Zentralisierte Lösung für PK-Studien

PHALIMS: einheitliches System für unterschiedlichste pharmakokinetische Studien

Entimo, Anbieter von anspruchsvollen e-R&D Softwarelösungen für Pharma- und Pflanzenschutzunternehmen, erstellt für Bayer ein neues Pharmakokinetik-LIMS, das die unterschiedlichsten Studienarten aus Pharmakokinetik, Toxikokinetik und Pflanzenschutz unterstützt.

Die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln ist ein sehr kosten- und zeitintensiver Prozess, der höchste qualitative Anforderungen an die Dokumentation und Ergebnisse stellt. Die Pharmaindustrie ist sich dieser Herausforderung bewusst und optimiert diesen Prozess u.a. mit neuen EDV-Methoden und Werkzeugen.

In den letzten Jahren ist die Zahl und die Komplexität der pharmakokinetischen (in-vivo und in-vitro) und toxikokinetischen Studien enorm angestiegen. Die aus den Untersuchungen resultierenden Daten- und Ergebnismengen haben dementsprechend auch zugenommen und sind ohne prozessintegrierte elektronische Datenbearbeitung nicht mehr zu bewältigen.

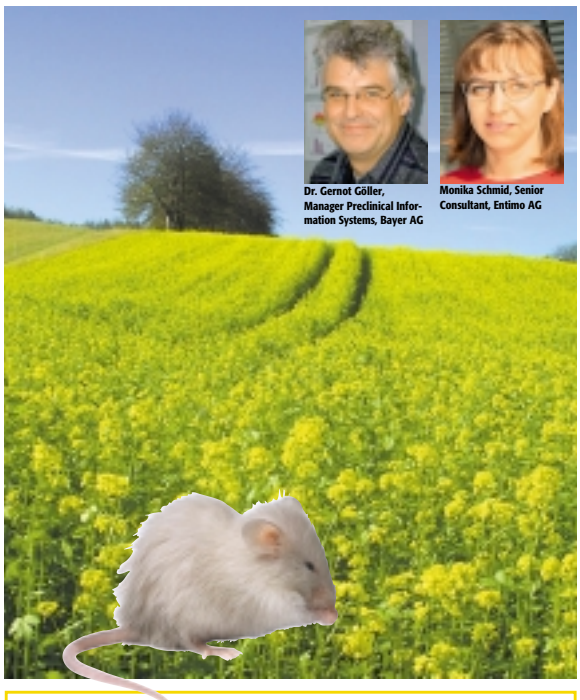
Die derzeit auf dem Markt verfügbaren LIM-Systeme sind überwiegend probenorientierte Systeme, die z. B. in der Produktion oder Stabilitätskontrolle verwendet werden. Diese Systeme ermöglichen nicht, einen Prüfplan zur Definition und Steuerung von Experimenten anzulegen.

Am Markt existieren ebenfalls studienorientierte Systeme, die jedoch nur Lösungen für Teilaspekte anbieten. Entweder werden nur „ADME"-Studien (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) oder nur toxikokinetische und bioanalytische Studien oder nur Studien zur quantitativen Ganzkörperautoradiographie oder nur in-vitro-Studien unterstützt. Keines der derzeit verfügbaren Systeme vereint alle diese Untersuchungsverfahren.

„Aus diesem Grunde sowie aus ökonomischen und qualitativen Aspekten startete Bayer eine Entwicklung mit dem Ziel, diese unterschiedlichsten Anforderungen durch ein einziges System abzudecken. Mit PHALIMS (Pharmacokinetic Laboratory Information Management System) löst die Entimo Entwicklung die existierenden isolierten Anwendungen durch ein System ab, das die Phasen der Studienplanung, -durchführung und -auswertung von Studien mit radioaktiv markierten und mit nicht radioaktiv markierten Substanzen unterstützt.", so beschreibt Dr. Klaus Bühner, als Abteilungsleiter Präklinische Pharmakokinetik verantwortlich für die PHALIMS-Einführung bei Bayer, die Beweggründe und Vorteile der Entwicklung.

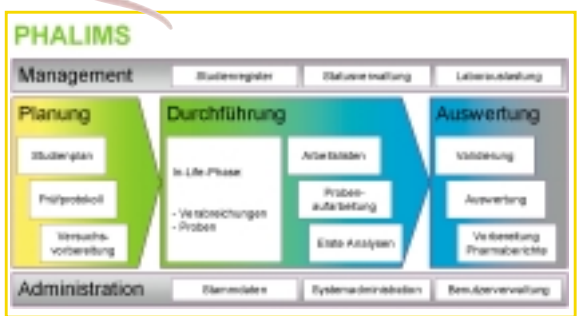
Die Vorteile, die durch die Verwendung eines einheitlichen Systems entstehen, sind offensichtlich: Alle Daten sind in einem System verfügbar, wodurch der Datenzugriff vereinfacht, die Integrität und die Qualität der Daten erhöht werden. Als weiterer Effekt wird die Reduktion der Kosten für Schulungen, Wartung und Support erreicht. Das mehrfache Planen von Versuchen in unterschiedlichen Systemen und auch die manuelle bzw. maschinenunterstützte Kopie von Daten zwischen verschiedenen Systemen entfallen.

PHALIMS deckt den kompletten Funktionsumfang ab, der zur Durchführung von pharmakokinetischen Studien benötigt wird. Die mehrsprachige Client-Server-Anwendung besteht aus mehreren – auch einzeln einsetzbaren – Komponenten.



Dr. Gernot Göller, Manager Precinical Information Systems, Bayer AG

Monika Schmid, Senior Consultant, Entimo AG



Studienplanung

Die Komponente Studienplanung dient der Erstellung des Prüfprotokolls. Es können Standardstudien als Vorlagen definiert werden. Auf Basis dieser Vorlage können die Studienpläne in wenigen Arbeitsschritten erstellt werden. Mit den hier definierten Proben und Terminen (Probeentnahmezeiten) wird die online Messwert-Erfassung gesteuert. Der Prüfplan enthält u. a. die Definition von unterschiedlichen Rollen der beteiligten Personen, von Freitexten und Verteiler. Nach Zuordnung von Projekten, Prüfsubstanzen und Verbindungen werden die Behandlungen, Probennahmen und die durchzuführenden Auswertungen geplant.

PHALIMS erlaubt die Definition von unterschiedlichsten Studiendesigns: Cross-over, randomisiert, wiederholte Verabreichungen, Hautpenetrationsstudien, Gabe von mehreren Substanzen (z. B. Interaktionen) auch mit unterschiedlichen radioaktiven Markierungen usw..

Studiendurchführung

Für die Studiendurchführung werden die Probenidentifikationen der erwarteten Proben automatisch generiert. Verabreichungsdaten, sowie weitere zur Berechnung notwendige Parameter werden eingegeben. In eigenen Messwerterfassungssystemen sowie mit Fremdsystemen werden die Probenwerte online bestimmt. Über eine offene DB- sowie Dateischnittstelle stehen flexibel anpassbare Exportwege für die Generierung der Probenlisten sowie Importwege für die erfassten Messwerte zur Verfügung. Die Analytik der Proben kann auch in externen Laboren durchgeführt werden.

Nach Import der Konzentrationswerte (von Chromatographie- oder Ganzkörperautoradiographiegeräten) bzw. der Radioaktivitäts-, Volumen- und Waagenwerte werden automatisch die ersten Berechnungen gestartet. Unterschiedliche Prüfungen der Messwerte wie z. B. Verstoß gegen Normalwertbereiche oder statistische Ausreißertests sind implementiert.

Vielfältige Listen in unterschiedlichen Detaillierungs- bzw. Zusammenfassungsgraden unterstützen die Anwender bei der Zusammenstellung der Probenwerte. Qualitätsberichte geben Aufschluss über die Genauigkeit und die Präzision der erfassten Werte.

Die integrierte Probenverwaltung unterstützt aktiv den Übergabeprozess von Proben an ein anderes Labor.

Studienauswertung

In der Studienauswertung werden Konzentrationen (absolut und dosisnormiert), Mengen, kumulierte Mengen und Mengen pro Zeitintervall (jeweils absolut und relativ) berechnet. PHALIMS stellt verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, Probenzusammenfassungen zu definieren. Beispielsweise kann die Konzentration in einem ganzen Organ, z. B. Auge, aus den Konzentrationen in Gewebeproben oder Teilorganen berechnet werden. Ebenso kann einfach die Summe verschiedener Organgruppen wie z. B. „Magen-Darmtrakt" berechnet werden.

Die berechneten Werte werden in unterschiedlichen Berichtstypen wie Konzentrations-Zeittabellen, Bilanzen, Konzentrationen zu einem Zeitpunkt oder Ausscheidungstabellen ausgegeben, wobei dem Benutzer unterschiedliche Mittelwerte mit Varianzen zur Verfügung stehen. Die Gruppierungen für die Mittelwertberechnungen können ebenso durch den Benutzer beeinflusst werden, z. B. Mittelwerte über unterschiedliche Behandlungen, Perioden, Geschlechter oder Zeitpunkte.

Die Studienauswertung stellt ca. 130 verschiedene Varianten von formatierten Reports der berechneten Werte zur Verfügung. Diese Reports können entweder direkt z. B. im PDF- oder Word-Format in Berichte integriert werden, oder auch als CSV-Dateien für die weitere Bearbeitung exportiert werden. Außerdem steht ein generisches Schnittstellenformat zur Verfügung, das einen einfachen Export z. B. in pharmakokinetische Datenanalyseprogramme ermöglicht.

Management

Neben einem differenzierten Statuskonzept für Studien, Behandlungen und Proben steht auch eine eigene Komponente für das Management der Projekte und der Studien zur Verfügung. Ein detailliertes und flexibles Studienregister, sowie Übersichten über Studienstatus, Auslastungen und Veröffentlichungen sind verfügbar.

Administration

Über eine eigene Komponente erfolgt die Definition von Stammdaten, wie SOPs, Methoden, Individuen, allgemeinen Angaben zu Prüfsubstanzen, Projekten, etc.. Die Steuerung der Benutzer und ihrer Berechtigungen sowie die Systemparametrierung wird ebenfalls hier definiert.

In PHALIMS ist über Replikationsmechanismen sichergestellt, dass an unterschiedlichen Standorten mit eigenen Datenbankservern trotzdem einheitliche Stammdaten beispielsweise für Organe, Spezies oder Einheiten verwendet werden können.

Zusammenfassung

Dr. Marianne Neumann, bei Entimo verantwortlich für die Software-Entwicklung, über die Vorzüge des Systems: „PHALIMS stellt einen integralen Ansatz dar und vereint ein modulares Konzept mit einem flexiblen Datenmodell. Das System lässt sich einfach ergänzen oder an sich ändernde Rahmenbedingungen anpassen." PHALIMS wird im Bereich Pharma und Pflanzenschutz eingesetzt und entspricht technischen Anforderungen von GxP und von 21 CFR part 11.

PHALIMS wird Mitte des Jahres 2003 fertiggestellt. Entimo ist auch mit anderen Unternehmen aus der Pharmabranche über den Einsatz von PHALIMS im Gespräch. Für die weitere Produktentwicklung sind die Integration der pharmakokinetischen Datenanalyse sowie die Generierung von Dokumententeilen für die (elektronische) Zulassung in Planung.

▶ Dr. Gernot Göller, Bayer AG
Monika Schmid, Entimo AG

▶ Entimo AG, Berlin
Tel.: 030/520-024-100
Fax: 030/520-024-101
info@entimo.com
www.entimo.com

Branchentag Chemie

Am 15. Mai 2003 veranstaltet das SAP Systemhaus der TDS einen Branchentag Chemie bei Hornschuch in Weissbach bei Heilbronn. Der Fokus der Veranstaltung liegt auf dem SAP-gestützten Qualitätsmanagement in der Chemiebranche. Referenten aus beiden Unternehmen erläutern in praxisbezogenen Vorträgen, wie sich mit dem Modul SAP QM (Qualitätsmanagement) Geschäftsprozesse und Produktqualität schnell gemäß der QM-Norm DIN EN ISO 9000 verwirklichen lassen. Das Modul QM kombiniert Hornschuch mit anderen SAP-Modulen wie Materialwirtschaft, Produktion, Vertrieb oder Kostenrechnung. So wird eine durchgängige Qualitätsplanung, -prüfung und -lenkung realisiert.

Hornschuch setzt für die gesamte Logistikkette SAP QM ein. Das mittelständische Unternehmen produziert und vertreibt Folien und beschichtete Trägermaterialien, unter anderem für die Möbel-, Bau-, Mode- und Automobilindustrie. Wer am Branchentag Chemie teilnehmen möchte, kann sich bis zum 25. April 2003 unter christine.noske@tds.de anmelden.

▶ www.tds.de