



Tillotts  
Pharma

## Herausforderung

Sicherstellen, dass Arzneimittel den höchsten Qualitätsstandards entsprechen.

# Wenn Trends mehr bedeuten als Beliebigkeit

Analysten bei Tillotts Pharma verwenden JMP®, die Software zur statistischen Datenanalyse von SAS, zur Untersuchung der Medikamentenstabilität

Pius Dahinden interessiert sich für Trends, was aber in seinem Fall nichts mit sozialen Medien zu tun hat. Dahinden verbringt seine Zeit vielmehr damit, Trendanalysen zu untersuchen und zu prüfen, ob die jeweils neuesten Vorschriften der Aufsichtsbehörden erfüllt werden.

Als Analytical Science Manager bei Tillotts Pharma leistet Dahinden einen Beitrag dazu, die Qualität und Zuverlässigkeit von Arzneimitteln an verschiedenen Punkten in der Produktentwicklung sicherzustellen. Während in den vergangenen Jahren der zunehmenden Verfügbarkeit von qualitativ minderwertigen Arzneimitteln viel Aufmerksamkeit gewidmet wurde, gehen internationale Regulierungsstellen wie die Europäische Arzneimittelagentur heute hart gegen nichtkonforme Produkte vor und verlangen noch genauere Qualitätskontrollen in der Produktion.

Tillotts Pharma, eine Tochtergesellschaft des japanischen Konzerns Zeria Group, ist ein Spezialpharmaunternehmen mit Firmensitz in Rheinfelden in der Schweiz. Das Unternehmen hat sich auf pharmazeutische Behandlungsmöglichkeiten gastrointestinaler Erkrankungen wie beispielsweise Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder das Reizdarmsyndrom spezialisiert. Mit einem Portfolio von Magen-Darm-Therapiemöglichkeiten – innovativen Medikamenten aus vielen Jahren der Entwicklung und Kollaboration – ist Tillotts besonders wachsam, wenn es um Qualitätskontrolle und -überwachung geht. Tillotts vertritt die Meinung, dass Qualität nicht nur eine grundlegende gesetzliche Anforderung ist, sondern eine Verpflichtung des Unternehmens gegenüber Tausenden von Menschen in mehr als 65 Ländern, die die Produkte von Tillotts für ihre Magen-Darm-Gesundheit verwenden.

## Angepasste Skripte sind ein erheblicher Vorteil in der sich kontinuierlich ändernden Welt der Compliance

Im Oktober 2014 führte die Europäische Union eine neue Richtlinie für gute Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practices) zur Qualitätskontrolle ein. Im Rahmen dieser neuen Vorschriften

ist die Trendanalyse von Produktdaten zur Medikamentenstabilität zu einer Qualitätskontroll-Anforderung für Pharmahersteller wie Tillotts geworden. Das Regressions-Regelkartenverfahren – ein branchenweit häufig verwendetes Werkzeug zur Kontrolle der GMP-Compliance – zieht historische Daten als Vergleichsreferenz für aktuelle Datenpunkte heran. Seit der Publikation der neuen GMP-Richtlinie der EU hat die European Compliance Academy als bewährtes Verfahren die Anwendung einer vereinfachten Regressionsmethode mit Zufallskoeffizienten vorgeschlagen, um der inhärenten Unsicherheit in historischen Daten zu begegnen.

Einige sahen in der von der Akademie empfohlenen Methode ein Meer neuer methodischer Hürden. Dahinden dagegen erkannte eine Chance – eine Gelegenheit, über die bisherigen Grenzen hinaus zu denken und innovative, maßgeschneiderte Skripte zur Vereinfachung des Prozesses zu erstellen.

JMP, die Software zur statistischen Datenanalyse von SAS, war hierfür eine naheliegende Wahl. Mit JSL, der robusten JMP-Skriptsprache, konnte er die bereits weitreichenden Analysefunktionen der Software anpassen, neue Funktionen entwickeln sowie Kernfunktionen integrieren, erläutert Dahinden. „Wir erhalten bereits eine ganze Menge von Daten. Bevor wir JMP hatten, mussten wir die Dateneingabe und -analyse per Hand ausführen“, erklärt er. „Und wenn man das manuell macht, passieren leicht Fehler.“ Die mit Dahindens maßgeschneiderten JSL-Add-ons automatisierten Datenverwaltungsprozesse verringern das Auftreten einfacher Fehler – die früher in einem zeitaufwendigen manuellen Datenprüfvorgang bereinigt werden mussten, um die Integrität der Daten und der Analyse sicherzustellen – erheblich. Und sie erleichtern es Dahindens Kollegen, Trendanalysen zu reproduzieren und zu wiederholen, auch wenn sie keine ausgewiesenen Statistiker sind.

# JMP ermöglicht es uns, unsere Daten viel schneller zu erfassen, und präsentiert sie in einem Format, das unsere Analysen vereinfacht.

Pius Dahinden, Analytical Science Manager



Das Skript von Dahinden vereinfacht zum Beispiel die Identifikation wichtiger unerwarteter und dem Trend widersprechender Punkte in den Stabilitätsdaten. Es verpackt alle von den Aufsichtsbehörden geforderten Informationen bequem in einer visuellen Ausgabe, die die Ergebnisse sauber und klar vermittelt. „JMP ermöglicht es uns, unsere Daten viel schneller zu erfassen, und präsentiert sie in einem Format, das unsere Analysen vereinfacht“, sagt Dahinden. Die Analysetiefe, die die JMP Funktionen bieten, und die bequemen, für die Prüfung geeigneten Ausgaben erlauben es Dahinden nicht nur, eine bestimmte Lebensdauer sicher zu belegen, sondern auch Erweiterungen zu empfehlen. Damit spart Tillotts sowohl Geld als auch Ressourcen.

## JMP-Funktion „Graphik erstellen“: Eine leere Arbeitsfläche des Analysten

Da sich das regulatorische Umfeld für Pharmazeutika kontinuierlich entwickelt – und umfangreichere Tests erfordert – müssen Dahinden und seine Kollegen bereit und in der Lage sein, immer umfangreichere, komplexere Daten zu analysieren. Neben der Skripterstellung bietet JMP außerdem leistungsfähige Statistikverfahren, verknüpft mit interaktiven Graphiken. Dahinden erklärt, seine Gruppe sei ursprünglich aufgrund der Anwenderfreundlichkeit zu JMP gewechselt ist, die es auch Personen mit geringen Statistikkenntnissen erlaubt, Analysen durchzuführen. Während Statistiksoftware Neulinge häufig verunsichert, sei das bei JMP nicht der Fall. „JMP ist so leicht zu bedienen. Unsere Leute sind mit der Anwendererfahrung ausgesprochen zufrieden. JMP bietet eine wirklich gute Anwenderoberfläche für den Import von Daten aus unterschiedlichen Quellen. Das ist ein echter Vorteil.“

Die JMP-Plattform, die Dahinden am häufigsten nutzt, ist „Graphik erstellen“. Sie entspricht praktisch einer leeren Arbeitsfläche. Die interaktive Anwenderoberfläche der Funktion „Graphik erstellen“ erlaubt es ihm, auf effiziente Weise Graphen zu erstellen – um mit verschiedenen Variablen an verschiedenen Orten zu experimentieren. Dahinden kann den Graphiktyp mit einem einfachen Klick auf eine Schaltfläche ändern. Er kann eine Vielzahl von Graphen prüfen, bis er den am besten geeigneten gefunden hat.

Die verfügbaren Graphikelemente umfassen Balkendiagramme, Tortendiagramme, Histogramme, Karten, Konturdiagramme und viele andere. Dahinden sagt, er nutzt die Option, mehrere Diagramme auf eine einzige Arbeitsfläche zu platzieren, ausgiebig.

Durch die Verknüpfung dynamischer Graphiken mit leistungstarker Statistik hilft JMP dem Tillotts-Team, Zusammenhänge zu erkennen und seine Ergebnisse so weiterzugeben, dass sie für ihre Kollegen und Entscheidungsträger sofort verständlich sind und geeignete Maßnahmen ergriffen werden können. Analysen entwickeln sich abhängig davon, welche Erkenntnisse die jeweiligen Daten bei jedem Schritt zulassen. Anwender können ihre Daten auswerten, ohne den Analysefluss zu verlassen oder bei neu auftauchenden Fragen Befehle wiederholen zu müssen. All das macht die Arbeit Dahindens und seiner Kollegen erheblich effizienter.

## Die wissenschaftliche Untermauerung der Sicherheit

Dahinden sagt, sein Team nutzte auch häufig die Degradation-Plattform von JMP zur Schätzung der Lebensdauer, basierend auf Stabilitätsdaten entsprechend den Richtlinien des International Council for Harmonization. Für die Schätzung der Lebensdauer werden drei lineare Degradationsmodelle angepasst. Das beste dieser drei Modelle wird auf dem Signifikanzniveau von 0,25 ausgewählt und für die Schätzung des Ablaufdatums verwendet. Dahindens Skript für die Identifikation von unerwarteten und dem Trend widersprechenden Punkten der Stabilitätsdaten verwendet das Regressions-Regelkartenverfahren basierend auf der vereinfachten Regressionsmethode mit Zufallskoeffizienten. Dahinden erklärt: „Wir führen Trendanalysen aus und wir haben auch Vorhersage- und Toleranzintervalle – und dann prüfen wir, ob alle Datenpunkte einer neuen Charge im Vorhersagebereich liegen. Wenn ein Punkt außerhalb dieses Intervalls liegt, dann ist das ein unerwartetes Ergebnis und wir müssen prüfen, warum das passiert ist.“

Zusammenfassend kann man also sagen, dass gesteigerte Sicherheit bei Tillotts im Trend liegt – ein äußerst gesunder Trend.

## Lösung

Die Analysten von Tillotts verwenden JMP täglich. Neben anwenderdefinierten Skripten für die Trendanalyse liefern ihnen die Plattformen „Graphik erstellen“ und „Degradation“ wertvolle Unterstützung bei ihrer Arbeit.

## Ergebnisse

Die Analysten können nun zuverlässigere Aussagen zur Lebensdauer ihrer Produkte machen.

Kontaktinformationen Ihrer lokalen JMP-Niederlassung finden Sie unter [jmp.com/de\\_de/about/international](http://jmp.com/de_de/about/international)

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 © 2017, SAS Institute Inc. Alle Rechte vorbehalten. 108819\_S156141.0417Die 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. Die einzige Gewährleistung für Produkte und Dienstleistungen von SAS ist jene, die in den ausdrücklichen Gewährleistungserklärungen im schriftlichen Vertrag für diese Produkte und Dienstleistungen enthalten ist. 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.