



# Praktische Statistik in der Analytik

Teil 1: 04./05. Juni 2024, Heidelberg

Teil 2: 06./07. Juni 2024, Heidelberg



## Referenten



**Dr. Joachim Ermer**  
Ermer Quality Consulting



**Dr. Thomas Fürst**  
Boehringer Ingelheim

- Statistische Werkzeuge für Methodenentwicklung, -validierung und kontinuierliches Leistungsmonitoring (ICH Q2(R2), USP <1220>, <1010>, <1210>, <1033>)
- 10 Stunden praxisnahe Workshops zum aktiven Üben
- Mit Excel-Dateien zur statistischen Simulation
- Bei Buchung von A 10 und A 11 gewähren wir einen Rabatt von € 600,-

## Lerninhalte

- Verteilung analytischer Daten
- Präzisionsebenen und deren Berechnung, Fehlerfortpflanzung
- Datenvergleich, Signifikanz- und Äquivalenztests
- Lineare, nichtlineare und multiple Regression und Kalibriermodele
- Statistik im Rahmen des Lebenszyklus-Konzepts
- Präzisionsanforderungen für Gehaltsbestimmungen
- Präzision und Unsicherheit
- Optimierung der Präzision
- Statistik diskreter Daten (Attributtestung)
- Trendanalysen (auch hinsichtlich Stabilität)
- Nachweis- und Bestimmungsgrenze

## Zielsetzung

**Teil 1:** Ziel dieses Seminars ist, die statistischen Grundlagen der Streuung/Verteilung von Messwerten sowie von wichtigen statistischen Parametern und Tests verständlich zu vermitteln.

Sie lernen,

- wie Datensätze durch Parameter wie Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensbereich beschrieben werden,
- wie Sie diese Parameter in Berechnungen und statistischen Tests verwenden,
- wie Sie Komponenten der Variabilität von Analyseverfahren ermitteln, Datensätze vergleichen und die lineare Regression anwenden.

Der Referent erklärt anhand von Excel-Dateien zu statistischen Simulationen die grundlegende Bedeutung der analytischen Variabilität und deren Konsequenzen, z.B. bezüglich Spezifikationsverletzungen. Damit können Sie später auch eigene Fragestellungen mit verschiedenen Szenarien intuitiv erproben.

Mit einer praxisnahen Erläuterung und Bewertung der verschiedenen statistischen Methoden und deren Rahmenbedingungen erhalten Sie die Grundlagen zur Auswahl einer für Ihre Fragestellungen geeigneten Vorgehensweise. Dies wird in 4 Workshops sowie einem abschließenden Statistikquiz gefestigt.

**Teil 2:** Im Mittelpunkt stehen die Vertiefung und Erweiterung der grundlegenden statistischen Werkzeuge, insbesondere deren Anwendung im Rahmen des analytischen Lebenszyklusmodells nach dem Entwurf des USP-Kapitels <1220>.

Sie erfahren,

- welche Anforderungen an die Präzision bei einer Gehaltsbestimmung bestehen und wie Sie diese im Bedarfsfall optimieren können (Replikationsstrategie),
- welche Anforderungen an die Statistik diskreter Daten und Trendanalysen, auch für Stabilitätsbestimmungen, zu beachten sind.

Weitere Schwerpunkte des Seminars bilden die gewichtete lineare, nichtlineare und multiple lineare Regression, Kalibriermodelle sowie Nachweis- und Bestimmungsgrenzen.

3 Workshops dienen der Festigung und Anwendung des Erlernten.

Im abschließenden Workshop wird die praktische Umsetzung trainiert, wobei die Teilnehmer eigene Entscheidungen hinsichtlich Auswahl und Anwendung derjenigen statistischen Tests und Werkzeuge treffen müssen, die für die gegebenen Fragestellungen geeignet sind.

### Hilfsmittel

Für einen optimalen Lernerfolg sollten die Teilnehmer ein **Notebook oder Laptop mit Excel® 2007 oder höher** mitbringen.

## Hintergrund

Schon seit Jahren sind statistische Arbeitsmethoden in allen Bereichen von Analytik und Qualitätskontrolle etabliert, beispielsweise:

- In analytischer Methodenentwicklung und -validierung
- Beim analytischen Transfer
- Bei der Etablierung oder Bestätigung von Akzeptanz- bzw. Spezifikationsgrenzen
- Bei Bewertung, Vergleich und Trending von Daten.

Der risikobasierte Ansatz in ICH Q9 sowie Quality-by-Design entsprechend ICH Q8 setzen vermehrt Wissen und Verständnis bezüglich der analytischen Verfahren voraus - auch hinsichtlich erforderlicher bzw. erreichter Variabilität, Genauigkeit und Zuverlässigkeit für die jeweiligen Anwendungen bzw. Fragestellungen.

Ein umfassendes Verständnis der Leistungsfähigkeit der angewendeten analytischen Methoden ist der Schlüsselaspekt des Lebenszykluskonzeptes (USP Kapitel <1220>). Dies ist auch Voraussetzung für regulatorische Flexibilität, wie im Entwurf der ICH Q12 Guideline „Pharmaceutical Product Lifecycle Management“ als „enhanced established conditions“ beschrieben. Aktuelle Anforderungen zum PQR und der FDA-Guidance zur Methodvalidierung erfordern Methoden zur Überprüfung auf Trends. Zunehmend wichtiger werden auch statistisch geprägte Vorgehensweisen zum Datensatzvergleich für den Methodentransfer bzw. -vergleich oder für die Erarbeitung extrapolierender Stabilitätsaussagen.

Das Setzen von Spezifikationen ist ein weiteres Einsatzgebiet, in dem Statistik intensiver angewendet wird. Die USP-Informationskapitel <1010> und ganz besonders die Kapitel zu Potency-Assays (<1032>, <1033>, <1034>) sind stark von statistischen Methoden geprägt. Die Anwendung geeigneter statistischer Werkzeuge spielt auch in der Revision der ICH Q2 und der Q14 Guideline eine wichtige Rolle, beispielsweise die Berücksichtigung der Unsicherheiten bei der Bewertung gegen die Akzeptanzgrenzen, was zu höherer Sicherheit bei der Entscheidung führt, ein Analysenverfahren für die Routineanalytik zu akzeptieren. Auch das Aide Memoire Qualifizierung/Validierung der deutschen Inspektoren legt großen Wert auf Statistik.

Statistik ist jedoch kein Selbstzweck. Von essentieller Bedeutung sind die richtige Auswahl und Anwendung derjenigen Berechnungen und Tests, die eine Antwort auf die praktische analytische Fragestellung liefern! Dazu soll dieser Kurs den Teilnehmern Orientierung geben. Ein grundlegendes Verständnis der „statistischen Sprache“ erleichtert auch die Kommunikation zwischen den beteiligten Bereichen wie Qualitätskontrolle und -sicherung, Produktion, regulatorische Funktionen und Behörden.

## Zielgruppe

Das Seminar ist für Mitarbeitende konzipiert, die Ergebnisse in der Entwicklung, der Methodvalidierung, bei Stabilitätsprüfungen, beim Methodentransfer, bei Routineverfahren sowie OOS und anderen Untersuchungen ermitteln und bewerten. Angesprochen sind auch Kolleginnen und Kollegen aus der Qualitätssicherung, die Daten-Reviews und Trendanalysen durchführen, sowie Mitarbeiter aus den Bereichen Forschung und Entwicklung sowie Regulatory Affairs, die statistische Auswertungen erstellen oder bewerten und in Zulassungsunterlagen einarbeiten.

# Programm Teil 1

## Verteilung analytischer Daten

---

- Fehlertypen (zufällig, systematisch)
- Datenkategorien (Skalenniveaus)
- Normal- (Gauß-) Verteilung, Lage- und Streuparameter
- Log-Normalverteilung
- Unsicherheit von statistischen Parametern
- Vertrauensbereiche
- Zuverlässigkeit von Parametern (Vertrauensbereiche)
- Signifikante Stellen

## Normal oder nicht normal?

---

- Grafische Darstellung von (normalverteilten) Daten (Run-Chart, Box-Whisker-Plot, Normalverteilungsplot)
- Zentraler Grenzwertsatz
- Ausreißertests und deren Einschränkungen (Grubbs, Dean-Dixon, bei Bioassays)



## Workshop Variabilität

---

- Statistische Simulationen
- Verteilung von Werten und Standardabweichungen
- OOS-Wahrscheinlichkeiten

## Fehlerfortpflanzung und Präzisionsebenen

---

- Fehlerfortpflanzung, Messunsicherheit
- Systempräzision
- Wiederholpräzision
- Labor- und Vergleichspräzision
- Präzisionsberechnungen (aus Doppelbestimmungen, ein- und zweifaktorielle Varianzanalyse, Präzision aus linearer Regression/ Stabilitätsstudien)



## Workshop Fehlerfortpflanzung und Varianzanalyse

---

- Beispiel Fehlerfortpflanzung
- Zuordnung ANOVA-Varianzen

## Datenvergleich

---

- Prinzipien statistischer Tests
- Signifikanztests, t-Test (Mittelwert-, Sollwert-, paarweise)
- Äquivalenztests (Mittelwert-, Sollwert-, paarweise)
- Einfacher Vergleich, Variabilität und Mittelwertsunterschiede



## Workshop Datenvergleich

---

- Statistische Simulationen
- Mittelwertsdifferenzen, Äquivalenz- und Signifikanztests

## Lineare Regression

---

- Korrelationsanalyse (Korrelationskoeffizient, Bestimmtheitsmaß)
- Ungewichtete lineare Regression
- Berechnungsparameter
- Residuen
- Sensitivitäten
- Sinnvolle Überprüfung einer linearen Funktion



## Workshop Lineare Regression

---

- Extrapolation und Ordinatenschnittpunkt
- Grafische Linearitätsbewertung

## Statistik-Quiz und abschließende Diskussion

---

# Programm Teil 2

## Präzisionsanforderungen für Gehaltsbestimmungen

---

- Leistungsanforderung an die Analytik: Analytical Target Profile (ATP)
- Lebenszykluskonzept (USP-Draft <1220>)
- Ableitung einer akzeptablen Präzision aus Spezifikationsgrenzen
  - Mittels Standardunsicherheiten und Toleranzbereichen
  - Mittels Wahrscheinlichkeiten der Normalverteilung (USP <1033>)
- Kombinierte Bewertung von Richtigkeit und Präzision
- Guardbands

## Optimierung der Präzision

---

- Methodenpräzision: Präzision des Endergebnisses (reportable value)
- Optimierung der Methodenpräzision (Replikationsstrategie, USP <1220>, ICH Q14)
- Optimierung der Variabilität der Referenzstandardanalyse
- Einfache oder statistische Bewertung

## Statistik diskreter Daten

---

- Verteilungsfunktionen
- Stichprobenpläne
- Annahmewahrscheinlichkeiten, AQL Definition
- Fehlerbewertungslisten



## Workshop Präzision

---

- Statistische Simulationen: Zuverlässigkeit der Wiederhol- und Vergleichspräzision, erforderliche Anzahl an Serien und Bestimmungen in Präzisionsstudien
- Optimierung der Methodenpräzision durch Anzahl der Wiederholbestimmungen (Replikationsstrategie)

## Lineare Kalibriermodelle

---

- Verfahren, typische Kalibriermodelle und deren Voraussetzungen

## Trendanalysen

---

- Trendtest nach WALLIS-MOORE)
- Kontrollkarten (SHEWART, Spannweite, Standardabweichung, CUSUM)
- Kontrollgrenzen und -regeln (statistisch, empirisch)
- Monitoring der Methodenleistungsfähigkeit, welche Parameter sind geeignet?



## Workshop Trendanalysen

---

- Identifizierung geeigneter Kontrollkarten für Beispieldatensätze

## Regression und Kalibriermodelle

---

- Kalibrierung
  - interne, externe Standards, Standardaddition
  - Einpunktkalibrierung, Kalibrierfunktion
  - DIN 38402
- Ungewichtete und gewichtete lineare Regression
- Vertrauens- und Prognosebereiche
- Absicherung des linearen Arbeitsbereichs
- Statistische Linearitätstests (Mandeltest, ANOVA lack-of-fit)
- ANVISA Forderungen
- Nicht lineare Kalibriermodelle
- Auswertung von Stabilitätsdaten nach ICH Q1E, pooling
- Inklusive Workshop/Demo

## Nicht lineare Kalibrierverfahren und gewichtete Regression

---

- Quadratische Modelle
- Gewichtete Regression ( $1/x_n$ ;  $1/s_n$ )
- Logistische Regression mit Excel Solver

## Multiple lineare Regression und Einführung in die Hauptkomponentenregression

---

- Berechnung in Excel
- Einsatz zur Berechnung von Experimental Designs
- Bestimmung von Mehrkomponentengemischen

## Stabilitätstrending

---

- Regulatorische Anforderungen
- Vorteile einer OOT-Untersuchung bei Stabilitätsprüfungen
- Vergleich
  - mit anderen Chargen
  - mit vorherigen Lagerintervallen derselben Charge
- Statistische Methoden zur Identifizierung von Stabilitäts-OOT (Regressions- und Steigungs-Kontrollkarte, Zeitpunktvergleich)



## Workshop Regression und Kalibriermodelle

---

- Inklusive Demo

## Konzentrationsabhängigkeit der Präzision

---

- Horwitz-Funktion
- Akzeptanzkriterien bei Nebenproduktbestimmungen

## Nachweis- und Bestimmungsgrenze

---

- Anforderungen in pharmazeutischer Analytik: aktuelle und allgemeine Bestimmungsgrenze
- Berechnung aus der linearen Regression (Standardabweichung des Ordinatenschnittpunkts, Reststandardabweichung, Prognoseintervall, DIN 32645, Ergebnisunsicherheit)
- Ableitung aus Präzisionsstudien



## Workshop und Diskussion

---

Anwendung der erlernten statistischen Methoden auf Beispieldaten und praktische Fragestellungen

## Termin Teil 1

Dienstag, 04. Juni 2024, von 09.00 bis 17.30 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee von 08.30 bis 09.00 Uhr)  
Mittwoch, 05. Juni 2024, von 09.00 bis 16.30 Uhr

## Termin Teil 2

Donnerstag, 06. Juni 2024, von 09.00 bis 17.45 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee von 08.30 bis 09.00 Uhr)  
Freitag, 07. Juni 2024, von 08.30 bis 16.15 Uhr

## Veranstaltungsort

NH Collection Heidelberg  
Bergheimer Straße 91  
69115 Heidelberg  
Tel.: 06221 1327 0  
E-Mail: nhcollectionheidelberg@nh-hotels.com

## Teilnahmegebühr

Für die Teilnahme entweder an Teil 1 oder Teil 2: € 1.390,- zzgl. MwSt.  
Für die Teilnahme an Teil 1 & Teil 2 € 2.180,- zzgl. MwSt.  
Diese Gebühr schließt pro Teil zwei Mittagessen (bei Buchung von Teil 1 & Teil 2 vier Mittagessen) sowie Getränke während der Veranstaltung und in den Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.



### Kombibuchung - Sie sparen € 600,-

Die Teilnahme sowohl an Teil 1 als auch an Teil 2 ist durch den strukturierten Aufbau sinnvoll. Eine Teilnahme an Teil 1 (oder vergleichbare Kenntnisse) wird für den Besuch von Teil 2 ausdrücklich empfohlen. Selbstverständlich besteht dennoch die Möglichkeit der Einzelbuchung.

## Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com). Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte die genaue Adresse und den vollständigen Namen der Teilnehmerin/des Teilnehmers an. Concept Heidelberg hat eine limitierte Anzahl an Zimmern im Konferenzhotel reserviert. Sie erhalten nach Ihrer Anmeldung ein Reservierungsformular oder einen Reservierungslink. Reservierungen laufen direkt über das Hotel. Es wird eine frühzeitige Reservierung empfohlen.

## Haben Sie noch Fragen?

Fragen zum Inhalt:  
Herr Dr. Markus Funk (Fachbereichsleiter),  
Telefon: +49(0)6221/84 44 40,  
E-Mail: [funk@concept-heidelberg.de](mailto:funk@concept-heidelberg.de)

Fragen zu Organisation, Hotel, etc.:  
Frau Sonja Geppert (Organisationsleitung),  
Telefon: +49(0)6221/84 44 95,  
E-Mail: [geppert@concept-heidelberg.de](mailto:geppert@concept-heidelberg.de)

## Organisation

CONCEPT HEIDELBERG  
P.O. Box 10 17 64  
D-69007 Heidelberg  
Telefon: +49(0) 62 21/84 44-0  
Telefax: + 49(0) 62 21/84 44 34  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)



### Dr. Joachim Ermer Ermer Quality Consulting

Nach dem Studium der Biochemie und Promotion in Enzymkinetik an der Universität Halle-Wittenberg sowie einem post-doc-Aufenthalt in Cambridge, UK, begann Dr. Ermer seine Tätigkeit in der pharmazeutischen Industrie 1991 bei der Fa. Hoechst und den Nachfolgeorganisationen. Er war als Laborleiter Qualitätskontrolle Entwicklungsprodukte, globaler QC-Experte, Leiter der Qualitätskontrolle und Leiter QC Lifecycle Management im Bereich Wirkstoffe Frankfurt Chemie sowie als Globaler Sanofi Referenzstandard-Koordinator tätig. Seit Dezember 2020 ist er selbständig und bietet Beratung und Training zu Themen der pharmazeutischen Analytik und Qualitätskontrolle an. Dr. Ermer ist Mitglied der Fachgruppe Analytik und Qualitätssicherung der APV, der Chromatographic Separation Techniques Working Party des Europäischen Arzneibuchs und des USP Expert Committee Measurement and Data Quality.



### Dr. Thomas Fürst Boehringer Ingelheim Laborleiter Entwicklungsabteilung

Herr Fürst studierte Pharmazie an der Universität Regensburg und promovierte 1997 dort in Pharmazeutischer Chemie. Nach der Promotion trat Herr Fürst in die Schering AG/ Bayer Schering Pharma AG ein und hatte verschiedene Positionen in Herstellung, Qualitätskontrolle, Analytischer und Pharmazeutischer Entwicklung inne. In 2008 wechselte Herr Fürst zu Boehringer Ingelheim als CMC-Experte. Von 2013-2018 war er als Projektleiter in der Entwicklungsabteilung der Consumer Healthcare Sparte von Boehringer-Ingelheim (seit 2017 SANOFI) tätig. Seit 2018 ist Herr Fürst wieder bei Boehringer als Laborleiter in einer Entwicklungsabteilung tätig.

NEWS

### Immer auf dem Laufenden mit unseren GMP-Newsletters

Concept Heidelberg bietet verschiedene kostenfreie GMP-Newsletter an, die Sie ganz nach persönlichem Bedarf abonnieren können.

Zum Abonnieren scannen Sie einfach den QR-Code rechts oder besuchen Sie [www.gmp-navigator.com/gmp-newsletter](http://www.gmp-navigator.com/gmp-newsletter)



Absender

---

---

---

---

---

CONCEPT HEIDELBERG  
Postfach 10 17 64  
Fax 06221/84 44 34  
  
D-69007 Heidelberg

**Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen**

**Praktische Statistik in der Analytik (A 10/A 11)**

- Teil 1: 04./05. Juni 2024, Heidelberg
  - Teil 2: 06./07. Juni 2024, Heidelberg
- (Zutreffendes bitte ankreuzen)

\_\_\_\_\_  
Titel, Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Abteilung

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Telefon / Fax

\_\_\_\_\_  
E-Mail (bitte angeben)

**Allgemeine Geschäftsbedingungen**  
Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:  
- Bis 4 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10% der Teilnahmegebühr.  
- Bis 3 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 25% der Teilnahmegebühr.  
- Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 50% der Teilnahmegebühr.  
- Innerhalb 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 100% der Teilnahmegebühr.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen Ersatzteilnehmer. Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Referentenänderungen vor. Muss die Veranstaltung seitens des Veranstalters aus organisatorischen oder sonstigen Gründen abgesagt werden, wird die Teilnehmergebühr in voller Höhe erstattet.  
**Zahlungsbedingungen:** Zahlbar ohne Abzug innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der Rechnung.

**Bitte beachten Sie:** Dies ist eine verbindliche Anmeldung. Stornierungen bedürfen der Schriftform. Die Stornogebühren richten sich nach dem Eingang der Stornierung. Im Falle des Nicht-Erscheinens auf der Veranstaltung, ohne vorherige schriftliche Information werden die vollen Seminargebühren fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Juli 2022)  
Es gilt deutsches Recht. Gerichtsstand ist Heidelberg.

**Datenschutz:** Mit meiner Anmeldung erkläre ich mich einverstanden, dass Concept Heidelberg meine Daten für die Bearbeitung dieses Auftrages nutzt und mir dazu alle relevanten Informationen übersendet. Ausschließlich zu Informationen über diese und ähnlichen Leistungen wird mich Concept Heidelberg per Email und Post kontaktieren. Meine Daten werden nicht an Dritte weitergegeben (siehe auch Datenschutzbestimmungen unter [http://www.gmp-navigator.com/nav\\_datenschutz.html](http://www.gmp-navigator.com/nav_datenschutz.html)). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.