

# **bioWORKS<sup>TM</sup> – Lösungsbeispiele zur Automatisierung statistischer Verfahren in der Pharmaindustrie**

Carlos Parés-Salvador  
INFORMATION WORKS  
Rolshover Str. 45  
51105 Köln  
c.pares@information-works.de

Claudia Tückmantel  
INFORMATION WORKS  
Rolshover Str. 45  
51105 Köln  
c.tueckmantel@information-  
works.de

## **Zusammenfassung**

Statistische Analyseverfahren zur Kontrolle von Medikamenten müssen zunehmend strengen Qualitäts- und Validierungsanforderungen genügen. In dem Maße, in dem diese Prozesse manuell durchgeführt werden, werden ihre Zuverlässigkeit sowie das Nichtbestehen von Validierungsaudits riskiert. Durch die Kapselung der Verfahren in einer nach Validierungsrichtlinien erstellten Anwendung, ist die Einhaltung der behördlichen Vorschriften sichergestellt.

**Keywords:** Bioäquivalenz, Automatisierung, Kapselung statistischer Verfahren, Validierung, Softwaresysteme.

## **1 Der Ausgangspunkt**

Statistische Analyseverfahren zur Kontrolle von Medikamenten müssen zunehmend strengen Qualitäts- und Validierungsanforderungen genügen. Verfahren, wie z.B. zur Bestimmung von Bioäquivalenz oder zur Verifikation der Stabilität, bestehen aus einer Reihe von Zwischenschritten: Vom Einlesen der Daten und Anwendung der statistischen Modelle bis hin zu Speicherung und Dokumentation der Ergebnisse. In dem Maße, in dem diese Prozesse manuell durchgeführt werden, werden ihre Zuverlässigkeit sowie das Nichtbestehen von Validierungsaudits riskiert.

## **2 Die Zielsetzung**

Ziel ist es, die manuellen Eingriffe im Prozess weitestgehend zu reduzieren und dabei die Erfüllung der Qualitätsanforderungen sowie der Validierungs- und Audit-Trail-Kriterien zu gewährleisten.

Es kann auch angebracht sein, die Genauigkeit und Rechenperformance der verwendeten statistischen Modelle zu revidieren und ggf. zu optimieren.

### **3 Die Lösung**

Die Lösung besteht darin, den Prozess durch die Kapselung in eine Benutzeroberfläche zu automatisieren, die seine Bedienung und Steuerung erleichtert und ein lückenloses Prozessmonitoring ermöglicht. Die Lösung besteht dabei aus folgenden Schritten:

#### **3.1 Ist-Aufnahme**

Zunächst wird der aktuelle Stand des zu automatisierenden Prozesses untersucht. Ergebnis ist eine detaillierte Zusammenstellung der Prozessschritte und verwendeten Verfahren einschließlich aller relevanten Aspekte technischer und organisatorischer Art. Auch Wissen und Praxis der beteiligten Mitarbeiter gehören dazu. Wichtig dabei ist eine erste Bewertung darüber, welche Verfahrensbestandteile weiterverwendet werden sollten.

#### **3.2 Validierungsplan**

Definition der Validierungsaktivitäten im Verlauf des gesamten Entwicklungs- und Lebenszyklus gemäß GAMP Richtlinien

#### **3.3 Spezifikation der funktionalen Anforderungen**

Ausgehend von der Ist-Aufnahme und unter Berücksichtigung der zu erzielenden Ergebnisse werden die Anforderungen spezifiziert. Dazu gehören Funktionalitäten, Design und erforderliche Kapselung.

Falls notwendig, sind die FDA Richtlinien 21 CFR part 11 zur Aufzeichnung von Daten in elektronischer Form und die Anwendung der elektronischen Unterschrift sowie andere GxP Vorschriften für die Pharmaindustrie anzuwenden.

#### **3.4 Planung und Umsetzung des Projektes**

Die detaillierte Planung des Projektes (Aktivitäten, Validierung, Ressourcen, Meilensteine) ist die Voraussetzung für seine Steuerung sowie für die Überprüfung der Ergebnisse. Es ist empfehlenswert, eine rege Beteiligung der betroffenen Personen in der Entwicklungsarbeiten vorzusehen, um ihre Autarkie bei der zukünftige Wartung und Pflege zu fördern.

### **3.5 Implementierung und Inbetriebnahme**

Hierzu gehören auch die im Validierungsplan vorgesehenen Tests, die Schulung und Einarbeitung der Benutzer sowie Support und Wartung im Lebenszyklus der Applikation.

## **3 Die Beispiellösung bioWORKS™**

bioWORKS™ ist eine generische Lösung zur Berechnung von Bioäquivalenzen in Konformität mit den Richtlinien der FDA. Es wurde von INFORMATION WORKS in Kooperation mit Prof. Dr. J. Hartung der Universität Dortmund entwickelt. Die Programmierung fand in SAS statt. Dadurch ist bioWORKS™ besonders leicht implementierbar in bereits vorhandene biometrische SAS Infrastrukturen.

Die Hauptfunktionalitäten von bioWORKS™ sind zum einen die Berechnungen von Bioäquivalenzen für Studien mit Cross-Over Design sowie für Studien mit Replicated-Cross-Over Design. Darüber hinaus kann die Anwendung für automatische Simulationen zur Berechnung entweder der Güte der Analyse bei gegebenem Stichprobenumfang oder umgekehrt zur Berechnung des nötigen Stichprobenumfangs bei vorgegebener Güte genutzt werden.

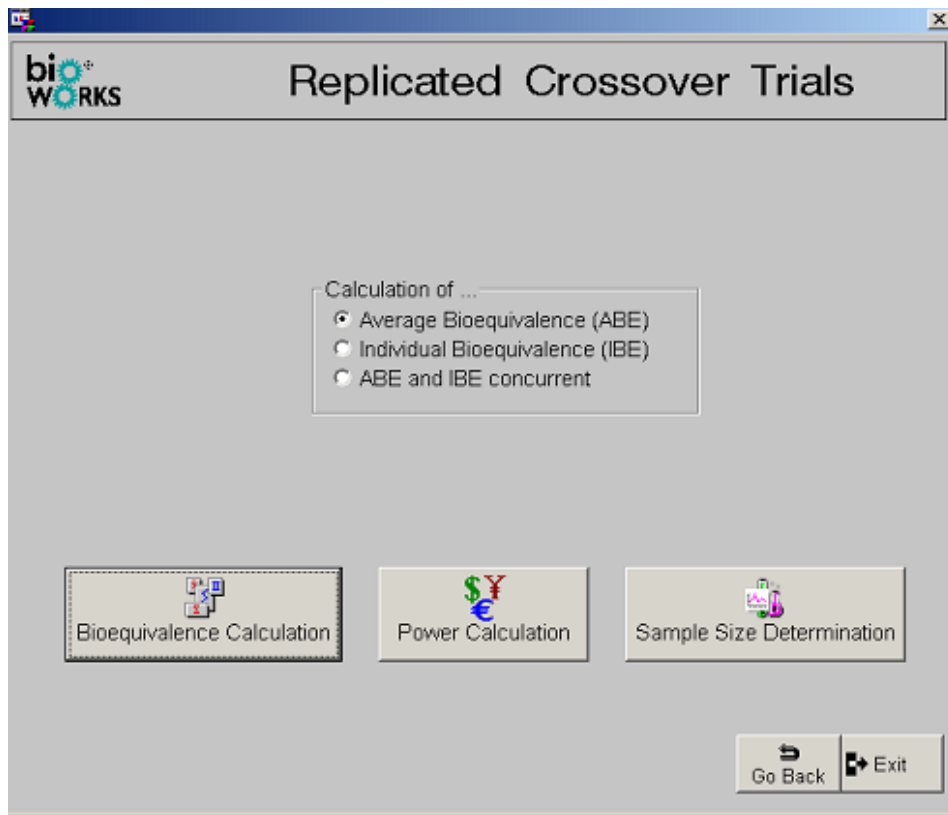


Abbildung 1: Funktionsauswahl in bioWORKS

Andere Leistungsmerkmale von bioWORKS<sup>TM</sup> sind die innovativen und hochperformanten Algorithmen. Dadurch wird z.B. eine schnellere Berechnung der für eine bestimmte Präzision erforderlichen Stichprobenanzahl ermöglicht. Weiter werden Plausibilitätschecks bzgl. der Eingangsdaten vorgenommen. Das Layout ist individuell gestaltbar, ebenso ist eine freie Gestaltung der Ergebnisberichte möglich. Die Anwendung ist nach Nutzerwünschen anpassbar und erweiterbar. Durch die maugesteuerte Benutzeroberfläche ist die Handhabbarkeit besonders einfach.

Einige Angaben zu den technischen Merkmalen:

Die statistischen Algorithmen sind in SAS/IML entwickelt. Die Daten werden in Form von SAS Data Sets eingelesen. Grundsätzlich sind beliebige andere Datenformate möglich. Die Ergebnisausgabe erfolgt in Form eines SAS Outputs, kann aber durch ein Berichtsmodul erweitert werden. Die Benutzeroberfläche wurde mit SAS/AF entwickelt. BioWORKS<sup>TM</sup> ist in seiner Standardausgabe verfügbar für SAS ab Version 8.

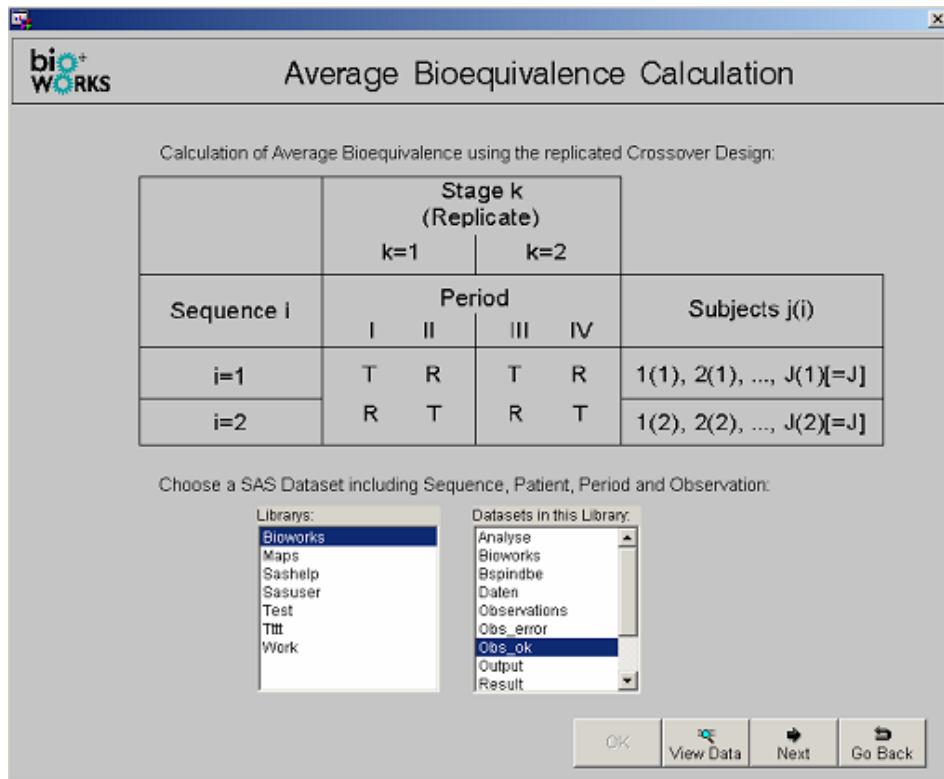


Abbildung 2: Datenauswahl für repliziertes Cross-Over Design

## 4 Zwei weitere Beispiele

In Projekten der Firma INFORMATION WORKS wurden weitere Anwendungen zur Automatisierung statistischer Verfahren entwickelt.

### 4.1 Verifikation der Stabilität von Medikamenten

Zielsetzung in diesem Falle waren eine Automatisierung sowie ein Monitoring der statistischen Verfahren zur Ermittlung der Stabilität von Medikamenten gemäß der ICH Richtlinien.

Es wurde eine Anwendung entwickelt, die eine Reihe an Funktionalitäten aufweist. Dazu gehören Einleseroutinen für Daten unterschiedlicher Formate sowie verschiedene Plausibilisierungsverfahren für diese Daten.

Es können unterschiedliche Parameter selektiert werden, z.B. Lagerungsbedingungen: Temperatur, relative Feuchtigkeit.

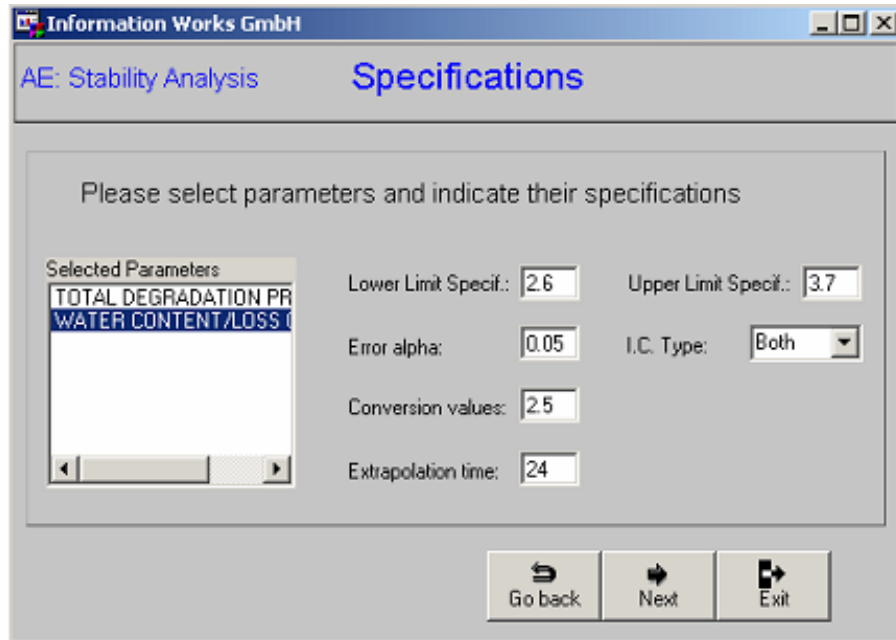


Abbildung 3: Parameterselektion über die entwickelte Anwendung

Es wird ein Linearitätscheck durchgeführt, verschiedene Transformationen der Daten, jeweils mit Angabe der Justierungsgüte, sind möglich.

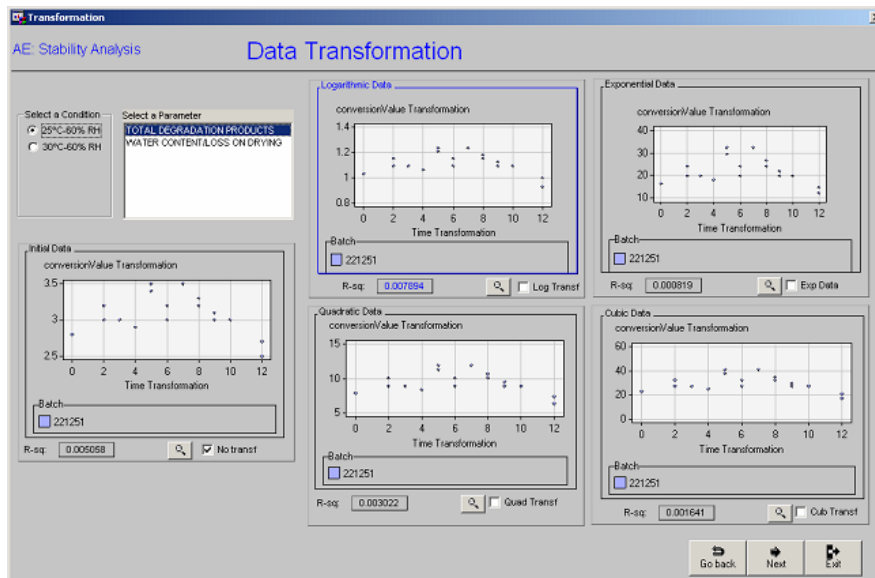


Abbildung 4: Transformation der Eingangswerte

Zentrale Funktionalität ist natürlich die Anwendung der statistischen Modelle zur Ermittlung der Verfallsfristen. Eine automatische und umfassende Erstellung und Ablage der Ergebnisse und Berichte zum Nachweis gegenüber der zuständigen Behörde war von zentraler Bedeutung. Bei der Erstellung der Anwendung fanden Monitorings und Validierungen bzgl. der Vorgehensweise gemäß der ICH Richtlinien statt.

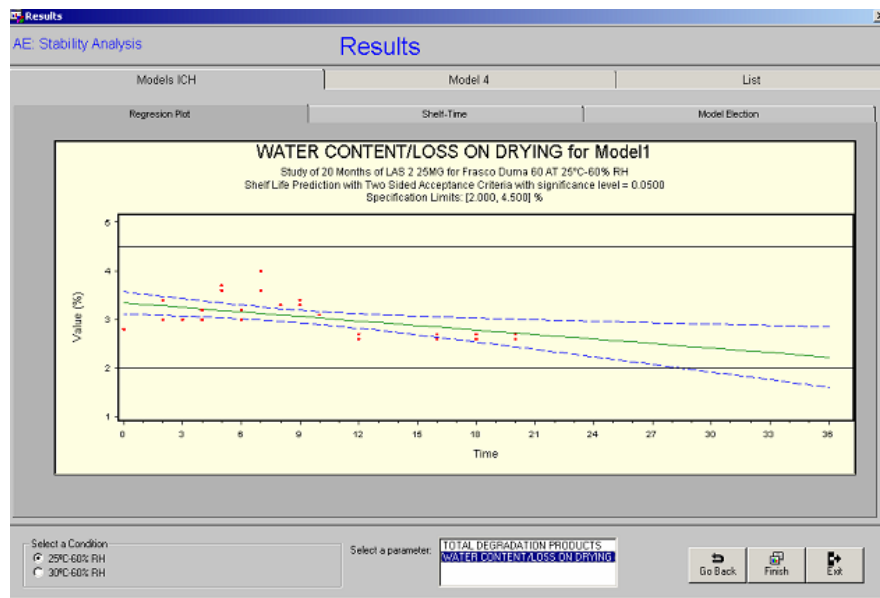


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Analyseergebnisse

## 4.2 Randomisierung klinischer Versuchsreihen – Projekt RAET

RAET ist ein System zur FDA-konformen Abwicklung und Verwaltung klinischer Versuchsreihen. Hauptfunktionalitäten sind die Definition der Versuchsdesigns (parallel/crossover, repliziert/nicht repliziert), die Randomisierung der Zuordnungen (Subjekte, Gruppen, Verabreichungssequenzen) sowie anonymisierte Subjektkennzeichnungen. Des Weiteren können Versuchsunterlagen (Etiquetten, Blindumschläge, etc.) direkt über das System erstellt werden. Es erfolgt eine automatisierte Verwaltung und Pflege der Medikamentendaten (Wirkstoff, Dosierung, Darreichungsform).