

Die Software "Methoden-Validierung in der Analytik – MVA" dient der Auswertung von Validierungsdaten. Der Umfang orientiert sich im Wesentlichen an den Richtlinien der ICH (International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Des Weiteren wurden nationale und internationale Normen einbezogen (DIN, ISO, ASTM).

**MVA** besteht aus einzelnen Modulen, in denen Berechnungen zu den Validierungselementen **Linearität**, **Richtigkeit** (aus Wiederfindung oder Vergleich), **Präzision** (Systempräzision, Wiederholpräzision, Laborvergleichspräzision) sowie **Nachweis- und Bestimmungsgrenze** durchgeführt werden können. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, analytische Daten mittels **Kontrollkarten** zu überwachen.

Beim Validierungselement **Spezifität** können Bilder, Tabellen, Text usw. in den Validierungsbericht eingefügt werden. Der **Arbeitsbereich** eines Analyseverfahrens wird im Allgemeinen aus der Linearität abgeleitet. Im Bericht ist wiederum ein Textfeld für Erläuterungen und/oder Verweise auf andere Validierungselemente vorgesehen, ebenso für **Robustheit**.

**Kommentare** können an verschiedenen Stellen eingefügt werden, um z.B. das analytische Verfahren zu beschreiben, oder die berechneten Ergebnisse zu bewerten.

Zur Planung der Validierungsstudien und zur Unterstützung einer Standardisierung werden zuerst **Vorlagen (Templates)** erstellt. Darin kann der Anwender die Validierungselemente, die Anzahl an Analysen und Serien, die durchzuführenden Berechnungen, Tests und Parameter, Akzeptanzkriterien und die Art der grafischen Darstellung frei auswählen. Dies gewährleistet die **Flexibilität**, diejenigen Tests und Parameter zu betrachten, die für die Leistungsfähigkeit des Analyseverfahrens relevant sind. Die Templates werden abgespeichert und stehen für gleichartige Validierungen zur Verfügung bzw. können entsprechend angepasst werden. Alle weiteren Aktivitäten wie Dateneingabe und Reporterstellung sind an das jeweilige Template gebunden. Bereits abgespeicherte Datensätze (d.h. „gefüllte“ Templates) können in andere (modifizierte) Templates importiert werden. Die Templates können auch als **Validierungsprotokolle** ausgedruckt werden. In diesem Fall können die Kommentarfelder für Durchführungsanweisungen usw. verwendet werden.

Zur Orientierung für den Anwender gibt es eine bildschirmbezogen aufrufbare **Assistentenfunktion**, worin die jeweiligen Funktionen auf dem Bildschirm erläutert werden. Die wesentlichen Begriffe auf der Bildschirmoberfläche sind mit **Erläuterungstexten** hinterlegt. Diese erscheinen, wenn der Cursor auf den Begriffen platziert wird. In der **Hilfe**, die kontextbezogen aufgerufen werden kann, sind neben den ICH-Definitionen und -Anforderungen an die Validierungselemente die Berechnungsparameter und Tests erläutert. Eine detaillierte Diskussion der Bedeutung der einzelnen Parameter soll die Bewertung der Ergebnisse sowie die Definition geeigneter Akzeptanzkriterien erleichtern. Diese Informationen

sind auch hilfreich zum Design von Validierungsstudien und zur Beurteilung der Relevanz der einzelnen Parameter bei verschiedenen Analyseverfahren. Zahlreiche Querverweise sollen die verschiedenen Wechselbeziehungen verdeutlichen und das Auffinden erleichtern. Die in den Berechnungen verwendeten mathematischen Gleichungen sind separat aufgeführt, ebenso Referenzliteratur.

Sowohl die Templates als auch die Ergebnisberichte können als Word-Dokument gespeichert werden.

Zur besseren Übersicht und Navigation ist der Inhalt der Validierungsdatei in **Explorerstruktur** dargestellt.

MVA 2.1 ist in **Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch und Japanisch** verfügbar (letzteres nur für Hilfe und Assistent).

### **Berechnungen in MVA 2.1**

Das statistische Signifikanzniveau (P%) kann unter "**Optionen**" für die verschiedenen Tests und Berechnungen gewählt werden (90%, 95%, 99%). Neben den klassischen statistischen Signifikanztests stehen auch Äquivalenztests zur Verfügung. Letztere erlauben dem Anwender, ein Maß für die praktische Relevanz in den Test einzubeziehen.

Bei Parametern, die mit "(AK)" markiert sind, können vom Anwender Akzeptanzkriterien bzw. –grenzen festgelegt werden, entsprechend den Leistungsanforderungen an das jeweilige analytische Verfahren.

Individuelle Werte wie auch ganze Serien können inaktiviert werden. In diesem Fall öffnet sich automatisch ein Kommentarfenster zur Eingabe einer Begründung.

Die maximale Anzahl an Serien und Werten beträgt jeweils 100, bis zu 6 Mehrfachbestimmungen können eingegeben werden.

## Linearität

### Ungewichtete und gewichtete lineare Regression

- Steigung
  - P% Vertrauensbereich (relativ) der Steigung (AK)
  - Standardabweichung der Steigung
- Ordinatenschnittpunkt
  - Standardabweichung des Ordinatenschnittpunkts
  - P% Vertrauensbereich des Ordinatenschnittpunkts (AK)
  - Signifikanz des Ordinatenschnittpunkts (t-Test)
  - Ordinatenschnittpunkt als % Signal der Arbeitskonzentration (AK)
- Fehlerquadratsumme
- Reststandardabweichung
- relative Verfahrensstandardabweichung (AK)
- Verfahrensstandardabweichung
- Korrelationskoeffizient (AK)
- statistische Linearitätstests
  - Signifikanz des quadratischen Koeffizienten
  - Mandel-Test
- Residuentabelle (absolut und relativ)
- Konzentrationsberechnung mit Ergebnisunsicherheit
- Grafik: Anzeige der Mittelwerte oder Mittelwerte und Mehrfachbestimmungen
  - x-y Darstellung
    - Anzeige der Prognosebereiche
    - Anzeige der numerischen Parameter in der Gleichung
  - Sensitivitätsplot (y/x vs. x)
    - Anzeige der Linien für Durchschnitt und Grenzen
  - Residuenplot
    - relative Ergebnisunsicherheit (vs. x)

### Wichtungsfaktoren:

- $1/x$ ,  $1/x^2$
- $1/s$ ,  $1/s^2$  (Berechnung aus Mehrfachbestimmungen falls  $\geq 3$ )

### Nichtlineare Regression

- Polynomregression, 2. – 5. Grad
- Polynomkoeffizienten
- P% Vertrauensbereiche der Koeffizienten
- P% Vertrauensbereiche (relativ) der Koeffizienten
- Fehlerquadratsumme
- Reststandardabweichung
- Residuentabelle
- Grafik: Anzeige der Mittelwerte oder Mittelwerte und Mehrfachbestimmungen
  - x-y Darstellung
    - Anzeige der Prognosebereiche
    - Anzeige der numerischen Parameter in der Gleichung
  - Residuenplot

### Für alle Series (Gesamtanalyse)

- ungewichtete Regression:
  - Statistischer Vergleich der Regressionsgeraden (ANACOVA)
  - Äquivalenztest auf akzeptable Abweichung der Steigungen (AK)
- Gesamtregression
- Grafik (nur x-y-Darstellung, maximal 10 Serien):
  - Anzeige der Mittelwerte oder Mittelwerte und Mehrfachbestimmungen
  - alle Einzelserien mit Regressionsgeraden, Prognosebereich der 1. Serien

## **Richtigkeit**

### **Wiederfindung aus Linearität** (Einzelserien and Gesamtanalyse aller Serien)

- Steigung (AK)
  - P% Vertrauensbereich der Steigung (AK)
  - Äquivalenztest auf akzeptable Abweichung von 1 (AK)
- Ordinatenschnittpunkt (AK)
  - P% Vertrauensbereich des Ordinatenschnittpunkts (AK)
- Fehlerquadratsumme
- relative Verfahrensstandardabweichung (AK)
- Korrelationskoeffizient (AK)
- Residuentabelle (absolut und relativ)
- Grafik: Anzeige der Mittelwerte oder Mittelwerte und Mehrfachbestimmungen
  - x-y Darstellung
    - Anzeige der Prognosebereiche
    - Anzeige der numerischen Parameter in der Gleichung
  - Sensitivitätsplot (y/x vs. x)
    - Anzeige der Linien für Durchschnitt und Grenzen
  - Residuenplot

## **100% Wiederfindung**

### **Einzelserien**

- Mittelwert der Wiederfindung (AK)
  - P% Vertrauensbereich (AK)
  - Äquivalenztest auf akzeptable Abweichung von 100% (AK)
- Varianz
- Standardabweichung
  - P% Vertrauensbereich
- Relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) (AK)
- Spannweite (AK)
- Ausreißertest nach Dixon
- Ausreißertest nach Grubbs (einfacher Ausreißer)
- Ausreißertest nach Grubbs (doppelte Ausreißer)
- Test auf Normalverteilung nach David
- Trendtest
- Methodenfähigkeitsindex (korrigiert)
- Grafik: Anzeige der Daten
  - Anzeige der Vertrauensbereiche

### **Gesamtanalyse (alle Serien, ANOVA)**

- Cochran-Test auf Varianzenhomogenität (AK)
- Intra-serielle Varianz
- Inter-serielle Varianz
- Gesamtvarianz
- Test auf Mittelwertsunterschiede (AK)
- Gesamt-wiederfindung (AK)
  - P% Vertrauensbereich (AK)
- intra-serielle Präzision, RSD (AK)
- Gesamtpräzision, RSD (AK)
- Methodenfähigkeitsindex (korrigiert) (mit Gesamtpräzision)
- Grafik: Anzeige der Daten (maximal 10 Serien)
  - Anzeige der Vertrauensbereiche

### **Richtigkeit aus Vergleich**

#### **Validierungs- und Vergleichsverfahren** (Einzelserien und Gesamtanalyse aller Serien)

- Mittelwert
  - P% Vertrauensbereich
- Varianz
- Standardabweichung
  - P% Vertrauensbereich
- Relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) (AK)
- Spannweite (AK)
- Ausreißertest nach Dixon
- Ausreißertest nach Grubbs (einfacher Ausreißer)
- Ausreißertest nach Grubbs (doppelte Ausreißer)
- Test auf Normalverteilung nach David
- Trendtest
- Methodenfähigkeitsindex (korrigiert)
- Grafik: Anzeige der Daten
  - Anzeige der Vertrauensbereiche
  - Anzeige des Trends (falls signifikant)

### **Vergleich**

- Differenz zwischen den Mittelwerten / zur Referenz (AK)
- F-Test
- t-Test
- Äquivalenztest auf akzeptable Abweichung (AK)

### **Präzision**

#### **Einzelserien**

- Mittelwert
  - P% Vertrauensbereich
- Varianz
- Standardabweichung
  - P% Vertrauensbereich
  - Äquivalenztest auf akzeptable Abweichung (AK)
- Relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) (AK)
- Spannweite (AK)
- Ausreißertest nach Dixon
- Ausreißertest nach Grubbs (einfacher Ausreißer)
- Ausreißertest nach Grubbs (doppelte Ausreißer)
- Test auf Normalverteilung nach David
- Trendtest
- Methodenfähigkeitsindex (korrigiert)
- Grafik: Anzeige der Daten
  - Anzeige der Vertrauensbereiche
  - Anzeige des Trends (falls signifikant)

#### **Für alle Serien (intermediate precision)**

- Cochran-Test auf Varianzenhomogenität (AK)
- Intra-serielle Varianz
- Inter-serielle Varianz
- Gesamtvarianz
- Test auf Mittelwertsunterschiede (AK)
- Gesamtmittelwert
  - P% Vertrauensbereich
- intra-serielle Präzision, RSD (AK)
- Gesamtpräzision, RSD (AK)
- Methodenfähigkeitsindex (korrigiert) (mit Gesamtpräzision)

Grafik: Anzeige der Daten (maximal 10 Serien)  
Anzeige der Vertrauensbereiche

## **Nachweis- und Bestimmungsgrenze**

### **Berechnung aus Rauschen**

Mittelwert  
Varianz  
Standardabweichung  
Variationskoeffizient (relative Standardabweichung)

### **Berechnung aus der Standardabweichung des Blindwertes**

Mittelwert  
Varianz  
Standardabweichung

### **Berechnung aus der Standardabweichung des Ordinaten Schnittpunkts**

### **Berechnung aus Linearität**

(Reststandardabweichung, Prognosebereich, DIN 32645, relative Ergebnisunsicherheiten)

Steigung  
P% Vertrauensbereich (relative) der Steigung (AK)  
Ordinaten Schnittpunkt  
Standardabweichung des Ordinaten Schnittpunkts  
P% Vertrauensbereich des Ordinaten Schnittpunkts

Fehlerquadratsumme  
Reststandardabweichung  
relative Verfahrensstandardabweichung (AK)  
Verfahrensstandardabweichung  
Korrelationskoeffizient (AK)

statistische Linearitätstests  
Signifikanz des quadratischen Koeffizienten  
Mandel-Test

Residuentabelle

Grafik: Anzeige der Mittelwerte oder Mittelwerte und Mehrfachbestimmungen

x-y Darstellung  
Anzeige der Prognosebereiche  
Anzeige der numerischen Parameter in der Gleichung  
Sensitivitätsplot (y/x vs. x)  
Anzeige der Linien für Durchschnitt und Grenzen

Residuenplot  
relative Ergebnisunsicherheit (vs. x)

Berechnung der relativen Ergebnisunsicherheiten für vorgegebene Konzentrationen

Erfassungsgrenze (DIN 32645) (AK)

Methodenfähigkeitsindex (korrigiert)

## **Eurachem-Methode**

Tabelle (Konzentrationen, RSD)

Grafik (RSD vs. Konzentration)

## **Kontrollkarten**

Shewhart-Karten (3 verschiedene Kontrollkarten möglich mit bis zu 6 Grenzen)

CUSUM-Karten