

	DIN CEN/TS 16800	
ICS 13.060.50	Ersatz für DIN CEN/TS 16800 (DIN SPEC 38402-61):2016-03 Anleitung zur Validierung physikalisch-chemischer Analysenverfahren; Deutsche Fassung CEN/TS 16800:2020 Guideline for the validation of physico-chemical analytical methods; German version CEN/TS 16800:2020 Lignes directrices pour la validation des méthodes d'analyse physico-chimiques; Version allemande CEN/TS 16800:2020 Gesamtumfang 58 Seiten DIN-Normenausschuss Wasserwesen (NAW)	

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 16800:2022) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 444 „Umweltbezogene Charakterisierung fester Matrices“ erarbeitet, dessen Sekretariat von NEN (Niederlande) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist Unterausschuss NA 119-01-02-02 UA „Chemische und physikalische Verfahren“ im DIN-Normenausschuss Wasserwesen (NAW).

Technische Spezifikationen sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Eine Technische Spezifikation ist das Ergebnis einer Normungsarbeit, das wegen bestimmter Vorbehalte zum Inhalt oder wegen des gegenüber einer Norm abweichenden Aufstellungsverfahrens von DIN noch nicht als Norm herausgegeben wird.

Zur vorliegenden Technischen Spezifikation wurde kein Entwurf veröffentlicht.

Erfahrungen mit dieser Technischen Spezifikation sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E-Mail an naw@din.de in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss NAW, 10772 Berlin (Hausanschrift: Burggrafenstraße 6, 10787 Berlin).

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN CEN/TS 16800 (DIN SPEC 38402-61):2016-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) der Anwendungsbereich wurde auf feste Umweltmatrizen (Boden, Sediment, feste und flüssige Abfälle, Bioabfälle und Schlamm) und Wasser ausgedehnt.

Frühere Ausgaben

DIN CEN/TS 16800 (DIN SPEC 38402-61): 2016-03

Deutsche Fassung

Anleitung zur Validierung physikalisch-chemischer Analysenverfahren

Guideline for the validation of physico-chemical
analytical methods

Lignes directrices pour la validation des méthodes
d'analyse physico-chimiques

Diese Technische Spezifikation (CEN/TS) wurde vom CEN am 9. November 2020 als eine künftige Norm zur vorläufigen Anwendung angenommen.

Die Gültigkeitsdauer dieser CEN/TS ist zunächst auf drei Jahre begrenzt. Nach zwei Jahren werden die Mitglieder des CEN gebeten, ihre Stellungnahmen abzugeben, insbesondere über die Frage, ob die CEN/TS in eine Europäische Norm umgewandelt werden kann.

Die CEN Mitglieder sind verpflichtet, das Vorhandensein dieser CEN/TS in der gleichen Weise wie bei einer EN anzukündigen und die CEN/TS verfügbar zu machen. Es ist zulässig, entgegenstehende nationale Normen bis zur Entscheidung über eine mögliche Umwandlung der CEN/TS in eine EN (parallel zur CEN/TS) beizubehalten.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Grundlage des Verfahrens	14
5 Instrumentarium zur Charakterisierung: Leistungsmerkmale	15
5.1 Einleitung	15
5.2 Merkmale	16
5.2.1 Selektivität	16
5.2.2 Empfindlichkeit	17
5.2.3 Robustheit	17
5.2.4 Richtigkeit	17
5.2.5 Präzision	19
5.2.6 Grenzwerte	19
5.2.7 Kalibrierung	20
5.2.8 Anwendungsbereich	21
5.2.9 Messunsicherheit	21
6 Verfahrensentwicklung	21
7 Laborinterne Validierung (V1) – Option 1, grundlegendes Verfahren	23
7.1 Allgemeines	23
7.1.1 Validierung 1:	23
7.1.2 Anwendung eines standardisierten Verfahrens	23
7.1.3 Erweiterung des Anwendungsbereichs eines laborinternen validierten Verfahrens	23
7.1.4 Vollständige interne Entwicklung	24
7.2 Laborinterne Leistungsmerkmale	24
7.2.1 Allgemeines	24
7.2.2 Richtigkeit	24
7.2.3 Präzision	24
7.2.4 LOD, LOQ	26
7.2.5 Messunsicherheit	26
8 Laborinterne Validierung (V1) – Option 2, einschließlich Verifizierung der LOQ	27
8.1 Allgemeines	27
8.2 LOQ-V	27
9 Laborübergreifende Validierung 2 (V2)	28
9.1 Allgemeines	28
9.2 Durchführung	29
9.2.1 Teilnehmende Labore	29
9.2.2 Materialien: Auswahl, Herstellung/Vorbereitung und Voruntersuchung der Proben	30
9.2.3 Parallelproben (Wiederholungen)	31
9.2.4 Merkmale des Ringversuchs	31
9.2.5 Zugeordnete Werte	31
9.2.6 Statistische Bewertung und Berechnung der Ergebnisse	32
10 Validierungsbericht	33
10.1 Allgemeines	33
10.2 Modul A: Definition, Dokumentation und allgemeine Anforderungen des Analysenverfahrens	34
10.3 Modul B: Anwendungsbereich und Validierung	34
10.4 Modul C: Laborinterne Leistungsfähigkeit	35
10.5 Laborübergreifende Validierung	35
10.5.1 Allgemeines	35

10.5.2 Dokumentation, Veröffentlichung und Normung	36
Anhang A (normativ) Laborinterne Validierung	37
A.1 Modul A: Definition, Dokumentation und allgemeine Anforderungen des Analysenverfahrens	37
A.2 Modul B: Anwendungsbereich und Vorvalidierung	39
Anhang B (normativ) Modul C: Laborinterne Leistungsfähigkeit	42
Anhang C (normativ) Modul D: — Anforderungen an die Untersuchung zur laborübergreifenden Validierung	43
Anhang D (informativ) Struktur und Inhalt einer Dokumentation einer Validierungsstudie (V2)	46
Anhang E (informativ) Robustheitsprüfung durch systematische Änderung von Einflussfaktoren	52
E.1 Versuchsgestaltung [21], [22]	52
E.2 Berechnung	52
Anhang F (informativ) Protokoll für die Aufstockung von Feststoffmatrices	54
Literaturhinweise	55

Bilder

Bild 1 — Ablaufplan einer Verfahrensvalidierung	15
Bild 2 — Graphische Darstellung einer validierten Bestimmungsgrenze	28

Tabellen

Tabelle 1 — Verfahrensklassifizierung — Anforderungen für die Validierungsebenen	22
Tabelle 2 — Dokumentation des Verfahrens — Anforderungen an jede Validierungsebene	34
Tabelle A.1 — Struktur und Anforderungen an die Definition, Dokumentation und allgemeinen Anforderungen als Teil der laborinternen Validierung	37
Tabelle A.2 — Struktur und Anforderungen an die Anwendbarkeit für eine laborinterne Validierung	39
Tabelle B.1 — Struktur und Anforderungen an die Validierung der laborinternen Leistungsfähigkeit	42
Tabelle C.1 — Modul D — Anforderungen an die Untersuchung zur laborübergreifenden Validierung	43
Tabelle D.1 — Struktur und Anforderungen an eine Verfahrensbeschreibung in der V2-Ebene (Modul E)	46
Tabelle E.1 — Beispiel einer Versuchsgestaltung	52

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 16800:2020) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 444 „Umweltbezogene Charakterisierung fester Matrices“ erarbeitet, dessen Sekretariat von NEN gehalten wird.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt CEN/TS 16800:2015.

Die wichtigsten Änderungen gegenüber der vorherigen Ausgabe sind nachstehend aufgeführt:

- der Anwendungsbereich wurde von nur Wasser auf Wasser und feste Umweltmatrizen erweitert, das Dokument wurde entsprechend geändert;
- ein Protokoll für die Aufstockung fester Matrizen wurde in einem informativen Anhang hinzugefügt.

Entsprechend der CEN CENELEC Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Einleitung

Die Umweltüberwachung von chemischen Stoffen wird zunehmend innerhalb eines europäischen Rahmens durchgeführt und es besteht das Problem der Vergleichbarkeit der Daten auf europäischer Ebene. Verfahren zur Überwachung von neuen interessierenden Substanzen wurden oft weder laborintern (d. h. innerhalb eines einzigen Labors) noch auf internationaler Ebene oft nicht hinreichend validiert.

Diesen Problemen kann durch Übernahme eines hinsichtlich der Verfahrensentwicklung und -validierung harmonisierten Ansatzes begegnet werden. Hauptziel des vorliegenden Dokuments ist die Bereitstellung eines gemeinsamen europäischen Ansatzes für die Validierung chemischer Verfahren für die jeweilige Überwachung chemischer Stoffe (oder ihrer Auswirkungen) in einer großen Bandbreite von Probenmatrices. Obwohl die Entwicklung dieses Ansatzes durch den Bedarf an Überwachung von aufkommenden Schadstoffen ausgelöst wurde, ist der Ansatz von allgemeiner Natur und kann somit auf die Messung der Konzentration einer Vielzahl von Stoffen in einer Vielfalt von Matrices angewendet werden.

Diese Anleitung berücksichtigt die unterschiedlichen Anforderungen an das Niveau der Ausgereiftheit des Verfahrens und die Validierungsebene in den verschiedenen Untersuchungs- oder Regulierungsstufen von chemischen Stoffen.

Dieses Protokoll wird den Anwender durch die folgenden Schritte leiten:

- Klassifizierung der bestehenden Verfahren hinsichtlich ihres Validierungsstatus und Auswahl des geeigneten Validierungsansatzes;
- Entwicklung eines Verfahrens zur Erweiterung seines Anwendungsbereiches; z. B. wenn ein Verfahren zur Bestimmung einer erforderlichen Zielverbindung in einer ausgewählten Matrix zur Verfügung steht, aber für dieselbe Verbindung in einer anderen untersuchten Matrix ungeeignet ist;
- auszuführende Validierungsverfahren, um den Validierungsstatus eines ausgewählten Verfahrens entsprechend dem übernommenen Ansatz wirksam nachzuweisen.

Um sich auf die Anwendung eines Verfahrens oder mehrerer ähnlicher Verfahren in einem grenzüberschreitenden oder multimetrolologischen Kontext zu einigen und einen Vergleich der von mehreren Datenproduzenten am selben Ort gemeldeten Ergebnisse (z. B. gemessene Wasserqualität an beiden Ufern desselben Flusses oder gemessene Bodenzusammensetzung auf beiden Seiten einer Grenze oder Kontinuität der Qualitätsbewertung von Abfällen nach dem Messdienstunternehmen) zu ermöglichen, muss das Verfahren zur Festlegung der Bestimmungsgrenze des Messverfahrens eindeutig angegeben werden.

Die LOQ kann sich ergeben aus:

- der statistischen Auswertung von Wiederholungsmessungen einer Blindprobe oder einer Probe mit einer niedrigen Konzentration der zu analysierenden Verbindung (LOQ);
- der experimentellen Verifizierung mit einer aufgestockten Matrix, damit die LOQ die Validierungskriterien der Genauigkeit (LOQ-V) erfüllt.

Viele (nationale und internationale) Normen enthalten derzeit in ihrem Anwendungsbereich eine Aussage wie „dieses Verfahren gilt für ein Konzentrationsniveau von xx µg/l oder yy mg/kg Trockensubstanz“ ohne jegliche Angabe, wie dieses Konzentrationsniveau ermittelt wurde. Wenn die Bestimmungsgrenze (LOQ, en: limit of quantification) mit dem Verfahren dieser Anleitung bewertet oder verifiziert (LOQ-V) wurde, besteht die Möglichkeit, dass sie nicht dem unteren Grenzwert des angegebenen Bereichs entspricht.

Außerdem können die LOQ und die LOQ-V je nach Analyseverfahren unterschiedlich sein. Wenn also Kriterien für die LOQ eines Verfahrens festgelegt werden, ist es notwendig zu klären, ob LOQ oder LOQ-V gemeint ist.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument beschreibt einen Ansatz für die Validierung von physikalisch-chemischen Analysenverfahren für feste Umweltmatrizes und Wasser.

Die Anleitung im vorliegenden Dokument behandelt die einführende Beschreibung des Verfahrens und zwei verschiedene Validierungsansätze mit zunehmender Komplexität. Diese sind:

- a) Verfahrensentwicklung, wenn das Verfahren vom Labor entwickelt wird, oder Bedingungen für die Annahme, wenn das Verfahren ein standardisiertes Protokoll ist, das vom Labor angenommen wird;
- b) Validierung auf Ebene eines einzelnen Labors (laborinterne Validierung);
- c) Verfahrensvalidierung auf Ebene mehrerer Labore (laborübergreifende Validierung oder durch einen Ringversuch) mit Konzentration auf Verfahren, die hinreichend ausgereift und robust sind, damit sie nicht nur von einigen Expertenlaboren sondern auch von auf Routineniveau arbeitenden Laboren angewendet werden können.

Das Konzept ist strikt hierarchisch, d. h. ein Verfahren muss alle Kriterien der laborinternen Validierung erfüllen, bevor es in das Validierungsprotokoll der laborübergreifenden Validierung aufgenommen wird.

Dieses Dokument gilt für die Validierung einer Vielfalt von quantitativen physikalisch-chemischen Analysenverfahren für die Analyse von Wasser (einschließlich Trinkwasser, Oberflächenwasser, Grundwasser, Abwasser und Meerwasser) und von festen Umweltprobenmatrizes, wie Boden, Schlamm, flüssige und feste Abfälle, Sedimente und Biota. Sie ist entweder für standardisierte Protokolle, die von einem Labor angenommen werden, oder für Prüfverfahren vorgesehen, die auf neue interessierende Stoffe ausgerichtet sind, oder für Prüfverfahren, die neu entwickelte Technologien anwenden.

Die für die Charakterisierung der Gebrauchstauglichkeit im Hinblick auf die Zweckbestimmung eines Analysenverfahrens unabdingbaren Mindestanforderungen sind Selektivität, Präzision, Richtigkeit, Leistungsmerkmale und Messunsicherheit. Das Ziel der Validierung besteht im Nachweis der Einhaltung dieser Anforderungen.

In diesem Dokument wird nach den Begriffen (Abschnitt 3) und der Beschreibung der Grundlagen (Abschnitt 4) ein Instrumentarium angegeben, das die relevanten Leistungsmerkmale im Validierungsprozess beschreibt.

Abschnitt 7 und Abschnitt 8 konzentrieren sich auf den laborinternen Validierungsprozess (V1) und Abschnitt 9 auf den laborübergreifenden Validierungsprozess (V2). Abschnitt 7 und Abschnitt 8 beschreiben weitgehend die gleichen Prozesse, unterscheiden sich jedoch in der Herangehensweise zur Festlegung der LOQ.

Die Berichterstattung über die Ergebnisse der Validierungsuntersuchungen wird in Abschnitt 10 behandelt.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO/IEC Guide 99:2007, *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO/IEC Guide 99:2007 (VIM) und die folgenden Begriffe.

3.1

akzeptierter Bezugswert

Wert, der als vereinbarter Bezugswert für einen Vergleich dient, und der hergeleitet wird als:

- a) theoretischer oder feststehender Wert, der auf wissenschaftlicher Grundlage beruht;
- b) festgesetzter oder anerkannter Wert, der auf der Arbeit einer nationalen oder internationalen Organisation beruht;
- c) ein Konsens oder ein anerkannter Wert, der auf gemeinsamen Untersuchungen unter Aufsicht einer wissenschaftlichen oder technischen Arbeitsgruppe beruht;
- d) Erwartungswert, also z. B. der Mittelwert einer genau angegebenen Messreihe, falls a), b) und c) nicht vorliegen.

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Begriff 3.2.7]

3.2

Genauigkeit

Grad der Übereinstimmung zwischen einem Ermittlungsergebnis oder einem Messergebnis und dem wahren Wert

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn der Ausdruck „Genauigkeit“ auf eine Serie von Ermittlungsergebnissen angewendet wird, umfasst er eine Kombination aus zufälligen Komponenten (üblicherweise ausgedrückt als ein Präzisionsmaß) und einer Komponente für den gewöhnlichen systematischen Fehler oder die systematische Abweichung (üblicherweise ausgedrückt als ein Maß für die Richtigkeit).

Anmerkung 2 zum Begriff: Die technische Benennung „Genauigkeit“ sollte nicht mit der Benennung „Richtigkeit“ verwechselt werden (siehe Definition zur „Richtigkeit“).

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Begriff 3.3.1]

3.3

Analyt

zu analysierender Stoff (chemische Spezies oder physikalischer Parameter)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Menge/Größe eines Analyten ist die Messgröße (3.15).

3.4

systematische Abweichung

Differenz zwischen dem Erwartungswert eines Ermittlungsergebnisses oder eines Messergebnisses und dem wahren Wert

Anmerkung 1 zum Begriff: Die systematische Abweichung ist der gesamte systematische Fehler im Gegensatz zum zufälligen Fehler. Eine oder mehrere Komponenten des systematischen Fehlers können zu der systematischen Abweichung beitragen. Eine größere systematische Differenz zum wahren Wert äußert sich durch einen größeren Wert der systematischen Abweichung.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die systematische Abweichung eines Messinstruments (Richtigkeitsfehler) wird normalerweise geschätzt durch Berechnung des mittleren Anzeigefehlers aus einer hinreichenden Anzahl von Wiederholungsmessungen. Der Anzeigefehler ist „die Anzeige eines Messinstruments minus dem wahren Wert der zugehörigen Eingangsgröße“.

Anmerkung 3 zum Begriff: In der Praxis wird der wahre Wert durch den akzeptierten Bezugswert ersetzt.

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Begriff 3.3.2]

3.5

Blindprobe

Probe oder Versuchsprogramm ohne den Analyten, der das Messsignal erzeugt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Verwendung verschiedener Arten von Blindproben erlaubt die Beurteilung, welcher Anteil des Messsignals oder Effekts der Messgröße zugewiesen werden kann und welcher Anteil anderen Gründen. Es gibt verschiedene Arten von Blindproben (siehe Definitionen von Reagens-Blindprobe und Matrix-Blindprobe).

3.6

Kalibrierung

Tätigkeit, die unter festgelegten Bedingungen in einem ersten Schritt eine Beziehung zwischen den durch Standards zur Verfügung gestellten Größenwerten mit ihren Messunsicherheiten und den entsprechenden Anzeigen mit ihren beigeordneten Messunsicherheiten herstellt und in einem zweiten Schritt diese Information verwendet, um eine Beziehung herzustellen, mit deren Hilfe ein Messergebnis aus einer Anzeige erhalten wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Ergebnis einer Kalibrierung kann in Form einer Angabe, einer Kalibrierfunktion, eines Kalibrierdiagramms, einer Kalibrierkurve oder einer Kalibriertabelle ausgedrückt werden. In einigen Fällen kann sie aus einer additiven oder multiplikativen Korrektur der Anzeige mit der beigeordneten Messunsicherheit bestehen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Kalibrierung sollte weder mit der Justierung eines Messsystems, die oft fälschlicherweise „Selbst-Kalibrierung“ genannt wird, noch mit der Verifizierung der Kalibrierung verwechselt werden.

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.39]

3.7

zertifiziertes Referenzmaterial

CRM, en: certified reference material

Referenzmaterial mit Zertifikat, das von einer autorisierten Stelle ausgestellt wurde und einen oder mehrere festgelegte Eigenschaftswerte mit zugehörigen Unsicherheiten und Rückführbarkeiten auf Basis geltender Verfahren enthält

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 5.14]

3.8

Gebrauchstauglichkeit

Ausmaß, in dem die in einem Messprozess ermittelten Daten einen Anwender befähigen, fachlich und verwaltungstechnisch korrekte Entscheidungen bezüglich eines ausgewiesenen Zwecks zu treffen

3.9

Präzision unter Zwischenbedingungen

Präzision unter Zwischenbedingungen der Präzision

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Begriff 3.3.15]

3.10

Zwischenbedingungen der Präzision

Bedingungen, unter denen Ermittlungsergebnisse oder Messergebnisse erhalten werden, und zwar an identischen Untersuchungseinheiten, in demselben Laboratorium und unter verschiedenen Verfahrensbedingungen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die vier wesentlichen Faktoren der Verfahrensbedingungen sind: Zeit, Kalibrierung, Bearbeiter und Apparaturen.

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Begriff 3.3.16 und ISO 11352:2012, Begriff 3.10]

3.11

Nachweisgrenze

LOD, en: Limit of Detection

Messwert, den man mittels eines vorgegebenen Messverfahrens erhält, für das die Wahrscheinlichkeit, fälschlich das Fehlen einer Komponente in einem Material anzugeben, β ist, bei einer Wahrscheinlichkeit von α , ihre Anwesenheit fälschlicherweise anzugeben

Anmerkung 1 zum Begriff: Die IUPAC empfiehlt Standardwerte für α und β von 0,05.

Anmerkung 2 zum Begriff: Manchmal wird auch die englische Abkürzung LOD (en: limit of detection) benutzt.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Benennung „Empfindlichkeit“ ist für „Nachweisgrenze“ zu vermeiden.

Anmerkung 4 zum Begriff: LOD ist die geringste Konzentration einer Messgröße in einer Probe, die nachgewiesen, aber unter den angegebenen Untersuchungsbedingungen nicht notwendigerweise quantitativ bestimmt werden kann.

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 4.18]

3.12

Bestimmungsgrenze

LOQ, en: limit of quantification

geringste Konzentration einer Messgröße, die unter den angegebenen Untersuchungsbedingungen mit akzeptabler Präzision bestimmt werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Derart definiert, basiert die LOQ auf der Bewertung der Präzision. Dies umfasst weder eine eventuelle systematische Abweichung noch die Messunsicherheit des Labors auf LOQ-Niveau.

3.13

verifizierte LOQ

LOQ-V

geringste Konzentration einer Messgröße, die unter den angegebenen Untersuchungsbedingungen mit akzeptabler Genauigkeit bestimmt werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: LOQ-V basiert auf der Überprüfung eines definierten Genauigkeitsgrades des Verfahrens auf LOQ-V-Niveau. Systematische Abweichung und Präzision wurden berücksichtigt, um LOQ-V zu verifizieren.

3.14

Angabegrenze

RL, en: reporting limit

bestimmte Konzentration bei oder über der Bestimmungsgrenze, die dem Kunden mit einer bestimmten statistischen Sicherheit mitgeteilt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Angabegrenze wird oft auf projektspezifischer Grundlage definiert. Wenn die Angabegrenze durch den Kunden unterhalb der Nachweisgrenze festgesetzt wird, ist eine Änderung des Verfahrens notwendig.

[QUELLE: ISO/TS 13530:2009, Begriff 4.4.7]

3.15

Linearität

Fähigkeit eines Verfahrens, Untersuchungsergebnisse proportional zur Konzentration der Messgröße zu liefern

Anmerkung 1 zum Begriff: Der lineare Bereich ist demzufolge der Bereich der Messgrößenkonzentrationen, über den das Verfahren Untersuchungsergebnisse proportional zur Konzentration der Messgröße liefert.

[QUELLE: EURACHEM Guide]

3.16

Messgröße

Größe, die gemessen werden soll

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Spezifikation einer Messgröße erfordert Kenntnis der Größenart, Beschreibung des Zustands des Phänomens, des Körpers oder der Substanz als Träger der Größe einschließlich aller relevanten Komponenten und beteiligten chemischen Betrachtungseinheiten.

Anmerkung 2 zum Begriff: In der Chemie wird für „Messgröße“ manchmal der Begriff „Analyt“ oder der Name der Substanz bzw. Verbindung verwendet. Die Verwendung ist fehlerhaft, da sich diese Benennungen nicht auf Größen beziehen.

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.3]

3.17

Messung

Prozess, bei dem einer oder mehrere Größenwerte, die vernünftigerweise einer Größe zugewiesen werden können, experimentell ermittelt werden

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.1]

3.18

Messunsicherheit

nichtnegativer Parameter, der die Streuung der Werte kennzeichnet, die der Messgröße auf der Grundlage der benutzten Information beigeordnet ist

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.26]

3.19

Ausreißer

Wert unter einer Serie von Werten, der mit den anderen Werten dieser Serie nicht verträglich ist

Anmerkung 1 zum Begriff: ISO 5725-2 gibt einen statistischen Test und das Signifikanzniveau an, die zur Feststellung von Ausreißern bei Versuchen zur Ermittlung von Richtigkeit und Präzision anzuwenden sind.

[QUELLE: ISO 5725-1:1994, Begriff 3.21]

3.20

Präzision

Grad der Übereinstimmung zwischen voneinander unabhängigen Ergebnissen, die unter vorgegebenen Bedingungen ermittelt wurden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Präzision hängt nur von der Verteilung der zufälligen Fehler ab. Sie bezieht sich nicht auf den wahren Wert oder den angegebenen Wert.

Anmerkung 2 zum Begriff: Als Maß für die Präzision wird im Allgemeinen die Unpräzision gewählt, die berechnet wird als Standardabweichung des Ermittlungsergebnisses. Eine kleinere Präzision äußert sich durch eine größere Standardabweichung.

Anmerkung 3 zum Begriff: „Unabhängige Prüfergebnisse“ sind Ergebnisse, die unbeeinflusst von früheren Ergebnissen desselben oder eines ähnlichen Prüfobjekts erzielt wurden. Quantitative Maße für die Präzision hängen entscheidend von den vereinbarten Bedingungen ab. Wiederholbedingungen und Vergleichbedingungen sind besondere Sätze von äußerst genau vereinbarten Bedingungen.

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Begriff 3.3.4]

3.21

Eignungsprüfung

Bewertung der Leistung eines Teilnehmers nach zuvor aufgestellten Kriterien durch Vergleiche zwischen Laboren

[QUELLE: EN ISO/IEC 17043:2010, Begriff 3.7]

3.22

Qualitätssicherung

Teil des Qualitätsmanagements, der auf das Erzeugen von Vertrauen darauf gerichtet ist, dass Qualitätsanforderungen erfüllt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Hauptbestandteil der Qualitätssicherung ist die Qualitätslenkung.

[QUELLE: EN ISO 9000:2015, Begriff 3.3.6]

3.23

Qualitätslenkung

Teil des Qualitätsmanagements, der auf die Erfüllung von Qualitätsanforderungen gerichtet ist

[QUELLE: EN ISO 9000:2015, Begriff 3.3.7]

3.24

Menge

Eigenschaft eines Phänomens, eines Körpers oder einer Substanz, wobei die Eigenschaft einen Wert hat, der durch eine Zahl und eine Referenz ausgedrückt werden kann

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 1.1]

3.25

Arbeitsbereich

Intervall, das experimentell ermittelt und durch Kalibrierung des Verfahrens statistisch belegt ist, zwischen der mit dem Verfahren messbaren kleinsten und größten Menge

Anmerkung 1 zum Begriff: Der kleinste mögliche Grenzwert eines Arbeitsbereiches ist die Bestimmungsgrenze eines Analysenverfahrens.

3.26

Reagens-Blindprobe

während des analytischen Prozesses verwendete Reagenzien (einschließlich der zum Extrahieren oder Lösen verwendeten Lösemittel) werden getrennt analysiert, um offenzulegen, ob sie zum Messsignal beitragen

Anmerkung 1 zum Begriff: Das auf der Messgröße beruhende Messsignal kann entsprechend korrigiert werden.

3.27

Wiederfindung des Analyten

Ausmaß, bis zu dem eine bekannte Menge eines Analyten (3.3), die einer Probe hinzugefügt wurde, durch ein analytisches Verfahren gemessen werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Wiederfindung wird aus der Differenz zwischen den Ergebnissen aus einem dotierten und einem nicht dotierten Aliquoten der Probe berechnet und üblicherweise in Prozent angegeben.

[QUELLE: Basierend auf ISO 5667-14:2014, Begriff 3.8]

3.28

Referenzmaterial

RM, en: reference material

Material, das hinreichend homogen und stabil in Bezug auf eine oder mehrere festgelegte Eigenschaften ist und dessen Eignung für die Verwendung in einem Messprozess nachgewiesen wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: RM ist ein generischer Begriff.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eigenschaften können quantitativ oder qualitativ sein, z. B. die Identität von Substanzen oder Spezies.

Anmerkung 3 zum Begriff: Zu den Verwendungen gehören unter anderem die Kalibrierung eines Messsystems, Beurteilung eines Messverfahrens, Zuordnung von Werten zu anderen Materialien und die Qualitätskontrolle.

Anmerkung 4 zum Begriff: ISO/IEC Guide 99:2007 [1] enthält eine ähnliche bzw. sinngemäße Definition (5.13), beschränkt jedoch die Anwendung des Begriffs „Messung“ auf quantitative Werte. Anmerkung 3 von ISO/IEC Guide 99:2007, 5.13 (VIM) schließt jedoch ausdrücklich qualitative Eigenschaften ein, die als „nominale Eigenschaften“ bezeichnet werden.

[QUELLE: ISO Guide 30:2015, 2.1]

3.29

Wiederholpräzision

Präzision unter Wiederholbedingungen, d. h. Bedingungen, bei denen voneinander unabhängige Ermittlungsergebnisse nach demselben Verfahren an identischen Untersuchungseinheiten in demselben Laboratorium von demselben Bearbeiter mit derselben Geräteausrüstung innerhalb einer kurzen Zeitspanne ermittelt werden

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Kombination aus Begriff 3.3.5 und Begriff 3.3.6]

3.30

Vergleichpräzision

Präzision unter Vergleichbedingungen, d. h. Bedingungen, bei denen voneinander unabhängige Ermittlungsergebnisse erhalten werden, die mit demselben Verfahren an identischen Untersuchungseinheiten in verschiedenen Laboratorien von verschiedenen Bearbeitern mit verschiedener Geräteausrüstung gewonnen wurden

[QUELLE: ISO 3534-2:2006, Kombination aus Begriff 3.3.10 und Begriff 3.3.11]

3.31

Restabweichung

Differenz zwischen dem beobachteten Ansprechen und dem mittels Kalibrierfunktion vorhergesagten Ansprechen

3.32

Robustheit

Maß für das Vermögen eines Verfahrens, durch geringfügige, aber bewusste Änderungen der Verfahrensparameter unbeeinflusst zu bleiben, und Anzeige für die Zuverlässigkeit des Verfahrens bei normaler Anwendung

3.33

Probe

Gesamtheit eines homogenen Analysenmaterials mit identischer Zusammensetzung oder Qualität (ähnlich dem Begriff „batch“)

[QUELLE: ISO/TS 20612:2007, Begriff 3.3]

3.34

Matrix-Blindprobe

Matrices ohne Messgröße

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese sind schwierig zu erhalten, aber derartige Materialien sind notwendig, um realistische Schätzwerte der bei der Analyse von Untersuchungsproben anzutreffenden Störgrößen zu erhalten.

3.35

Selektivität

Vermögen des Verfahrens, die untersuchte Messgröße in Gegenwart von anderen Bestandteilen in einer Probenmatrix unter den angegebenen Untersuchungsbedingungen genau und spezifisch zu bestimmen

3.36

Empfindlichkeit

Änderung des Ansprechverhaltens für eine Messgröße geteilt durch die zugehörige Stimulus-Änderung

3.37

Rückführbarkeit

Eigenschaft eines Messergebnisses, wobei das Ergebnis durch eine dokumentierte, ununterbrochene Kette von Kalibrierungen, von denen jede zur Messunsicherheit beiträgt, auf eine Referenz bezogen werden kann

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.41]

3.38

Richtigkeit

Grad der Übereinstimmung zwischen dem aus einer großen Reihe von Ermittlungsergebnissen erhaltenen Mittelwert und einem akzeptierten Bezugswert

Anmerkung 1 zum Begriff: Im vorliegenden Dokument wird die Richtigkeit in Form der systematischen Abweichung (Bias) angegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Richtigkeit sollte nicht mit dem Begriff „Genauigkeit“ verwechselt werden (siehe Definition zu „Genauigkeit“).

3.39

Validierung

Verifizierung, wobei die spezifizierten Anforderungen für den beabsichtigten Zweck angemessen sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Prozess dient der Beurteilung, ob ein Verfahren für die Zweckbestimmung geeignet ist. Er umfasst:

- Ermittlung der Leistungsmerkmale, Vorteile und Einschränkungen eines Verfahrens und die Identifikation der Einflüsse, die diese Merkmale ändern können sowie das Ausmaß derartiger Änderungen;
- eine umfassende Bewertung des Ergebnisses dieses Prozesses hinsichtlich der Gebrauchstauglichkeit des Verfahrens.

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.45]

3.40

Verifizierung

Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass ein Gegenstand die festgelegten Anforderungen erfüllt

BEISPIEL 1 Bestätigung, dass ein gegebenes Referenzmaterial wie behauptet homogen für den betreffenden Größenswert oder das Messverfahren ist, und zwar hinunter bis auf einen Anteil der Masse von 10 mg für eine Messung.

BEISPIEL 2 Bestätigung, dass die Leistungsmerkmale eines Messsystems oder die gesetzlichen Anforderungen daran erreicht wurden.

BEISPIEL 3 Bestätigung, dass eine Ziel-Messunsicherheit eingehalten werden kann.

Anmerkung 1 zum Begriff: Sofern zutreffend, sollte die Messunsicherheit berücksichtigt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei dem Gegenstand kann es sich z. B. um einen Prozess, ein Messverfahren, Material, eine Verbindung oder ein Messsystem handeln.

Anmerkung 3 zum Begriff: Eine spezifizierte Anforderung darf z. B. sein, dass die Spezifikationen eines Herstellers erfüllt sind.

[QUELLE: ISO/IEC GUIDE 99:2007, Begriff 2.44]

3.41

Anwendungsbereich

Konzentrationsbereich, der von einem Verfahren routinemäßig erfasst wird

[QUELLE: ISO 6107-2:2006, Begriff 8]

4 Grundlage des Verfahrens

Das Ziel jedes Validierungsvorgangs ist der Nachweis der Anwendbarkeit des Verfahrens für die vorgesehene Zweckbestimmung, für das es eingesetzt werden soll. Jedes Labor, das analytische Messungen durchführt, muss zuverlässige und vergleichbare Daten liefern, wenn es auf ähnliche Proben angewendet wird, und zwar unabhängig von den Modifikationen der Betriebsbedingungen, d. h. Bearbeiter. Diese Gebrauchstauglichkeit muss durch experimentelle, gut dokumentierte Nachweise belegt werden. Dies umfasst eine Reihe von Grundsätzen und Kriterien, die für physikalisch-chemische Analysenverfahren gelten.

Die an Verfahren zum Bestimmen von chemischen Messgrößen gestellten Anforderungen hängen ab von:

- dem Ausmaß der vorgesehenen oder geforderten Messaktivität und
- dem Potenzial der verfügbaren Verfahren, die für das Monitoring einer bestimmten Substanz(gruppe) angewendet werden können.

In einigen Fällen kann es bereits vollentwickelte Verfahren geben, die von Routinelaboren angewendet werden. Im Falle neuer Substanzen oder neu entwickelter Techniken wird es an Informationen darüber fehlen, inwieweit die Verfahren vollständig entwickelt und validiert sind, was konkret ein Fehler bei der Bekanntmachung der Leistungsmerkmale der Verfahren und/oder der Art und Weise, wie diese Leistungen festgestellt wurden, ist.

Um die häufigsten Fälle zu berücksichtigen, werden in diesem Dokument zwei unterschiedliche (und hierarchische) Ebenen der Verfahrenvalidierung, V1 (7, 8) bzw. V2 (9), beschrieben. Die Validierungsebenen sind wie in Bild 1 dargestellt organisiert.

Zu den Leistungsmerkmalen, die für den Nachweis der Gebrauchstauglichkeit eines Verfahrens relevant sind, gehören u. a. Selektivität, Empfindlichkeit, Robustheit, Anwendungsbereich und Messunsicherheit. Sie bilden das Instrumentarium des Validierungsprozesses, in dem die Verfahrensmerkmale und ihre Quantifizierungsprotokolle für den Nachweis ausgewählt werden.

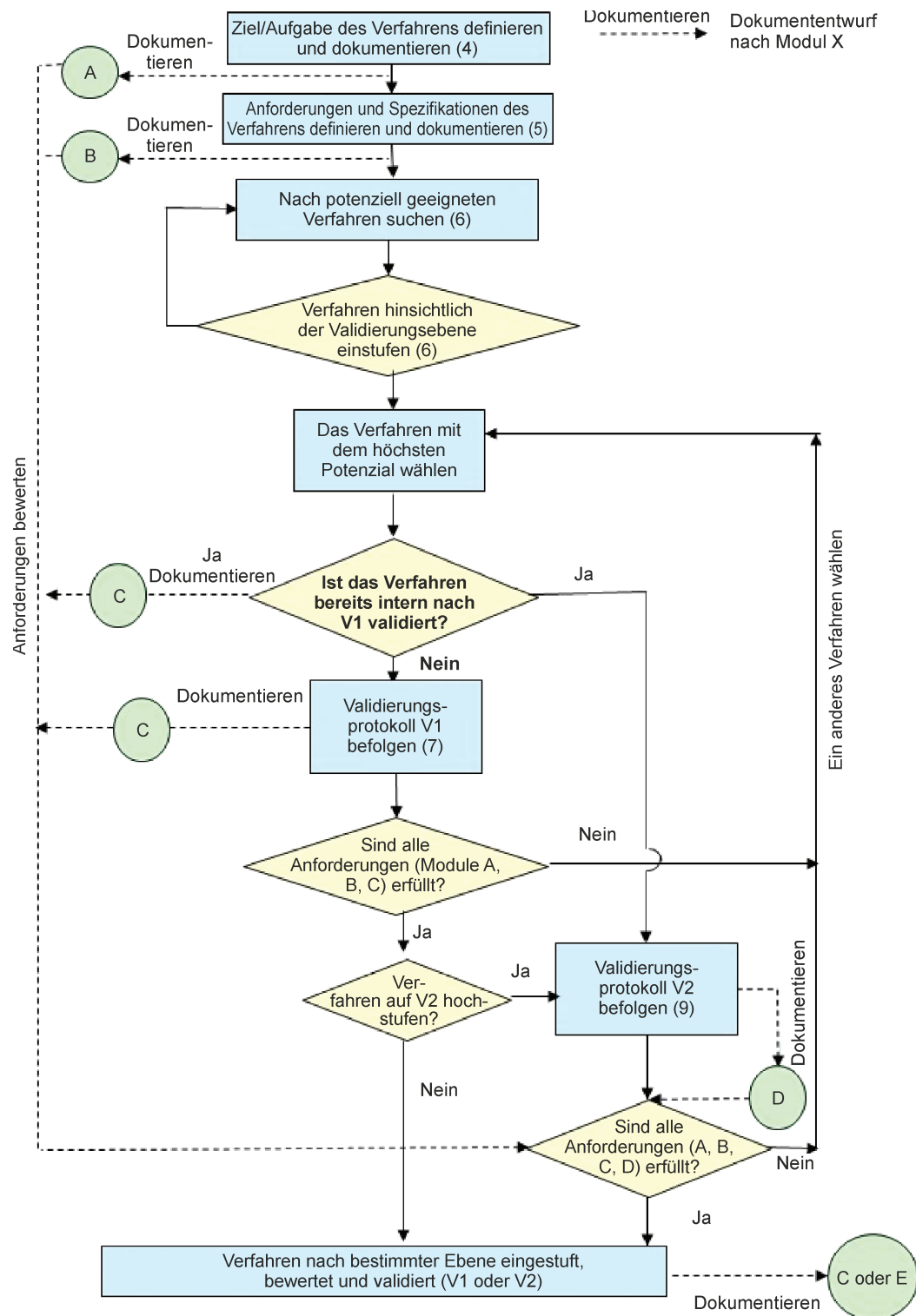


Bild 1 — Ablaufplan einer Verfahrensvalidierung

5 Instrumentarium zur Charakterisierung: Leistungsmerkmale

5.1 Einleitung

Ein Analyseverfahren zeichnet sich durch Leistungskriterien, Einschränkungen, soweit vorhanden, und Einflüsse, die diese verändern können, aus. Die üblichen Leistungsmerkmale sind:

- Selektivität (3.35)
- Empfindlichkeit (3.36)
- Robustheit (3.32)
- Richtigkeit (3.37)^{N1}, systematische Abweichung (3.4) und Wiederfindung des Analyten (3.27), sofern zutreffend
- Präzision (3.20)
- Grenzwerte: Nachweisgrenze (3.11), Quantifizierungsgrenze (3.12), verifizierte Bestimmungsgrenze (3.13) und, falls erforderlich, Angabegrenze (3.14)
- Kalibrierung (3.6)
- Anwendungsbereich (3.40)^{N2}
- Messunsicherheit (3.18)

Diese Merkmale sollten für alle Validierungsebenen bestimmt werden. Die Versuchsgestaltung kann je nach Ebene variieren. Die Eignung des nach Anhang A dokumentierten Verfahrens wird am gesamten Anwendungsbereich untersucht. Die Validierung muss bei Untersuchung einer Erweiterung des Anwendungsbereiches eines validierten Analysenverfahrens an allen zusätzlichen Teilen des neuen Anwendungsbereiches vollständig durchgeführt werden.

Die Versuchsgestaltung in der Validierungsebene V1 und auf der Ebene V2 ist dieselbe. Diese Versuchsgestaltung ist in Tabelle A.2 detailliert aufgeführt.

5.2 Merkmale

5.2.1 Selektivität

Die Selektivität sollte berücksichtigt werden, allerdings mehr in qualitativer Hinsicht der Aufmerksamkeit, die den möglichen Störungen gewidmet wurde, als in quantitativer Hinsicht.

Die Selektivität ist ein Leistungsmerkmal, das quantitativ schwierig zu bestimmen ist. Es ist notwendig, zu ermitteln, ob das von der Messeinrichtung erzeugte Signal oder eine andere gemessene Eigenschaft tatsächlich zur Messgröße beiträgt und nicht unabsichtlich bzw. zufällig oder durch Vorhandensein chemisch oder physikalisch ähnlicher Verbindungen erzeugt wurde. Die Selektivität eines Verfahrens kann üblicherweise durch die Fähigkeit des Verfahrens, die betreffende Substanz im Vergleich zu ausgewählten, in die Probe eingebrachten Störgrößen (d. h. diejenigen Störgrößen, deren Vorhandensein in Proben mit hoher Wahrscheinlichkeit erwartet wird oder die das Verfahren entsprechend der Fachkenntnis wahrscheinlich stören) zu messen, untersucht werden. Ein anderer indirekter Weg ist die Überprüfung der systematischen Abweichung eines Verfahrens (z. B. durch Analyse eines CRM). Häufig steht jedoch kein CRM für neue interessierende Chemikalien zur Verfügung, und es sollte auch eine mögliche Störgröße im CRM enthalten sein. Wenn eine zur Gebrauchstauglichkeit passende systematische Abweichung durch Analyse von CRM, die auch repräsentative Mengen an Störverbindungen enthalten, nicht nachgewiesen werden kann, wird das Verfahren als selektiv betrachtet.

Die Analyse von mit Störsubstanzen aufgestockten und nicht-aufgestockten Proben erlaubt die Unterscheidung zwischen Matrixeffekten (Änderung der Empfindlichkeit) und Hintergrundstörungen.

N1 Nationale Fußnote: Fehler in Referenzfassung. 3.38 wäre korrekt.

N2 Nationale Fußnote: Fehler in Referenzfassung. 3.41 wäre korrekt.