



# Praktische Statistik für Analytiker

Teil I: 22./23. Juni 2021, Karlsruhe

Teil II: 24./25. Juni 2021, Karlsruhe



## Referenten



**Dr. Joachim Ermer**  
Sanofi



**Dr. Thomas Fürst**  
Boehringer Ingelheim

- Verstehen Sie „Statistisch“?
- Statistische Werkzeuge im neuen USP-Kapitel <1210>
- 10 Stunden praxisnahe Workshops zum aktiven Üben
- Mit Excel-Dateien zur statistischen Simulation

## Lerninhalte

- Verteilung analytischer Daten
- Präzisionsebenen und deren Berechnung, Fehlerfortpflanzung
- Datenvergleich
- Lineare Regression
- Statistik im Rahmen des Lebenszyklus-Konzepts
- Präzisionsanforderungen für Gehaltsbestimmungen
- Präzision und Unsicherheit
- Target Measurement Uncertainty
- Statistik diskreter Daten
- Trendanalysen (auch hinsichtlich Stabilität)
- Regression und Kalibriermodelle
- Nachweis- und Bestimmungsgrenze
- 9 Workshops

## Zielsetzung

**Block I:** Ziel dieses Seminars ist, die statistischen Grundlagen der Streuung/Verteilung von Messwerten sowie von wichtigen statistischen Parametern und Tests verständlich zu vermitteln. Hierbei werden auch die im USP-Kapitel <1010> beschriebenen Grundlagen besprochen.

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.

Die Referenten erklären 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 5 Workshops sowie einem abschließenden Statistikquiz gefestigt.

**Block II:** 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 unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Präzision praktisch überprüfen,
- welche Anforderungen der USP <1210> zur Target Measurement Uncertainty sowie an die Statistik diskreter Daten und Trendanalysen, auch für Stabilitätsbestimmungen, zu beachten sind.

Weitere Schwerpunkte des Seminars bilden die 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 Draft-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. Kapitel <1210> interpretiert mit dem Ansatz, die Unsicherheiten bei der Bewertung gegen die Akzeptanzgrenzen zu berücksichtigen, die „alte“ ICH-Guideline zur Methodvalidierung (Q2) entsprechend dem heutigen Denken und führt zu mehr Sicherheit bei der Entscheidung, ein Analysenverfahren für die Routineanalytik zu akzeptieren. Die Anwendung geeigneter statistischer Werkzeuge spielt auch in der Revision der ICH /Q14 Guideline eine wichtige Rolle. Auch das Aide Memoire Qualifizierung/Validierung der deutschen Inspektoren legt großen Wert auf Statistik.

Statistik ist jedoch kein Selbstzweck. Von essentieller Bedeutung ist 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 Mitarbeiter 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 Mitarbeiter 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 Block I

## Verteilung analytischer Daten

---

- Fehlertypen (zufällig, systematisch)
- Datenkategorien (Skalenniveaus)
- Normal- (Gauß-) Verteilung, Lage- und Streuparameter
- Log-Normalverteilung

## Unsicherheit von statistischen Parametern

---

- Vertrauensbereiche
- Zuverlässigkeit von Parametern
- Statistische Sicherheit, Fehler 1. und 2. Art (alpha- / beta-Fehler)
- Signifikante Stellen und Runden

## Normal oder nicht normal?

---

- Grafische Darstellung von normalverteilten Daten
- Ausreißertests (Grubbs, Dean-Dixon, Hamble, Bioassays)



### Workshop Variabilität

---

- Statistische Simulationen
- Verteilung von Werten, Mittelwerten 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
- Fehlerarten
- Datensatzvergleich
- Zufallsdifferenz von Mittelwerten

## 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 Block II

## 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>)

## Optimierung der Präzision

---

- Experimentelle Überprüfung der Präzision: Schätzwert und Vertrauensbereich
- Methodenpräzision: Präzision des Endergebnisses (reportable value)
- Optimierung der Methodenpräzision (Replikationsstrategie)
- Optimierung der Variabilität der Kalibrierung
- Unsicherheit (Vertrauensbereich) der Methodenpräzision

## Target Measurement Uncertainty, Simultane Bewertung von Richtigkeit und Präzision

---

- Accuracy profile (SFSTP Vorschlag)
- USP Informationskapitel <1210>



### Workshop Präzision

---

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

## Statistik diskreter Daten

---

- Verteilungsfunktionen
- Stichprobenpläne
- Annahmewahrscheinlichkeiten, AQL Definition
- Fehlerbewertungslisten

## Trendanalysen

---

- Trendtest nach WALLIS-MOORE)
- Kontrollkarten (SHEWART, Range, CUSUM, attributiv)
- 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



### Workshop Kalibriermodelle

---

- Bewertung der Güte der Kalibration an Hand von Praxisbeispielen

## Stabilitätstrending

---

- Regulatorische Anforderungen
- Vorteile einer OOT-Untersuchung bei Stabilitätsprüfungen
- Statistische Methoden zur Identifizierung von Stabilitäts-OOT (Prognosebereich, Regressions-Kontrollkarte, Zeitpunktvergleich)

## 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

---

Anwendung der erlernten statistischen Methoden auf Beispieldaten und praktische Fragestellungen

## Termin Block I

Dienstag, 22. Juni 2021, von 9.00 bis 17.30 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee von 08.30 bis 09.00 Uhr)  
Mittwoch, 23. Juni 2021, von 08.30 bis 16.45 Uhr

## Termin Block II

Donnerstag, 24. Juni 2021, von 9.00 bis 17.45 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee von 08.30 bis 09.00 Uhr)  
Freitag, 25. Juni 2021, von 08.30 bis 16.15 Uhr

## Veranstaltungsort

Novotel Karlsruhe City  
Festplatz 2  
76137 Karlsruhe  
Telefon +49 (0)721 352 60  
E-Mail h5400@accor.com

## Teilnehmergebühr

Für die Teilnahme entweder an Block I oder Block II:  
€ 1.190,- zzgl. MwSt.

Für die Teilnahme an beiden Blöcken € 1.880,- zzgl. MwSt.  
Die Teilnahmegebühr schließt pro Block zwei Mittagessen (bei Buchung von Block I und II vier Mittagessen) sowie Getränke während der Veranstaltung und in den Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.



### Kombibuchung - Sie sparen € 500,-

Die Teilnahme an beiden Kursblöcken ist durch den strukturierten Aufbau sinnvoll und eine Teilnahme an Block I als Voraussetzung (oder vergleichbare Kenntnisse) wird für den Besuch von Block II ausdrücklich empfohlen. Dennoch besteht die Möglichkeit, an nur einem der Kursblöcke teilzunehmen.

## 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 des Teilnehmers an. Zimmerreservierungen innerhalb des Zimmer-Kontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 131,-.

## Haben Sie noch Fragen?

Fragen zum Inhalt:

Herr Dr. Gerhard Becker (Fachbereichsleiter),  
Telefon +49(0)6221/84 44 65,  
E-Mail: [becker@concept-heidelberg.de](mailto:becker@concept-heidelberg.de).

Fragen zu Organisation, Hotel, etc.:

Frau Sonja Geppert (Organisationsleitung),  
Telefon +49(0)6221/84 44 16,  
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)

## Referenten



Dr. Joachim Ermer  
Sanofi, Leiter QC Lifecycle Management  
Wirkstoffe Chemie und globaler  
Referenzstandard-Koordinator

Nach dem Studium der Biochemie und Promotion in Enzymkinetik an der Universität Halle-Wittenberg sowie einem post-doc-Aufenthalt in Cambridge, UK, begann Dr. Joachim Ermer seine Tätigkeit in der pharmazeutischen Industrie 1991 bei der Fa. Hoechst und den Nachfolgeorganisationen. Er war als Laborleiter Qualitätskontrolle Entwicklungsprodukte, globaler QC-Experte und Leiter QC im Bereich Wirkstoffe Chemie tätig. Dr. Ermer ist Mitglied im USP Expert Committee Measurement and Data Quality, in der Ph.Eur. Working Party Chromatographic Separation Techniques und im EFPIA support team zur Revision von ICH Q2/Q14.



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.



## Literatur

Jeder Kursteilnehmer erhält die Möglichkeit, Dr. Ermers Buch „Method Validation in Pharmaceutical Analysis“ (Ed. 2, Wiley VCH, Weinheim 2015, ISBN: 978-3-527-33563-3) mit einem Rabatt von 15% zu bestellen.

**Absender**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

**Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen**

**Praktische Statistik für Analytiker (A 10/A 11)**

- Block I: 22./23. Juni 2021, Karlsruhe
  - Block II: 24./25. Juni 2021, Karlsruhe
- (Zutreffendes bitte ankreuzen)

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

\_\_\_\_\_  
Abteilung

\_\_\_\_\_  
Firma

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

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

Bitte reservieren Sie \_\_\_\_\_ EZ Anreise am \_\_\_\_\_

Abreise am \_\_\_\_\_

Allgemeine Geschäftsbedingungen  
Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:  
- Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn: 10 % der Teilnehmergebühr.  
- Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn: 50 % der Teilnehmergebühr.  
- Innerhalb 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn: 100 % der Teilnehmergebühr.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen Ersatzteilnehmer. Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Referenzänderungen 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 Epochen der Stornierung. Im Falle des Nicht-Erscheinens auf der Veranstaltung, ohne vorher schriftliche Information werden die vollen Seminargebühren fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand: Januar 2012)  
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 E-Mail und Post kontaktieren. Meine Daten werden nicht an Dritte weitergegeben (siehe auch Datenschutzhinweise unter [http://www.gmp-auditor.com/ma\\_datenschutz.html](http://www.gmp-auditor.com/ma_datenschutz.html)). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.