

Der HPLC-Tipp im Oktober

Warum kann manchmal eine „zu“ gute Präzision beim Methodentransfer hinderlich sein?

Von Mike Hillebrand

Der Fall

Ein Baustein des Methodentransfers ist die „Intermediate Precision“ (Laborpräzision). Dabei werden in beiden Laboratorien, dem aufnehmenden und dem abgebenden, Vergleichsanalysen mit der validierten, zu transferierenden Methode, durchgeführt. Diese sollen sicherstellen, dass das empfangende Laboratorium in der Lage ist, die neue implementierte Methode anzuwenden. Dadurch ist eine vollständige Validierung der Methode im empfangenden Laboratorium nicht nötig.

Das Design der „Intermediate Precision“ richtet sich nach dem Analysenverfahren, welches es zu transferieren gilt. Beispielsweise wird für eine Gehaltsbestimmung häufig ein Design verwendet, bei dem zwei Mitarbeiter pro Labor zum Einsatz kommen. Ziel ist das Prüfen einer Charge. Jeder Mitarbeiter führt drei Serien mit jeweils zwei Bestimmungen pro Serie durch. Immer eine Serie pro Tag. Dadurch versucht man die Einflussfaktoren auf die Analytik möglichst breit zu streuen um der Variabilität in der täglichen Routine nahe zu kommen.

Nun kann es vorkommen, dass trotz bzw. gerade aufgrund von zu hoher Präzision und damit zu geringer Variabilität, der Transfer nicht bestanden ist. Wie kann es dazu kommen?

Die Lösung

Der Methodentransfer wird sehr detailliert geplant. Es kommt vor, dass beide Laboratorien unter hohem Druck stehen, den Transfer zeitnah erfolgreich zu bestehen. Auch wenn dies nicht der Fall ist, möchte man nach außen gerne ein gutes Bild abgeben, sodass man bewusst oder unterbewusst schnell geneigt ist, die Variabilität möglichst gering zu halten. Häufig werden beispielsweise dann die besten HPLC-Systeme oder auch die erfahrensten Anwender eingesetzt.

Die erhaltenen Ergebnisse werden im Anschluss an die Analytik statistisch ausgewertet. Vor dem Transfer hat man (hoffentlich) geeignete Akzeptanzkriterien festgelegt. Es können verschiedene statistische Verfahren zum Ergebnisvergleich zum Einsatz kommen. Es können sowohl absolute Limits bezüglich Unterschiede und Variabilität festgelegt werden als auch statistische Signifikatstests und statistische Äquivalenztests zur Anwendung kommen. Generell werden Mittelwerte sowie dazugehörige Konfidenzintervalle ermittelt. In Abbildung 1 ist dies schematisch über die Mittelwerte mit Variabilitätsbalken inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Blau und orange entsprechen einem Laboratorium. Der Ergebnisvergleich über die Signifikatstests, den F- und t-Test, kann problematisch sein. So kann beispielsweise die oben beschriebene gute Präzision in einem der beteiligten Labore die statistische

Auswertung über den F-Test unmöglich machen. Bei Szenario 2 und 3 wäre der analytische Transfer nicht bestanden.

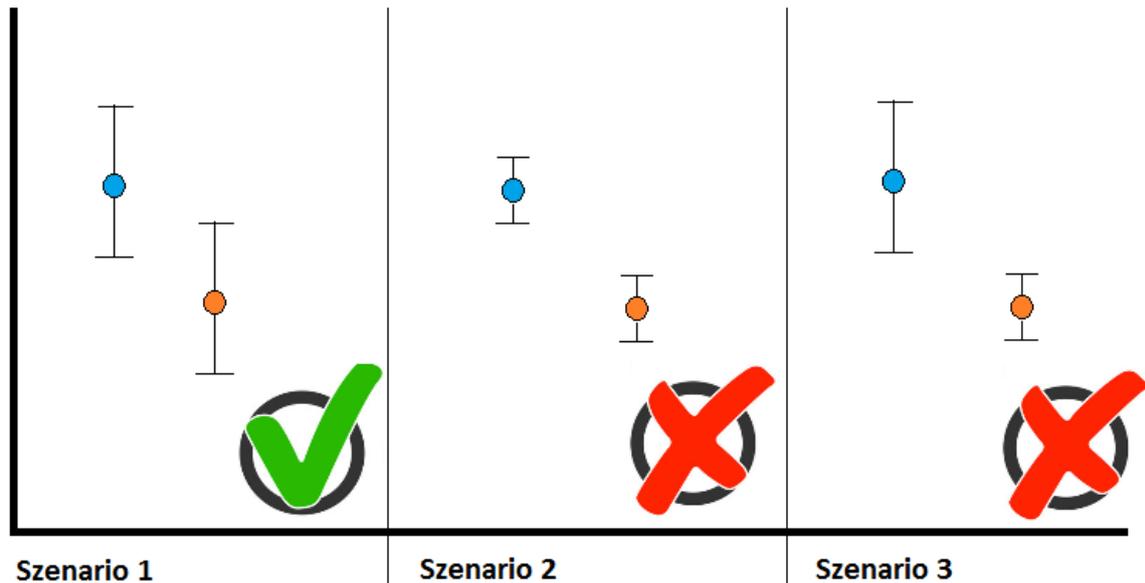


Abb. 1.: Schematische Darstellung von Transferergebnissen inkl. Variabilitätsbalken (Szenario 1 bis 3)

Das Fazit

Versuchen Sie nicht beim Methodentransfer die Analytik anders durchzuführen als dies im täglichen Geschäft der Fall sein wird. Arbeiten Sie so exakt wie Sie das immer tun. Verwenden Sie nicht nur Ihre „Lieblings-HPLCs“ oder lassen nur die erfahrensten Mitarbeiter zum Einsatz kommen. Lassen Sie Variabilität zu, jedoch ohne diese gezielt zu erhöhen. Sprechen Sie auch mit den Kollegen des anderen Labors über diese Thematik, sodass auch diese die tägliche Variabilität zulassen.

Verwenden Sie zum Ergebnisvergleich statistische Äquivalenztests und verzichten Sie auf die statistischen Signifikanztests.