



Perrigo

### Herausforderung

Neue aufsichtsbehördliche Vorschriften für die Entwicklung von Pharma- und Medizinprodukten kosten- und zeiteffizient und ohne Qualitätseinbußen erfüllen

## „Wirtschaftswissenschaftler“ bringen die Wissenschaft – und die Strategie – von Forschung und Entwicklung voran

Perrigo reduziert die Produktvariabilität und andere Ineffizienzen durch die zunehmende Anwendung statistischer Analysen bei Versuchen und Testläufen

Tests sind ein zentraler Aspekt der Produktentwicklung in der Gesundheits- und Pharmabranche und unterliegen seit jeher beträchtlichen aufsichtsbehördlichen Auflagen. In umfangreichen nachgeschalteten Tests konnten Pharmaunternehmen bislang Probleme und Schwachstellen am Ende ihres Entwicklungsprozesses beheben und die strengen gesetzlich festgelegten Studienanforderungen erfüllen. Zuletzt wurde die Nachweispflicht jedoch vom Testen des fertigen Produkts in die Produktentwicklung verlagert, weshalb Pharmaunternehmen wie Perrigo ihren Ansatz im Bereich Forschung und Entwicklung überprüfen.

Perrigo wurde 1887 als Verpacker von Hausmitteln gegründet und entwickelte ein einzigartiges Geschäftsmodell, das am besten als Kombination eines Unternehmens schnelllebiger Konsumgüter, eines Herstellers hochwertiger Pharmaprodukte und eines erstklassigen Lieferketten-Netzwerks beschrieben werden kann. In den vergangenen zehn Jahren ist das Unternehmen seinen Wurzeln als Hersteller rezeptfreier Generika durch den Erwerb einer Reihe von Marken aus dem Säuglingsnahrungs- und Tiergesundheitsbereich entwachsen. Heute hat das Unternehmen über 10.000 Mitarbeiter, die an 3.000 verschiedenen Formulierungen mit mehr als 18.000 Einheiten arbeiten und pro Jahr 50 Milliarden oraler, fester oder flüssiger Dosen herstellen. Und diese Produkte werden in Werken weltweit – von Nordamerika bis Europa, Indien und Australien – entwickelt und produziert.

Forschung und Entwicklung ist der grundlegende Bereich jedes Herstellers im Gesundheitswesen, aber bei Perrigo ist es noch mehr. Aufgrund seiner schnellen Expansion musste Perrigo in die Entwicklung von Systemen für Forschung und Entwicklung investieren, mit denen das Unternehmen sicherstellen kann, dass die Qualitätsstandards bei seinen vielzähligen Produkten und an allen Produktionsstätten, unabhängig von der geografischen Lage, eingehalten werden. Außerdem wurde aufgrund der differenzierten Perrigo-Produktpalette und der umfangreichen Tests, die bei jeder neuen Produktversion durchgeführt werden, im Laufe der Jahre ein Schatz wertvoller Daten produziert. Und hier kommt Rob Lievense, wissenschaftlicher Mitarbeiter für allgemeine Statistik bei Perrigo, ins Spiel.

### Ein wachsendes Unternehmen öffnet sich für einen neuen Qualitätssicherungsansatz

Mit seiner Ausbildung in Biostatistik und Erfahrung in der Automobilindustrie war Lievense wie für die Aufgabe geschaffen. „Ich begann bei Perrigo im Bereich der technischen Abläufe, weil sie anfangs nicht wirklich wussten, wohin mit mir“, erzählt Lievense. „Die Pharmaindustrie wusste traditionell, im Unterschied zu anderen Branchen, nicht viel über die eigenen Abläufe, da sie immer sehr hohe Margen hatte. Ihre [größten] Sorgen waren die aufsichtsbehördlichen Vorgaben und nicht, ob sie Geld verloren. Das ändert sich nun.“

Die Erwartungen von Aufsichtsbehörden, wie der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA, American Food and Drug Administration), haben sich in den vergangenen Jahren geändert, und die Betonung liegt nun in zunehmendem Maße auf Quality by Design (QbD). Perrigo erkannte diese Richtungsänderung schon früh und beauftragte Lievense, unternehmensweit statistische Verfahren einzuführen und die Implementierung der Analysemethoden für die Produktentwicklung zu koordinieren.

### Beheben von Problemen physikalischer Formulierungen mithilfe von Statistiken

Es gelang nur sehr allmählich, eine breite Akzeptanz für den Einsatz von Statistikverfahren zu gewinnen, aber Lievense hat sich seitdem in seiner Rolle als Statistiker vielfach bewährt und ist heute der Problemlöser par excellence bei Perrigo. „Wir hatten eine sehr problematische Formulierung, die von der Produktion immer wieder an die Entwicklung zurückverwiesen wurde, da es einfach nicht gelang, sie umzusetzen. Sie besaß viel zu viel Variabilität, aber es war ein Produkt mit hohem Gewinnpotenzial“, erklärt Lievense. Intensive Tests ergaben gemischte Ergebnisse, doch das Unternehmen versuchte, die von der FDA vorgegebenen strengen Produktspezifikationen zu erfüllen.

Wir fanden mit JMP einen Versuchsraum, der es uns ermöglichte, dem Management zu zeigen: „Das hier sind Ihre Arbeitsparameter.“ Ohne JMP hätten wir das wahrscheinlich nicht geschafft.

Rob Lievense, wissenschaftlicher Mitarbeiter für allgemeine Statistik bei Perrigo



„Bei einem stark variablen Produkt haben Sie es möglicherweise mit unrealistisch strengen Spezifikationen zu tun, die Sie zunächst akzeptiert haben, weil sie von den drei ersten Chargen erfüllt wurden.“ Wenn größere Chargen im Anschluss die ursprünglichen Erwartungen nicht erfüllen, wird Lievense gerufen, um die Teams bei der Ermittlung und Lösung der Probleme zu unterstützen.

Im Fall der problematischen Formulierung, so erzählt Lievense, forderte er Produktions- und Entwicklungsteam auf: „Gebt mir alles, was Ihr habt. Ich brauche die Maschineneinstellungen. Ich brauche so viel Material, wie möglich. Ich brauche alles, das uns Messwerte für dieses Produkt liefert.“ Lievense und sein Team nutzten dann JMP®, um das komplexe Vorhersagemodell bereitzustellen, das sie zum Lösen des Rätsels brauchten. „Wir mussten all diese gewichteten Mittelwerte aller messbaren Elemente ermitteln, sodass wir eine Menge Partitionierungen vorzunehmen hatten“, erklärt Lievense. „Dann erstellten wir verallgemeinerte Modelle, in denen sich drei immer wieder auftau-chende Faktoren herauskristallisierten: ein physisches Merkmal eines Schlüsselmaterials, ein Leistungsmerkmal eines Polymers, das zu Änderungen führte, die die Freigabe verlangsamten, und ein zentrales Verarbeitungsmerkmal.“

Lievense setzte dann die Versuchsplanung (DOE - Design Of Experiments) ein, um den optimalen Versuchsraum für diese Faktoren zu identifizieren: „Wir fanden mit JMP einen Versuchsraum, der es uns ermöglichte, dem Management zu sagen: „Das hier sind Ihre Arbeitsparameter. Wenn Sie diesen Parameterbereich verlassen, bekommen Sie Probleme.“ Ohne JMP hätten wir das höchstwahrscheinlich nicht geschafft.“

## Kosten reduzieren, ohne die Produktqualität zu opfern – dank Datenmodellierung

Die Effizienz mithilfe statistischer Verfahren wie DOE zu steigern, ist noch neu bei Perrigo, doch Lievense ist überzeugt, dass dies ein sinnvoller Weg ist, die Kosten für Forschung und Entwicklung zu verringern und gleichzeitig die Qualität zu steigern. „Es gibt immer einen natürlichen Konflikt zwischen einem Statistiker und einem Wissenschaftler“, stellt er fest. „Ich denke, eine Person mit einem statistischen Hintergrund zu haben, hilft dem Team, Dinge zu vermeiden, die zu völlig unbrauchbaren Ergebnissen führen.“

## Lösung

Wissenschaftler schulen, sodass sie einen strategischen, datengestützten Ansatz für ihre Versuchsplanung verwenden und die Datenanalyse in die Produktentwicklung einbeziehen. JMP macht es Wissenschaftlern einfach, Prozesse mithilfe von Quality by Design-Methoden zu optimieren.

Kontaktinformationen Ihrer lokalen JMP-Niederlassung finden Sie unter [jmp.com/offices](http://jmp.com/offices)

Mit dem Einsatz von JMP durch Wissenschaftler-Teams in der Produktentwicklung zielt Lievense darauf ab, die Denkweise der Wissenschaftler und deren Art der Versuchsplanung zu ändern. Er erzählt von einem Teamleiter, dem ein Sommerpraktikant die Vorteile von statistischen Analysen und JMP zeigte. „Er sagte: „Ich arbeitete immer nach dem Prinzip von Wissenschaft und Expertise, weshalb ich meine Versuche entsprechend meinen Erwartungen plante. Mittlerweile habe ich gelernt, Wissenschaft nur als meinen Ausgangspunkt zu verwenden. Dementsprechend erstelle ich nun einen Versuch und lasse mich dann von den Daten führen.“ Er hat also die Weise, wie er Produkte entwickelt, grundlegend geändert.“

Lievense hält nun dreitägige JMP-Kurse für alle Perrigo-Standorte in den USA ab. Das Ziel ist, Wissenschaftler in der Verwendung von JMP zu schulen, sodass sie effektivere Versuchsplanungen durchführen. „Wir müssen den erzielbaren Mehrwert demonstrieren“, erklärt Lievense. Sein Ziel ist die verstärkte Nutzung von JMP zur Erstellung von Vorhersagemodellen mithilfe von Datenbankabfragen. In einem weiteren, noch anspruchsvollerem Schritt soll zudem herausgefunden werden, welche Rolle gute Versuchspläne bei einigen der komplexesten Analysemethoden von Perrigo spielen können.

## Mehr als nur Software – JMP® ist die Lösung

„Wir müssen führen, und dazu müssen wir Studien durchführen und die Werte extrahieren“, fügt er hinzu. Das ist in vielen Branchen bereits die Norm, aber nicht unbedingt in der Pharmaentwicklung. Hier müssen häufig physikalische Probleme behoben werden, damit ein Produkt auf den Markt gebracht werden kann. Kosten sind dabei nachrangig. „Wir müssen außerdem beginnen, Kostenfunktionen in allen unseren Modellen stärker zu berücksichtigen“, sagt Lievense. „Was kostet dieses oder jenes Material? Wie hoch sind die Kosten dieses oder jenes Prozesses pro Minute? Das fügt der Modellierung eine völlig neue Dimension hinzu.“ Lievense glaubt, dass Wissenschaftler, wenn sie sich nicht die Ergebnisse, sondern die Daten ansehen, ermitteln können, wie sie ihre Anforderungen erfüllen und Kosten senken können, anstatt nur nach der optimalen Lösung zu suchen.

Lievense arbeitet eng mit dem Management zusammen und setzt sich dafür ein, die statistische Analyse in größerem Umfang und weiteren Bereichen der Forschung und Entwicklung von Perrigo weltweit einzusetzen. „Wenn die Mitarbeiter mit JMP arbeiten und die Software nutzbringend einsetzen, wird das Management die Vorteile erkennen.“

## Ergebnisse

Perrigo setzt nun Entwicklungsprozesse ein, die den Kostenfaktor von Anfang an berücksichtigen und umfangreiche Tests überflüssig machen.



SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc. in the USA and other countries. ® indicates USA registration. Other brand and product names are trademarks of their respective companies. Copyright © 2018, SAS Institute Inc. Alle Rechte vorbehalten. 109173\_S157965.0118

Die in diesem Artikel beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Situation, das Geschäftsmodell, die Dateneingabe und die Rechenumgebungen, die hier beschrieben werden. Die Erfahrungen jedes SAS-Kunden sind einzigartig und basieren auf betrieblichen und technischen Variablen. Alle Aussagen sind als unspezifisch aufzufassen. Tatsächliche Einsparungen, Ergebnisse und Leistungseigenschaften variieren je nach den Konfigurationen und Umgebungsbedingungen des Kunden. SAS gewährleistet und behauptet nicht, dass jeder Kunde ähnliche Ergebnisse erreichen wird. SAS bietet ausschließlich jene Gewährleistungen für Produkte und Dienstleistungen, die in den ausdrücklichen Gewährleistungserklärungen im schriftlichen Vertrag für diese Produkte und Dienstleistungen enthalten sind. In diesem Dokument werden keinerlei zusätzliche Gewährleistungen abgegeben. Kunden haben SAS ihre Erfolge im Rahmen eines vertraglich vereinbarten Austauschs oder einer Zusammenfassung eines erfolgreichen Projekts nach erfolgreicher Einrichtung von SAS-Software bekanntgegeben.