenze (Anm. d. Übers.: Erfassungsgrenze aus DIN 32645)

⁵ Bestimmungsgrenze

Quellennachweis

Eine Liste der aktuellen Referenzen zum Thema Qualität in der analytischen Messung finden Sie in der *Eurachem-Reading List*, die unter der Rubrik *Publikationen* auf der Eurachem-Website unter www.eurachem.org verfügbar ist

- 1 B. Magnusson and U. Örnemark (eds.), *Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics* (2nd ed., 2014), ISBN 978-91-87461-59-0. Available from www.eurachem.org.
- 2 2002/657/EC Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results, *Official Journal of the European Communities*, L221/8-36, 17.8.2002.
- 3 W. J. Youden, E. H. Steiner, *Statistical Manual of the AOAC*, AOAC International, 1975, ISBN 0-935584-15-3.
- 4 H. Cantwell (ed.) *Blanks in Method Validation – Supplement to Eurachem Guide The Fitness for Purpose of Analytical Methods*, (1st ed. 2019). Available from www.eurachem.org.
- 5 S. L. R. Ellison and A. Williams (eds.), *Eurachem/CITAC Guide CG4: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* (3rd ed., 2012), ISBN 978-0-948926-30-3. Available from www.eurachem.org.
- 6 R. Bettencourt da Silva and A. Williams (eds.), *Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement* (1st ed. 2015), ISBN 978-989-98723-7-0. Available from www.eurachem.org.

