



Statistisches Denken für Analytiker

Block I: 06.-07. November 2018, Heidelberg
Block II: 08.-09. November 2018, Heidelberg



- Vorgaben der neuen USP<1210>
- 9 praxisnahe Workshops zum aktiven Üben
- Mit Simulations-USB-Stick

Die Referenten



Dr. Joachim Ermer
Sanofi Aventis



Dr. Thomas Trantow
Analytik-Service Dr. Thomas Trantow

Lerninhalte

- Statistische Grundlagen für Routine, Validierung, Fehlersuche und OOS
- Qualitätsbeurteilung aufgrund von Stichproben; Unsicherheit von Analyseergebnissen; Konfidenz- und Toleranzintervalle
- Datensatzvergleich für Validierungs- und Transferprojekte
- Empfehlungen der USP <1010> für statistische Auswertungen
- Statistik der Methodvalidierung inkl. neuer USP <1210>
- Statistik in der Methodvalidierung
- Variabilität und Methodeignung
- OOS und Ausreißertests
- Regressionsrechnung und Kalibrierung
- Statistische Auswertung von Stabilitätsdaten
- Trendanalysen

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 Anwendenkönnen 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 Methodenvvalidierungen 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. Die neue USP-Monographie <1210> interpretiert mit ihrem Ansatz, die Unsicherheiten bei der Bewertung gegen die Akzeptanzlimits zu berücksichtigen, die „alte“ ICH-Guideline zur Methodenvvalidierung (Q2) entsprechend dem heutigen Denken und führt zu mehr Sicherheit bei der Entscheidung zur Akzeptierung eines Analyseverfahrens für die Routineanalytik. 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 Methodenvvalidierung, bei Stabilitätsprüfungen, beim Methodentransfer, bei Routineverfahren (auch in OOS-Situationen) 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.

Hinweis:

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

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 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 χ^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

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

Empfehlungen und Anleitungen der NEUEN USP<1210> (Mai 2018) zur statistischen Auswertung von Methodenvalidierungen

- Zielsetzung des erweiterten Ansatzes
- Relevante Fragen/Überlegungen zur Vorbereitung/Planung einer Methodenvalidierung
- Auswertung der Richtigkeit und der Streuung
- Kombinierte Auswertung der Richtigkeit und Streuung
- Schätzung der LOD aus der Streuung
- Weitere Empfehlungen (Life Cycle Ansatz)
- Vorführung eines Datenbeispiels

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 einfaktoriellen 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 06.-07. November 2018

Dienstag, 06. November 2018, 9.00 – ca. 18.00 Uhr
(Registrierung und Begrüßungskaffee 08.30 – 09.00 Uhr)
Mittwoch, 07. November 2018 08.30 – ca. 17.00 Uhr

Block II 08.-09. November 2018

Donnerstag, 08. November 2018, 09.00 – 18.00 Uhr
(Registrierung und Begrüßungskaffee 08.30 – 09.00 Uhr)
Freitag, 09. November 2018, 08.30 – ca. 15.30 Uhr

Veranstaltungsort

NH Heidelberg
Bergheimer Strasse 91
69115 Heidelberg
Telefon +49(0)6221 - 1327 0
Fax +49(0)6221 - 1327 100
E-Mail nhheidelberg@nh-hotels.com

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 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. **Bei gleichzeitiger Buchung beider Veranstaltungen sparen Sie € 400!**

Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter 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 € 128,-.

Haben Sie noch Fragen?

Fragen bezüglich Inhalt:
Sven Pommeranz (Fachbereichsleiter),
Telefon +49(0) 6221 / 84 44 47,
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.

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
www.gmp-navigator.com

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, Analytik-Service Dr. T. Trantow, Berlin

Herr Dr. Thomas Trantow (Analytik-Service Dr. T. Trantow) ist Berater und Seminarleiter mit folgenden Schwerpunkten: Methodvalidierung, Qualität in der Analytik / OOS / CAPA in der Analytik, Trendanalysen, Statistik, Stabilitätsprüfungen, Excel für Analytiker / Excel unter GMP-Bedingungen, Prüfmittelqualifizierung sowie GMP für die Qualitätskontrolle. Zuvor war er Leiter

Analytik in einem Auftragsinstitut und Leiter Analytische Entwicklung in einem Pharmaunternehmen. Als Spezialist für GMP-Compliance von Excel-Anwendungen berät er Pharmafirmen und erstellt und validiert spezielle Excel-Anwendungen (z.B. für Haltbarkeitsüberwachung / Regelkarten / Trendanalysen und für die weitverbreiteten Excel-Listen).

Simulations-Programme



Zur besseren Umsetzung in die Praxis erhält jeder Teilnehmer einen USB-Stick mit ausgewählten Excel-Dateien (MS Excel 2000) für eigene Übungszwecke. Sie erhalten damit die Möglichkeit, Berechnungsergebnisse

unter verschiedenen Bedingungen für Varianzanalyse, Methodenvergleich, lineare Regressionen und Methodeneignung (OOS) zu simulieren. Ein hilfreiches Tool über diese Veranstaltung hinaus für Ihre Arbeit in Ihrem 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 in der Rubrik „GMP Lehrgänge“.

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 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)

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). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.
Es gilt deutsches Recht. Gerichtsstand ist Heidelberg.

Absender

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

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

- Statistisches Denken für Analytiker (A10/A11)**
- Block I + Block II (A10/A11): 06.-09. November 2018, Heidelberg
 - Block I: 06.-07. November 2018, Heidelberg
 - Block II: 08.-09. November 2018, Heidelberg



Titel, Name, Vorname

Abteilung

Firma

Telefon / Fax

E-Mail (bitte angeben)

Bitte reservieren Sie _____ EZ Anreise am _____ Abreise am _____