




Jürgen P. Bläsing (Hrsg.)

# Workbook

Validierung  
von Prozessen und Produkten  
Ausgewählte Methoden und  
Verfahren

Konrad Reuter

Steinbeis-Transferzentren  
Qualität im Unternehmen 

Jürgen P. Bläsing (Hrsg.)

# Workbook

Validierung von Prozessen und Produkten  
Ausgewählte Methoden und Verfahren

Konrad Reuter

TQU VERLAG

## Die Autoren

Direktor Prof. Dr. Jürgen P. Bläsing hat das Steinbeis-Transferzentrum Qualität im Unternehmen TQU aufgebaut. Er leitet heute den TQU Verlag und das Business Excellence Institut der Steinbeis-Hochschule Berlin. Als Herausgeber und Autor betreut er die Fachbuchreihe Workbook und die QUALITY APPs im TQU Verlag.



**Dr. Konrad Reuter** ist freiberuflicher Berater und Trainer mit großer praktischer Erfahrung in allen Gebieten des modernen Qualitätsmanagements. Als Wissenspartner im TQU Verbund hat er sich auf die praktische Anwendung der Methoden und Verfahren der technischen Statistik spezialisiert.



Ihr Kontakt zum Autor: [beratung@konrad-reuter.de](mailto:beratung@konrad-reuter.de)

## Workbook Validierung von Prozessen und Produkten Ausgewählte Methoden und Verfahren

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch bedingten Rechte, insbesondere in der Übersetzung, im Nachdruck, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen oder Tabellen, der Vervielfältigung und der Speicherung bleiben vorbehalten. Wenn in diesem Werk direkt oder indirekt auf Gesetze, Vorschriften, Normen oder andere Richtlinien verwiesen oder daraus zitiert wird, so übernehmen der Verlag und die Autoren keine Garantie für Vollständigkeit, Richtigkeit oder Aktualität. Bitte ziehen Sie bei Ihren eigenen Arbeiten die vollständigen und autorisierten Dokumente in der jeweils gültigen Fassung heran.

Eigenverlag und Eigenvertrieb  
TQU Verlag  
Magirus-Deutz-Straße 18, 89077 Ulm Deutschland  
[www.tqu-group.com](http://www.tqu-group.com), [verlag@tqu-group.com](mailto:verlag@tqu-group.com)  
Stand 2010, überarbeitet 2018

# Vorwort

## Workbook Validierung von Prozessen und Produkten Ausgewählte Methoden und Verfahren

Fünf Begriffe stehen im Mittelpunkt eines modernen Qualitätsmanagements: Evaluierung, Effektivität, Effizienz, Verifizierung und Validierung, und alle hängen sie irgendwie zusammen. Wer mit ihnen umgehen kann, hat im täglichen Qualitätsgeschäft mit Kunden, Behörden oder Zertifizierern oft schon gewonnen.

Grundlage einer Validierung ist immer eine mit einer bestimmten Zielsetzung systematisch gewonnene Datenbasis über Voraussetzungen, Zusammenhänge, Prozesse, Wirkungen und Ergebnisse. Die Daten können in kurzzeitigen Untersuchungen beschafft werden, oder sie ergeben sich durch umfassend dokumentierte Prozesse über eine längere Laufzeit. Eine Validierung soll nicht nur die Vergangenheit bestätigen, sie soll auch eine sorgfältige und verantwortliche Aussage in die Zukunft hinein erlauben. Handelt es sich um einen sicheren Prozess, der mit großer Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft die Ergebnisse erreicht, die notwendig sind? Ist dieser Prozess auch in Zukunft beherrschbar, wenn sich eventuell Rahmenbedingungen verändern? Nur geeignete statistische Methoden können solche Prognosen seriös unterstützen.

Validierung ist also ein komplexes und anspruchsvolles Thema. Mit diesem Workbook möchten wir dazu beitragen, dass der Begriff „Validierung“ transparent und sein Inhalt praktizierbar wird. Wir möchten dem Praktiker, dem verantwortlichen Ingenieur, Mittel und Möglichkeiten aufzeigen, die damit verbundenen Aufgaben zu lösen. Ergänzende Excel-Files machen das Buch zu einem wertvollen Hilfsmittel. Natürlich können in dieser komprimierten Form nicht alle Grundlagen umfassend und erschöpfend dargestellt werden. Hier bietet sich die Möglichkeit mit dem Autor unmittelbar in Kontakt zu treten.

Wir wünschen für alle Vorhaben viel Erfolg!

Ihr TQU Team

**Inhalt**

<b>Vorwort.....</b>	<b>3</b>
<b>Validierung nach internationalen Anforderungen .....</b>	<b>7</b>
Den Zusammenhang sehen .....	8
Qualitätsmanagementsysteme ISO 9000 .....	9
Anforderungen zur Zertifizierung ISO 9001.....	9
Qualitätsmanagementsysteme Medizinprodukte ISO 13483.....	10
Good Manufacturing Practice EG-GMP-Leitfaden .....	10
Food and Drug Administration FDA .....	10
Pharmazeutische Regelwerke .....	11
Medizinprodukte Regelwerke .....	11
<b>Validierung in der Praxis.....</b>	<b>12</b>
Den Anforderungen gerecht werden.....	13
Die Risiken reduzieren .....	13
Die Kosten berücksichtigen .....	13
Die Ziele aus Sicht der Prozessstreuung.....	14
Die Rahmenbedingungen.....	15
Die Dokumente.....	15
Der Validierungsmasterplan (validation master plan).....	15
Der Validierungsplan (validation protocol).....	16
Der Validierungsbericht (validation protocol).....	16
Das Planen einer Prozessvalidierung .....	18
Die Grundsätze.....	18
Das Validieren von Reinigungsverfahren .....	18
Die Computervalidierung .....	19
<b>Validierung und Qualifizierung.....</b>	<b>21</b>
Die Arten der Qualifizierung.....	22
Die Entwicklungsqualifizierung (DQ - Design Qualification) .....	22
Die Installationsqualifizierung (IQ - Installation Qualification) .....	22
Die Funktionsqualifizierung (OQ - Operationale Qualification) .....	22
Die Leistungsqualifizierung (PQ - Performance Qualification).....	22
Anwendung der Qualifizierungen.....	23
<b>Die Validierungsmodelle.....</b>	<b>24</b>
Der Nutzen der Modelle.....	25
Das V-Modell zur Qualifizierung .....	25
Das Lebenszykluskonzept.....	26
Das Lebenszykluskonzept zur Validierung und Qualifizierung .....	27
<b>Die Methoden und Werkzeuge der Validierung .....</b>	<b>28</b>
Übersicht .....	29
Die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse FMEA.....	30
Anwendungsmöglichkeiten .....	30
Analyse des Risikos.....	31
Bewerten des Risikos .....	32
Maßnahmen zur Risikobeherrschung .....	34

Die Werkzeuge zur Ursachenanalyse.....	35
Blockdiagramm.....	35
Baumdiagramm .....	35
Ishikawa Diagramm .....	36
Pareto-Diagramm .....	36
Box Plot Diagramm.....	37
Wahrscheinlichkeitsnetz .....	37
Histogramm .....	38
Ablaufdiagramm (Flow Chart) .....	39
Die Multi-Vari-Karte .....	40
Ideenlandkarte (Mind Map).....	41
Die Fähigkeit der Mess- und Prüfmittel .....	42
Prüfmittelüberwachung .....	42
Die Messunsicherheit .....	43
Die Auflösung .....	43
Nachweis der Fähigkeit bei nicht zerstörenden Prüfungen.....	44
Nachweis der Messunsicherheit nach GUM .....	45
Beispiel: Messunsicherheit beim Body Mass Index.....	46
Nachweis der Fähigkeit bei zerstörenden Prüfungen.....	48
Nachweis der Fähigkeit bei attributiven Prüfungen .....	48
Entscheidungsregeln beim Messen .....	49
Die Fähigkeit der Prozesse.....	50
Die Kenngrößen der Prozessbeurteilung .....	50
Das Prozessportfolio.....	52
Die Prozessregelung mit Regelkarten.....	53
Regelkarten für Zielmaße (Shewart-Regelkarten).....	55
Regelkarten für Zielkorridore .....	59
Regelkarten für attributive Merkmale .....	60
Regelkarten mit Gedächtnis.....	61
Die Varianzanalyse.....	62
Grundsätze.....	62
Einfaktorielle ANOVA.....	62
Zweifaktorielle ANOVA .....	62
Die Regressionsanalyse .....	64
Die Korrelation.....	64
Die Regression .....	65
Die Trendanalyse .....	67
Gleitende Mittelung.....	67
Exponentielles Glätten.....	68
Der Signifikanztest.....	69
Die Zuverlässigkeitsanalyse .....	70
Anwendung und Kenngrößen .....	70
Weibullverteilung als typische Lebensdauerverteilung .....	71
Analyse von Lebensdauerdaten .....	71
Lebensdauerprüfungen.....	73

Die Versuchsplanung .....	75
Die Werkzeuge der Versuchsplanung.....	75
Der Komponententausch .....	76
Die Versuchsanordnung .....	77
Der Variablenvergleich .....	79
Die faktoriellen Versuchspläne .....	82
Die nicht linearen Versuchspläne.....	85
Versuchsplanung nach Taguchi.....	86
<b>Nützliches im Anhang.....</b>	<b>89</b>
Downloads zu diesem Workbook im Internet.....	90
EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis.....	91
Weiterführendes Schrifttum .....	97

## **Validierung nach internationalen Anforderungen**



## Den Zusammenhang sehen

Erklärtes Ziel des modernen Qualitätsmanagements ist es, die Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit eines Unternehmens zu sichern und zu entwickeln. Hierfür stellt die Qualitätswissenschaft eine ganz Reihe geeigneter Verfahren und Methoden bereit, die für die systematische und effektive Arbeit eingesetzt werden können. Sie finden in den folgenden Qualitätsprozessen ihre Anwendung.

**Evaluieren:** Sach- und fachgerechte Bewertung eines Sachverhaltes. Effizienz- und Effektivitätskontrolle eines in der Entwicklung oder Erprobung befindlichen Modells. Beurteilung der Stringenz der Zielvorstellungen und der geplanten Maßnahmen.

**Qualifizieren:** Zielgerichtetes Entwickeln von Fähigkeiten und Fertigkeiten, um festgelegte Anforderungen erfüllen zu können. Der Qualifizierungsprozess schließt Evaluation, Verifikation und Validation in zweckmäßiger Form und angemessenem Umfang ein.

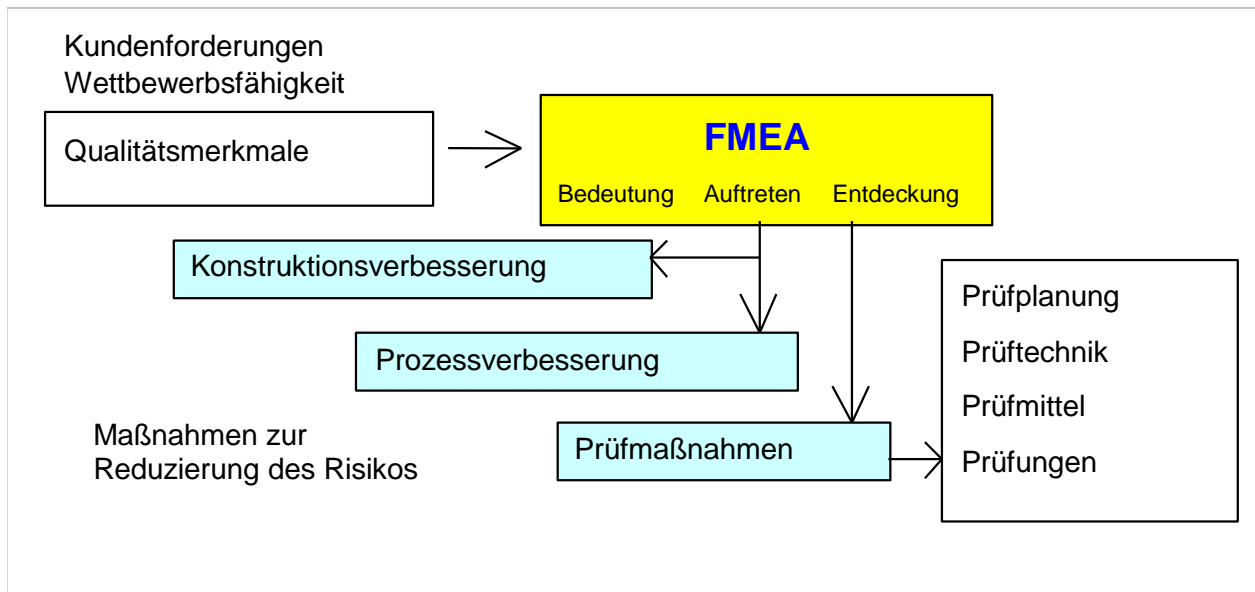
**Verifizieren:** Bestätigung der Richtigkeit eines Sachverhalts durch Bereitstellung objektiver Nachweise, dass festgelegte Anforderungen oder vereinbarte Bedingungen zum Zeitpunkt einer Evaluation erfüllt worden sind.

**Validieren:** **Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind. Die Validierung gibt auch die Genauigkeit und die Bedingungen einer Evaluation und Verifikation an.**

Durch die Validierung bieten sich Synergieeffekte zu Aktivitäten des umfassenden Qualitätsmanagements:

Aktivitäten	Synergietische Einflüsse der Validierung
Integration aller Mitarbeiter in die Maßnahmen zur Fehlerprävention, Daten- und Prozessanalyse	Die Validierung ist durch das Lebenszykluskonzept und das Einbeziehen der Mitarbeiter aller relevanten Funktionen (wie Produktion, Qualitätskontrolle, Qualitätsmanagement, Technik, Entwicklung, Beschaffung und Zulassung) ein vernetzter Prozess und fördert ein erweitertes Qualitätsbewusstsein.
Prozessüberwachung auf Trend und Ermittlung von Zusammenhängen bei der Einflussanalyse	Periodische Trendanalysen und Überprüfungen auf Revalidierungsbedarf führen zu übergreifenden Lösungsansätzen und zur präventiven Defizitbeseitigung.
Berücksichtigung von Sicherheits-, Wirtschaftlichkeits- und Umweltschutzaspekten	Zur Qualifizierung und Validierung von Abläufen gehört eine Risikobetrachtung der potenziellen kritischen Faktoren und der Umwelt und Arbeitssicherheit.

## Die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse FMEA



### Anwendungsmöglichkeiten

Die gebräuchlichste Risikoanalyse ist die Failure Mode and Effects Analysis, kurz FMEA. Sie kann in mehreren Formen durchgeführt werden:

**System FMEA:** In einer sehr frühen Produktplanungsphase werden Überlegungen zum Gesamtrisiko, wie Marktanteile, Kostenbeherrschung, Make or Buy, Sicherheit, Werbe- und Vertriebsstrategien oder Fragen der Nachhaltigkeit gestellt.

**Produkt FMEA:** Der konkrete Produktentwurf wird, bevor er in der Detailkonstruktion weiterbearbeitet wird, von Fachleuten der Konstruktion, der Produktion, des Verkaufs, des Kundendienstes und der Qualitätsstelle auf Herstellrisiken, Prüfrisiken oder Materialrisiken untersucht.

**Prozess FMEA:** Bevor die Einzelteile und Baugruppen in die Produktion und Montage gehen, untersucht ein Team von Fachleuten die Realisierungsrisiken und legt fest, welche prozessbegleitenden Maßnahmen zur besseren Beherrschung notwendig werden.

**Verbesserungs FMEA:** Die Vorgehensweise der FMEA kann auch für die Verbesserung bestehender Systeme, Konstruktionen oder Prozesse verwendet werden. Die Eingangsinformation ist dann der bestehende Zustand (Folge), die tatsächlichen Fehlerquellen (Ursachen) und die tatsächlichen Fehleranteile (Auftreten).

FMEAs sollen rechtzeitig durchgeführt werden, so dass noch Verbesserungsmaßnahmen möglich sind. Ein geeignetes Team von Fachleuten (5 bis 7 Personen) kommt zur FMEA-Sitzung. Der Zeitpunkt für die FMEA ist im Projektarbeitsplan festgehalten. Es kann auch zweckmäßig sein, Kunden oder Lieferanten in das Team einzubeziehen. Als Sitzungsprotokoll wird ein spezielles Formblatt verwendet. Es dient gleichzeitig als Moderationsgrundlage für das Gruppengespräch. Die Nutzung von FMEA Software kann die Dokumentation erleichtern, kann aber ebenso zur Routine verführen, für einen hochkreativen Prozess ein erhebliches Problem.

Die FMEA ermöglicht, das Risikopotenzial zu erfassen, um nachfolgend gezielte risikomindernde Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Die FMEA bietet eine Grundlage für die Planung von Testläufen und Testtiefe.

In einer FMEA werden folgende Aspekte behandelt:

- die exakten Qualitätsmerkmale von Prozessschritten
- die daraus resultierenden Fehler
- die Folgen der Fehler für den Kunden und das Unternehmen
- die Ursachen für die Fehler
- die bereits getroffenen Prüf- und Sicherungsmaßnahmen
- das Risikopotenzial
- empfohlene Abstell- und Prüfmaßnahmen
- Aufwandsabschätzung

### Analyse des Risikos

Nachdem die wichtigen und kritischen Elemente (Baugruppen, Prozessschritte bzw. Systemelemente) über eine Portfolioanalyse selektiert sind, werden in der FMEA-Sitzung die Punkte aufgegriffen, die sowohl eine hohe Kunden- als auch Problemorientierung aufweisen, also im A-Feld des Portfolio liegen. Es ist zwingend erforderlich, dass die Qualitätsmerkmale der zu analysierenden Produkte oder Prozesse bekannt sind. Qualitätsmerkmale sind die Kriterien, die über „gut“ und „schlecht“ entscheiden. Sie werden in den meisten Fällen in den Lasten- oder Pflichtenheften definiert. Qualitätsmerkmale können sein: funktionswichtige Maße, Oberflächeneigenschaften, leistungsbestimmende Funktionen oder spezielle Arbeitsschritte.

In der FMEA-Sitzung sind diese Qualitätsmerkmale Ausgangspunkte für die systematische Bearbeitung. Um mögliche Fehler, Folgen und deren Ursache genau bestimmen und ermitteln zu können, ist es notwendig, die Qualitätsmerkmale so genau wie möglich anzugeben.

	System FMEA	Produkt FMEA	Prozess FMEA
Produkt	Aufzug	Dichtungsring	Loch bohren
Q-Merkmale	Last heben/senken (500kg) Last halten (2000kg) Kabine positionieren (+/- 1 cm)	innen/außen abdichten beständig gegen Säuren und Laugen	Durchmesser bohren (5 H7) Tiefe bohren (18+/- 0,1mm) Oberfläche bearbeiten (RZ 0,5)

## Nachweis der Messunsicherheit nach GUM

Während die genannten Verfahren 1 und 2 als sehr fertigungsnah angesehen werden können, ist das Vorgehen nach GUM (guidance of uncertainty of measurements) allgemeiner brauchbar.

Das Verfahren nach GUM ist ein Fall der sogenannten Methode B: Methode zur Berechnung der Messunsicherheit mit anderen Mitteln als der statistischen Analyse von Reihen von Beobachtungen.

Ist die gesuchte Größe  $y$  eine Funktion mehrerer voneinander unabhängiger Messgrößen  $x_1, x_2, \dots, x_n$

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

dann gilt das quadratische Gesetz der Fortpflanzung von Unsicherheiten für den zufälligen Messfehler von  $y$ .

Den einzelnen Unsicherheitseinflüssen werden Wahrscheinlichkeitsverteilungen zugeordnet, deren Varianzen aus Versuchen oder anderen Informationsquellen erschlossen werden können. Im Ergebnis wird ein Unsicherheitsbudget aufgestellt, das die Zusammenhänge aus dem Gesetz zur Fortpflanzung von Unsicherheiten für das Messsystem übernimmt.

Das Resultat ist die Unsicherheit des Verfahrens  $w(y)$ , welche noch um einen Faktor  $k$  zu  $W(y)$  erweitert wird. Dieser Faktor  $k$  wird zwischen 2 und 3 gewählt und hängt ab von der effektiven Anzahl Freiheitsgrade  $n$  des Budgets.

Ist die Zahl der Freiheitsgrade  $n \geq 50$ , dann wird  $k=2$  gewählt. Das Ergebnis bedeutet dann, dass dieses Unsicherheitsintervall einen Bereich von ca. 95% abdeckt, dem die Messwerte zugeordnet werden können.

Dem messtechnischen Praktiker liegt eine Reihe von Software vor, die zwar die Berechnungen unterstützt, aber die Aufstellung eines geeigneten Modells des Messprozesses immer noch dem Anwender überlassen muss. Insofern hat sich als rechentechnische Unterstützung immer noch die Tabellenkalkulation bewährt.

### Beispiel: Messunsicherheit beim Body Mass Index

Es sind folgende Schritte auszuführen (Beispiel Body Mass Index nach Pesch):

1. Beschreibung des Messproblems : Körpergröße und Körpermasse bestimmen
2. Fehlerquellen ermitteln und beschreiben: Unsicherheit Messmittel 1 cm  
Längenänderung Objekt tageszeitabhängig 2 cm  
Unsicherheit Messverfahren 2 cm  
Waage aus Eichschein k=2 200 g  
Änderung Messobjekt durch Stoffwechsel 300 g
3. zugehörige Verteilungen bestimmen Rechteckverteilung, Normalverteilung (siehe Budget)
4. Prozessgleichung aufstellen

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

Modellgleichung unter Berücksichtigung der Einflussgrößen aufstellen

$$BMI = \frac{(m + \delta_{m1} + \delta_{m2})}{(l + \delta_{l1} + \delta_{l2} + \delta_{l3})^2}$$

5. Unsicherheitsbudget aufstellen

Die Gewichtung resultiert aus dem gewählten Verteilungsmodell für die Einflussgröße, die Sensitivitätskoeffizienten resultieren aus den partiellen Ableitung der Modellgleichung nach den Einflussgrößen und repräsentieren die Abhängigkeiten der Messgröße von diesen Einflussgrößen.

Der Freiheitsgrad wird für Verteilungsmodelle wie z. B. die Rechteckverteilung mit unendlich angenommen, für praktische Messungen mit dem üblichen n-1. Die Zusammenfassung der Freiheitsgrade gelingt mit der Formel von Welch-Scatterwait. Abhängigkeiten zwischen den Einflussgrößen (Korrelationen) können im Modell berücksichtigt werden, sind aber im Allgemeinen schwieriger zu bestimmen.

Das Ergebnis in Spalte 9 ergibt sich aus der quadratischen Addition der Einzelbeiträge.

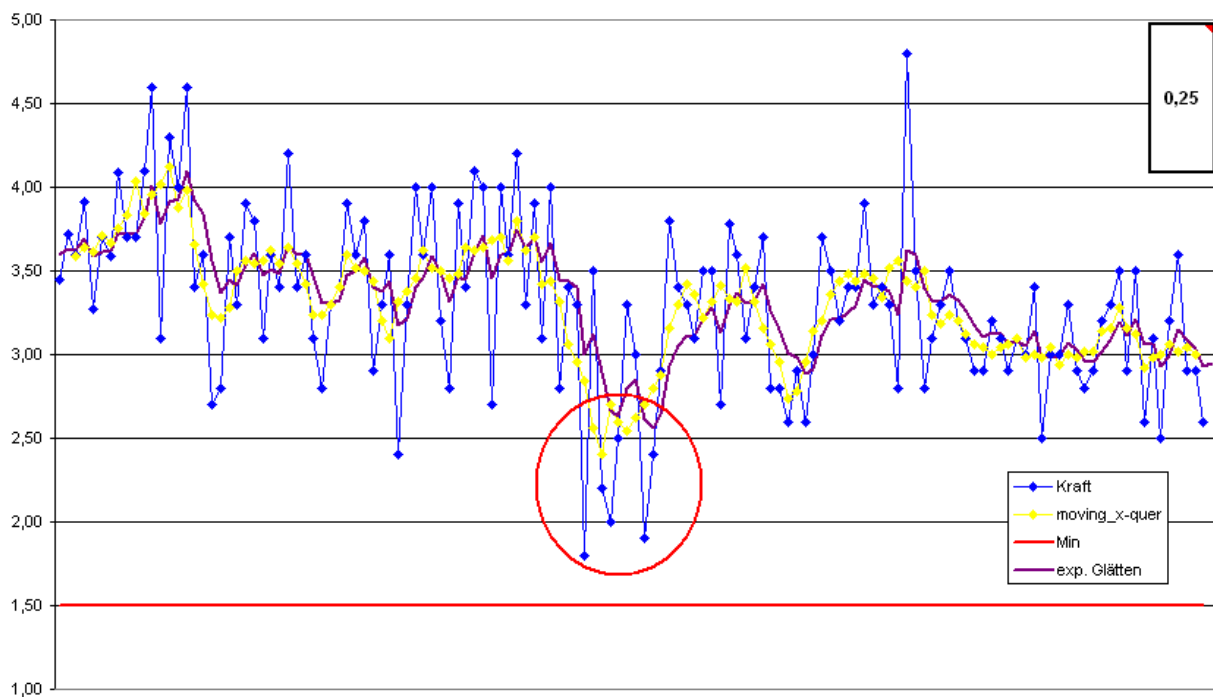
Die Messgröße kann daraus mit 31,7 +/-1,26 kg/m<sup>2</sup> angegeben werden.

Auch die Berechnung mit relativen Werten ist möglich und oft günstiger. Im Ergebnis steht dann die prozentuale Messunsicherheit.

## Exponentielles Glätten

Bei der Glättung einer Zeitreihe mit diesem Verfahren wird neben der Originalreihe eine geglättete Reihe nach folgendem Prinzip erzeugt.

- festzulegen ist ein Glättungsfaktor  $f$  zwischen  $0 < f < 1$
- ein geeigneter Startwert ist zu wählen  
(z. B. historischer Mittelwert oder einfach der erste Wert der Zeitreihe)
- $x_t^* = \alpha x_t + \alpha(1 - \alpha)x_{t-1} + \alpha(1 - \alpha)^2 x_{t-2} + \dots$  berechnen  
(mit der Tabellenkalkulation ist dies leicht realisierbar)
- Diagramm darstellen



Zeitreihe mit Glättung bei einem Glättungsfaktor von  $f = 0,25$ , im mittleren Bereich kommt die Kurve dem Mindestwert sehr nahe.

Zur Trendschätzung eignen sich auch die Verfahren der Regression mit der Zeit als Einflussgröße.

## Der Signifikanztest

Beim Umgang mit Zufallsgrößen und dem Nachweis von Einflüssen auf Merkmale und Prozesse steht immer wieder die Frage nach der Zufälligkeit der gefundenen Ergebnisse oder deren Signifikanz, d. h. einem ernst zu nehmenden, systematischen oder bedeutsamen Ergebnis.

Signifikanztests sind bei allen Schätzverfahren anwendbar und empfehlenswert. Das rechnerische Vorgehen ist an bestimmte Voraussetzungen gebunden, unter denen der Test anwendbar ist. Wird dagegen verstoßen, ist das Ergebnis fragwürdig.

Der statistische Test dient dazu, anhand von Stichproben Annahmen über das Verteilungsgesetz (Testverteilungen) in der Grundgesamtheit zu überprüfen. Diese Annahmen werden als Hypothesen  $H$  formuliert. Als Ausgangspunkt dient die Null-Hypothese  $H_0$ , bei der das Stichprobenergebnis nicht in Widerspruch zur getroffenen Annahme steht (kein Unterschied feststellbar). Demgegenüber können eine oder mehrere Alternativhypothesen  $H_1$  formuliert werden.

So kann ein Test geführt werden, der mit  $H_1$  annimmt, dass das Stichprobenergebnis aus einer Verteilung kleiner  $H_0$  ist. Natürlich kann auch von Interesse sein, ob das Stichprobenergebnis einer Verteilung entstammt, die größer  $H_0$  ist oder ohne eine Vorzugsrichtung nur verschieden von  $H_0$  ist. Daraus ergeben sich einseitige (kleiner bzw. größer) oder zweiseitige Tests.

Die Frage des Tests ist, ob die Stichprobenergebnisse im Zufallsstrebereich des gewählten Verteilungsmodells liegen oder nicht. Damit verknüpft ist die festzulegende Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ . Übliche Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit sind  $\alpha = 5\%$ ,  $1\%$  und  $0,1\%$ . Für diese Irrtumswahrscheinlichkeiten können nun kritische Werte (Quantile) der Testverteilungen ermittelt werden.

Bei Beibehaltung der Null-Hypothese ist aber nicht gesagt, dass die Null-Hypothese auch tatsächlich zutreffend ist. Es muss ein weiteres Risiko bzw. ein Fehler zweiter Art  $\beta$  betrachtet werden. Möglicherweise hat die durchgeführte Stichprobenprüfung einen tatsächlichen Unterschied nur nicht aufgedeckt.

Entscheidung	$H_0$ wahr	$H_0$ falsch
$H_0$ annehmen	richtige Entscheidung mit $1 - \alpha$	Fehler 2. Art verpasste Gelegenheit $\beta$ -Fehler
$H_0$ ablehnen	Fehler 1.Art falscher Alarm $\alpha$ -Fehler	richtige Entscheidung mit $1 - \beta$

Insofern verdient die Größe  $1 - \alpha$  auch die Bezeichnung „Power“, „Güte“ oder „Schärfe“ eines Tests und ist bei der Planung von Tests für die Festlegung des Stichprobenumfangs  $n$  ganz wesentlich.

## Die faktoriellen Versuchspläne

Die faktorielle Versuchsplanung gilt als das klassische Gebiet der Versuchsplanung. Diese Disziplin erfordert besonders eine enge Zusammenarbeit von Fachexperten und Versuchsplanern. In der Praxis werden wegen der Vielzahl von Einflussgrößen kaum vollfaktorielle Pläne einsetzbar sein. Trotzdem soll wegen des grundsätzlichen Verständnisses der Methode darauf eingegangen werden. Die Berechnungen können noch bequem mit der Tabellenkalkulation ausgeführt werden.

Für die Experimente werden ausgewählte Einflussfaktoren  $k$  auf feste Stufen eingestellt. Der einfachste Fall ergibt sich auch hier aus nur zwei Stufen. Damit sind allerdings nur lineare Effekte festzustellen.

- beim vollfaktoriellen Versuch  $2^k$  wird jeder Faktor mit jedem anderen Faktor auf allen Stufen kombiniert
- Haupteinflussfaktoren ermitteln
- Haupt- und Wechselwirkungen ermitteln
- Optimierungsrichtungen ermitteln
- der die optimale Parametereinstellung für ein Qualitätsmerkmal ermitteln
- entsprechend hoher Versuchsaufwand

Beispiel :

untersuchter Prozess:           Ultraschallbohren

Qualitätsmerkmal:            Bohrleistung

Faktoren mit Einfluss auf das Ergebnis:

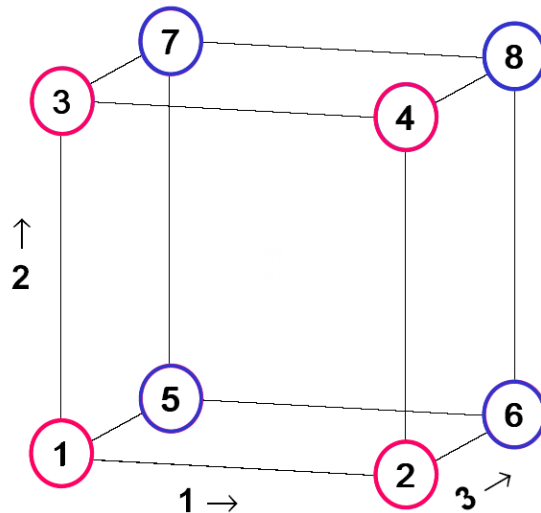
Faktor	Beschreibung	Stufe	
		+	-
A	Anpresskraft	200 N	100 N
B	Körnung des Schleifmittels	grob	fein
C	Konzentration des Schleifmittels	30%	10%

Die beiden Stufen der einzelnen Faktoren werden durch ein Expertenteam ausgearbeitet. Wie ersichtlich, können auch qualitative Merkmale verwendet werden. In der weiteren Rechnung werden die Stufen nur noch mit + und – geführt.

Bei  $k=3$  Variablen und 2 Wertstufen ergeben sich  $2^k = 8$  Versuche. Alle Versuche werden mindestens zweimal durchgeführt. Die Reihenfolge der Versuche ist zufällig zu wählen (Randomisierung), um ungewollte Einflüsse möglichst gering zu halten.

Die acht Versuchspunkte können auch als Eckpunkte eines Würfels interpretiert werden.





Darstellung der Versuchspunkte als Eckpunkte eines Würfels.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	<i>Planmatrix</i>				<i>Matrix der unabhängigen Variablen</i>								<i>Antwortmatrix</i>
2	Nr.	1	2	3		1	2	12	3	13	23	123	<i>Mittel</i>
3	1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	-1	0,20
4	2	1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	0,13
5	3	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	0,80
6	4	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	0,75
7	5	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	0,40
8	6	1	-1	1	1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	0,45
9	7	-1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	0,80
10	8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,85
11	<i>Effektmatrix</i>					-0,01	0,51	0,01	0,16	0,06	-0,11	-0,01	
12	<i>Signifikanz</i>					nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	
13	<i>Regression</i>				0,55		0,25		0,08				

Planmatrix und Matrix der unabhängigen Variablen für das Beispiel.

Unter den Effekten ist die Signifikanz eingetragen. Die Einflussgrößen Körnung und Konzentration des Schleifmittels sind signifikant. Die Zeile für die Regression dient der Aufstellung eines Regressionsmodells des gefundenen Zusammenhanges. Die Berechnung der Signifikanz stützt sich auf den Vertrauensbereich zum gewählten Signifikanzniveau von 5% mit der Versuchsvarianz.

<i>Vertrauensbereich</i>	
<i>k</i>	3
<i>n</i>	2
<i>N</i>	16
$f=2^k \cdot (n-1)$	8
<i>t</i>	2,3060
<i>VB</i>	0,1505
<i>Varianz</i>	0,017031

## Weiterführendes Schrifttum

Internetadressen zu Validierung und Pharmazie :

BfArM Medizinprodukte	<a href="http://www.bfarm.de/">www.bfarm.de/</a>
United States Department of Health and Human Services	<a href="http://www.hhs.gov">www.hhs.gov</a>
US Food and Drug Administration	<a href="http://www.fda.gov">www.fda.gov</a>
EU-Kommission	<a href="http://www.pharmacos.eudra.org">www.pharmacos.eudra.org</a>
European Pharmacopeia	<a href="http://www.pheur.org">www.pheur.org</a>
ICH Homepage, ICH Richtlinien	<a href="http://www.ifpma.org">www.ifpma.org</a>
PIC/S Richtlinien	<a href="http://www.picscheme.org">www.picscheme.org</a>
WHO Leitfaden	<a href="http://www.who.int">www.who.int</a>
Institute of Validation Technology / Journal of Validation Technology	<a href="http://www.ivthome.co">www.ivthome.co</a>

### Validierung

Schneppe, Müller	Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Praxis. Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2003	Verknüpfung Pharmazeutischer GMP Praxis mit ISO 9001:2000, umfangreiche pharmazeutische Quellen
------------------	--	---

### Grundlagen Statistik

Sachs	Angewandte Statistik. Springer Verlag 1992	Das Grundlagenwerk für Ingenieure und Naturwissenschaftler
Storm	Wahrscheinlichkeitsrechnung. Mathematische Statistik. Statistische Qualitätskontrolle. Fachbuchverlag Leipzig Köln 1995	Grundlagenwerk für Ingenieure nicht nur des Qualitätswesens
Voß u.a.	Taschenbuch der Statistik. Fachbuchverlag Leipzig 2000	Übersichtswerk mit erklärendem Charakter

### Versuchsplanung

Scheffler	Statistische Versuchsplanung und -auswertung. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Stuttgart 1997	Deutschsprachiger Klassiker der Versuchsplanung
-----------	--	---

### Messmittel

Pesch	Bestimmung der Messunsicherheit nach GUM	Sehr praktisch orientierte Darstellung des gegenwärtigen Standes zu GUM
Dietrich / Schulze	Eignungsnachweis von Prüfprozessen. Carl Hanser Verlag, München 2003	Übersicht zu statistischen Grundlagen und Anwendungen von Messmittelfähigkeit in der Automobilindustrie

### Lebensdauer

Härtler	Statistische Methoden für die Zuverlässigkeitsanalyse. Berlin 1983	Einführung in die Zuverlässigkeitsanalyse und –Prüfung, Lebensdauer-Verteilungen
---------	--	--

