



# Statistisches Denken für Analytiker

Block I 16.-17. September 2014, Mannheim  
Block II 18.-19. September 2014, Mannheim

- 2 x 2 Tage-Intensivseminar
- 9 praxisnahe Workshops zum aktiven Üben
- Mit Simulations-CD



## Lerninhalte

- Statistische Grundlagen für Routine, Validierung und Fehlersuche
- Qualitätsbeurteilung aufgrund von Stichproben, Unsicherheit von Analyseergebnissen
- Datensatzvergleich für Validierungs- und Transferprojekte
- Empfehlungen der USP <1010> für statistische Auswertungen
- Statistik in der Methodenvvalidierung
- Variabilität und Methodeneignung
- OOS und Ausreißertests
- Regressionsrechnung und Kalibrierung
- Statistische Auswertung von Stabilitätsdaten

## Referenten

Dr. Joachim Ermer  
Sanofi Aventis

Dr. Thomas Trantow  
Analytik-Service Dr. Thomas Trantow/  
PROVADOK GmbH

CONCEPT  
HEIDELBERG

## Zielsetzung

**Block I:** Ziel ist das Verstehen der statistischen Grundlagen der Streuung/Verteilung von Messwerten. Die Teilnehmer lernen, wie Datensätze durch Parameter wie Mittelwert und Standardabweichung beschrieben werden. Die Verwendung dieser Parameter in Berechnungen und statistischen Tests, insbesondere zum Datenvergleich, wird erklärt und geübt. Mit der Bewertung verschiedener Methoden zum Datensatzvergleich erhalten die Teilnehmer die Grundlage zur Auswahl einer für ihre Fragestellung geeigneten Vorgehensweise.

Die Empfehlungen der USP <1010> werden dabei berücksichtigt und erläutert.

**Block II:** Im Mittelpunkt stehen Verstehen und Anwenden können von Methoden und Techniken wie z.B. Varianzanalyse zur Auswertung von Validierungsstudien und zur Beurteilung der Eignung analytischer Methoden für gegebene Produktspezifikationen.

Mit der Regressionsrechnung und geeigneten grafischen Darstellungen werden die Grundlagen der Beurteilung der Linearität analytischer Verfahren gelegt. Als weitere Anwendungen werden die statistische Auswertung von Stabilitätsstudien und die Schätzung der Bestimmungsgrenze analytischer Methoden vorgestellt und erklärt.

Kapitel zu Versuchsarten, zur Messunsicherheit und zu Trendanalysen runden das Seminar ab.

## Hintergrund

Schon seit Jahren sind statistische Arbeitsmethoden in allen Bereichen von Analytik und Qualitätskontrolle etabliert. Der neue, risikobasierte Ansatz setzt vermehrt Wissen und Verständnis voraus - auch hinsichtlich erforderlicher Stichprobenumfänge für konkrete Fragestellungen/Situationen - abhängig von Streuung (Vorwissen!) und erforderlicher Genauigkeit/Zuverlässigkeit der erstrebten Aussagen. Eine Entwicklung, die im Sinne des heute geforderten „scientific sound“ für den gesamten ICH-Raum gilt.

Aktuelle Anforderungen zum PQR erfordern Methoden zur Überprüfung auf Trends. Jede statistische Prozesskontrolle fußt auf statistischen Regeln. Zunehmend wichtiger werden statistisch geprägte Vorgehensweisen auch zum Datensatzvergleich für den Methodentransfer / Methodenvergleich oder für die Erarbeitung extrapolierender Stabilitätsaussagen.

Bei OOS-Untersuchungen und zur Überprüfung der Präzision im Rahmen von Methodvalidierungen werden immer häufiger statistisch geprägte Versuchspläne eingesetzt. Das Setzen von Spezifikationen ist ein weiteres Einsatzgebiet, in dem Statistik zunehmend angewendet wird. Die USP-Monografie <1010> und ganz besonders die neuen USP-Monografien zu Potency-Assays (<1032>, <1033>, <1034>) sind stark von statistischen Methoden geprägt. Aber nicht nur die amerikanischen Guidelines, auch das Aide Memoire Qualifizierung/Validierung der deutschen Inspektoren legt großen Wert auf Statistik.

Daher sind Kenntnis der Grundlagen, der Methoden und die Fähigkeit, sie sachgerecht anzuwenden, erforderlich.

## Zielgruppe

Das Seminar ist für Mitarbeiter konzipiert, die Ergebnisse in der Entwicklung, der Methodvalidierung, bei Stabilitätsprüfungen, beim Methodentransfer sowie bei Routineverfahren ermitteln und bewerten. Angesprochen sind auch Mitarbeiter aus der Qualitätssicherung, die Datenreviews und Trendanalysen durchführen sowie Mitarbeiter aus den Bereichen Forschung und Entwicklung sowie Regulatory Affairs, die statistische Auswertungen erstellen und in Zulassungsunterlagen einarbeiten.

### Hinweis:

**Bitte bringen vorzugsweise einen Laptop mit MS Excel® ab Version 97 oder einen Taschenrechner mit Potenz- und Wurzelfunktion mit.**

## Programm Block I

### Grundlagen

- Grundlagen des Konzeptes „Stichprobenprüfung zur Beurteilung einer Gesamtheit“ (Charge, Prozess, Produkt)
- Grundlagen der Beschreibung von Zufallsereignissen
- Verteilungen als Beschreibung von Zahlenmengen
- Eigenschaften / Parameter der Normalverteilung
- Streubereiche Einzelwerte / Stichprobenmittelwerte
- Wahrscheinlichkeiten außerhalb definierter Bereiche liegender Werte
- Übersichten zur Abhängigkeit des OOS-Risikos von Stichprobenumfang, Streuung, Spezifikation und wahrer Qualitätslage

### Unsicherheit von stichprobenbasierenden Schätzwerten

- Vertrauensbereiche zur Beschreibung der Unsicherheit von Mittelwerten und Standardabweichungen
- t-Verteilung
- F- und  $\chi^2$ -Verteilung

### Workshop 1: Mittelwert, Standardabweichung, Konfidenzintervall, Prognoseintervall

- Ermittlung der Stichprobenparameter Mittelwert und Standardabweichung
- Beurteilung der Stichprobengüte [Zuverlässigkeit der Stichprobenparameter (Konfidenzintervalle)]
- Extrapolation von der Stichprobe auf die zugrunde liegende Gesamtheit
- Berechnung des Erwartungsbereichs für künftige „normale“ Werte



## Prüfung auf Trends und Trendverletzer (OOT)

---

- Kontrollkarten
- Stabilitätsprüfung

## Datensatzvergleich mithilfe statistischer Tests – Grundlagen

---

- Gleichheit, Vergleichbarkeit oder Verschiedenheit
- Reduktion von Datensätzen auf Ja-/Nein-Aussagen
- Grundlagen Statistische Hypothesenprüfung
- Prinzipien statistischer Tests
- Fehler 1. und 2. Art (alpha- / beta-Fehler)

## Datensatzvergleich mithilfe statistischer Tests – Details

---

- Signifikanz bei statistischen Tests
- Vergleich von Mittelwerten gegen festes Limit
- Mittelwertvergleich mithilfe des Vertrauensbereichs
- t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben
- Äquivalenztest

## Workshop 2 und 3: Datensatzvergleich mithilfe statistischer Tests: Vergleich von Mittelwerten

---

- Differenzen-t-Test
- Äquivalenztest

## Vergleich von Methoden zum Datensatzvergleich

---

- Signifikanztests (F- und t-Test)
- Äquivalenztest (USP <1010>)
- Vorführung von Datensatzbeispielen

## Setzen von Akzeptanzkriterien

---

- Setzen von analytisch / statistisch brauchbaren Akzeptanzgrenzen

## Anleitungen und Empfehlungen der USP <1010> zu statistischen Auswertungen im Überblick

---

- Variabilität, Konfidenzintervalle
- Methoden zur Datenprüfung / Ausreißerbewertung
- Vergleich von Datensätzen zum Methodenvergleich
  - Streuung (precision)
  - Richtigkeit (accuracy)
  - Stichprobenumfänge

## Literatur

Jeder Kursteilnehmer erhält die Möglichkeit, Dr. Ermers Buch „Method Validation in Pharmaceutical Analysis“ (Wiley VCH, Weinheim 2005, ISBN: 3-527-31255-2) mit einem Rabatt von 15% zu bestellen.

## Programm Block II

### Ansätze der Versuchsplanung - Fehlerschätzung/Fehlerfortpflanzung – Messunsicherheit

---

- Konfirmatorisch / exploratorisch / systematisch
- Randbedingungen der Auswertung / Grundlagen der Ergebnisqualität ( Zuverlässigkeit abgeleiteter Aussagen)
- Fehlerbetrachtung / Fehlerschätzung / Fehlerfortpflanzung
- Messunsicherheit nach GUM
- Beispiele

### Präzisionsebenen, Berechnung und Bewertung

---

- Präzisionsebenen (System-, Wiederhol-, Vergleichspräzision)
- Berechnung der Präzisionsebenen mittels Varianzanalyse (ANOVA)
- Beurteilung und Verwendung der Varianzbeiträge (Optimierung von Analyseverfahren)
- Wie präzise muss es sein?

### Workshop 1: Variabilität

---

- Arbeiten mit Excel-Simulationen

### Workshop 2: Varianzanalyse

---

- Berechnung einer einfaktorien ANOVA mit Excel

### Methodeneignung; OOS und Ausreißertests Berechnung und Bewertung

---

- Variabilität, Analysenergebnis (reportable result) und Spezifikationsgrenzen
- Methodenfähigkeitsindex
- Statistische Ausreißertests (nach Grubbs, Dixon, Hampel)
- Was ist akzeptabel im Rahmen einer OOS-Untersuchung?

### Workshop 3: Methodeneignung

---

- Variabilität, Grenzen und OOS-Ergebnisse; statistische Simulationen
- Optimierung der Gesamtpräzision eines Prüfverfahrens durch Variation der Anzahl an Mehrfachanalysen und -einwaagen

### Trendanalysen

---

- Grundlagen
- Variabilität / Zufall in Datenreihen
- Durchführung von Trendanalysen, Formeln, Tools
- Kontrollkarten
- OOT-Prüfung von Haltbarkeitsdaten

## Workshop 4: Trendanalyse

---

- Auswertung / Diskussion von Datenreihen der Qualitätskontrolle („Trending“ zur Produktionsüberwachung)

## Regressionsrechnung

---

- Bewertung der Linearität (grafisch, statistische Tests) und des Ordinatenschnittpunktes
- Regressionsparameter, Vertrauens- und Prognosebereich

## Kalibrierung

---

- Welche Kalibrierung ist die Richtige?
- Ergebnisunsicherheit bei Mehrpunktkalibrierung
- Standardaddition

## Workshop 5: Regression

---

- Beurteilen der Linearität von 3 Fallbeispielen

## Auswertung von Stabilitätsstudien gemäß Guideline ICH Q1E

---

- ICH-Guideline zur statistischen Auswertung und Extrapolation von Stabilitätsergebnissen (ICH Q1E)
- Schnittpunkt Vertrauensbereich der Regressionsgeraden mit dem Limit der Laufzeitspezifikation
- Prüfung der Poolbarkeit
- Bewertung mittels Prognosebereich

## Workshop 6: Stabilitätsauswertung

---

- Prüfung der Variabilität der Daten (OOT?)
- Welche Aussage ist nach welcher Prüfdauer möglich?
- Auswertung einzelner Chargen
- Prüfung der Poolbarkeit (Vergleich der Veränderungsgeschwindigkeiten mehrerer Chargen)
- Gepoolte Auswertung

## Nachweis- und Bestimmungsgrenze

---

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

## Termine

### Block I 16.-17. September 2014

Dienstag, 16. September 2014, 9.00 – ca. 18.00 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 08.30 – 09.00 Uhr)  
Mittwoch, 17. September 2014, 08.30 – ca. 17.00 Uhr

### Block II 18.-19. September 2014

Donnerstag, 18. September 2014, 09.00 – 18.00 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee 08.30 – 09.00 Uhr)  
Freitag, 19. September 2014, 08.30 – ca. 16.30 Uhr

### Veranstaltungsort

Mercure Hotel Mannheim am Rathaus  
F7, 5-13  
68159 Mannheim  
Telefon 0621 33966 0, Fax 0621 339699 2100

### Teilnehmergebühr

€ 1.780,- zzgl. MwSt. für Block I+II.  
€ 1.090,- zzgl. MwSt. für die Teilnahme entweder an Block I oder an Block II.  
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.

Die Teilnahme an beiden Kursblöcken ist durch den strukturierten Aufbau sinnvoll. Dennoch besteht die Möglichkeit, an nur einem der Kursblöcke teilzunehmen. **Bei gleichzeitiger Buchung beider Veranstaltungen sparen Sie € 400!**

### 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 € 111,-.

### Haben Sie noch Fragen?

Fragen bezüglich Inhalt: Sven Pommeranz (Fachbereichsleiter),  
Telefon +49(0) 6221 / 84 44 47,  
[pommeranz@concept-heidelberg.de](mailto:pommeranz@concept-heidelberg.de).

### Fragen bezüglich Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Frau Marion Weidemaier (Organisationsleitung),  
Telefon +49(0) 62 21 / 84 44 46,  
[weidemaier@concept-heidelberg.de](mailto:weidemaier@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)

### Allgemeine Geschäftsbedingungen

Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:

1. Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10 % der Teilnehmergebühr.
2. Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnehmergebühr.
3. Innerhalb 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnehmergebühr.

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 Januar 2012)

## Referenten



**Dr. Joachim Ermer, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt**  
Biochemie-Studium und Promotion an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 1991 Laborleiter Analytik Entwicklungsprodukte bei der Hoechst AG, 2001 Übernahme einer globalen Expertenfunktion für Analytik bei Aventis. Seit November 2005 Leiter der Qualitätskontrolle Wirkstoffe Chemie, Sanofi-Aventis, Frankfurt.



**Dr. Thomas Trantow, Geschäftsführer der Firmen Analytik-Service Dr. T. Trantow und PROVADOK GmbH, Berlin**  
Herr Dr Trantow ist Berater und Trainer in den Bereichen GMP und Qualitätskontrolle, zu den Themen Validierung analytischer Methoden, HPLC, Gerätequalifizierung, Stabilitätsprüfungen, Statistik, GxP-Excel und GxP-Access. PROVADOK erstellt und validiert Excel-Anwendungen sowie Datensysteme für GxP-regulierte Anwendungen in Labor, Produktion und Qualitätssicherung. Nach seinem Studium war Dr. Trantow 13 Jahre als Leiter analytische Entwicklung und stellvertretender Kontrollleiter, anschließend 4 Jahre in einem Auftragsinstitut als Leiter Analytik tätig. Seit 1994 ist er als Dienstleister tätig. Er verfügt über mehr als 30 Jahre Berufserfahrung.

## Simulations-CD



Zur besseren Umsetzung in die Praxis erhält jeder Teilnehmer eine Simulations-CD mit ausgewählten Excel-Dateien (MS Excel 2000) für eigene Übungszwecke. Sie können damit Berechnungsergebnisse unter verschiedenen Bedingungen für Varianzanalyse, Methodenvergleich, lineare Regressionen und Methoden-eignung (OOS) simulieren. Ein hilfreiches Tool für Ihre Arbeit im Unternehmen.

### Anerkannte GMP-Zertifizierung -



**Der GMP-Lehrgang  
„Der GMP-Beauftragte im analytischen Labor“**

Dieses Seminar wird für den GMP-Lehrgang „Der GMP-Beauftragte im analytischen Labor“ anerkannt. Durch Teilnahme an drei Seminaren des Lehrgangs erwerben Sie eine zusätzliche Qualifizierung, die über ein Zertifikat nachgewiesen wird.

Mehr Informationen und weitere Seminare des Lehrgangs finden Sie unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com) in der Rubrik „GMP Lehrgänge“.

Absender

---

---

---

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

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

- Statistisches Denken für Analytiker (A 10/A 11)**
- Block I + Block II (A 10/A 11): 16.-19. September 2014, Mannheim
  - Block I (A 10): 16.-17. September 2014, Mannheim
  - Block II (A 11): 18.-19. September 2014, Mannheim



Titel, Name, Vorname

---

Abteilung

---

Firma

---

Telefon / Fax

---

E-Mail ( bitte angeben)

---

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