

Dr. Wolfgang Bühler (Bonn)
Dipl.-Ing. Morteza Farmani (Weinheim)
Dr. Martin Tegtmeier (Salzgitter)
Prof. Dr. Hermann Wätzig (Braunschweig)

Statistische Prozesslenkung (SPC): Ein PAT-Tool auch zur Qualitätsbeurteilung

Erläutert an einem Beispiel aus der Pharmazie: Untersuchung von Tablettenmassen auf ihr zeitabhängiges kontinuierliches Verteilungsmodell nach DIN ISO 21747

1. Einführung

1.1 Quality by design – kontinuierliche Prozessverbesserung

In vielen Branchen der Wirtschaft, also auch in der pharmazeutischen Industrie und deren Umfeld, kam es innerhalb der letzten Jahrzehnte zu erheblichen zusätzlichen Wettbewerbsdrucks. Ein Faktor dafür dürfte sicherlich die zunehmende Globalisierung der Märkte sein.

Die Unternehmen waren und sind deshalb gezwungen über den systematischen Einsatz von Instrumenten des Qualitätsmanagements nachzudenken, um eine kontinuierliche Verbesserung ihrer Prozesse zu gewährleisten. Produzierende Unternehmen erkennen zunehmend die marktstrategische Bedeutung für die Erzeugung von Qualität und setzen dazu zunehmend systematisch wirksame Maßnahmen auf allen Stufen des Lebenszyklus eines Produktes ein (Planungs-, Produktions- und Marktphase).

Früher konzentrierte man sich lediglich auf die Entdeckung eines nicht spezifikationskonformen Merkmals am Ende einer Fertigungskette durch Stichprobenziehung (Qualitätskontrolle am Fertigprodukt); heutzutage wird in der industriellen Fertigung in zunehmendem Maße die „Statistische Prozesslenkung“ (SPC) genutzt, um durch Prozessbeobachtung Fehler und damit Ausschuss und Nacharbeit oder sogar Chargensperrungen - bereits im Vorfeld zu vermeiden.

Mittlerweile hat ein Umdenkprozess in der pharmazeutischen Industrie begonnen. Das wissenschaftliche Prozessverständnis und die Anwendungen von Process Analytical Technology (PAT) in der pharmazeutischen Industrie entfernt sich vom (gegenwärtigen) „Quality by Testing“ (QbT), also der Qualitätsfeststellung am Ende eines Herstellprozesses, hin zum „Quality by Design“ (QbD). Hierzu definiert die FDA zu „Process Validation and Drug Product“ [1]:

„Effective process validation contributes significantly to assuring drug quality. The basic principle of quality assurance is that a drug should be produced that is fit for its intended use. This principle incorporates the understanding that the following conditions exist:

- Quality, safety, and efficacy are designed or built into the product.
- Quality cannot be adequately assured merely by in-process and finished-product inspection or testing.
- Each step of manufacturing process is controlled to assure that the finished product meets all quality attributes including specifications.”

Im letzten Absatz des Abschnitts 2. Process Performance Qualification (PPQ) [1] wird zu PAT [2-5] ausgeführt:

„A manufacturing process that uses PAT may warrant a different PPQ approach. PAT process are designed to measure in real time the attributes of an in-process material and then adjust the process in a timely control loop so the process maintains the desired quality of the output material.”

Im Jahre 1998 wurden in einer Untersuchung an elf Unternehmen der Automobilindustrie etwa 1000 Produktionsprozesse untersucht und für eine Bewertung zur Verfügung gestellt. Dazu liegt die Veröffentlichung von Kaiser et. al. aus dem Jahre 1999 [6] vor (Tab. 1). 2007 wurde zu dieser Problematik die Norm DIN ISO 21747 [7] [8] veröffentlicht, welche die nationale Norm DIN 55319 aus dem Jahre 2002 abgelöst hat. Die Normen unterscheiden sich hinsichtlich der Bezeichnung der Berechnungsmethode (siehe auch Tab. 6). Beide Normen liefern die Möglichkeit der Schätzung von Fähigkeit und Leistung industrietypischer -, also auch pharmazeutischer Prozesse.

Tab. 1: Anteile der Verteilungsmodelle (Nach Kaiser et. al., 1999 [6])

Verteilung	Verteilungsmodell	Häufigkeit [%]
Normalverteilung	A1	1,8
Betragsverteilung, Weibullverteilung, Log. Normalverteilung	A2	2,4
Mischverteilung mit konstanter Lage	B	0,4
Mischverteilung	C1, C2, C3, C4, D	95,4

Das Ergebnis der Untersuchung lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Historisch betrachtet ist die schnelle und detaillierte Auswertung großer Datensätze erst mit dem Fortschritt in der Datenverarbeitung möglich geworden. Früher wurde die Normalverteilung - oder zumindest die annähernde Normalverteilung - aufgrund ihrer leichten Handhabbarkeit als das näherungsweise am besten zutreffende Prozessmodell angesehen. Allerdings liegt den wenigsten Prozessen tatsächlich eine Normalverteilung zugrunde (Tab. 1).

Heute können durch Datenauswertung mittels Computerunterstützung größere Datenmengen prozessnah [9] [10] [16] [21] mit den tatsächlich zutreffenden Verteilungsmodellen verarbeitet werden. Durch schnelle Datenanalyse gelingt es, bei Bedarf zeitnah in die Herstellung einzugreifen. Diese Möglichkeiten werden häufig mit den Begriffen PAT und SPC (s. 1.2.) verbunden.

Zusätzlich zu leistungsfähigen Rechenprogrammen erfordern PAT und SPC jedoch auch die korrekte Interpretation der Rechenergebnisse für die Produktion und deren Planung. Der vorliegende Artikel soll daher einen Beitrag zum erforderlichen mathematisch-statistischen Verständnis dieser Datenanalysen für pharmazeutische Herstellprozesse liefern.

1.2. Begriffsbestimmungen

Der Begriff SPC steht für „Statistische Prozessregelung / Prozesslenkung“ (Statistical Process Control). Man versteht also unter SPC die Vorgehensweise für die Prozessoptimierung, Prozessregelung und Prozesslenkung unter dem Einsatz von statistischen Methoden in der Entwicklungsphase (sog. „Großer Regelkreis“) oder in der Fertigung vor Ort (sog. „Kleiner Regelkreis“). Der „Große Regelkreis“ beinhaltet Prozessverbesserungen in der Entwicklungsphase. Die folgenden Ausführungen beschäftigen sich mit dem „Kleinen Regelkreis“ (Abb. 1), der wie folgt definiert werden kann:

„Statistische Prozesslenkung [11] [12] umfasst als statistische Methode die Regelkarte für die Prüfung und Überwachung der Prozessstabilität und die Prozessfähigkeitsanalysen für den Qualitätsnachweis und die Qualitätsvorhersage.“

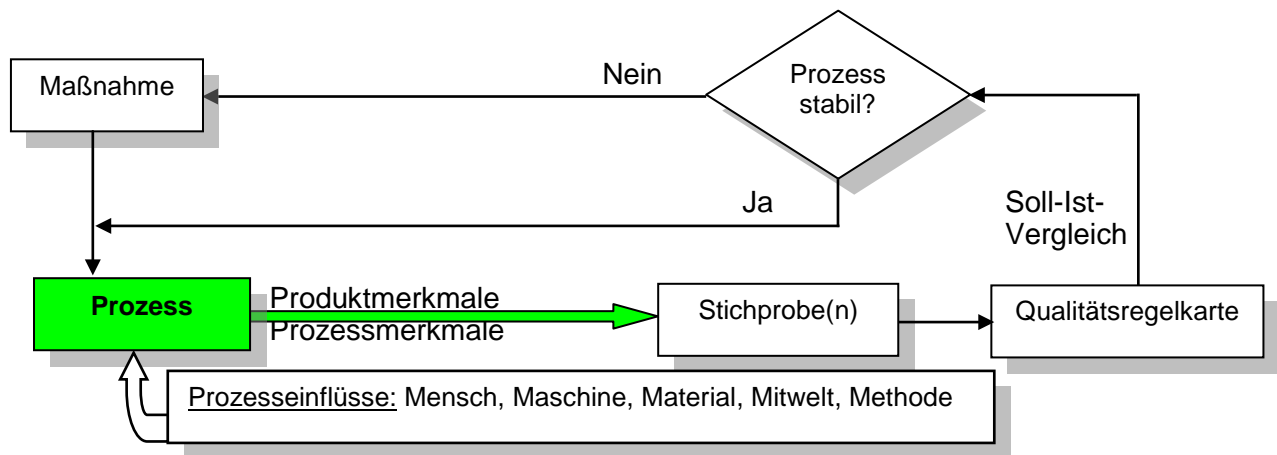


Abb. 1: Der kleine Prozessregelkreis

Im „kleinen Regelkreis“ (Abb. 1) ist für einen fähigen Prozess die Prozessregelung vor Ort möglich; er umfasst als statistische Methode einerseits die Regelkartentechnik für die Prüfung und Überwachung der Prozessstabilität und andererseits die Prozessfähigkeitsanalysen für den Qualitätsnachweis und die Qualitätsvorhersage (siehe auch Abschnitt 5.2). Wie der Ablauf zeigt, sind Störungen, die während des Herstellprozesses eintreten, relativ schnell zu erkennen; durch sofortiges Eingreifen in den Prozess wird eine fehlerfreie und damit kostengünstige Herstellung ermöglicht.

Die wenigsten der über eine Zeitachse betrachteten Merkmalsverläufe eines Herstellprozesses folgen der (meist) üblichen Modellvorstellung der Normalverteilung [6]. Selbst wenn der „Ausgangszustand“, also die momentane Verteilung, normalverteilt ist und dieser (Prozess-) Zustand über den zeitlichen Verlauf aufrecht erhalten bleibt, können systematische Einflüsse in den Herstellprozess, wie z.B. Verschleiß als Trendprozess einfließen und dann eine systematische Änderung entlang der Zeitachse bedingen. Dies würde dann eine beliebig verteilte, ggf. eingipflige, resultierende Verteilung gemäß dem Verteilungsmodell C3 [12] [18-28] bedingen.

Oft sind die Randbedingungen sehr komplex, da viele Einflüsse einen Prozess bestimmen. Ursachen können sein (siehe Abb. 1):

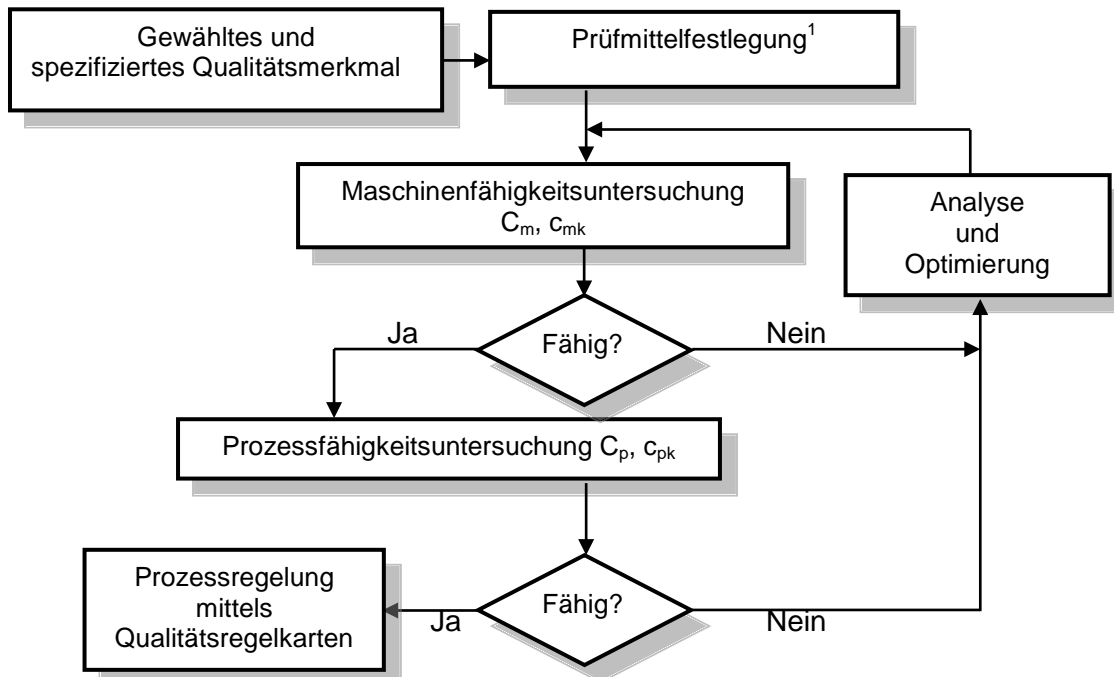
Mensch - Maschine - Material - Mitwelt - Methode

Die fünf „M’s“ kommen aus dem Bereich der Fehleranalyse. Hier werden die Ursachen für Fehler in einem Prozess gesucht, indem der Prozess schematisch mit allen Größen, die ihn beeinflussen, dargestellt wird.

Ältere Auffassungen gingen davon aus, dass beherrschte Prozesse hauptsächlich einer Normalverteilung unterliegen. Daraus leiteten sich eine Vielzahl von Aussagen und Forderungen bis zu den Fähigkeitskenngrößen C_p und C_{pk} ab, die jedoch nicht immer zur Qualitätsanforderung passten (siehe Abschnitt 7).

Mittels dieser Kennzahlen kann für alle Merkmalsverteilungen überprüft werden, ob ein Prozess überhaupt fähig ist, die gestellte Qualitätsanforderung zu erfüllen. Erst wenn ein Prozess schließlich als fähig eingestuft wird, kann mit Hilfe von Qualitätsregelkarten [3] [4] [13-17], [23-28] im kleinen Regelkreis (Abb. 1) eine durchgehende Prozessbeobachtung und Prozessregelung durchgeführt werden. Mit diesen ermittelten Größen werden Fähigkeitskennwerte für Maschinen (Maschinenfähigkeitskennzahlen, MFK) und für Prozesse (Prozessfähigkeitskennzahlen, PFK) gebildet und dokumentiert. Sie werden auch in Lieferverträgen und Qualitätssicherungsvereinbarungen (QSV) [29-32] zwischen Kunden und Lieferanten festgelegt (siehe Abschnitt 5).

Die folgende Abbildung (Abb. 2) zeigt schematisch die systematische Vorgehensweise zur Ermittlung von Maschinen- und Prozessfähigkeit.



¹ Die Prüfmittelfähigkeit muss gewährleistet sein [19] [20] [54]

Abb. 2: Ablaufschema zur statistischen Prozessregelung

Die Norm DIN ISO 21747 [7] unterteilt dazu die möglichen zeitabhängigen kontinuierlichen Verteilungsmodelle in die Klassen A bis D (Abb. 3).

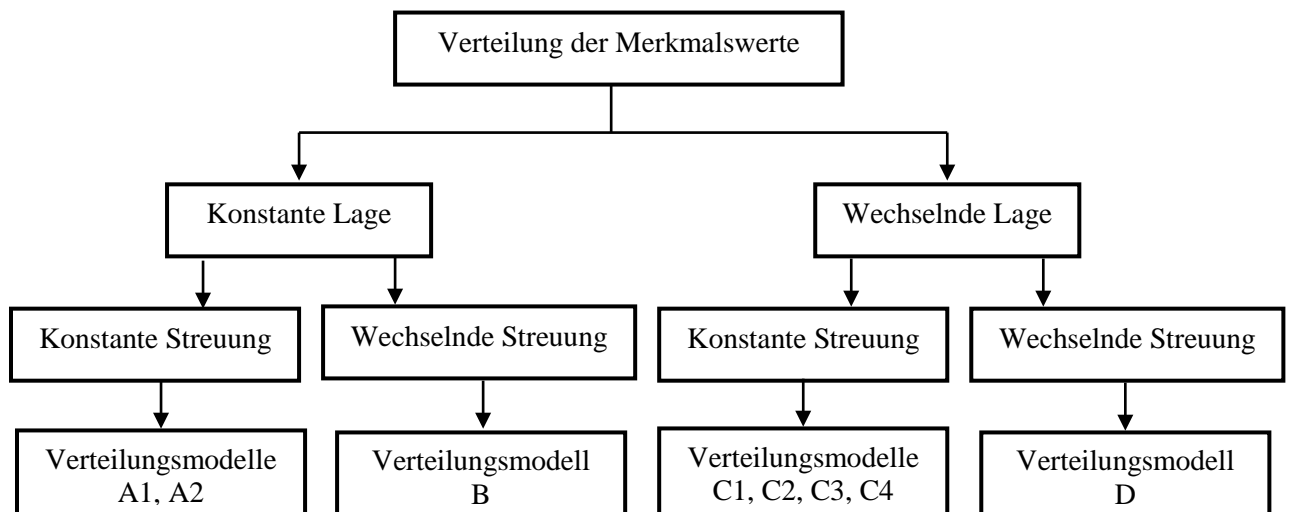


Abb. 3: Übersicht zeitabhängiger kontinuierlicher Verteilungsmodelle nach DIN ISO 21747 [7]

Das einfachste Modell der Normalverteilung für einen beherrschten Prozess ist das Modell A1 (Abb. 4).

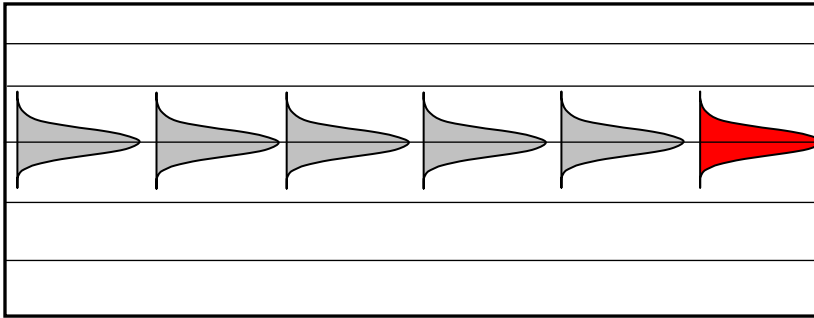


Abb. 4: Zeitabhängiges Verteilungsmodell A1 (modifiziert nach DIN ISO 21747 [7])

Anhand eines gängigen pharmazeutischen Prozesses, der Tablettenherstellung, soll eine entsprechende Untersuchung zum zeitabhängigen Prozessmodell für das Merkmal „Tablettenmasse“ beispielhaft dargestellt werden (Tab. 2).

Die vorliegenden Daten stammen aus der Serienfertigung (Serienbedingungen) einer Tablettenherstellung. Dazu wurden zunächst an den Urwerten in ihrer zeitlichen Erhebung Berechnungen zum Mittelwert, zur Standardabweichung, zur Schiefe und Kurtosis über EXCEL[®] durchgeführt. Da EXCEL[®] aber lediglich Berechnungen auf Basis zur Normalverteilung vornehmen, bzw. mit Schiefe und Kurtosis auf deren Abweichung von dieser berechnen kann, mussten weitere Berechnungen (z.B. Varianzanalyse, graphische Auswertungen (Histogramm, Mittelwert- und Standardabweichungskarte, Gaußnetz) die Interpretationen stützen.

Dabei stellte sich schnell heraus, dass kein zeitabhängiges Normalverteilungsmodell vorliegen kann. Welches mathematisch (bestangepasste) Verteilungsmodell liegt also vor?

Nur mit dieser Information lassen sich die korrekten Fähigkeitskennwerte C_p und C_{pk} berechnen. Die Berechnungen des vorliegenden Verteilungsmodelles sowie zusätzlich C_p und C_{pk} konnten mittels Taschenrechner oder EXCEL[®] aufgrund des enormen rechnerischen Aufwands nicht mehr sinnvoll durchgeführt werden. Diese wurden daher mit dem Softwareprogramm qs-STAT[®] (Abb. 13, Abb. 14) der Firma Q-DAS GmbH durchgeführt, das sich insofern als geeigneter erwies. Hier zeigte sich, dass das zeitabhängige Verteilungsmodell am besten durch eine Log-Normalverteilung (Prozessmodell C2) [16] [19] [22] [33-35] approximiert wird (siehe Abb. 20)

An dieser Stelle sei jedoch klargestellt, dass mit Hilfe der DIN ISO 21747 nicht ein bestimmtes Verteilungsmodell als „richtig“ identifiziert werden kann. Die Norm lässt unterschiedliche Definitionsmöglichkeiten zu (siehe Tab. 13). Dadurch kann ein Anwender zum Beispiel das Verteilungsmodell C2 als Grundlage zur Prozessbeurteilung und -beobachtung heranziehen, während ein anderer das ähnliche Verteilungsmodell C3 verwendet. Beides ist nicht falsch; zu beachten ist jedoch, dass sich dadurch andere Kennwerte ergeben und diese somit nicht direkt vergleichbar sind.

Mit Hilfe der Software qs-STAT[®] (oder auch anderer vergleichbarer Software [16] [21]) können entsprechend der Norm [7] nun die zugehörigen Fähigkeitskennwerte mit ihren Vertrauensbereichen ($\alpha = 0,05$) leicht berechnet werden (siehe auch Tab. 13).

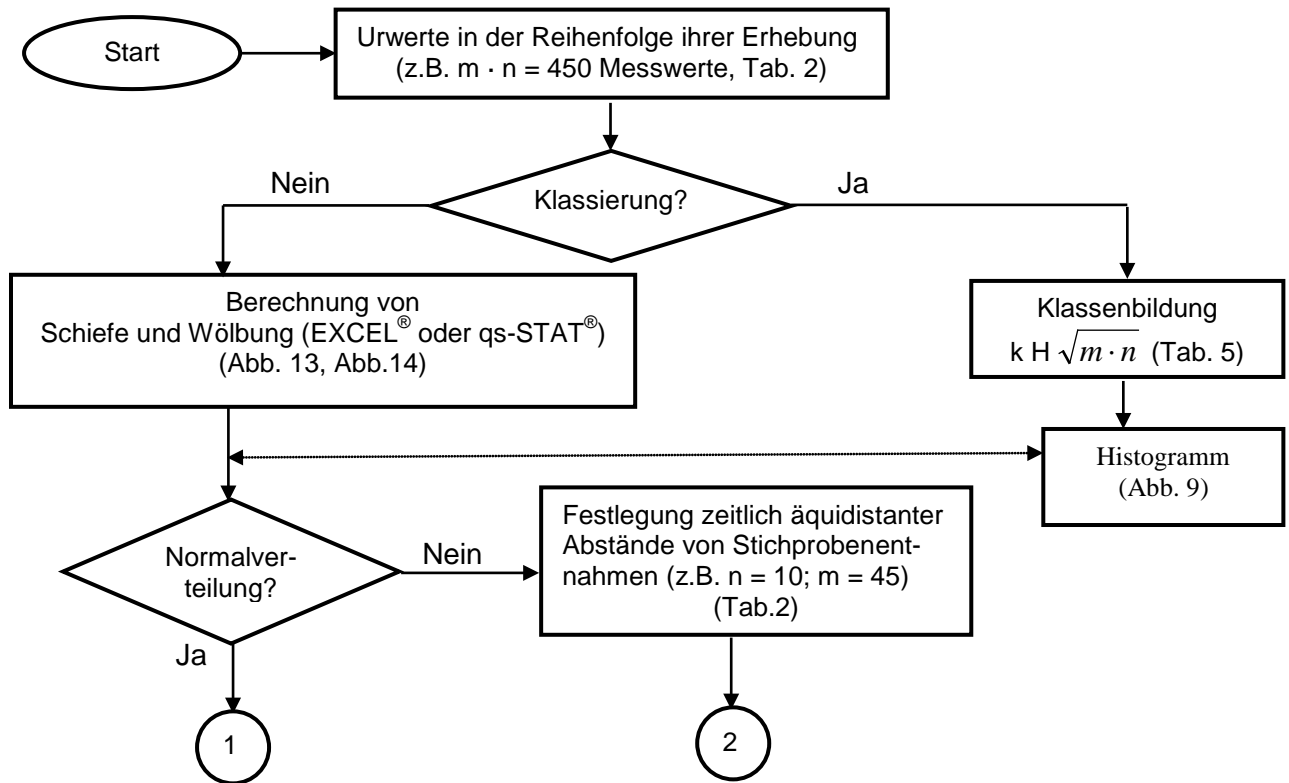
Die Prozessdaten-Analyse kann gedanklich in fünf Hauptschritte unterteilt werden:

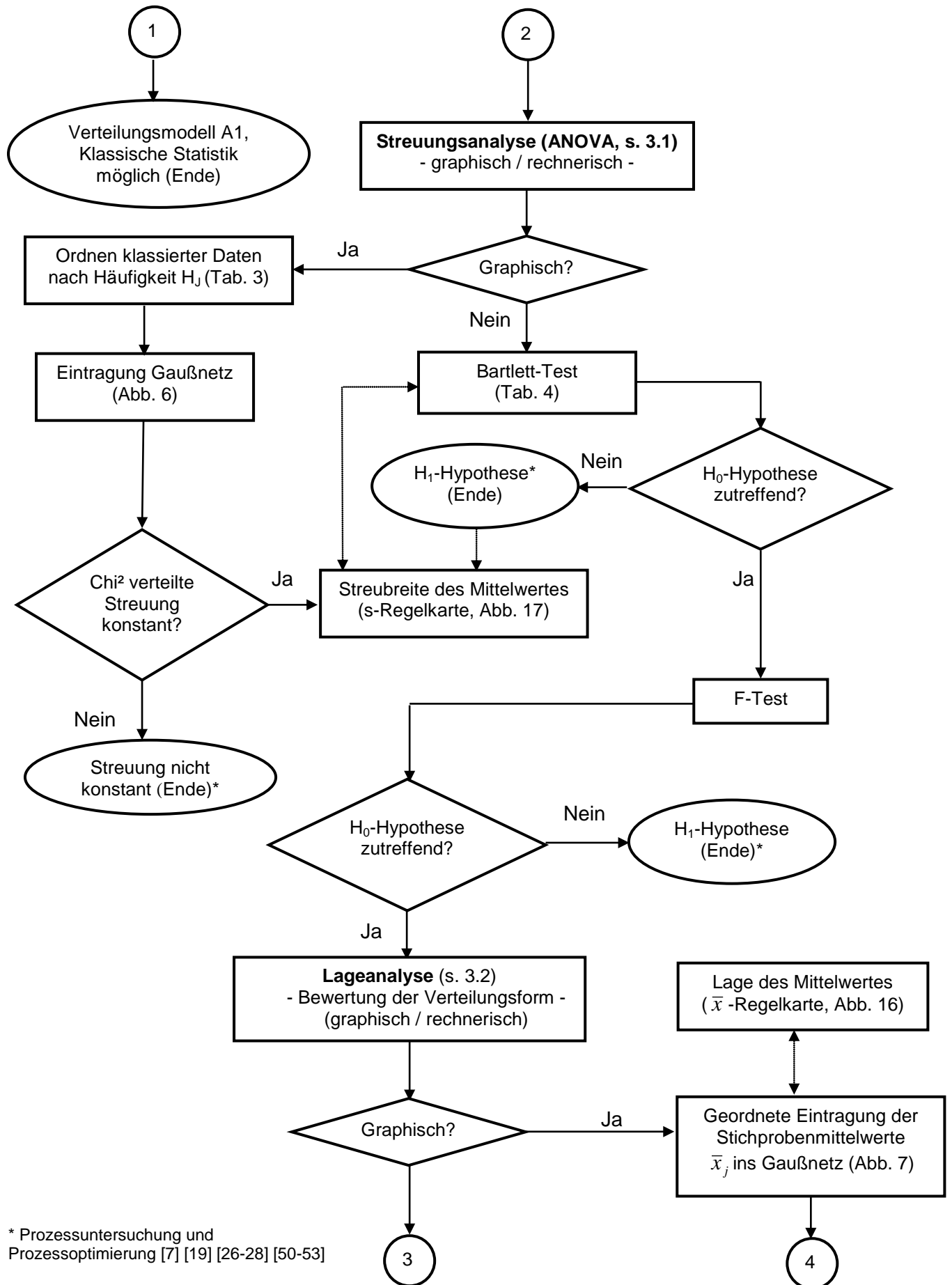
- 1) Verschaffung eines graphischen Überblicks über den Datensatz
- 2) Wenn ausnahmsweise normalverteilte Daten vorliegen, kann der Datensatz mit einfacher, klassischer Statistik bereits abschließend bearbeitet werden. In anderen Fällen folgen:
- 3) Analyse der Prozessstreuung: Ist sie konstant oder veränderlich? (Streuungsanalyse)
- 4) Ermittlung der bestangepassten Verteilung und Analyse der Prozesslage (Lageanalyse) und der Prozessfähigkeit/-leistung
- 5) Ableitung einer Strategie zur Prozessregelung

Das Fließdiagramm (Abb. 5) gibt eine Übersicht über die detaillierte Durchführung dieser fünf Hauptschritte. Der anspruchsvolle Prozess der Datenanalyse kann in viele übersichtliche Einzelschritte zerlegt werden, die Stück für Stück abgearbeitet werden können. Diese

schrittweise Bearbeitung wird in den folgenden Kapiteln ausführlich beschrieben, dazu wird in Abb. 5 auf die zugehörigen späteren Kapitel und Tabellen verwiesen. Die Auswertungsschritte sind jeweils dort beendet, wo eine Weiterführung aufgrund der festgestellten Ergebnisse nicht sinnvoll ist.

Dies ist z.B. der Fall, wenn eine Weiterführung zu einem anderen Verteilungsmodell (Abb. 3) führen würde, oder eine Gegenhypothese zutreffend wäre; die zugehörige Alternative ist angegeben und zusätzlich mit „(Ende)“ gekennzeichnet. Die gestrichelten Verbindungslinien (Doppelpfeile) stellen eine zusätzliche gedankliche Verbindung z.B. zu den erhaltenen Daten oder Graphiken her.





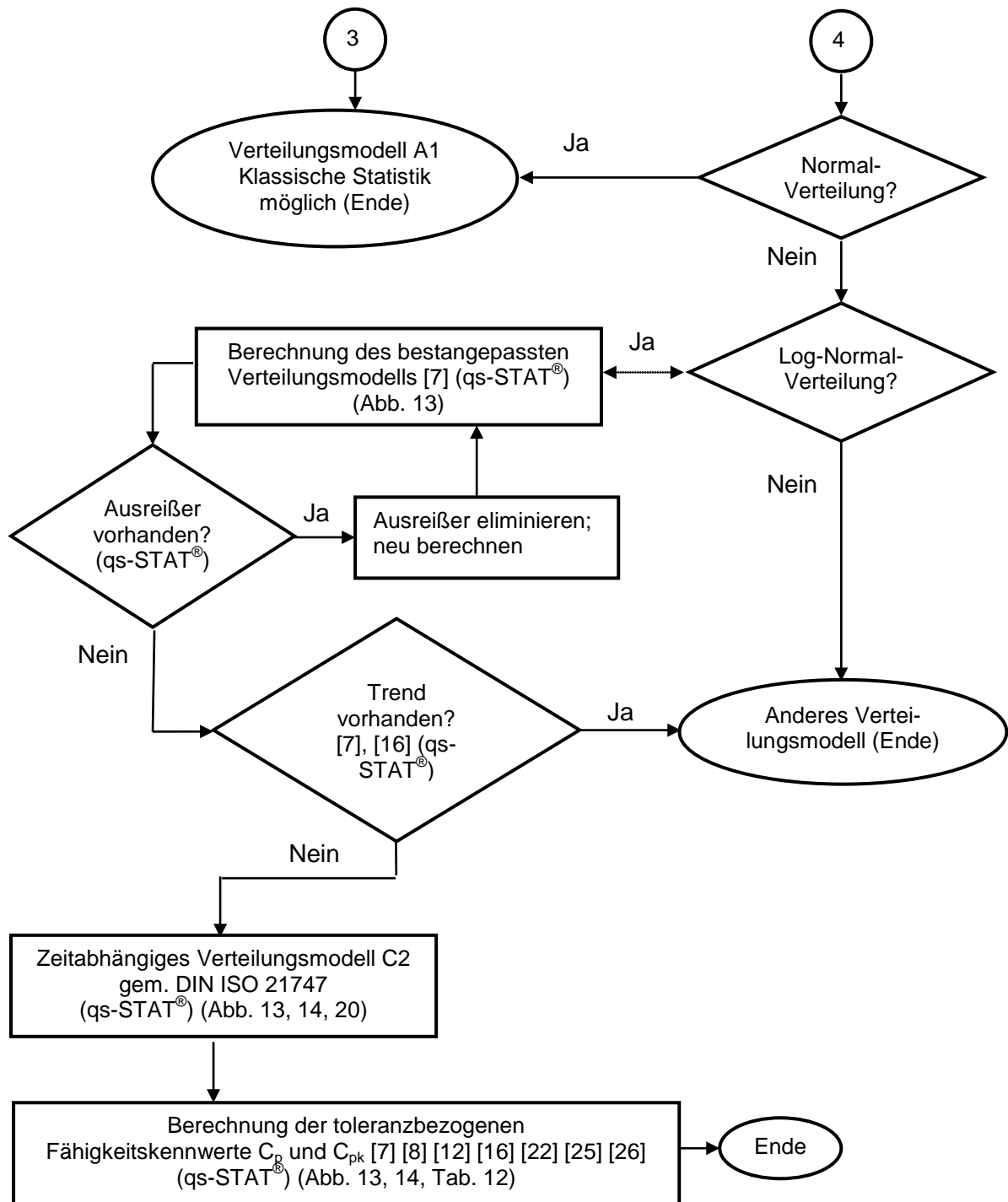


Abb. 5: Prozessbewertung und Prozessoptimierung zum Beispieldatensatz aus Tab. 2

2. Bewertungsgrundlagen

Die Daten wurden einer gelieferten EXCEL®-Tabelle entnommen. Die Spezifikation der Tablettenmasse [41] wird wie folgt angegeben:

$$600,0 \text{ mg} \pm 5\% (570,0 - 630,0 \text{ mg})$$

Bewertet wird die Messreihe an Tablettenmasse im Umfang von 450 Einzelbeobachtungen (Urwerte). Diese waren zu insgesamt 9 Reihen mit je 50 Einzelbeobachtungen in zeitlicher Abfolge gegliedert, wobei die Zeitabstände der theoretischen Probenentnahme (entspricht jeder Reihe) 1/4 Stunde betrug. Um einer Untersuchung im Sinne der u.a. Anforderungen gerecht zu werden, mussten die Daten in ihrem zeitlichen Ablauf erhalten bleiben.

In der Regel werden $m = 25$ Stichproben mit einem Stichprobenumfang von $n = 5$ (mind. 3) und in der Summe e 125 gemessen [16]; s. auch Abschnitt 5.1.

Dazu wurden die Daten der Probenziehung wie folgt gegliedert:

Anzahl der Stichproben:	$m = 45$
Anzahl der Beobachtungen pro Stichprobe:	$n = 10$
Anzahl der Gesamtbeobachtungen:	$m \cdot n = 450$

Die Urwertdaten wurden zunächst in eine separate EXCEL[®]-Tabelle transformiert und dort in der o.g. genannten Regel angepasst und zu $n = 10$ Beobachtung für $m = 45$ äquidistante zeitliche Stichproben aufgeteilt.

Die entsprechenden statistischen Kennwerte $\hat{\mu} = \bar{x} = 600,8 \text{ mg}$ und $\hat{\sigma} = 6,619 \text{ mg}$ können mittels EXCEL[®] errechnet werden (Tab. 2).

Tab. 2: Beispieldatensatz Tablettenmasse: Rohdaten und Schätzwerte der Parameter $\hat{\mu}$ und $\hat{\sigma}$

$j \setminus i$	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	\bar{x}_j	s_j	s_j^2
1	608,3	605,4	602,4	607,6	603,2	597,7	598,6	594,3	603,4	602,5	602,3	4,405	19,400
2	596,8	590,7	595,5	607,7	597,0	602,3	592,5	606,1	596,6	590,9	597,6	5,975	35,697
3	585,8	598,0	608,4	598,3	605,6	606,8	615,9	609,4	605,5	590,1	602,4	9,246	85,497
4	603,5	591,7	602,6	612,5	599,9	594,1	589,3	595,6	590,1	602,0	598,1	7,302	53,318
5	609,8	594,5	610,1	594,9	602,6	606,3	603,1	608,9	592,2	598,6	602,1	6,737	45,382
6	610,9	594,9	598,8	594,9	609,6	608,9	590,4	591,8	605,4	591,6	599,7	8,178	66,886
7	596,3	588,7	604,2	603,5	606,4	606,0	600,3	603,0	607,8	608,9	602,5	6,095	37,152
8	596,5	598,8	610,3	597,4	602,1	594,6	591,0	597,6	602,0	606,5	599,7	5,697	32,455
9	612,4	603,2	593,3	591,6	597,2	600,8	603,0	596,2	610,8	592,1	600,1	7,382	54,487
10	595,7	600,0	605,1	608,0	591,2	596,0	604,8	605,8	606,5	607,5	602,1	5,913	34,965
11	608,5	589,5	592,7	598,9	596,8	611,2	601,9	594,0	612,9	589,3	599,6	8,764	76,816
12	589,3	607,5	607,5	597,5	598,6	604,1	595,7	589,8	609,6	600,1	600,0	7,201	51,856
13	595,0	591,8	600,0	602,3	609,0	606,6	602,9	608,0	613,3	602,4	603,1	6,491	42,131
14	608,7	602,7	594,9	604,3	613,0	593,2	606,5	609,9	593,7	600,7	602,8	7,047	49,665
15	600,7	590,4	602,9	596,7	589,7	600,4	606,0	593,8	609,1	590,5	598,0	6,884	47,388
16	609,4	595,4	589,6	604,9	612,1	599,8	603,1	604,7	600,6	607,1	602,7	6,661	44,369
17	595,9	606,4	605,9	587,0	603,0	601,5	595,7	603,1	591,7	587,9	597,8	7,213	52,030
18	590,8	602,6	606,7	604,4	606,3	587,3	609,7	596,3	592,3	595,1	599,2	7,749	60,054
19	607,1	592,6	601,8	600,6	605,6	599,1	603,9	602,8	604,1	596,7	601,4	4,362	19,027
20	602,0	591,9	597,4	600,3	595,3	601,4	589,0	600,4	611,3	600,1	598,9	6,124	37,499
21	609,1	589,2	599,0	587,9	599,1	598,0	600,6	606,1	603,4	604,4	599,7	6,824	46,571
22	603,6	601,7	592,4	589,9	597,0	582,6	598,3	594,3	601,6	606,4	596,8	7,169	51,400
23	589,9	598,0	607,5	594,5	589,9	594,4	607,0	605,7	600,7	600,5	598,8	6,616	43,772
24	597,1	609,2	598,5	602,0	597,1	584,6	592,5	597,6	603,8	593,6	597,6	6,706	44,964
25	596,6	594,2	600,4	588,5	608,8	607,7	604,1	601,9	588,0	587,8	597,8	8,022	64,356
26	607,6	595,7	600,6	598,7	608,4	597,3	595,3	594,0	600,1	605,9	600,4	5,247	27,529
27	601,1	606,4	597,7	592,5	603,3	601,3	594,9	594,7	591,9	598,8	598,3	4,798	23,018
28	595,9	591,7	607,9	610,9	602,7	597,4	609,9	590,2	607,0	589,9	600,4	8,332	69,423
29	605,8	610,5	607,5	606,1	595,2	592,1	594,1	609,0	602,2	603,3	602,6	6,564	43,086
30	594,7	606,2	608,2	611,4	596,9	599,5	599,3	607,5	597,2	597,2	601,8	5,900	34,805
31	607,4	602,0	610,2	595,9	587,7	607,9	606,2	602,2	600,9	608,3	602,9	6,863	47,102
32	603,4	607,8	593,8	602,3	602,6	600,8	597,8	593,4	600,3	593,3	599,6	4,886	23,876
33	592,7	599,0	607,2	606,0	617,5	609,2	609,8	601,6	610,6	596,3	605,0	7,518	56,519
34	594,4	588,0	606,4	594,0	604,0	598,5	600,6	599,5	612,2	605,9	600,4	7,099	50,401
35	604,9	613,1	606,2	605,2	602,1	597,7	595,2	605,2	607,1	606,5	604,3	5,021	25,213
36	592,6	602,1	609,3	609,5	593,7	591,7	601,8	611,0	600,2	597,9	601,0	7,177	51,508
37	609,6	609,1	598,3	594,4	598,5	595,1	609,5	601,8	599,0	597,7	601,3	5,948	35,373
38	606,6	598,9	602,6	604,8	602,0	618,0	607,3	595,4	602,5	608,7	604,7	6,146	37,771
39	596,5	609,4	600,4	605,8	607,7	598,1	609,9	609,0	603,1	595,6	603,6	5,570	31,029
40	600,7	601,1	601,3	602,4	601,9	594,9	604,7	607,4	610,5	608,1	603,3	4,504	20,287

41	599,5	598,0	591,4	607,8	604,8	613,0	607,9	610,7	592,0	612,0	603,7	8,016	64,261
42	612,3	610,5	603,7	599,9	599,6	592,1	605,7	599,9	599,4	598,0	602,1	6,057	36,683
43	609,4	600,3	586,8	600,8	593,8	589,0	594,3	602,1	590,3	590,7	595,8	7,146	51,069
44	602,6	598,5	593,8	595,7	593,5	599,4	609,1	601,6	592,7	601,9	598,9	5,146	26,479
45	600,3	599,6	601,3	608,8	609,2	602,4	599,2	609,5	599,4	606,5	603,6	4,375	19,137
										$\hat{\mu} =$	600,8	$\overline{s^2} =$	43,816
										$s_{\bar{x}} =$	2,305	$\hat{\sigma} =$	6,619

3. Bewertungsdurchführung

3.1 Streuungsanalyse

Zunächst ist festzustellen, ob die Standardabweichung $\hat{\sigma}$ als Schätzwert für die Prozessstandardabweichung σ geeignet ist.

Dazu sind die folgenden Fragen zu beantworten:

- Streuen die Standardabweichungen s_j der Stichproben rein zufällig um den Wert $\hat{\sigma}$?
- Sind die Standardabweichungen s_j der Stichproben über die Chi²-Verteilung beschreibbar?

Beide Fragen müssen bejaht werden, damit der Herstellprozess als „beherrscht“ betrachtet werden kann. Nur dann kann eine entsprechende Qualitätsregelkarte sinnvoll eingesetzt werden.

3.1.1 Beurteilung der Streubreite

Gemäß der Berechnungen (Tab. 2) wurden folgende statistische Kennwerte ermittelt:

$$\hat{\mu} = \bar{x} = 600,8 \text{ mg} \quad s_{\bar{x}} = 2,305 \text{ mg} \quad (\text{Standardabweichung der Stichprobenmittelwerte})$$

$$\overline{s^2} = 43,816 \text{ mg}^2 \quad \hat{\sigma} = \sqrt{\overline{s^2}} = 6,619 \text{ mg} \quad (\text{Schätzwert der Prozessstandardabweichung})$$

Dazu ist zunächst abzuklären, ob $\hat{\sigma}$ als Schätzer für σ anwendbar ist. Dazu wird der zweiseitige 95%-Zufallsstrebereich für die Standardabweichung s berechnet (Gl. 1, Gl. 2).

$$(Gl. 1) \quad s_{ob} = \hat{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{X_{f=n-1; G=0,995}^2}{n-1}} = 6,619 \cdot \sqrt{\frac{23,589}{9}} = \underline{\underline{10,7 \text{ mg}}}$$

$$(Gl. 2) \quad s_{im} = \hat{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{X_{f=n-1; G=0,005}^2}{n-1}} = 6,619 \cdot \sqrt{\frac{1,735}{9}} = \underline{\underline{2,9 \text{ mg}}}$$

Alle m Standardabweichungen s_j liegen innerhalb des 99%-Zufallsstrebereichs. Damit ist $\hat{\sigma}$ als Schätzer für σ geeignet. Somit darf eine Beurteilung der Verteilungsform vorgenommen werden.

3.1.2 Beurteilung der Verteilungsform

3.1.2.1 Graphische Beurteilung

Zur graphischen Darstellung und Beurteilung sollte das Chi²-Wahrscheinlichkeitsnetz verwendet werden. In Ermangelung eines entsprechenden Chi²-Wahrscheinlichkeitsnetzes für 44 Freiheitsgrade ($m - 1 = 44$), wird ersatzweise das Gaußnetz verwendet. Hier ist jedoch zu beachten, dass, bei gegebener Chi²-Verteilung [7] [16] [19] [26-28] [33] keine Ausgleichgerade erhalten werden kann, sondern lediglich eine gekrümmte Ausgleichskurve. Die sich ergebende Kurve aus der Verteilungsfunktion wird dann mit „Stützpunkten“ (Abb. 6; Stützpunkte markiert mit \ddot{I}) interpoliert. Die Stützpunkte werden dazu anhand bestimmter G-Schwellenwerte ($G = 0,01; 0,10; 0,50; 0,90$ und $0,99$) der Chi²-Verteilung für 9 Freiheitsgrade mit Gl. 3 berechnet.

$$(Gl. 3) \quad s^2 = \hat{\sigma}^2 \cdot \frac{X_{f=n-1; G}^2}{n-1}$$

Die Stützpunkte berechnen sich wie folgt:

G= 0,99	$X_{f=9;G}^2 = 21,666$	\Rightarrow	105,5 mg ²
G= 0,90	$X_{f=9;G}^2 = 14,684$	\Rightarrow	71,5 mg ²
G= 0,50	$X_{f=9;G}^2 = 8,343$	\Rightarrow	40,6 mg ²
G= 0,10	$X_{f=9;G}^2 = 4,186$	\Rightarrow	20,3 mg ²
G= 0,01	$X_{f=9;G}^2 = 2,088$	\Rightarrow	10,1 mg ²

Die aufsteigend geordneten Varianzen $s_{(j)}^2$ wurden den Häufigkeitssummen H_j [26] [35] [36] zugeordnet (Tab. 3), im Gaußnetz aufgetragen und anschließend bewertet (Abb. 6). Die Abweichungen von den Stützpunkten (\dot{I}) können als zufällig betrachtet werden, wobei die scheinbar stärkeren Abweichungen im oberen und unteren Bereich des Gaußnetzes aufgrund der Streckungen der Ordinatenkala (P [%]) zurückzuführen sind. Die Streuung kann als beherrscht angesehen werden. Der Wert $\hat{\sigma} = 6,619 \text{ mg}$ (Tab. 2) ist somit als geeigneter Schätzwert für die Prozessstandardabweichung σ anzusehen.

Durch das Zusammenfassen einer großen Zahl von Standardabweichungen s , hat man einen Schätzwert der Prozessstandardabweichung $\hat{\sigma} = 6,619 \text{ mg}$ erhalten. Aufgrund der visuellen Überprüfung der Verteilungsform kann davon ausgegangen werden, dass $\hat{\sigma}$ als Schätzwert für die Prozessstandardabweichung σ geeignet ist. Die Standardabweichungen sind somit alle der gleichen Grundgesamtheit angehörig.

Die ergänzende mathematisch-statistische Überprüfung erfolgt im Abschnitt 3.1.2.2.

Tab. 3: Häufigkeitssummen

j	s_j^2	$s_{(j)}^2$	H_j
1	19,400	19,027	0,02
2	35,697	19,137	0,04
3	85,497	19,400	0,07
4	53,318	20,287	0,09
5	45,382	23,018	0,11
6	66,886	23,876	0,13
7	37,152	25,213	0,15
8	32,455	26,479	0,17
9	54,487	27,529	0,20
10	34,965	31,029	0,22
11	76,816	32,455	0,24
12	51,856	34,805	0,26
13	42,131	34,965	0,28
14	49,665	35,373	0,30
15	47,388	35,697	0,33
16	44,369	36,683	0,35
17	52,030	37,152	0,37
18	60,054	37,499	0,39
19	19,027	37,771	0,41
20	37,499	42,131	0,43
21	46,571	43,086	0,46
22	51,400	43,772	0,48
23	43,772	44,369	0,50
24	44,964	44,964	0,52
25	64,356	45,382	0,54
26	27,529	46,571	0,57
27	23,018	47,102	0,59
28	69,423	47,388	0,61
29	43,086	49,665	0,63
30	34,805	50,401	0,65
31	47,102	51,069	0,67
32	23,876	51,400	0,70
33	56,519	51,508	0,72
34	50,401	51,856	0,74
35	25,213	52,030	0,76
36	51,508	53,318	0,78
37	35,373	54,487	0,80
38	37,771	56,519	0,83
39	31,029	60,054	0,85
40	20,287	64,261	0,87
41	64,261	64,356	0,89
42	36,683	66,886	0,91
43	51,069	69,423	0,93
44	26,479	76,816	0,96
45	19,137	85,497	0,98

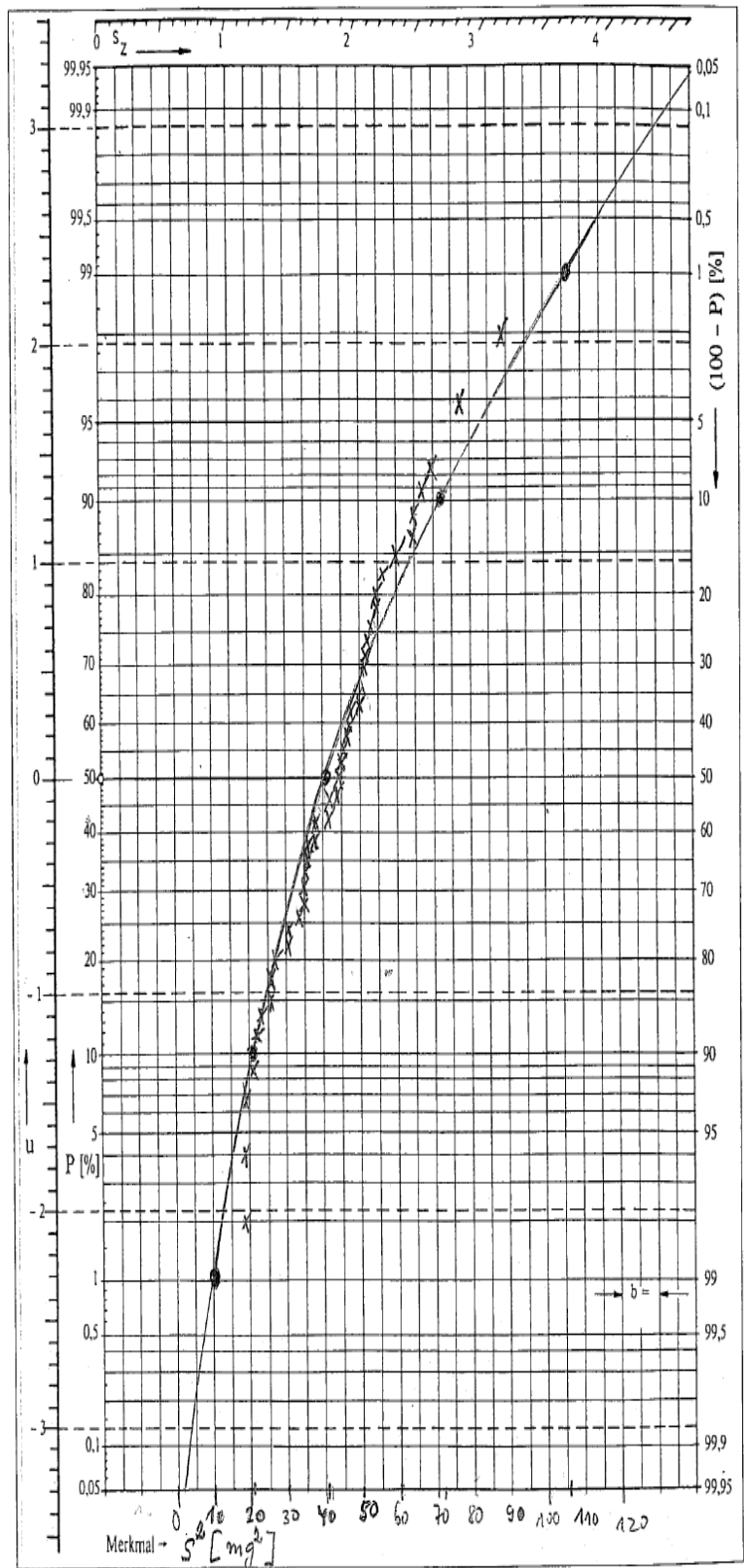


Abb. 6: Beurteilung der Verteilungsform im Gaußnetz mit geordnet aufsteigenden Varianzen $s_{(j)}^2$

3.1.2.2 Mathematische Beurteilung der Streuung durch Varianzanalyse (ANOVA) mittels Bartlett- und F-Test

Mittels Varianzanalyse [16] [53] wird untersucht, ob die einzelnen zeitlichen Probenentnahmen x_j bezüglich ihrer Streuungen s_j^2 gleichartig sind oder nicht. Sie geht somit davon aus, dass bei Unterschieden die Gruppenmittelwerte sich mehr voneinander unterscheiden, als die Erwartungswerte in den beiden Gruppen (s_{in} und s_{zw}) unterscheiden, als es aufgrund der Zufallsschwankungen der Einzelwerte zu erwarten wäre. Liegen zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede vor, stammen also s_{in} und s_{zw} aus der gleichen Grundgesamtheit, so werden sich die Varianzen s_{in}^2 und s_{zw}^2 nur zufallsbedingt voneinander unterscheiden. Für eine (eventuelle) Gesamtvarianz gilt Gl. 4.

$$(Gl. 4) \quad s_{ges}^2 = s_{in}^2 + s_{zw}^2$$

Mit den Prüfgrößen des jeweiligen Verfahrens wird geprüft, ob die Varianz zwischen Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb einer Gruppe (siehe auch Abschnitt 3.1.2.4). Mittels univariater Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) können solche Einflüsse quantifiziert werden.

Die im Abschnitt 3.1.2.1 durchgeführte graphische Beurteilung der Verteilungsform (Abb. 6), anhand der die Abweichungen von den Referenzpunkten als zufällig interpretiert werden können, soll in diesem Abschnitt durch ein ergänzendes mathematisches Verfahren überprüft werden.

Die induktive Statistik bietet die Modelle 1 und 2 zur Prozessbeurteilung an. Die einfache Varianzanalyse untersucht dazu, ob die Wirkung eines Einflussfaktors (oder mehrerer Einflussfaktoren) auf die Zielgröße $\mu = 600,0$ mg vorliegt.

Dazu ist zu unterscheiden, zwischen zufälligen Komponenten und nicht-zufälligen Komponenten. Modell 1 untersucht die Einflussgrößen in Stärke und Richtung auf die Zielgröße. Das Modell 2 untersucht die zufälligen Komponenten. Die „zufälligen“ Komponenten werden deshalb so bezeichnet, da die gezogenen Stufen m zufällig aus der Grundgesamtheit von Stufen dieser Komponenten ausgewählt und auf die Zielgröße untersucht wurden. Die Zufallsstichproben m sind dabei als aus einer Grundgesamtheit stammend aufzufassen. Liegt - wie im vorliegenden Fall - ein Prozess mit Mittelwertschwankungen vor, dann ist das Modell 2 anzuwenden [16].

Das Modell 2 gliedert sich in zwei Teile, den Bartlett- und den F-Test [16] [37] [38] [53].

3.1.2.3 Der Bartlett-Test

Der Bartlett-Test ist die Kombination eines empfindlichen Tests auf Normalität mit einem Test auf Gleichheit der Varianzen.

Der Test bezieht dazu die Standardabweichungen s_j aus allen Stichproben m ein. Er überprüft, ob sich die Varianzen der einzelnen \bar{x}_j signifikant voneinander unterscheiden. Der Test prüft die Hypothese [39] auf Gleichheit (Homogenität) aller Varianzen.

Erst wenn die H_0 -Hypothese im Bartlett-Test nicht verworfen wird, ist die Bedingung zur Anwendung des F-Tests erfüllt. Der Bartlett-Test erfüllt somit die Funktion eines Vortest. Geprüft wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ in einseitiger Fragestellung. Zu beachten ist, dass für den Test der einseitige Schwellenwert ($G = 1-\alpha$) relevant ist, da die Alternativhypothese, dass mindestens zwei Varianzen ungleich sind, einseitig formuliert ist.

Tab. 4: Mehrfacher Varianzenvergleich mittels Bartlett-Test

Bartlett-	Test			
j	s_j	s_j^2	$\lg s_j^2$	\bar{x}_j
1	4,405	19,40	1,288	602,3
2	5,975	35,70	1,553	597,6
3	9,246	85,49	1,932	602,4
4	7,302	53,32	1,727	598,1
5	6,737	45,39	1,657	602,1
6	8,178	66,88	1,825	599,7

7	6,095	37,15	1,570	602,5
8	5,697	32,46	1,511	599,7
9	7,382	54,49	1,736	600,1
10	5,913	34,96	1,544	602,1
11	8,764	76,81	1,885	599,6
12	7,201	51,85	1,715	600,0
13	6,491	42,13	1,625	603,1
14	7,047	49,66	1,696	602,8
15	6,884	47,39	1,676	598,0
16	6,661	44,37	1,647	602,7
17	7,213	52,03	1,716	597,8
18	7,749	60,05	1,778	599,2
19	4,362	19,03	1,279	601,4
20	6,124	37,50	1,574	598,9
21	6,824	46,57	1,668	599,7
22	7,169	51,39	1,711	596,8
23	6,616	43,77	1,641	598,8
24	6,706	44,97	1,653	597,6
25	8,022	64,35	1,809	597,8
26	5,247	27,53	1,440	600,4
27	4,798	23,02	1,362	598,3
28	8,332	69,42	1,841	600,4
29	6,564	43,09	1,634	602,6
30	5,900	34,81	1,542	601,8
31	6,863	47,10	1,673	602,9
32	4,886	23,87	1,378	599,6
33	7,518	56,52	1,752	605,0
34	7,099	50,40	1,702	600,4
35	5,021	25,21	1,402	604,3
36	7,177	51,51	1,712	601,0
37	5,948	35,38	1,549	601,3
38	6,146	37,77	1,577	604,7
39	5,570	31,02	1,492	603,6
40	4,504	20,29	1,307	603,3
41	8,016	64,26	1,808	603,7
42	6,057	36,69	1,565	602,1
43	7,146	51,07	1,708	595,8
44	5,146	26,48	1,423	598,9
45	4,375	19,14	1,282	603,6
	$\overline{s^2} = s_{in}^2 =$	43,815		
		$\overline{\lg s^2} =$	1,613	
			$\overline{x} =$	600,8
			$s_{\overline{x}} =$	2,302
			$s_{\overline{x}}^2 =$	5,298

Die zur Berechnung verwendeten Kennwerte (Tab. 4) sind:

$$\overline{s^2} = s_{in}^2 = \frac{1}{m} \cdot \sum_{j=1}^m s_j^2 = 43,816 \text{ mg}^2 \quad \text{Varianzen innerhalb der Stichprobengruppe}$$

$$\overline{\lg s^2} = \frac{1}{m} \cdot \sum_{j=1}^m \lg s_j^2 = 1,613 \text{ mg}^2$$

$$\overline{x} = \hat{\mu} = 600,8 \text{ mg}$$

$$s_{\overline{x}}^2 = 5,298 \text{ mg}^2 \Rightarrow s_{\overline{x}} = 2,302 \text{ mg} \quad \text{Standardabweichung der Mittelwerte}$$

$$s_{zw}^2 = n \cdot s_{\bar{x}}^2 = 10 \cdot 5,298 = 52,981 \text{ mg}^2 \quad \text{Varianzen zwischen den Stichprobengruppen}$$

Hypothesenerstellung:

$$H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_m^2 = \sigma_{\mu}^2 \quad \text{Alle Varianzen sind gleich}$$

$$H_1: \text{Mindestens eine Varianz } \sigma_j^2 \text{ weicht ab}$$

H_0 ist zu verwerfen, wenn $X_{Prüf}^2 > X_{krit}^2$ ($X_{f=m-1; G=1-\alpha}^2$)

Für die Berechnung von $X_{Prüf}^2$ wird die Hilfsgröße c benötigt; diese berechnet sich mit Gl. 5 wie folgt:

$$(Gl. 5) \quad c = 1 + \frac{m+1}{3 \cdot m \cdot (n-1)} = \frac{45+1}{3 \cdot 45 \cdot (10-1)} = \underline{\underline{1,038}}$$

Die errechnete Größe c wird dann in die Gl. 6 zur Berechnung von $X_{Prüf}^2$ eingesetzt:

$$(Gl. 6) \quad X_{Prüf}^2 = \frac{\ln 10}{c} \cdot m \cdot (n-1) \cdot (\lg s_{in}^2 - \lg \bar{s}^2)$$

$$X_{Prüf}^2 = \frac{2,303}{1,038} \cdot 45 \cdot (10-1) \cdot (\lg 43,816 - 1,613)$$

$$X_{Prüf}^2 = \underline{\underline{26,127}} \quad X_{krit}^2 = X_{f=m-1; G=1-\alpha}^2 = X_{44; 0,95}^2 = \underline{\underline{60,481}}$$

Da $X_{Prüf}^2 < X_{krit}^2$ ist, wird die Nullhypothese zum Signifikanzniveau 0,95 in einseitiger Fragestellung nicht verworfen. Es besteht somit kein Widerspruch zu der Annahme, dass von einer gemeinsamen Standardabweichung ausgegangen werden kann.

3.1.2.4 Der F-Test

Ziel des Testes [16] [37] [38] ist, zu entscheiden, ob ein Faktor (oder auch mehrere) eine signifikante Wirkung auf den Mittelwert zeigt. Voraussetzung dazu ist, dass die einzelnen Stichproben aus Normalverteilungen mit der gleichen Varianz σ_{in}^2 ableiten lassen.

Da die H_0 -Hypothese [39] im Bartlett-Test nicht verworfen wurde, ist die Bedingung zur Anwendung des F-Testes erfüllt. Dazu sei ein kleiner Exkurs bezüglich der Streuungszerlegung (innerhalb, zwischen) geführt (siehe auch Abschnitt 3.1.2.2):

Die Varianz innerhalb der Gruppe der Stichprobe berechnet sich nach Gl. 7 mit:

$$(Gl. 7) \quad \bar{s}^2 = s_{in}^2 = \frac{1}{m} \cdot \sum_{j=1}^m s_{j-1}^2 = \underline{\underline{43,816 \text{ mg}^2}} \quad (\text{s. Tab. 4})$$

Die Varianz zwischen den Gruppen der Stichproben berechnet sich mit (n ist hier die Anzahl der Stichproben) gemäß Gl. 8:

$$(Gl. 8) \quad s_{zw}^2 = n \cdot s_{\bar{x}}^2 = 10 \cdot 5,298 = \underline{\underline{52,981 \text{ mg}^2}} \quad (\text{s. Tab. 4})$$

Die Differenz der beiden Varianzen ergibt nach Gl. 9 den Schätzwert der Varianz σ_{μ}^2 für die Mittelwerte μ :

$$(Gl. 9) \quad \hat{\sigma}_{\mu}^2 = \frac{1}{n} \cdot (s_{zw}^2 - s_{in}^2) \quad \text{mit } s_{\bar{x}}^2 = 5,298 \text{ (s. Tab. 4) und } s_{in}^2 = 43,816 \text{ (s. Tab. 4)}$$

$$\hat{\sigma}_{\mu}^2 = \frac{1}{10} \cdot (52,981 - 43,816) = \underline{\underline{0,916 \text{ mg}^2}} \Rightarrow \hat{\sigma}_{\mu} = 0,957 \text{ mg}$$

Da $s_{zw}^2 = 52,981 > s_{in}^2 = 43,816$ ist die Durchführung des F-Tests mittels einseitiger Fragestellung sinnvoll. Auf Grundlage dieser Stichproben werden die Grundgesamtheiten miteinander verglichen.

Hypothesenerstellung:

$$H_0: \sigma_{zw} \leq \sigma_{in}$$

$$H_1: \sigma_{zw} > \sigma_{in}$$

H_0 ist zu verwerfen, wenn $F_{Prüf} > F_{krit} (F_{f_1=m-1; f_2=m \cdot (n-1); G=1-\alpha})$

Die Prüfgröße der F-Verteilung berechnet sich demzufolge nach Gl. 9:

$$(Gl. 9) \quad F_{Prüf} = \frac{\sigma_{zw}^2}{\sigma_{in}^2} = \frac{52,981}{43,816} = \underline{\underline{1,21}}$$

Der Schwellenwert wird aus der einseitigen F-Tabelle zur Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05 abgelesen mit:

$$F_{krit} = F_{f_1=m-1; f_2=m \cdot (n-1); G=1-\alpha} = \underline{\underline{1,50}}$$

Die Werte der beiden Schätzer s_{zw} und s_{in} nähern sich bei einem beherrschten Prozess [7] [12] [16] [53] (Abschnitt 5.2, 5.3) einander an. Daher ergibt der Vergleich der beiden Schätzer ein Anzeichen für den Grad der Stabilität des Prozesses.

Da $F_{krit} > F_{Prüf}$ ist die H_0 -Hypothese nicht zu verwerfen; die Varianzen zwischen den Gruppen sind nicht signifikant höher als die Varianzen innerhalb der Gruppe. Es kann damit von einer Gleichheit der Varianzen ausgegangen werden; ein signifikanter Unterschied ist nicht zu beobachten.

Die Varianz der Mittelwerte μ stellt einen wichtigen Kennwert dar, denn er ist geeignet, den Effekt des betrachteten Einflussfaktors (oder der Einflussfaktoren) anschaulich zu machen. Ist keine Wirkung dieses Faktors (oder Faktoren) vorhanden, so wird dieser Faktor wie in diesem Beispiel gleich null sein. Dann gilt das Wurzel-n-Gesetz (siehe Abschnitt 3.2.2). Im vorliegenden Fall ist σ_μ als null zu betrachten, damit hat das Wurzel-n-Gesetz [16] [17] Gültigkeit.

3.2 Lageanalyse

In diesem Abschnitt wird untersucht, ob der Mittelwert $\hat{\mu}$ als Schätzer für den Prozessmittelwert μ geeignet ist.

3.2.1 Beurteilung der Verteilungsform

Die graphische Auswertung dazu erfolgt über das Gaußnetz. Die Abb. 7 und Abb. 8 liefern visuelle unterstützende Informationen, die aber auch direkt rechnerisch erhalten werden können.

Die Stichprobenmittelwerte \bar{x}_j dürfen bei geordneter Eintragung in das Gaußnetz nur geringfügig von einer zu erwartenden Ausgleichsgeraden mit den beiden beliebigen Stützpunkten $G = 0,995$, $G = 0,005$ (\bar{I}) abweichen, was vorliegend auch der Fall ist. Die beiden Stützpunkte symbolisieren die zu erwartende Verteilungsgerade im Gaußnetz und errechnen sich aus den Wertepaaren $(\bar{x} + u_G \cdot s_{\bar{x}}; 0,995)$ und $(\bar{x} + u_G \cdot s_{\bar{x}}; 0,005)$, welche sich aus der Mittelwertstreuung $s_{\bar{x}}$ (Tab. 2) ergeben; u_G ist hierbei der Schwellenwert der Standard-Normalverteilung.

Zur Auswertung gelangen die aufsteigend geordneten Mittelwerte $\bar{x}_{(j)}$. Diese werden den Wahrscheinlichkeitssummen nach Henning-Wartmann [26] zugeordnet und im Gaußnetz abgetragen (Abb. 7).

Die Korrektheit der graphischen Auswertung in Abb. 7 wird durch den Vergleich mit dem berechneten Mittelwert und der Standardabweichung bestätigt.

	<u>graphisch</u>	<u>berechnet</u>
Mittelwert $\bar{\bar{x}} = \hat{\mu}$	600,7 mg	600,8 mg
Standardabweichung der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$	2,10 mg	2,305 mg

Die Messpunkte weichen nur geringfügig von der zu erwartenden Verteilungsgeraden ab (i), deshalb kann von normalverteilten Mittelwerten ausgegangen werden. Dies zeigt auch die Abb. 16; alle Stichprobenmittelwerte liegen innerhalb des 99%-Intervalls.

Jedoch könnte aufgrund des sigmoiden Verlaufs [7] [16] [22] [35] ein Hinweis auf gewisse Abweichung von der Normalverteilung für die resultierende zeitabhängige Verteilung vorliegen.

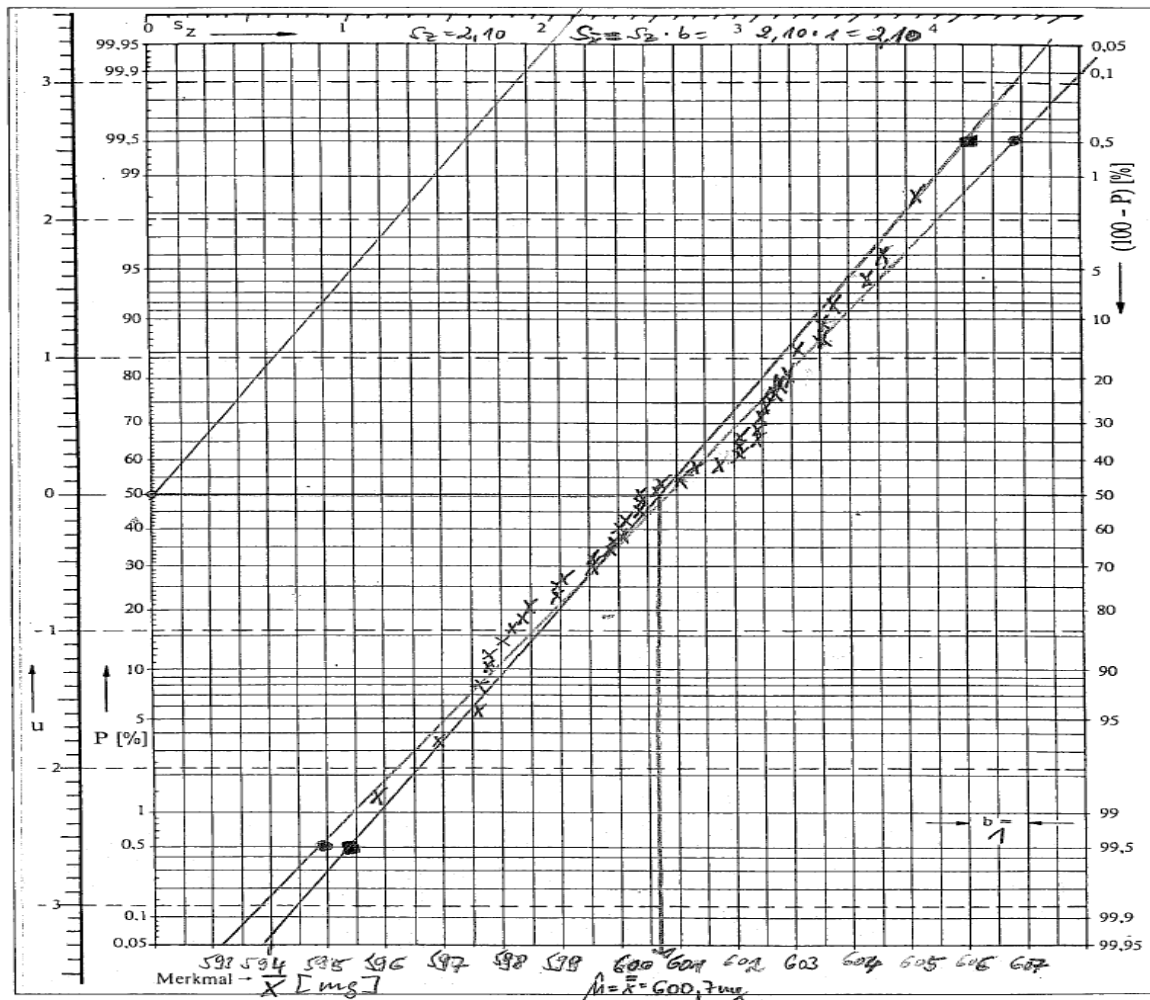


Abb. 7: Lageanalyse im Gaußnetz mit $\bar{\bar{x}} = \hat{\mu} = 600,7$ mg und $s_{\bar{x}} = 2,10$ mg (s. Tab. 2)

Um diesen Sachverhalt detailliert an den 450 Urwerten zu klären, wurden diese in $k = 18$ Klassen [23] [36] eingeteilt (siehe Abschnitt 3.2.3, Abb. 8).

3.2.2 Beurteilung der Streubreite des Mittelwertes μ

Ob jedoch ein konstanter Prozessmittelwert μ vorliegt, bleibt noch zu klären. Letztlich können nicht nur Mittelwerte der Stichproben zufällig streuen, sondern auch der Prozessmittelwert μ einer zeitlichen Schwankung unterliegen. Der daraus zu folgernde Schluss hätte Auswirkungen auf eine in der Praxis einzusetzende Qualitätsregelkarte (QRK). Wäre hingegen der Prozessmittelwert μ zeitlichen Schwankungen unterworfen, so würde der Tablettierprozess nur als „bedingt beherrscht“ gelten, da die momentane Prozessstandardabweichung σ zwar stabil wäre, langfristig aber eine Mittelwertstreuung zu beobachten wäre (Gl. 10).

$$(Gl. 10) \quad \sigma_{\bar{x}} \gg \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}$$

Die Diskussion der Abb. 7 in Verbindung mit dem zentralen Grenzwertsatz ergab keine wesentliche Abweichung von der theoretischen Geraden mit den Stützpunkten ().

Ist der Prozessmittelwert μ im untersuchten Zeitabschnitt konstant, dann sind damit auch die Stichprobenmittelwerte \bar{x}_j normalverteilt mit dem Mittelwert $\mu_{\bar{x}}$ und der Standardabweichung $\sigma_{\bar{x}}$. Die Standardabweichung $\sigma_{\bar{x}}$ hängt dann ausschließlich von der Prozessstandardabweichung σ und von Stichprobenumfang n ab; es gilt das sog. „Wurzel-n-Gesetz“.

Zum besseren Verständnis:

Man geht davon aus, dass die Grundgesamtheit bekannt sei. Man entnimmt ihr eine größere Anzahl Stichproben von Umfang n und berechnet von jeder Stichprobe den Mittelwert \bar{x} . Da die Mittelwerte nicht alle miteinander übereinstimmen, ordnet man diese nach der Größe. Aus entsprechender Klassenbildung [23] [36] ergibt sich die Verteilung der Mittelwerte; es gilt [17] [24]:

1. „Der Mittelwert $\bar{\bar{x}}$ der Verteilung der Mittelwerte \bar{x} von Stichproben vom Umfang n stimmt mit dem Mittelwert der Grundgesamtheit μ überein.
2. Die Varianz $\sigma_{\bar{x}}^2$ der Verteilung der Mittelwerte (Gl. 11) hängt vom Umfang n der Stichprobe ab. Sie ist mit der Varianz \tilde{A}^2 der Grundgesamtheit durch die folgende Beziehung verknüpft:

$$(Gl. 11) \quad \sigma_{\bar{x}}^2 = \frac{\sigma^2}{n} \text{ bzw. } \sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

3. Ist die Grundgesamtheit normalverteilt, so ist auch die Verteilung der Mittelwerte normal verteilt. Wenn die Grundgesamtheit nicht normalverteilt ist, so ist trotzdem die Verteilung der Mittelwerte annähernd normal verteilt, und zwar ist die Annäherung umso besser, je größer der Umfang der Stichprobe ist (zentraler Grenzwertsatz).“

Der Kennwert für $\sigma_{\bar{x}}$ ist die Standardabweichung $s_{\bar{x}}$, die den Schätzer für σ bzw. $\hat{\sigma}$ bilden. Wenn ein stabiler Prozessmittelwert vorliegt, muss demzufolge Gl. 12 gelten:

$$(Gl. 12) \quad \sigma_{\bar{x}} \approx \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}$$

Es lässt sich bereits aus Abb. 7 schlussfolgern, dass, wenn die zweite Verteilungsgerade () etwa gleich steil der ersten Verteilungsgeraden ($\bar{\bar{x}}$) ist, von einem stabilen Prozessmittelwert μ ausgegangen werden darf. Ist der Prozessmittelwert jedoch zeitlichen Schwankungen unterworfen, dann streuen die Mittelwerte \bar{x} stärker, als aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes zu erwarten wäre.

Im vorliegenden Fall sind die Mittelwerte \bar{x} normalverteilt. Wie die Diskussion im Abschnitt 3.1.2.3 gezeigt hat, streuen diese nicht stärker als aufgrund des Wurzel-n-Gesetzes zu erwarten ist. Im Gaußnetz (Abb. 7) ist dies daran erkennbar, dass die Verteilungsgerade, die aufgrund der beiden Stützpunkte der Standardabweichung der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$ () berechnet wurden, keine wesentliche Abweichung von der ersten Verteilungsgerade zeigt, welche aufgrund der Prozessstandardabweichung $\hat{\sigma}$ ($\bar{\bar{x}}$) zustande gekommen ist. Es kann somit von einem stabilen Prozessmittelwert ausgegangen werden.

3.2.3 Beurteilung der Streubreite des Mittelwertes μ durch Klassierung der Urwerte

Der im Abschnitt 2 beobachtete Datensatz mit $m \cdot n = 450$ wurde in $k = 18$ Klassen [23] [36] eingeteilt (Tab. 5) und im Gaußnetz (Abb. 8) sowie als Histogramm (Abb. 9) abgebildet.

Die Klassenzahl k ist mit der Faustformel Gl. 13 ermittelt:

$$(Gl. 13) \quad k \approx \sqrt{N} = \sqrt{m \cdot n}$$

Diese Faustformel gilt für Messreihen mit $n = 30$ bis 400 Werten. Der so erhaltene Wert für k ist dabei entgegen mathematischer Rundungsvorschrift eher auf- als abzurunden. Für große Messreihen mit dem Umfang $N > 400$ wird zur Berechnung die theoretische Klassenzahl $k \approx 20 = \text{konstant}$ gewählt.

Die erhaltenen Tablettenmesswerte werden geordnet und zur Klassenbildung in k Klassen unterteilt. Dieser Messwertebereich wird durch die Spannweite R (auch als Variationsbreite bezeichnet) ausgedrückt. Die rein rechnerische Klassenweite w ergibt sich durch die Gl. 15. Aufgrund der nach oben durchgeführten Rundung kann sich über die errechnete Klassenweite w eine kleinere Klassenzahl k ergeben als die theoretisch angesetzte Klassenzahl $k = 20$, hier also die rechnerische Klassenzahl $k = 18$. Im Anschluss wird dann der jeweilige Messwert x_i seiner Klasse zugeordnet. Die übersichtliche Zuordnung ist aus der Tabelle 5 ersichtlich. Die Spannweite R der Gl. 14 ergibt sich aus den Extremwerten der Messreihe, also aus dem größten Messwert $x_{i(\max)}$ und dem kleinsten Messwert $x_{i(\min)}$ mit

$$(Gl. 14) \quad R = x_{i(\max)} - x_{i(\min)} = 618,0 - 582,6 = \underline{\underline{35,4 \text{ mg}}}$$

Die rechnerische Klassenbreite w ergibt sich durch die Beziehung in Gl. 15.

$$(Gl. 15) \quad w = \frac{R}{k} = \frac{x_{i(\max)} - x_{i(\min)}}{k} = \frac{35,4}{20} = 1,77 \approx \underline{\underline{2,0 \text{ mg}}}$$

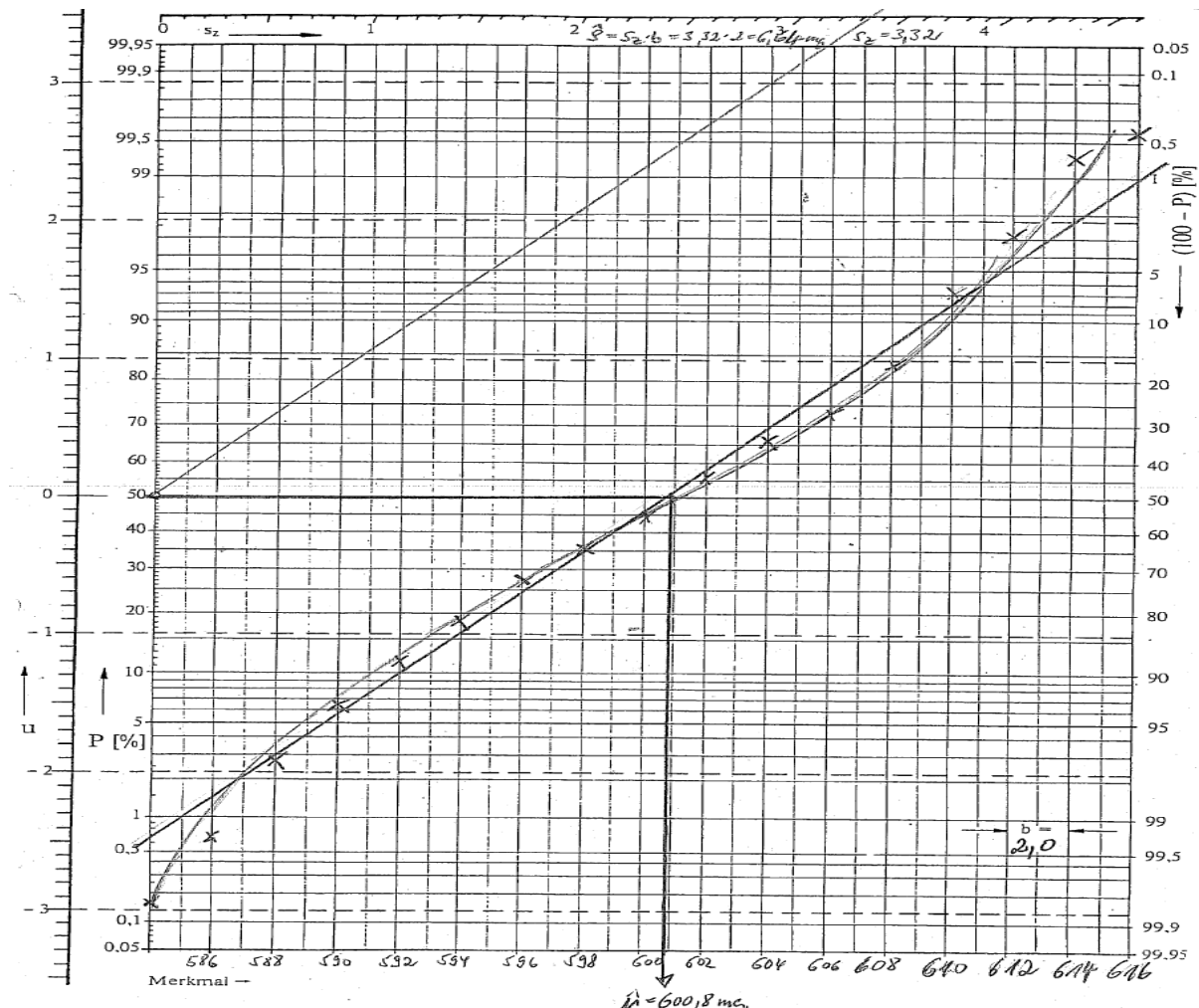


Abb. 8: Klassierte Tablettenmassen für $k = 18$ mit $\hat{\mu} = 600,8 \text{ mg}$ und $\hat{\sigma} = 6,64 \text{ mg}$ (s. Tab. 2)

Auch hier zeigt sich ein leicht sigmoider Kurvenverlauf [7] [16] [22] [35].

Tab. 5: Klassen der Tablettenmasse (siehe Tab. 2 mit $R= 618,0 - 582,6 = 35,4$ mg)

Klassenzahl k	Klassengrenzen (untere – obere)	Häufigkeit n_j	Häufigkeit h_j [%]	Häufigkeit G_j	Häufigkeit H_j [%]
1	582,01 – 584,01	1	0,2	1	0,2
2	584,01 – 586,01	2	0,4	3	0,7
3	586,01 – 588,01	9	2,0	12	2,7
4	588,01 – 590,01	16	3,6	28	6,2
5	590,01 – 592,01	25	5,6	53	11,8
6	592,01 – 594,01	29	6,4	82	18,2
7	594,01 – 596,01	41	9,1	123	27,3
8	596,01 – 598,01	38	8,4	161	35,8
9	598,01 – 600,01	38	8,4	199	44,2
10	600,01 – 602,01	51	11,3	250	55,6
11	602,01 – 604,01	47	10,4	297	66,0
12	604,01 – 606,01	33	7,3	330	73,3
13	606,01 – 608,01	50	11,1	380	84,4
14	608,01 – 610,01	41	9,1	421	93,6
15	610,01 – 612,01	16	3,6	437	97,1
16	612,01 – 614,01	10	2,2	447	99,3
17	614,01 – 616,01	1	0,2	448	99,6
18	616,01 – 618,01	2	0,4	450	100,0

□

Verteilung Tablettengewi

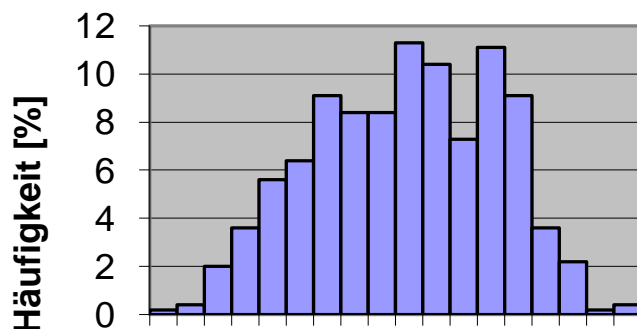


Abb. 9: Histogramm der klassierten Messwerte ($k = 18$)

3.2.3.1 Die Schiefe

Die Schiefe g_1 [7] [16] [22] [35] [40] (Gl. 16) liefert Informationen darüber, wie symmetrisch Daten um den Mittelwert liegen. Mit Mittelwert und Varianz liegt die dritte Potenz der Daten bzw. der Abweichung vor (zentrales Moment der 3. Ordnung).

$$(Gl. 16) \quad g_1 = \frac{1}{(m \cdot n) \cdot s^3} \cdot \sum_{i=1}^{m \cdot n} (x_i - \bar{x})^3$$

Beschreibt \bar{x} das arithmetische Mittel, \tilde{x} den Median und \bar{x}_D den Modus (Modalwert) einer eingipfeligen Häufigkeitsverteilung, so gilt folgender Zusammenhang:

- $g_1 > 0$ Verteilung ist linkssteil / rechtsschief / positive Schiefe $\bar{x} > \tilde{x} > \bar{x}_D$
- $g_1 = 0$ Verteilung ist symmetrisch (Normalverteilung) $\bar{x} = \tilde{x} = \bar{x}_D$
- $g_1 < 0$ Verteilung ist rechtssteil / linksschief / negative Schiefe $\bar{x} < \tilde{x} < \bar{x}_D$

Je größer die Schiefe, desto weiter klaffen arithmetisches Mittel, Median und Modus auseinander.

Der mit qs-STAT[®] berechnete Wert dazu (Abb. 13) ergibt $g_1 = -0,12164$. Es liegt somit eine rechtssteile Verteilung (Abb. 9) vor.

Demgegenüber führte die Berechnung auf der Grundlage der direkt verwendeten Funktionen in EXCEL[®] zu einem gegenüber qs-STAT[®] leicht abweichendem Ergebnis.

Da sich die Richtigkeit der EXCEL[®]-Funktionen über einen Vergleich mit Messwerten der DIN ISO 5479 [35] an dem dortigen Beispiel 1 (Seite 34) hier nicht belegen ließ, können die mit EXCEL[®]-Funktionen erhaltenen Ergebnisse für Schiefe und Wölbung somit als nicht valide betrachtet werden.

3.2.3.1 Die Wölbung

Der Exzess g_2 [7] [16] [22] [35] [40] (Gl. 17) stellt ein Maß dar, welches angibt, ob das absolute Maximum der Häufigkeitsverteilung größer ist als bei der Normalverteilung – also ob es sich um eine steil- oder flachgipflige Verteilungsform handelt. Dabei ist der theoretische Exzess für eine Normalverteilung gleich null. Es gilt folgender Zusammenhang zwischen Exzess g_2 (= Kurtosis) und Wölbung b_2 :

$$(Gl. 17) \quad g_2 = b_2 - 3$$

Ist $g_2 > 0$, dann ist das absolute Maximum der Häufigkeitsverteilung größer als das der zugehörigen Normalverteilung. Wenn $g_2 < 0$, so ist das Maximum kleiner als das einer zugehörigen Normalverteilung (Abb. 10). Mit Mittelwert und Varianz liegt die vierte Potenz der Daten bzw. der Abweichung vor (zentrales Moment der 4. Ordnung). Je größer der Wert b_2 , desto steilgipfliger ist eine Verteilung.

- $b_2 < 3$ platykurtische Verteilung
- $b_2 = 3$ mesokurtische Verteilung (Normalverteilung)
- $b_2 > 3$ leptokurtische Verteilung

Der mit qs-STAT[®] berechnete Wert dazu (Abb. 13) ergibt $b_2 = 2,27374$. Es liegt somit eine relativ flachgipflige, platykurtische Verteilung (Abb. 9) vor.

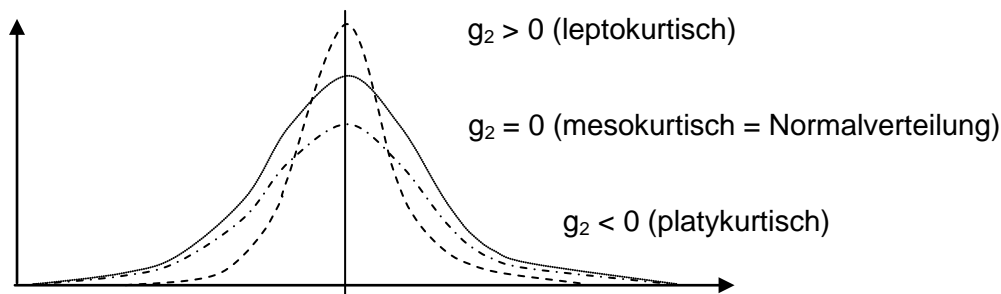


Abb. 10: Exzess von Verteilungen

Die Abbildungen der Histogramme (Abb. 9, Abb. 13) unterstützen die im Abschnitt 3.2.3 geführte Diskussion bezüglich einer Dichtefunktion mit abgeflachter Wölbung.

Die mathematische Prüfung über einen gerichteten Test auf Schiefe und Exzess mittels qs-STAT[®] zeigt bereits die Abweichung von der Normalverteilung (Abb. 13, Abb. 14).

Die beiden graphisch erhaltenen Standardabweichungen mit $s = 2,10$ mg (Abb. 7) und $s = 6,64$ mg (Abb. 8) müssen damit nicht als widersprüchlich aufgefasst werden. Beide Standardabweichungen entstammen einer unterschiedlichen Anordnung der Daten; die Werte der Abb. 7 berechnen sich aus der zeitlichen Abfolge der zu den Mittelwerten $s_{\bar{x}}$ bestimmten Daten. Die Abb. 8 spiegelt den Gesamtpool der Daten $\hat{\sigma}$ (Schätzwert der Prozessgesamstreuung) wider. Der berechnete Kennwert für die Standardabweichung der Mittelwerte $s_{\bar{x}} = 2,305$ mg und der Kennwert als Schätzwert der Prozessstandardabweichung $\hat{\sigma} = 6,619$ mg aus der Tab. 2 zeigen eine hinreichende Übereinstimmung mit den graphisch ermittelten Kennwerten im Gaußnetz (Abb. 7, Abb. 8).

3.3 Fazit

Die Positionierungen der momentanen Verteilungen in den beiden Qualitätsregelkarten (Abb. 16, Abb. 17) zeigen, dass alle Momentanverteilungen innerhalb des 99%-Zufallsstrebereich liegen und demzufolge auch innerhalb der Spezifikationsgrenzen. Somit bleibt auch die resultierende Verteilung innerhalb der spezifizierten Grenzwerte. Damit ist sichergestellt, dass das Merkmal Tablettenmasse im präsentierten Zeitabschnitt die Qualitätsanforderung erfüllt.

Die Verteilungen der Mittelwerte \bar{x} folgen einer Normalverteilung nach dem Wurzel-n-Gesetz. Dies zeigt sich in einer fast gleichen Steigung der beiden Verteilungsgeraden im Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 7) und in den statistischen Berechnungen dazu. Eine klassische Shewhart-Qualitätsregelkarte mit dem Zielwert $\mu = 600,0$ mg könnte eingesetzt werden, um den Herstellprozess zu überwachen [7] [12] [15-19] [23-25]. Die klassische Shewhart-Qualitätsregelkarte ist zur Prozessüberwachung ausreichend, da bei der Tablettenherstellung langfristig keine Mittelwertstreuung durch äußere Einflüsse mit (Gl. 10) beobachtet wurde (siehe Abschnitt 3.1.2.1, 3.1.2.2). Die Shewhart-Qualitätsregelkarte mit erweiterten Grenzen wäre z.B. bei einem Trendprozess (resultierendes Verteilungsmodell C3, Abb. 11) oder Veränderungen aufgrund von Werkzeugwechsel (resultierendes Verteilungsmodell C4, Abb. 12) angezeigt.

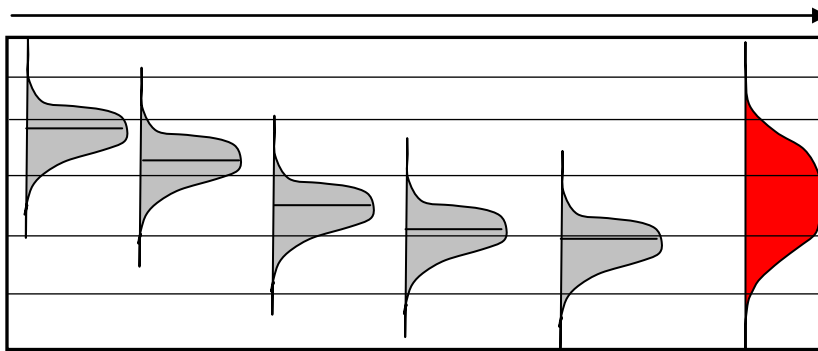


Abb. 11: zeitabhängiges Verteilungsmodell C3 (modifiziert nach DIN ISO 21747 [7])

Seite 22, Abb.12

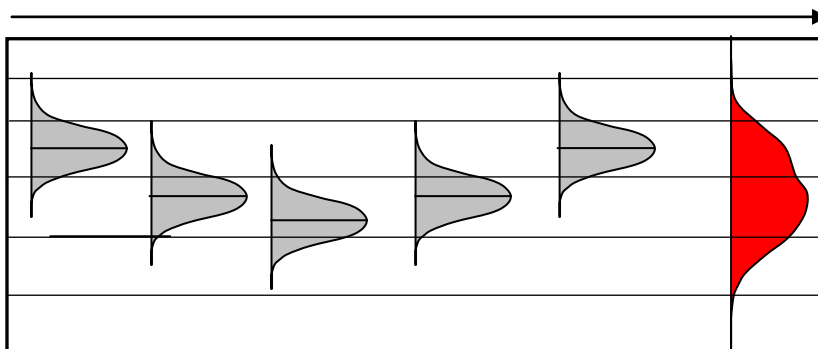


Abb. 12: zeitabhängiges Verteilungsmodell C4 (modifiziert nach DIN ISO 21747 [7])

Zu diskutieren ist, welches zeitabhängige Verteilungsmodell gem. DIN ISO 21747 [7] vorliegt. Unbestreitbar ist, dass es der C-Klasse angehören muss. Ein typisches Verhalten aller Verteilungen der C-Klasse sind Veränderungen der Mittelwertlage bei konstanter Streuung. Im Verteilungsmodell werden vier verschiedene Ausprägungen bezüglich der Lageveränderung unterschieden:

- C1 Normalverteilte Lageänderung; die resultierende Prozessverteilung ist wieder eine Normalverteilung
- C2 Zufällige Lageänderung; die resultierende Prozessverteilung ist keine Normalverteilung

- C3 Systematische Lageänderungen
- C4 Zufällige und systematische Änderungen

Alle anderen Parameter wie Streuung, Schiefe und Kurtosis bleiben über die Zeitachse im Prinzip konstant. Lediglich die resultierenden Prozessmodelle sind unterschiedlich.

Deshalb kommen hier lediglich die Prozessmodelle C1 oder C2 in Frage. Zusätzliche Prozessfaktoren können ausgeschlossen werden (s. Abschnitt 3.1.2.2 zur Varianzanalyse). Wie die Auswertung über die Software qs-STAT[®] zeigt, ist das Prozessmodell C2 mit einer Log-Normalverteilung das am besten angepasste Modell (Abb. 13, Abb. 14).

Prinzipiell liegt ein qualitätsfähiger Tablettierprozess vor. Geeignete Kennwerte zur Bestimmung der Prozessleistung und Prozessfähigkeit sind damit möglich und werden hier mittels der Auswertungssoftware qs-STAT[®] für die für C-Klassen geeigneten Berechnungsarten M1_{1,6} (Abb. 13) und M1_{1,1} (Abb. 14) gezeigt.

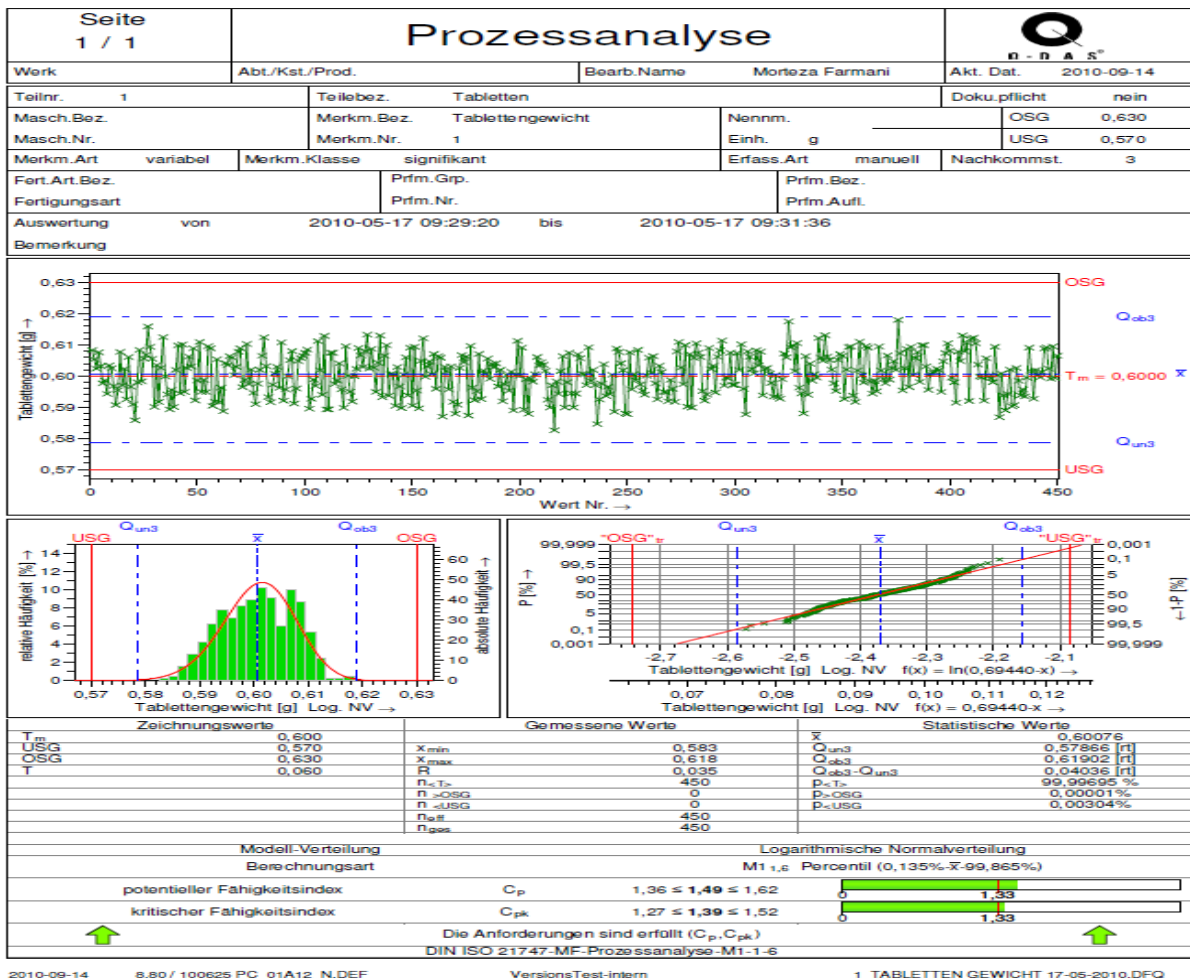


Abb. 13: Auswertung des Tablettendatensatzes mit Berechnungsmethode M1_{1,6} (qs-STAT[®])

Die M1-Untervariante mit dem Streuungsschätzer $d = 6$ (M1_{1,6}) (Quantilmethode) ist universell einsetzbar. Damit stellt die Norm klar, dass es nur einen universellen Schätzer für die Prozessstreuung gibt, nämlich $d = 6$. Die Schätzung der Lage bleibt der Norm nach offen. Weitestgehend durchgesetzt hat sich der Schätzer $I = 1$ mit dem arithmetischen Mittelwert. Somit wird die nahezu überall genutzte Percentil- oder Quantilmethode jetzt als „Allgemeine Geometrische Methode“ (M1_{1,6}) bezeichnet. Nach DIN ISO 21747 ist das damit die einzige Methode, mit der unabhängig vom Verteilungszeitmodell die Prozessleistungs- und Prozessfähigkeitsindizes berechnet werden können [7] [8] [16] [19].

Die hier vorgestellten Berechnungsmethoden und somit auch die Symbolik sind durchgängig nach ISO 21747 ausgeführt. Die Auswertesoftware qs-STAT[®] gestattet jedoch auch die Ergebnisdarstellung mittels der Symbolik nach der abgelösten DIN 35319 (Tab. 6). Die Berechnungsmethoden sind gleich.



Abb. 14: Auswertung des Tablettendatensatzes mit Berechnungsmethode M1_{1,1} (qs-STAT®)

4. Anlegen einer zweisepurigen Qualitätsregelkarte (QRK)

4.1 Typen von Qualitätsregelkarten

Der Beginn der Statistischen Qualitätssicherung und insbesondere mit klassischer Qualitätsregelkartentechnik wird auf das Jahr 1924 datiert, als Walter Andrew Shewhart (Physiker, 1881 – 1967) im Engineering Department der Western Electric die Regelkartentechnik zur Qualitätslenkung einführte. Grundlage bildete seine Erkenntnis, dass zwei verschiedene Arten von Streuungseinflüssen existieren: Zum einen zufällige Streuungseinflüsse, die naturgemäß immer vorhanden sind, zum anderen Streuungseinflüsse, die sich nicht auf diese Weise erklären lassen.

Je nach Typ des betrachteten Merkmals, also qualitativ (z.B. gut / schlecht, funktioniert / funktioniert nicht) oder quantitativ (z.B. Masse, Härte, Durchmesser) wird bei beiden Kontrollverfahren zwischen Attributivkontrolle und Variablenkontrolle unterschieden.

Bei der Regelkartentechnik unterscheidet man in Qualitätsregelkarten für attributive Prüfungen (engl. control charts for attributes) und Qualitätsregelkarten für die variablen Prüfungen

gen (engl. Control charts for variables), abhängig davon, ob die zugrundeliegende Prüfvariable von einem diskreten oder stetigen Merkmal, wie hier die Tablettenmasse, stammt. Attributive Qualitätsprüfungen ermitteln im Allgemeinen die Anzahl von Fehlern oder Defekten (Anzahl / Anteil fehlerhafter Einheiten \hat{p} bzw. Anzahl / Anteil Fehler je Einheit $\hat{\mu}$), während messende Qualitätsprüfungen das Ausmaß der einzelnen Merkmalsausprägungen messen. Anders als Qualitätsregelkarten für kontinuierliche Merkmale warnen attributive Regelkarten für diskrete Merkmalsausprägungen nicht vor negativen Prozessänderungen, bevor nicht bereits eine Anzahl an Fehlern oder Defekten aufgetreten ist. Der wesentliche Unterschied zwischen den quantitativen Merkmalen besteht darin, dass kontinuierliche Merkmale nicht auf eine bestimmte, einheitliche Prozessverteilung wie Binomial- oder Poissonverteilung zurückgeführt werden können, sondern für jedes stetige Qualitätsmerkmal die individuelle zugrundeliegende empirische Prozessverteilung zu bestimmen ist. Regelkarten für kontinuierliche Merkmale zeigen sowohl die Richtung der Streuungsänderung (größer / kleiner) an, als auch die Größe dieser Streuung [16].

Mittels QRK können Prozesslage und Streuung kontinuierlich überwacht werden. Werden parallel die Lage und die Streuung überwacht, so spricht man von einer „zweispurigen“ QRK. Ansonsten wird die Regelkarte als „einspurig“ bezeichnet. Die Lage lässt sich dazu über die Urwerte, die Mittelwerte oder über die Mediane beobachten. Mit Standardabweichung oder Spannweite lässt sich die Streuung beobachten. Gängige Kombinationen sind \bar{x}/s - bzw. \bar{x}/R -Qualitätsregelkarten.

Die „richtige“ Auswahl der Lagekarte richtet sich einerseits nach der Empfindlichkeit; dazu sind Kenntnisse über Operationscharakteristiken (OC) [16] [39] notwendig. Andererseits hat natürlich auch der gezogene Stichprobenumfang einen Einfluss auf das Erkennen einer Mittelwertverschiebung. Die Empfindlichkeit von Standardabweichung und Median sind bei gleicher Stichprobenzahl n unterschiedlich.

4.2 Anlegen der Mittelwertkarte

Die Grenzen der Qualitätsregelkarte werden über die zweiseitigen Zufallsstrebereiche mit

$P = 99\%$ (Eingriffsgrenzen) und, falls gewünscht, $P = 95\%$ (Warngrenzen) der standardisierten Normalverteilung angelegt. Die Grenzen für die Warngrenzen werden dann mit OWG, UGW (obere -, untere Warngrenze) abgekürzt; die Grenzen für die Eingriffsgrenzen dann mit OEG, UEG (obere -, untere Eingriffsgrenze) abgekürzt. Die beiden Warngrenzen (UWG, OWG) werden heute aus ökonomischer Betrachtung nicht mehr oft verwendet; sie sind der Vollständigkeit halber angegeben.

Im vorigen Abschnitt wurde gezeigt, dass die Log-Normalverteilung die Tablettenmasse mit dem Prozessmodell C2 gut beschreibt. Das Anlegen von Warn- und Eingriffsgrenzen [12] [13-17] [23-26] über die standardisierte Normalverteilung für die Mittelwertkarte mag deshalb zunächst als Widerspruch erscheinen.

Beachtenswert ist, dass die Log-Normalverteilung (zeitabhängiges Verteilungsmodell) sich aus der Summe der momentanen Verteilungen der einzelnen zeitlichen Stichproben zusammensetzt. Die Mittelwerte der Stichproben mit $n = 10$ und demzufolge auch die Gesamtheit der errechneten Mittelwerte lassen sich gut durch das Modell der Normalverteilung beschreiben. Hier greift der zentrale Grenzwertsatz, der besagt:

„dass arithmetische Mittelwerte \bar{x} von großen Stichprobenumfängen beliebiger Verteilungen annähernd normalverteilt sind, und zwar um so besser angenähert, je größer die Anzahl der Stichproben ist. Dadurch können Stichprobenverteilungen oberhalb eines bestimmten Stichprobenumfangs (viele Autoren sehen diese bei $n \geq 30$ an) approximativ durch eine Normalverteilung ersetzt werden. In der Praxis werden bereits Stichproben mit $n \geq 5$ häufig als normalverteilt betrachtet.“ [42].

Die zugehörigen Grenzen (Gl. 18 – Gl. 22) des betrachteten Beispieldatensatzes für $n = 10$ werden wie folgt berechnet und in der QRK abgetragen (Abb. 15, Abb. 16):

$$(Gl. 18) \quad OEG = \mu + 2,576 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 600,0 + 2,576 \cdot \frac{6,619}{\sqrt{10}} = \underline{\underline{605,4 \text{ mg}}}$$

$$(Gl. 19) \quad OWG = \mu + 1,96 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 600,0 + 1,96 \cdot \frac{6,619}{\sqrt{10}} = \underline{\underline{604,1 \text{ mg}}}$$

$$(Gl. 20) \quad UWG = \mu - 1,96 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \underline{\underline{595,9 \text{ mg}}}$$

$$(Gl. 21) \quad UEG = \mu - 2,576 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \underline{\underline{594,6 \text{ mg}}}$$

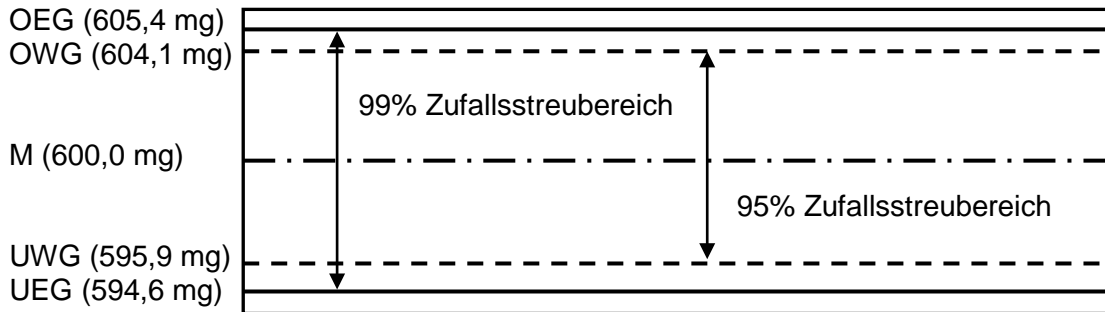


Abb. 15: Mittelwertkarte zum Mittelwert $\mu = 600,0$ mg mit $n = 10$ (schematisch)

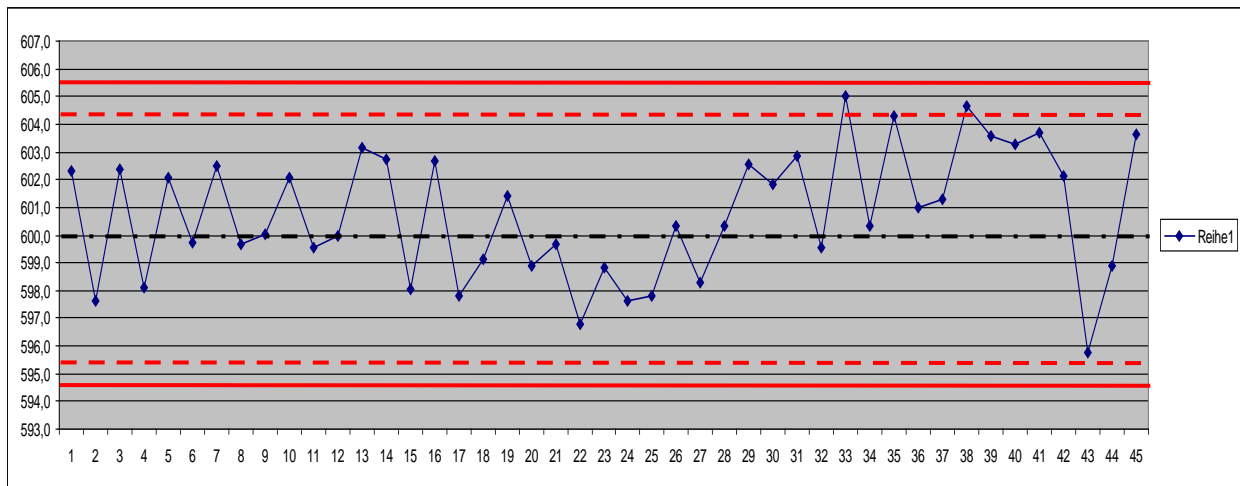


Abb. 16: Mittelwertkarte mit 95%- (gestrichelt) und 99%-Zufallsgrenzen (durchgehend)

4.3 Anlegen der Standardabweichungskarte

Für die Berechnung von Warn- und Eingriffsgrenzen der Standardabweichungskarte werden auch hier die zweiseitigen Zufallsstrebereiche ($P = 0,95$ und $P = 0,99$) zugrunde gelegt. Sie dienen zur Überwachung der Standardabweichung σ und verwenden zum Eintragen die Stichprobenstandardabweichungen s aus Stichproben des stets gleichen Umfangs n (hier mit $n = 10$).

Die Berechnungen dazu erfolgen abhängig vom Freiheitsgrad $f = (n-1)$ über die entsprechende Chi²-Verteilung. Dazu steht in der Gl. 22 der jeweilige Term unter der Wurzel für die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten G (0,995; 0,975; 0,005; 0,025).

$$(Gl. 22) \quad \sqrt{\frac{X_{f=n-1; G=\dots}^2}{n-1}} \quad (\text{siehe auch Abschnitt 3.1.1})$$

Zwecks leichter Berechnung wird auf die sog. B-Faktoren zurückgegriffen. Die benötigten B-Faktoren und der zugehörige a_n -Faktor für den Mittelwert sind der statistischen Tabelle mit „Faktoren für s-QRK“ entnommen [16] [23]. Der Mittelwert sowie die entsprechenden Warn- und Eingriffsgrenzen berechnen sich mit den Gl. 23 – Gl. 27 wie folgt und werden in der QRK (Abb. 17) aufgetragen.

(Gl. 23)	$OEG = B_{OEG} \cdot \tilde{A}$	$= 1,619 \cdot 6,619 = 10,7 \text{ mg}$
(Gl. 24)	$OWG = B_{OWG} \cdot \tilde{A}$	$= 1,454 \cdot 6,619 = 9,6 \text{ mg}$
(Gl. 25)	$M = a_n \cdot \tilde{A}$	$= 0,973 \cdot 6,619 = 6,4 \text{ mg}$
(Gl. 26)	$UEG = B_{UEG} \cdot \tilde{A}$	$= 0,548 \cdot 6,619 = 3,6 \text{ mg}$
(Gl. 27)	$UEG = B_{UEG} \cdot \tilde{A}$	$= 0,439 \cdot 6,619 = 2,9 \text{ mg}$

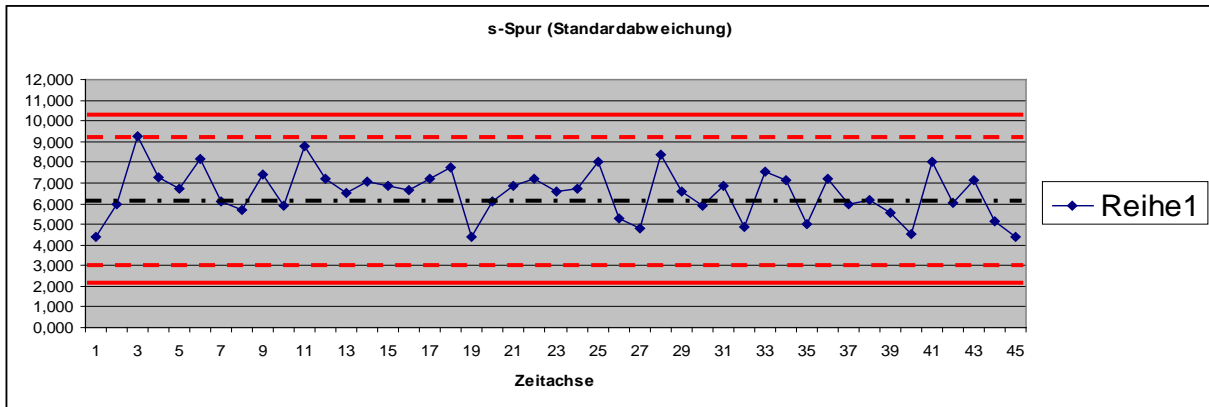


Abb. 17: s-Karte mit 95%- (gestrichelt) und 99%-Zufallsgrenzen (durchgehend)

5. Prozessfähigkeitskenngrößen; Prozessleistung und Prozessfähigkeit

5.1 Beziehungen zwischen Akzeptanzkriterien und Prozesskenngrößen

Wie bereits im Abschnitt 4.2 festgestellt, liegen sämtliche Momentanverteilungen der Tablettenmasse – auch wenn deren Lagen unterschiedlich sind – innerhalb des 99%-Zufallsstrebereichs und damit auch innerhalb der spezifizierten Grenzwerte (OGW = 630,0 mg, UGW = 570,0 mg). Die resultierende Gesamtverteilung, Log-Normalverteilung, verbleibt damit auch innerhalb der spezifizierten Grenzwerte; die Qualitätsanforderung an die Tablettenmasse wird erfüllt. Damit liegt ein qualitätsfähiger Prozess vor.

Bei den Prozessfähigkeitsindizes werden die Streuungen zu den vorgegeben Grenzwerte (OGW, UGW) ins Verhältnis gesetzt, also miteinander verglichen.

Unter der Qualitätskenngröße versteht man den Zahlenwert, der sich aus dem Verhältnis von Prozessstreuung zu vorgegebener Toleranz ergibt.

Die Norm DIN ISO 21747 unterscheidet dazu drei Berechnungsmethoden:

- ein allgemeines geometrisches Verfahren M1
- zwei Verfahren unter Einbeziehung einer zusätzlichen Streuung M2 und M3
- ein Verfahren unter Einbeziehung von Über- und Unterschreitungsanteilen M4

Mit dem jeweiligen Verfahren gehen unterschiedliche Vorgehensweisen einher. Dadurch werden auch unterschiedliche Ergebnisse erhalten und die Indexzahlen dem jeweiligen Berechnungsverfahren hinzugefügt. Durch die Ablösung der DIN-Norm durch die ISO-Norm haben sich neue Zuordnungen der Berechnungsmethoden ergeben, die in der folgenden Tabelle (Tab. 6) gegenüber gestellt sind.

Ein quantitativer Vergleich der nach den verschiedenen Verfahren berechneten Prozessleistungs- und Prozessfähigkeitsindizes ist nicht möglich (siehe dazu den Hinweis auf S. 60 der DIN ISO 21747), was bei einer Qualitätssicherungsvereinbarung (QSV) [29-32] berücksichtigt werden sollte.

Tab. 6: Gegenüberstellung der Berechnungs- und Verteilungszeitmodelle (entnommen [8])

Berechnungsmethode DIN ISO 21747 (neu)	Verteilungszeitmodell								Berechnungsmethode DIN 53319 (alt)
	A1	A2	B	C1	C2	C3	C4	D	
M1 _{x,1} – M1 _{x,3}	☑								M1.1 – M1.3
M1 _{x,4}	☑			☑					M1.4
M1 _{x,5}	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	M3
M1 _{x,6}	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	M4
M2	(✓)			☑	☑	☑	☑		M5
M3	(✓)			☑	☑	☑	☑		M6
M4	☑	☑		☑					M2

☑ = anwendbar (✓) = theoretisch anwendbar, jedoch nicht empfehlenswert / sinnvoll

Das Problem in der Praxis ist, dass sich Kunde und Lieferant auf ein gemeinsames Verfahren, dem zugehörigen Signifikanzniveau und auch auf den Stichprobenumfang einigen müssen. Ist dies nicht der Fall, so werden trotz des einheitlichen Verfahrens (allerdings mit unterschiedlichem Stichprobenumfang) auch unterschiedliche Ergebnisse erzielt, wie die folgende Tabelle (Tab. 7) für Normalverteilung und die Abbildung (Abb. 18) zeigen.

Tab. 7: C_p-Wert = 1,33 für Normalverteilung mit zweiseitigem 95%-Vertrauensbereich

Lfd. Nr.	N	C _{p(un)}	C _{p(ob)}	± Abweichung [%]
1	25	0,9584	1,7076	28,1
2	50	1,0700	1,5962	19,8
3	75	1,1188	1,5475	16,1
4	100	1,1478	1,5186	13,9
5	125	1,1675	1,4989	12,4
6	150	1,1820	1,4844	11,3
7	200	1,2024	1,4641	9,8
8	250	1,2099	1,4503	8,8
9	300	1,2265	1,4401	8,0

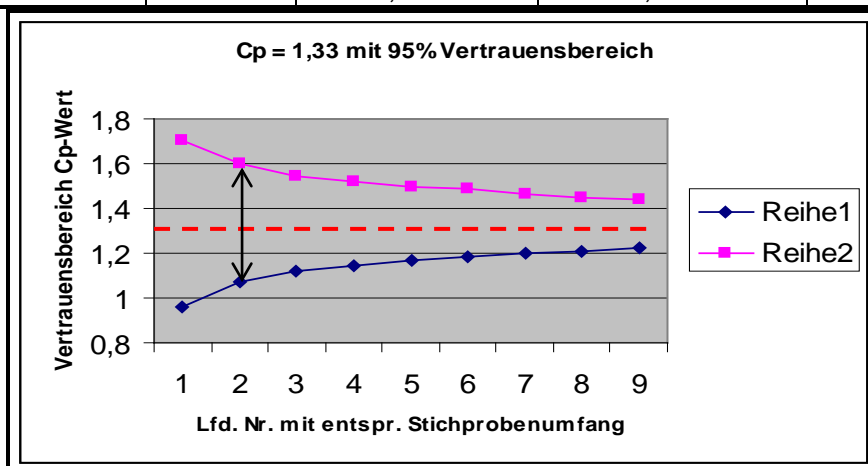


Abb. 18: C_p-Wert = 1,33 mit Vertrauensbereich (†) für verschiedene Stichprobenumfänge (Lfd.Nr: vgl. Tab. 7)

Der C_p-Wert (Prozessleistung) und C_{pK}-Wert (Prozessfähigkeit) werden anhand normalverteilter Daten in den Abschnitten 5.2 und 5.3 ausführlich dargestellt.

Da die Anwendung der zweispurigen Shewhart-Qualitätsregelkarte (mit Mittelwert und Standardabweichung) sich zunächst nicht auf die Toleranz bezieht, muss der Bezug auf die Toleranzvorgabe (UGW, OGW) mit C_p und C_{pk} anschließend hergestellt werden.

Die Einhaltung bestimmter Werte von C_p und C_{pk} können zwischen Unternehmen und Zulieferern vertraglich in der Qualitätssicherungsvereinbarung ausgehandelt und vereinbart werden. Ziel dieser Vereinbarung ist es, Gewissheit über die Qualitätsfähigkeit des Lieferanten zu bekommen. Vom Lieferanten wird erwartet, dass er das vertragliche Produkt nach den vom Kunden gewünschten Anforderungen produziert und darüber die entsprechende Nachweise (Zertifikate) erbringt. Verkäufer / Hersteller eines Produktes haften für die Beschaffenheit eines Produktes auch dann verschuldensunabhängig, wenn eine bestimmte Beschaffenheit des Produktes zur Vertragsgrundlage wird.

QSV werden ergänzend zu Kaufverträgen und Lieferbedingungen getroffen. Sie fördern die Vertrauensbildung und den Informationsaustausch zwischen den Vertragspartnern. Hierdurch sollen Rechtsunsicherheiten zwischen den Vertragspartnern vermieden und Absicherungen gegen Haftungsrisiken erreicht werden. QSV sollten daher nur Punkte enthalten, die die Sicherung der Qualität betreffen, wie z.B. Messunsicherheiten, QM-System, Prüfabläufe, Audits und Wareneingangsprüfungen. In den QSV wird zusätzlich konkret festgelegt, welche Prüfstrategie (z.B. Stichprobenprüfung oder 100% Prüfung) anzuwenden ist.

Deshalb können die Fähigkeitskennwerte eventuell mit hohen wirtschaftlichen Konsequenzen verbunden sein. Zulieferer, die diesen Anforderungen nicht genügen, laufen Gefahr, relativ rasch ihre Marktposition zu verlieren.

Die Problematik sei kurz erläutert:

Angenommen, die Tablettencharge wurde von einem Auftragsunternehmen hergestellt (Hersteller = Lieferant) und an den pharmazeutischen Unternehmer (Auftraggeber = Abnehmer) geliefert. Der Auftraggeber möchte anhand einer Stichprobe die produzierte Qualität über den vereinbarten Prozesskennwert C_{pk} , und damit die in einer QSV vereinbarte Abmachung anhand des Kennwertes für die Tablettenmasse überprüfen. Dazu wird der Auftraggeber aus der gelieferten Charge eine Stichprobe nach einem Stichprobenplan mit vereinbartem Umfang entnehmen und z.B. für einen vereinbarten 95% Vertrauensbereich den Prozesskennwert C_{pk} berechnen. Die Anzahl der geprüften Teile, hier also die Anzahl der zu untersuchenden Tabletten, sollte e 125 sein (s. Abschnitt 2). Die C_{pk} -Forderung wird üblicherweise individuell zwischen dem Kunden und dem Lieferanten vereinbart. Üblich ist in anderen Branchen (z.B. der Automobilindustrie) C_{pk} e 1,33. Dazu muss in der QSV das Verteilungsmodell festgelegt sein. Im vorliegenden Beispiel wäre es das Verteilungsmodell C2.

Ergänzend sei noch hinzugefügt, dass es auch vorkommen kann, für ein beobachtetes Merkmal kein passendes Verteilungsmodell entsprechend der DIN ISO 21747 zuordnen zu können. In solchen Fällen erfolgt eine verteilungsfreie Berechnung der Fähigkeitskennwerte nach der Spannweitenmethode [7] [8] [16].

5.2 Die Prozessleistung (Prozesspotenzial), der C_p -Wert

Der Kennwert C_p kommt aus dem englischen Sprachraum und bezeichnet die „process capability“, also eigentlich die Prozessfähigkeit.

Entsprechend der 3-Sigma-Regel ergibt sich für die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05 / 2$ die Breite der Häufigkeitsverteilung (Gl. 28) und somit das inhärente Potenzial eines Prozesses.

$$(Gl. 28) \quad \bar{x} + 3 \cdot s - (\bar{x} - 3 \cdot s) = 6 \cdot s$$

Daraus ergeben sich folgende Bereiche der Sigma-Regeln (Tab. 8):

Tab. 8: Bereich der prozentualen Messwertverteilung¹

Bereich	Anteil
$\mu - 1 s \leq x \leq \mu + 1 s$	$\approx 67\%$ oder $\approx 2/3$
$\mu - 2 s \leq x \leq \mu + 2 s$	$\approx 95\%$
$\mu - 3 s \leq x \leq \mu + 3 s$	$\approx 99,73\%$

¹ Anmerkung: Für $\pm 3 \sigma$ Grenzen ist die Eingriffsgrenze (UEG, OEG) dann mit $P = 99,73\%$ zu setzen. Solche Limits werden überwiegend im US-amerikanischen Wirtschaftsraum gesetzt (siehe auch Abb. 19)

„Die Prozessleistung ist durch eine Qualitätsfähigkeitskenngröße beschreibbar, welche die potenzielle Fähigkeit eines Prozesses zum Ausdruck bringt, ein bestimmtes Merkmal (hier die Tablettenmasse) in gleicher Weise innerhalb der spezifizierten Grenzen (OGW, UGW) zu produzieren.“ [7]

Der C_p -Wert ist also ein Maß für das Verhältnis zwischen Toleranz- und Prozessstreuung (Gl. 29).

$$(Gl. 29) \quad C_p = \frac{\text{Toleranzbreite}}{\text{Prozessstreuung}} = \frac{\Delta T}{6 \cdot \hat{\sigma}} = \frac{OGW - UGW}{6 \cdot \hat{\sigma}}$$

Dabei soll das Verhältnis von Toleranz- zu Prozessstreuung größer als $4/3 = 1,33$ sein. Man kann erkennen, dass mit einer vorgegebenen Toleranzbreite die Verringerung der Prozessstreuung zu einer Verbesserung des C_p -Wertes führt; der C_p -Wert wird größer.

Der C_p -Wert kann nur berechnet werden wenn:

- zwei Grenzwerte gegeben sind,
- die Verteilung (μ , σ^2) der Merkmalswerte X bekannt ist,
- der Prozess bzgl. der Streuung beherrscht war (siehe Abschnitt 5.3).

Der Kennwert stellt somit ein Maß dar, dass nur bei optimaler Zentrierung des Prozesses erreichbar ist – deshalb als „potenziell“ bezeichnet.

Folgend ist der C_p -Wert für den vorliegenden Tablettierprozess unter der theoretischen Annahme berechnet, dass es sich um zeitabhängig normalverteilte Daten handelt (Gl. 27). Die hier gezeigte Vorgehensweise dient lediglich dazu, die Berechnung an diesem einfachen Modell aufzuzeigen. Der Grund für ein unterschiedliches Ergebnis zu denen in der Tab. 13 liegt darin begründet, dass für andere Verteilungsmodelle (z.B. Log-Normalverteilung, Weibullverteilung, Johnson-Transformation) [7] [16] [34] [35] die Ermittlung der Quantilgrenzen bei der Bestimmung der Prozessstreuung nicht gleich ist (gleiches gilt demzufolge auch für den C_{pk} -Wert).

In der Gl. 30 unter der theoretischen Annahme mit $\hat{\sigma} = \sqrt{s^2} = 6,619 \text{ mg}$ (s. Tab. 2).

$$(Gl. 30) \quad C_p = \frac{OGW - UGW}{6 \cdot \hat{\sigma}} = \frac{630 - 570}{6 \cdot 6,619} = \frac{60}{39,714} = \underline{\underline{1,51}}$$

Wie sich das Prozesspotenzial mit seinen jeweiligen C_p -Wert auf den Ausschussanteil auswirkt, ist der folgenden Tabelle (Tab. 9) zu entnehmen.

Tab. 9: Bewertung und Kommentierung des C_p -Wertes

C_p -Wert	Bewertung	Kommentar
< 1	Prinzipiell nicht prozessfähig	Breite der Häufigkeitsverteilung ist größer als der Toleranzbereich. Das Produkt genügt nicht den Anforderungen.
1 – 1,33	Potentiell bedingt prozessfähig	Breite der Häufigkeitsverteilung ist kleiner als die Toleranzbreite; die Häufigkeitsverteilung passt vollständig in den Toleranzbereich. Es kann trotzdem Ausschuss produziert werden.
> 1,33	Potentiell prozessfähig	Hier kann die Fertigungslage μ gegenüber der Toleranzmitte innerhalb der Toleranzgrenzen verschoben werden, ohne dass sich die Ausschussquote p signifikant ändert.

Wie sich das Prozesspotenzial mit seinen jeweiligen C_p -Wert auf den Ausschussanteil bei einem normalverteilten Merkmalswert bei optimaler Zentrierung auswirkt, ist in der folgenden Tabelle (Tab. 10) angegeben. Weicht die reale Merkmalsverteilung von der Normalverteilung ab, so ergeben sich in der Regel etwas andere Fehleranteile.

Tab. 10: Zweiseitige Ausschuss- und Gutanteile in Bezug zum C_p -Wert

C_p -Wert	Toleranz = \pm Standardabw. (s)	Entspricht: fehlerhaften Anteilen [p; ppm]	Entspricht: Anteile in Ordnung [%]
0,67	$\pm 2 s = 4 s$	0,0456; 45500	95,45
1	$\pm 3 s = 6 s$	0,0026; 2700	99,73
1,33	$\pm 4 s = 8 s$	0,0001; 64	99,994
1,67	$\pm 5 s = 10 s$	0,0000; 0,6	99,9999
2	$\pm 6 s = 12 s$	0,0000; 0,001	99,999999988

5.3 Die Prozessfähigkeit, der C_{pk} -Wert

Zur ersten Bedingung (C_p -Wert) gehört eine weitere zweite Bedingung für einen beherrschten Prozess, die kritische Prozessfähigkeit C_{pk} . Der Indize C_{pk} kommt aus dem engl. Sprachraum und bezeichnet die „critical process capability“, also eigentlich die kritische Prozessfähigkeit.

Naheliegender wäre es für den deutschen Sprachraum das „k“ mit „kritisch“ gleich zu setzen. Da der kritische Fähigkeitskennwert die Verschiebung der Prozesslage vom Ziel- zum Sollwert beschreibt, wird diese Verschiebung auch als „Bias“ oder „Offset“ bezeichnet. Die ursprüngliche Definition der Fähigkeitskennwerte stammt jedoch aus Japan. Hier ist „Bias“ mit dem japanischen Begriff „Katayori“ bezeichnet und ist hierüber in die Kennzeichnung mit dem Indexbuchstaben „k“ eingegangen [16].

Hier soll der Mittelwert μ innerhalb der Toleranz (OGW – UGW) zentriert sein, bzw. nur unerheblich davon abweichen. Die Abb. 19 visualisiert die Entstehung des C_{pk} -Wertes.

Im vorherigen Abschnitt 5.2 wurde die Prozessleistung definiert. Die Prozesslage ist dabei jedoch nicht berücksichtigt. Das ist jedoch für eine erschöpfende Prozessbeurteilung notwendig. Der Prozessmittelwert muss innerhalb der Grenzwerte UGW und OGW liegen und von jedem Grenzwert mindestens vier Standardabweichungen (Gl. 31) entfernt liegen.

$$(Gl. 31) \quad (\pm 4 s = 8 \cdot s) \Rightarrow e 4$$

Dies ist im vorliegenden Beispiel der Tablettenmasse mit $\hat{\sigma} = 6,616 \cdot 4 \approx \pm 26,5 \text{ mg}$ (siehe Spezifikation im Abschnitt 2) auch gegeben.

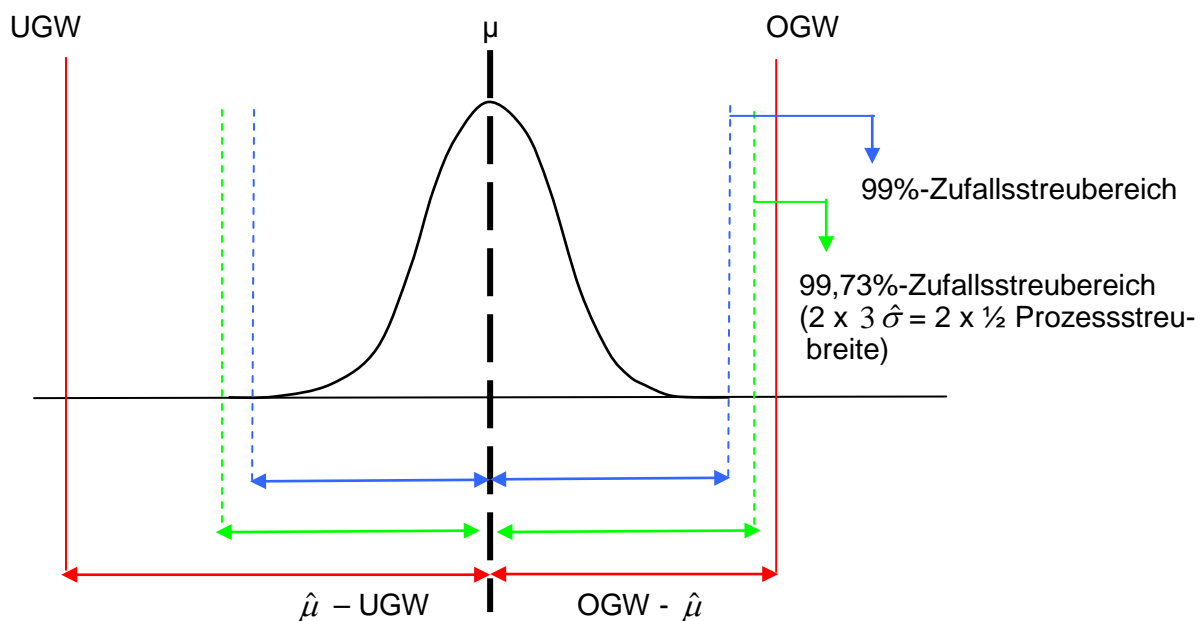


Abb. 19: Entstehung des C_{pk} -Wertes mit Zufallsgrenzen gem. Anmerkung Tab. 8

Auch hier wird die Berechnung des C_{pk} -Wertes vereinfacht der unter Annahme einer zeitabhängigen Normalverteilung dargestellt (Gl. 32, Gl. 33). Für die Bestimmung werden zwei Hilfsgrößen benötigt:

$$(Gl. 32) \quad C_{pu} = \frac{\hat{\mu} - UGW}{3 \cdot \hat{\sigma}} = \frac{600,8 - 570,0}{3 \cdot 6,619} = \frac{30,8}{19,857} = \underline{\underline{1,55}}$$

$$(Gl. 33) \quad C_{po} = \frac{OGW - \hat{\mu}}{3 \cdot \hat{\sigma}} = \frac{630,0 - 600,8}{19,857} = \underline{\underline{1,47}}$$

Die Index-Buchstaben „u“ und „o“ stehen im deutschen Sprachraum für „unten“ und „oben“. Im englischen Sprachraum bzw. in der Literatur sind anstelle dieser Buchstaben auch

l = lower und u = upper zu finden. Für UGW bzw. OGW wird in der englischsprachigen Literatur auch LCL (lower control limit) bzw. UCL (upper control limit) angegeben.

Der kritische Wert ist dann derjenige Prozessfähigkeitskennwert, der den kleineren Wert darstellt (Gl. 34).

$$(Gl. 34) \quad C_{pk} = \text{Min} \{C_{pu}; C_{po}\} = \underline{\underline{1,47}}$$

Bei der Prozessfähigkeit C_{pk} ist der Abstand der Messwerte zur Toleranzgrenze wichtig. Je besser der Prozess zentriert ist, desto höher ist der C_{pk} -Wert. Ziel für beide Kennwerte sollte mindestens 1,33 sein, besser jedoch ein C_p - und C_{pk} -Wert = 1,67, was einer Standardabweichung von $\pm 5s$ (Tab. 10) entspricht.

Eine Aussage über die Lage eines Prozesses lässt sich auch bezüglich der beiden Fähigkeitskennwerte C_p und C_{pk} herleiten (Tab. 11).

Tab. 11: Lagebeurteilung durch Vergleich beider Fähigkeitskennwerte

C_{pk}-Wert und C_p-Wert	Der Prozessmittelwert ...
$C_{pk} = C_p$... ist genau auf Toleranzmitte (optimal)
$C_{pk} < C_p$... weicht von Toleranzmitte ab
$C_{pk} \ll C_p$... weicht von Toleranzmitte stark ab
$C_{pk} < 0$... ist außerhalb der Grenzwerte

In der folgenden Tabelle (Tab. 12) ist eine Zusammenstellung von Ursachen und Schlussfolgerungen für C_p - und C_{pk} -Werte gelistet.

Tab. 12: Die Prozessfähigkeitsindizes und ihre Bedeutung für den Prozess (nach [27])

Prozessfähigkeitsindizes und Bewertung			Ursachen und Konsequenzen / Maßnahmen für den Prozess
C_p	C_{pk}	Prozess	
e 1,33	e 1,33	Fähig und beherrscht	Keine Maßnahme(n) notwendig.
e 1,33	> 1,00 d 1,33	Fähig und bedingt beherrscht	Die Prozessmittellage ist anzustreben. Der Prozess ist jedoch justierbar und der Mittelwert kann dem Sollwert angenähert werden.
e 1,33	< 1,00	Fähig und nicht beherrscht	Die Prozessmittellage ist anzustreben. Fehlerhafte Teile sind auszusortieren.
< 1,33	< 1,00	Nicht fähig und nicht beherrscht	Prozess ist zu analysieren und modifiziert neu zu starten (s. Abb. 2)

Um die Aussage „qualitätsfähiger Prozess“ (kontrollierter Prozess) zu quantifizieren, sind die Qualitätskenngrößen C_p und C_{pk} notwendig. Stammen diese Daten dazu nicht aus einem kontrollierten Prozess, so ist die Schätzung der Prozessfähigkeit lediglich ein Hinweis auf den augenblicklichen Zustand des Prozesses. Sie ist nicht geeignet, eine Aussage über die Langzeitfähigkeit des Prozesses zu machen.

Mit $C_p > C_{pk}$ (Abb. 13, Tab. 10, Tab. 12) liegt für die untersuchte Tablettenmasse eine leichte Abweichung des Prozessmittelwertes vom Sollwert $\mu = 600,0$ mg vor.

Abschließend sei noch auf die zeitlich aktuelle Interaktion zwischen Qualitätsregelkarte, Prozessfähigkeitsindizes und dem Prozess [7] [16] [18] [20] [26] hingewiesen:

- Eine Qualitätsregelkarte überwacht, ob ein Prozess beherrscht ist!
- Die Fähigkeitskennwerte geben Auskunft, ob der Prozess qualitätsfähig war!

6. Ergebnisdarstellung

Die Angabe der Prozessfähigkeitskenngrößen erfolgt unter Bezugnahme auf Abschnitt 8 der Norm DIN ISO 21747. Dazu werden die angewandten Berechnungsverfahren in der Tab. 13 zusammengefasst.

Mit den durch qs-STAT[®] berechneten Fähigkeitskennwerten lässt sich die Aussage ableiten, dass ein potentiell qualitätsfähiger Prozess vorliegt. Mit der Allgemeinen Geometrischen Methode M1_{1,6} $C_p = 1,49 > C_{pk} = 1,39$ (Abb. 13, Tab. 11, Tab. 13) liegt ein leicht von der Toleranzmitte ($\mu = 600,0$ mg) abweichender Mittelwert vor.

Tab. 13: Prozessfähigkeitsindizes mit den 95%-Vertrauensbereichen (in Anlehnung an Abb. 18) zu der untersuchten Tablettenmasse und deren Randbedingungen

Prozessfähigkeitsindex (unter Verwendung verschiedener Berechnungsmodelle)	$C_p = 1,40$ d $1,55$ d $1,70$ (M1 _{1,1}), Abb. 14 $C_p = 1,38$ d $1,52$ d $1,67$ (M1 _{1,2}), ohne Abb. $C_p = 1,39$ d $1,54$ d $1,69$ (M1 _{1,3}), ohne Abb. $C_p = 1,40$ d $1,54$ d $1,67$ (M1 _{1,4}), ohne Abb. $C_p = 1,73$ (M1 _{1,5}), ohne Abb. $C_p = 1,36$ d $1,49$ d $1,62$ (M1 _{1,6}), Abb. 13
Kleinster Prozessfähigkeitsindex (unter Verwendung verschiedener Berechnungsmodelle)	$C_{pk} = 1,22$ d $1,35$ d $1,49$ (M1 _{1,1}), Abb. 14 $C_{pk} = 1,19$ d $1,33$ d $1,46$ (M1 _{1,2}), ohne Abb. $C_{pk} = 1,20$ d $1,34$ d $1,47$ (M1 _{1,3}), ohne Abb. $C_{pk} = 1,21$ d $1,34$ d $1,46$ (M1 _{1,4}), ohne Abb. $C_{pk} = 1,59$ (M1 _{1,5}), ohne Abb. $C_{pk} = 1,27$ d $1,39$ d $1,52$ (M1 _{1,6}), Abb. 13
Berechnungsverfahren (DIN ISO 21747)	M1 _{1,1} mit $\hat{\sigma} = \sqrt{\sigma^2}$ M1 _{1,2} mit $\hat{\sigma} = \frac{\bar{s}}{a_n}$ M1 _{1,3} mit $\hat{\sigma} = \frac{\bar{R}}{d_n}$ M1 _{1,4} mit $\hat{\sigma} = s_{ges}$ M1 _{1,5} mit Spannweite ($x_{min} - \bar{x} - x_{max}$) M1 _{1,6} mit Percentil (0,135% - \bar{x} - 99,865%)
Anzahl der für die Berechnung verwendeten Werte	450
Stichprobenentnahmehäufigkeit	Theoretisch (siehe Abschnitt 2) in 45 Reihen mit je 10 Einzelbeobachtungen in zeitlicher Abfolge, wobei die Zeitabstände der Probenentnahme je einer 1/4 Stunde entsprechen.
Zeit und Dauer der Datenerhebung	Mit Unterbrechungen an zwei Tagen und über Nacht.
Begründung für die Wahl des zeitabhängigen Verteilungsmodells	Zum Nachweis des zeitabhängigen Verteilungsmodells, wurden statistische Methoden angewendet wie Parameterschätzungen, Varianzanalyse (ANOVA), graphische Methoden (Wahrscheinlichkeitsnetz), Qualitätsregelkarten und u.a. die Software qs-STAT [®]

7. Gesamtergebnis, Hinweise und Empfehlungen

Im Abschnitt „5 Prozessbeurteilung“ der DIN ISO 21747 heißt es im letzten Satz:

„Um nachzuweisen, ob ein zeitabhängiges Verteilungsmodell hinlänglich zu den Beobachtungen passt, werden statistische Methoden angewendet, zum Beispiel Parameterschätzungen, Varianzanalyse (ANOVA), eingeschlossen graphische Methoden, wie beispielsweise Wahrscheinlichkeitsnetze oder Qualitätsregelkarten.“

Diese Forderungen wurden durchgeführt und diskutiert. Es sind keine Widersprüche zu einer platykurtischen Verteilung, die mit einer Log-Normalverteilung bestangepasst ist, zu erkennen. Die Mittelwertstreuungen sind zufällig zu erklären und haben keinen zusätzlichen Faktor oder Faktoren, welche eine zusätzliche signifikante Mittelwertabweichung bewirken.

Damit sind die Momentanverteilungen normalverteilt, die resultierende Verteilung ist jedoch aufgrund der summarischen zeitlichen Momentanverteilungen Log-Normalverteilt.

Daraus resultiert das zeitabhängige platykurtische Verteilungsmodell C2 gemäß der DIN ISO 21747 (Abb. 20, [7]).

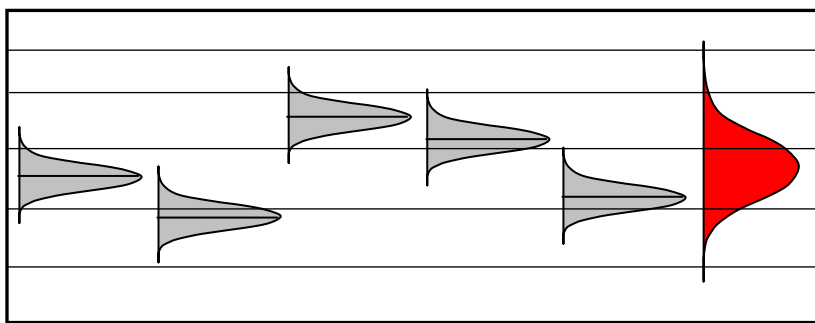


Abb. 20: zeitabhängiges Verteilungsmodell C2 (modifiziert nach DIN ISO 21747 [7])

Wird das zu bewertende Verteilungsmodell identifiziert und mathematisch korrekt beschrieben, ist die Basis zur Berechnung der Fähigkeitskennzahlen gegeben. Entscheidungen, die aufgrund dieser Vorgehensweise getroffen werden, sind bei einer Verletzung der Verteilungsannahme fehlerhaft.

Mittels der vorgestellten Untersuchungen ist es alternativ möglich, auf die bisher an den Anschluss der Produktion durchgeführten Abnahmeprüfung für die Tablettenmasse zu verzichten. Wie bereits im Vorwort angedeutet, lässt sich mittels Einsatzes eines solchen PAT-Tools möglicherweise eine Echtzeitfreigabe (RTR = Real-Time-Release) im Sinne einer parametrischen Chargenfreigabe auf der Basis der aus dem laufenden Prozess gewonnenen Daten für die Tablettenmasse unterstützen, bzw. realisieren.

Der Begriff "PAT" ist wie folgt definiert [43]:

"The Agency considers PAT to be a system for designing, analyzing and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality. It is important to note that the term analytical in PAT is viewed broadly to include chemical, physical, microbiological, mathematical, and risk analysis conducted in an integrated manner. The goal of PAT is to enhance understanding and control the manufacturing process, which is consistent with our current drug quality system:

quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design."

Angemerkt sei an dieser Stelle, dass eine Revision der „Note for Guidance on Process Validation“ [44-48] ansteht und möglicherweise 2012 finalisiert wird. Der bisherige Ansatz über den Beleg von drei erfolgreich produzierten Chargen wird als obsolet betrachtet. Künftige Anforderungen dürften über statistische Beobachtungen und Auswertungen mit prozessbegleitenden Methoden die Validierungsvorgaben ergänzen.

Qualitätsregelkarten stellen somit ein ökonomisches Instrument zur Prozessanalyse, -verbesserung und -regelung dar, um die Qualität bezüglich eines Merkmals einer (Tabletten-)Charge während eines Herstellprozesses zu überwachen. Freigabeprüfun-

gen am Fertigprodukt können so reduziert oder sogar völlig vermieden werden. Sowohl Inline- als auch Online-Messtechnik [9] [43] [49] bieten wirtschaftliche Vorteile durch die Prozessnähe des Analysators (Abb. 21).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat zu PAT Ansprechpartner benannt und regulatorische Hinweise auf ihrer Internetseite (www.bfarm.de) eingestellt. Hierzu ist in der Suchfunktion „PAT“ einzugeben.

Mittels konventioneller Freigabepfung wird eine nicht-spezifikationskonforme (Tabletten-)Charge erst nach ihrer Herstellung als solche erkannt und für die Freigabe gesperrt. Diese defensive Qualitätsstrategie ist für eine vorbeugende Behebung von Fehlerursachen nicht geeignet.

PAT kann als ein zusätzliches Qualitätstool betrachtet werden, welches sicherstellen soll, dass die spezifizierte Qualität gewährleistet ist. Der Nachweis über die hergestellte Qualität im konventionellen Sinne einer alleinigen Stichprobenprüfung am Endprodukt kann dann mittels eines reduzierten Stichprobenplans am untersuchten Merkmal erfolgen, bzw. eventuell auch ganz entfallen.

Für die pharmazeutische Industrie und deren Zulieferer bietet die Anwendung von PAT ein Tool zum Verständnis des Prozesses und damit der Möglichkeit der Verbesserung der Produktqualität.

Dadurch entstehen praktisch keine Fehlchargen für das betrachtete Merkmal. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei der hier vorgestellten Methode um einen univariaten Ansatz handelt. Im Allgemeinen sind müssen mehrere Qualitätsmerkmale erfüllt sein, um ein Produkt zur Chargenfreigabe zu befähigen.

In der praktischen Fertigung ist es aus wirtschaftlichen Gründen notwendig, den Herstellprozess auf den Zielwert auszurichten und dabei gleichzeitig die Streuung so gering wie möglich zu halten. Das Ausnutzen der nach dem Arzneibuch [41] zulässigen Toleranz der Tablettenmasse könnte unter den heutigen technischen Möglichkeiten aufgrund der Ausnutzung größerer Spezifikationsgrenzen (OGW, UGW) eine unangemessene inhärente Varianz zur Folge haben (siehe Abschnitt 5.2). Grenzwerte sollten sich daher immer aus dem individuellen Prozess ableiten.

Abb. 21 zeigt insgesamt die ideale Wertschöpfung (ockerfarbener Abschnitt). Mittels Endprüfungen an den einzelnen Herstellschritten wird die Wertschöpfung gesteigert (rote Linie). Mittels Inline-Messtechnik wird die Wertschöpfung um den orangefarbenen Abschnitt gesteigert. Für Online-Messtechnik dürfte sich die Wertschöpfung ähnlich darstellen.

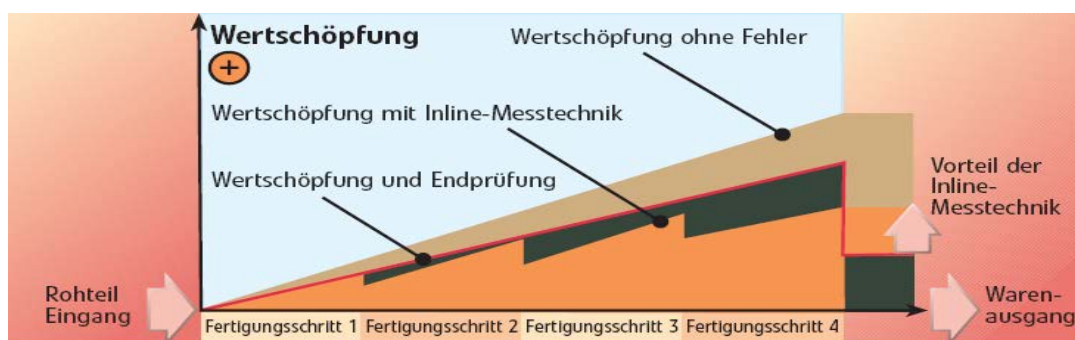


Abb. 21: Ein rechtzeitiger Eingriff maximiert die Wertschöpfung (entnommen [49])

Die SPC ist eine schnelle und wirksame Methode, die wegführt von einer Fehlerentdeckung z.B. durch Stichprobennahme der Qualitätssicherung am fertigen Produkt, hin zur Fehlervermeidung. Die Fehlerverhütung bei der Herstellung ist aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen der Fehlerentdeckung am Fertigprodukt vorzuziehen.

Mit SPC ist

- eine relativ einfache Prozessregelung möglich, sowie
- eine Voraussage über die Qualität des Produktes im stabilen Prozess unter statistischer Kontrolle möglich.

Dadurch erfolgen:

- Kontinuierliche Prozessverbesserung,

- Dokumentation des Prozesses,
- Rückverfolgbarkeit der Prozessparameter,
- Erhöhung des spezifikationskonformen Anteils,
- Reduzierung von Ausschuss oder Nacharbeit,
- erhöhte Wirtschaftlichkeit durch Kostenreduzierung bzw. Kosteneinsparung.

SPC ist mit seinen statistischen Verfahren ein geeignetes Instrument, um die Herstellung eines einwandfreien Produktes zu unterstützen, zu gewährleisten und unter Kostenaspekten ein konkurrenzfähiges Produkt am Markt anzubieten. Insbesondere könnte die univariate SPC eine alternative wirtschaftliche Möglichkeit zu QbT für kleine und mittelständische Unternehmen darstellen.

Danksagung

Wir danken Frau Claudia Cianciulli, Frau Daphny Kaminski (beide Universität Braunschweig), Herrn Dipl.-Math. Rainer Beier (BfArM) und Frau Dr. Arletta-Marie Kösling (BfArM) für die Durchsicht des Manuskriptes sowie die Einbringung konstruktiver Vorschläge.

Abkürzungen

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln = Arzneimittelgesetz
ANOVA	analysis of variance
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
DGQ	Deutsche Gesellschaft für Qualität
DIN	Deutsches Institut für Normung
DIS	Draft International Standard / Internationaler Norm-Entwurf
EN	Europäische Norm
FDA	U.S. Food and Drug Administration
ICH	International Conference of Harmonization
ISO	International Organization for Standardization
krit	kritischer Wert im statistischen Test, Schwellenwert, Tabellenwert
mg	Milligramm
M	Mittellinie, anzustrebender Sollwert
MIN	Bezeichnet von zwei Prozessfähigkeitskennwerten den kleineren
MFK	Maschinenfähigkeitskennzahl, Maschinenfähigkeitskennwert
OC	Operationscharakteristik (Annahmekennlinie)
OEG	obere Eingriffsgrenze
OGW	oberer Grenzwert
PAT	Process Analytical Technology
PFK	Prozessfähigkeitskennwert, Prozessfähigkeitskennzahl
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PPQ	Process Performance Qualification
Prüf	Prüfgröße im statistischen Test
QbD	Quality by Design
QbT	Quality by Testing
QRK	Qualitätsregelkarte
qs-STAT®	Programmpaket für statistische Auswertung fertigungsrelevanter Qualitätsinformationen zur Beurteilung und Bewertung von Systemen und Prozessen
QSV	Qualitätssicherungsvereinbarung
RTR	Real-Time-Release
SPC	Statistical Process Control, Statistische Prozesslenkung
Tab	Tabellenwert einer Prüfgröße im statistischen Test; Schwellenwert
UEG	untere Eingriffsgrenze
UGW	unterer Grenzwert

Symbole und Formelzeichen

Lateinisch:

a_n	Mittellinienfaktor der s-Karte; Erwartungswert von s / σ
b	Skalenfaktor im Gaußnetz (Wahrscheinlichkeitsnetz)
b_2	Wölbung
B_{OEG}	Abgrenzungsfaktor der oberen Eingriffsgrenze der s-Karte
B_{OWG}	Abgrenzungsfaktor der oberen Warngrenze der s-Karte
B_{UWG}	Abgrenzungsfaktor der unteren Warngrenze der s-Karte
B_{UEG}	Abgrenzungsfaktor der unteren Eingriffsgrenze der s-Karte
c	Hilfsgröße im Bartlett-Test
C_p	Kennwert der potenziellen Prozessfähigkeit, Prozessfähigkeit ohne Berücksichtigung der Lage
C_{po}	oberer C_p -Wert berechnet über OGW
C_{pu}	unterer C_p -Wert berechnet über UGW
C_{pk}	Kennwert der Prozessfähigkeit, Prozessfähigkeit mit Berücksichtigung der Lage
f	Freiheitsgrad
g_1	Schiefe
g_2	Exzess
G	linksseitige Wahrscheinlichkeit
G_J	Summierte Besetzungszahl
Gl	Gleichung
$G_{(\chi^2;f)}$	G von χ^2 und f ; Verteilungsfunktion der χ^2 -Verteilung
h_j	relative Häufigkeit
H_0	Nullhypothese
H_1	Alternativhypothese
H_j	Häufigkeitssumme
i	Laufvariable; durchläuft die Werte 1 bis n
j	Laufvariable; durchläuft die Werte 1 bis m
k	Klassenzahl
\ln	natürlicher Logarithmus zur Basis e
\lg	dekadischer Logarithmus zur Basis 10
m	Zahl der Stichproben
mg	Milligramm
n	Stichprobenumfang
n_j	Besetzungszahl
N	Umfang sämtlicher Stichprobenwerte
p	Anzahl / Anteil fehlerhafter Einheiten
P	Wahrscheinlichkeit
ppm	parts per million
R	Spannweite
s	Standardabweichung einer Stichprobe
s_{in}^2	Varianz innerhalb der Stichprobe
s_{ges}^2	Gesamtvarianz
s_{zw}^2	Varianz zwischen den Stichproben
\bar{s}	Mittlere Standardabweichung aus m Stichproben
$s_{\bar{x}}$	Standardabweichung der Stichprobenmittelwerte
s^2	Varianz einer Stichprobe
$\overline{s^2}$	Mittlere Varianz aus m Stichproben
s_j	Standardabweichung der j -ten Stichprobe in chronologischer Reihenfolge
s_j^2	Varianz der j -ten Stichprobe in chronologischer Reihenfolge

$s_{(j)}^2$	Varianz der j-ten Stichprobe in aufsteigend geordneter Reihenfolge
s_z	Abgelesener Wert im Gaußnetz. Mit b multipliziert ist die Standardabweichung
t	Kennzahl oder Schwellenwert der t-Verteilung
u_G	Schwellenwert der der Standard-Normalverteilung
w	Klassenweite
x	Merkmalswert
x_i	i-ter Merkmalswert in chronologischer Reihenfolge
$x_{(i)}$	i-ter Merkmalswert in aufsteigend geordneter Reihenfolge
$x_{i(max)}$	i-ter als größter Messwert
$x_{i(min)}$	i-ter als kleinster Messwert
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert einer Stichprobe
\bar{x}_D	Modalwert, häufigster Wert einer Stichprobe
\bar{x}_j	Mittelwert der j-ten Stichprobe in chronologischer Reihenfolge
$\bar{x}_{(j)}$	Mittelwert der j-ten Stichprobe in aufsteigend geordneter Reihenfolge
$\bar{\bar{x}}$	arithmetisches Mittel einer Reihe von Mittelwerten
\tilde{x}	Median oder Zentralwert einer Stichprobe

Griechisch:

α	Irrtumswahrscheinlichkeit; Komplement der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit $P = 1 - \alpha$
χ^2	Variable der Chi ² -Verteilung mit $\chi^2 = f \cdot s^2 / \sigma^2$
$\chi_{f;G}^2$	Schwellenwert der Chi ² -Verteilung
μ	Prozessmittelwert
$\hat{\mu}$	Schätzwert für μ
σ	Prozessstandardabweichung der momentanen oder kurzfristigen Prozessstreuung
$\hat{\sigma}$	Schätzwert für σ
σ_{ges}	Langfristige Gesamtstandardabweichung des Prozesses
$\sigma_{\bar{x}}$	Standardabweichung der Stichprobenmittelwerte \bar{x}
$\hat{\sigma}_{\mu}^2$	Schätzwert der Varianz der Mittelwerte μ

Sonstige:

Σ	Summenzeichen
<	kleiner als
>	größer als
e	größer gleich
≈	ungefähr gleich
=	gleich
±	plus und minus vom angegebenen Wert oder allgemeinen Zahl
⇒	daraus folgt
%	Prozent

Literatur

[1]
Guidance for Industry
Process Validation: General Principles and Practices
FDA, Rev. 1, January 2011

- [2]
Adam F.
Process Analytical Technology (PAT) - ein Paradigmenwechsel in der pharmazeutischen Industrie?
Pharm. Ind. 65, Nr. 4, 2003, S. 359 - 360
- [3]
Straßberger F, Diller M.
Process Analytical Technology (PAT) im behördlichen Umfeld
Pharm. Ind. 71, Nr. 9, 2009, S. 1540 – 1543
- [4]
Konertz A, Heinz S, Norwig J, Straßberger F.
Regulatorische Aspekte bei der Beurteilung der pharmazeutischen Qualität mit PAT-Elementen, Ein Diskussionspapier
Pharm. Ind. 71, Nr. 7, 2009, S. 1124 – 1133
- [5]
Prinz H.
Process Analytical Technology (PAT) als Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems
Pharm. Ind. 69, Nr. 2, 2007, S. 223 – 228
- [6]
Kaiser B, Nowack H.
Nur scheinbar instabil
Neue Gesichtspunkte zur Prozessbeurteilung und Qualitätsregelkartentechnik
Qualität und Zuverlässigkeit, 44, 1999, 6, S. 761-765
- [7]
DIN ISO 21747¹
Statistische Verfahren
Prozessleistungs- und Prozessfähigkeitskenngrößen für kontinuierliche Qualitätsmerkmale
Beuth Verlag, März 2007
- [8]
Conrad S.
DIN ISO 21747 freigegeben
Partner Info Qualität (PIQ), 2007, S. 39 - 42
- [9]
Kessler R. W.
Prozessanalytik, Strategien und Fallbeispiele aus der industriellen Praxis
WILEY-VCH, 2006
- [10]
Marin A, Meyer U, Creux S.
Grafische Methoden der Prozessanalyse
Design und Optimierung von Produktionssystemen, Hanser, 2005
- [11]
DIN 55350-11
Begriffe zum Qualitätsmanagement
Ergänzung zu DIN ISO 9000:2005, Beuth Verlag, Mai 2005

¹⁾ Die DIN ISO 21747 liegt z. Zt. in Revision als working-draft vor.
Die Norm wird künftig in der ISO 22514-2 aufgehen, welche aus insgesamt 7 Teilen besteht.

- [12]
DIN 55350-33
Begriffe zu Qualitätsmanagement und Statistik
Begriffe der statistischen Prozesslenkung (SPC), Beuth Verlag, September 1993
- [13]
ISO 7870-1²
Qualitätsregelkarten – Allgemeiner Leitfaden und Einführung, Beuth Verlag, November 2007
(Originalsprache Englisch)
- [14]
ISO 8258
Shewhart-Qualitätsregelkarte, Beuth Verlag, Dezember 1991 (Originalsprache Englisch)
- [15]
Mittag H-J.
Qualitätsregelkarten, Eine interaktive Lernsoftware
FernUniversität Hagen, Hanser, 1996
- [16]
Dietrich E, Schulze A.
Statistische Verfahren zur Maschinen- und Prozessqualifikation
6., vollständig überarbeitete Auflage, Hanser, 2009
- [17]
Schindowski E, Schürz O.
Statistische Qualitätskontrolle - Kontrollkarten und Stichprobenpläne
6. stark überarbeitete Auflage, 1974, VEB Verlag Technik Berlin
- [18]
Dietrich E, Schulze A.
Qualitätsregelkarten und Fähigkeitsindizes bilden eine Einheit
Berechnung von Fähigkeitsindizes im Vergleich
Qualität und Zuverlässigkeit, 37, 1992, 8, S. 466 – 472
- [19]
Dietrich E, Conrad S.
Anwendung statistischer Qualitätsmethoden
3. Auflage, REFA-Fachbuchreihe Unternehmensentwicklung, Hanser, 2008
- [20]
Dietrich E, Schulze A, Weber S.
Kennzahlensystem für die Qualitätsbeurteilung in der industriellen Produktion
Hanser, 2007
- [21]
Braun L, Morgenstern C, Radeck M.
Prozessoptimierung mit statistischen Methoden
Eine anwendungsorientierte Einführung mit destra[®] und Minitab[®], Hanser, 2010

²⁾ Zu Regelkarten liegen als Entwürfe vor:
ISO / DIS 7870-3 Regelkarten – Teil 3: Annahmeregeln
ISO / DIS 7870-4 Regelkarten – Teil 4: CUSUM-Regelkarten
Als Projekt geplant ist Teil 2: Shewhart control charts

[22]

Rinne H, Mittag H-J.
Prozeßfähigkeitsmessung für die industrielle Praxis
Hanser, 1999

[23]

DGQ-Band 16-31
SPC 1 - Statistische Prozesslenkung, Leitfaden, 1. Aufl., Beuth Verlag, 1990

[24]

DGQ-Band 16-32
SPC 2 - Qualitätsregelkartentechnik, Leitfaden, 5. Aufl., Beuth Verlag, 1995

[25]

DGQ-Band 16-33
SPC 3 - Anleitung zur Statistische Prozesslenkung (SPC), Leitfaden, 1. Aufl., Beuth Verlag, 1990

[26]

Qualitätsregelkarten
Kurseinheit 4, Qualitätssicherung A (Qualitätstechniker)
Fernstudieninstitut der TFH-Berlin, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 1993

[27]

Verfahren zur Prozessbeherrschung
Kurseinheit 5, Qualitätssicherung B (Qualitätsfachingenieur)
Fernstudieninstitut der TFH-Berlin, 2. korrigierte Auflage, 1995

[28]

Statistische Methoden zur Entscheidungsfindung
Kurseinheit 98, Qualitätssicherung B (Qualitätsmanager)
Fernstudieninstitut der TFH-Berlin, 1. Auflage, 11/98

[29]

Im Zweifel unverbindlich
Was ist die Rechtsnatur einer QSV?
Qualität und Zuverlässigkeit, 50, 2005, 3, S. 25

[30]

Worte wiegen schwerer
Wann ist eine QSV wirksam?
Qualität und Zuverlässigkeit, 50, 2005, 4, S. 38

[31]

Nie blind unterzeichnen
Wann ist eine QSV unwirksam?
Qualität und Zuverlässigkeit, 50, 2005, 5, S. 42

[32]

Norm ist nicht Gesetz
Welchen Rang haben Normen in der Rechtsprechung?
Qualität und Zuverlässigkeit, 50, 2005, 1, S. 27

[33]

DIN 55350-22
Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik, Begriffe der Statistik
Spezielle Wahrscheinlichkeitsverteilungen, Beuth Verlag, Februar 1987

- [34]
Trumpold H, Pertuch C.
Jenseits der Normalverteilung
Möglichkeiten statistischer Prozessregelung bei nicht-normalverteilten Gestaltabweichungen
Qualität und Zuverlässigkeit, 45, 200, 7, S. 888 – 893
- [35]
DIN ISO 5479
Statistische Auswertung von Daten
Tests auf Abweichung von der Normalverteilung, Beuth Verlag, 2004
- [36]
DIN 55350-23
Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik, Begriffe der Statistik
Beschreibende Statistik, Beuth Verlag, April 1983
- [37]
DIN 55303-2
Statistische Auswertung von Daten
Testverfahren und Vertrauensbereiche für Erwartungswerte und Varianzen
Beuth Verlag, Mai 1984
- [38]
DIN 53804-1
Statistische Auswertungen, Messbare (kontinuierliche) Merkmale,
Beuth Verlag, September 1981
- [39]
DIN 55350-24
Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik, Begriffe der Statistik
Schließende Statistik, Beuth Verlag, November 1982
- [40]
DIN 55350-21
Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik, Begriffe der Statistik
Zufallsgrößen und Wahrscheinlichkeitsverteilungen, Beuth Verlag, Mai 1982
- [41]
Ph. Eur. 6. Ausgabe, 5. Nachtrag (2010)
2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierte Arzneiformen
- [42]
Wätzig H, Mehnert W, Bühler W.
Mathematik und Statistik kompakt
Grundlagen und Anwendungen in Pharmazie und Medizin
WVG, Stuttgart, 2009
- [43]
Guidance for Industry
PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance
U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration
September 2004
www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm/070305.pdf
- [44]
EMA: Concept Paper on the Revision of the Guideline on Process Validation
PCS-News, 1/2010, Artikel 584

[45]

Concept Paper on the Revision of the Guideline on Process Validation
EMA/CHMP/CVMP/QWP/809114/2009

[46]

Note for Guidance on Process Validation
CPMP/QWP/848/96

[47]

Annex II to Note for Guidance on Process Validation CHMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP
/598/99 non Standard Processes
CPMP/QWP/2054/03

[48]

Note for Guidance on Manufacture of the finished Dosage Form
CPMP/QWP/486/95

[49]

Schmitt R, Damm B E.
Prüfen und Messen im Takt
Wie Sie mit Inline-Messtechnik ihre Wertschöpfung maximieren
Qualität und Zuverlässigkeit, 53, 2008, 9, S. 57

[50]

Köppel H, Wätzig H.
Trends in der statistischen QC
Teil 1: Verteilungsfreie Tests, PZ Prisma, 2009, 16(3), S. 175 - 185

[51]

Köppel H, Wätzig H.
Trends in der statistischen QC
Teil 2: Verteilungsunabhängige Tests, PZ Prisma, 2009, 16(4), S. 251 - 256

[52]

Köppel H, Cianciulli C, Wätzig H.
Trendtests für die statistische Qualitätskontrolle, Anwendung und Leistungsbewertung
Teil 3: Verteilungsfreie Tests, PZ Prisma, 2009, 17(4), S. 229 – 243

[53]

Auswertungsverfahren
Kurseinheit 5, Qualitätssicherung A (Qualitätstechniker)
Fernstudieninstitut der TFH-Berlin, 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 1994

[54]

Dietrich E, Schulze A.
Prüfprozesseignung
Prüfmittelfähigkeit und Messunsicherheit im aktuellen Normenumfeld
3., aktualisierte und erweiterte Auflage, Hanser, 2007

Wolfgang Bühler

Ausbildung zum Chemielaboranten, danach Laborantentätigkeit bei der Schering AG. Abitur am Abendgymnasium für Berufstätige und Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin.

Promotion bei Professor Dr. Helmut Vorbrüggen (Schering AG), anschließend Kontrolleur bei Steiner Arzneimittel in Berlin.

Seit 1991 im BGA (heute BfArM) in der Abteilung „Besondere Therapierichtung und Traditionelle Arzneimittel“ und dort u.a. zuständig für die Qualitätsbewertung pflanzlicher Arzneimittel.

Studium an der Technischen Fachhochschule Berlin (Fernstudieninstitut) zum Qualitätstechniker (QA), Qualitätsmanager (QB) und Auditor. Fachapotheker für öffentliches Pharmaziewesen.

Morteza Farmani

Studium der Elektrotechnik an der Universität Stuttgart.

Zusatzausbildungen: QB, QII und Six Sigma Blackbelt bei Deutscher Gesellschaft für Qualität (DGQ).

Referententätigkeit bei der Carl Duisberg Gesellschaft, Beratung und Kundenbetreuung bei der ABB Netzleittechnik, Referententätigkeit und Consulting bei der Firma Q-DAS GmbH Weinheim und TEQ Training und Consulting GmbH Weinheim.

Schulungs- und Beratungsschwerpunkte sind Statistik, Maschinenfähigkeit, Messsystemanalyse, Datenanalyse, Beurteilung von Fertigungsmaschinen, Prozessen und Messsystemen, Six Sigma und Zuverlässigkeitsanalyse.

Martin Tegtmeier

Studium der Pharmazie und Humanbiologie sowie Promotion in Marburg / Lahn. Habilitation mit Verleihung der Venia legendi für das Fach Pharmakologie und Toxikologie sowie Ernennung zum Privatdozenten durch die Universität Lübeck.

Seit 1992 Tätigkeit bei der Firma Schaper & Brümmer zunächst als Bereichsleiter für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie und heute als Leiter der Herstellung.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit sind die Bearbeitung phyto-galenischer Fragestellungen und die Betrachtung der Wechselwirkungen von Naturstoffen mit dem Cytochrom P450-System.

Hermann Wätzig

Studium der Pharmazie und Mathematik an der Freien Universität Berlin. Promotion bei Professor Dr. S. Ebel.

Es folgten Forschungsaufenthalte an der Universität York (England) und am Krebsforschungszentrum der McGill-Universität, Montreal. Seit 1999 Professor für Pharmazeutische Chemie (C3) an der TU Braunschweig.

Leitung der Fachgruppe Arzneimittelkontrolle / Pharmazeutische Analytik der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft und Mitglied im Herausgeberbeirat der Zeitschrift Electrophoresis. Arbeitsschwerpunkte sind verschiedene Anwendungsgebiete der Instrumentellen Analytik und statistische Auswertungen sowie die Bewertung komplementärer Therapierichtungen.