
ANHANG 3: ANFORDERUNGEN AN DIE THEORETISCHE WEITERBILDUNG – SEMINARSPIEGEL

Seminar 1: Gesetzliche und regulatorische Anforderungen (8 Stunden)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » einen allgemeinen Überblick über das regulatorische Umfeld im Rahmen der Entwicklung, Herstellung und Kontrolle von Wirkstoffen und Arzneimitteln geben,
- » die Inhalte der wissenschaftlichen Leitlinien der EMA und ICH zur Qualität von Ausgangsmaterialien (Wirk- und Hilfsstoffe, Packmaterial) und Arzneimitteln erläutern,
- » Funktion und praktischen Nutzen sowie Unterschiede und Gemeinsamkeiten der verschiedenen Arzneibücher erklären,
- » die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Wirkstoffe und Arzneimittel definieren und deren Anwendung, auch im Vergleich zur cGMP der FDA, beschreiben,
- » die verschiedenen Möglichkeiten der Arzneimittelzulassung in der EU (national, gegenseitige Anerkennung, zentral) und Besonderheiten für klinische Prüfpräparate darstellen,
- » den Aufbau eines Common Technical Document (CTD) beschreiben und die Module „Quality overall summary“ und „Quality“ erläutern können.

B Seminarinhalte

- » Gesetzliche Anforderungen (5 h)
 - › Rahmenrichtlinien, z. B. EU-Richtlinien
 - › Arzneimittelgesetz, Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
 - › Medizinproduktegesetz
 - › EU-GMP-Leitfaden, 21 CFR 210/211
 - › Arzneibücher

- » ICH-Guidelines (1 h)
 - › kurzer Überblick
 - › beispielhafte Erläuterungen zur Anwendung des Q-Teils in der Praxis

- » Regulatorische Anforderungen an Produktdossiers (2 h)
 - › Überblick über die Zulassungsverfahren
 - › Arzneimittelprüfrichtlinie

- › Aufbau des Common Technical Document (CTD)
- › Sachverständigengutachten/Quality overall summary

Allgemeiner Hinweis:

Die Weiterzubildenden sollten Seminar 1 möglichst als erstes Weiterbildungsseminar besuchen, da die weiteren Seminare auf den hier vermittelten gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben aufbauen.

Didaktische Hinweise für Referenten:

Die Teilnehmer lesen sich in die verschiedenen ICH-Guidelines und/oder den EU-GMP-Leitfaden vorab ein. Im Seminar besteht die Gelegenheit, offene Fragen dazu zu klären.

Als Beispiele für den Umgang mit Arzneibuch-Monographien und Prüfmethoden können z. B. folgende Fragen mit den Teilnehmern erörtert werden: Wann sind alternative Prüfmethoden zulässig? Wie sind Spezifikationen zu verstehen?

Zum Thema Sachverständigengutachten können z. B. folgende Fragen erörtert werden: Wie ist das Sachverständigengutachten zu bewerten? Wie verknüpfe ich Prüfungen des Wirkstoffs mit denen der Zubereitung? Wie beschreibe ich die pharmazeutische Entwicklung auf einer Seite?

Seminar 2: Kostenmanagement (8 Stunden)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » betriebswirtschaftliche Kennzahlen definieren,
- » Herstell- und Laborkosten in ihren wesentlichen Strukturen ermitteln und bewerten,
- » Produktions- und Prüfprozesse aus betriebswirtschaftlicher Sicht prinzipiell beurteilen und verbessern und
- » die Grundlagen der Personalführung beschreiben können.

B Seminarinhalte

- » Grundlagen der Kostenrechnung
- » Bildung von Kennzahlen
- » Budgeterstellung und -kontrolle
- » Ermittlung von Herstellungskosten
- » Erfassung von Laborkosten
- » Ablaufoptimierung unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten
 - › z. B. Outsourcing
- » Grundlagen der Personalführung

Didaktische Hinweise für Referenten:

Die begrenzte Stundenzahl ermöglicht neben einem Überblick über die wichtigen betriebswirtschaftlichen Themen nur exemplarisch eine Vertiefung von einzelnen Sachverhalten. Durch das Seminar sollen die Teilnehmenden einen Zugang zum Thema Kostenmanagement erhalten.

Die theoretischen Grundlagen sollten durch Beispiele aus der Praxis ergänzt werden. Dadurch werden insbesondere für Teilnehmer, die noch wenig betriebliche Erfahrungen besitzen, Bedeutung und Zusammenhänge der Seminarinhalte verständlicher.

Seminar 3: Gute Herstellungspraxis (GMP) und Qualitätsmanagementsystem (16 Stunden)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » die Grundlagen des GMP-Leitfadens und eines Qualitätsmanagementsystems für Arzneimittel und Medizinprodukte verstehen sowie
- » ein Qualitätsmanagementsystem im Industriestandard entwerfen und anwenden können.

Dazu sollen sie im Besonderen:

- » die wesentlichen Elemente der Qualitätssicherung erläutern,
- » Hygienekonzepte für Reinnräume und die Grundlagen des Reinnraum-Monitoring erläutern sowie Monitoring-Maßnahmen planen und erhaltene Ergebnisse aus- und bewerten,
- » Herstellprozessvalidierungen planen und erhaltene Ergebnisse beurteilen,
- » ein risikobasiertes Leitsubstanzen- und Reinigungsvalidierungskonzept für „Shared facilities“ erklären,
- » Technologietransfers planen und erhaltene Ergebnisse beurteilen,
- » präventive Wartung und Instandhaltungsmaßnahmen kennen und die Notwendigkeit der Anwendung erläutern,
- » einen repräsentativen Musterzugsplan aufsetzen und erläutern,
- » Referenzmaterialien charakterisieren, qualifizieren, gemäß regulatorischer Anforderungen einsetzen und lagern,
- » Grundsätze der Guten Lager- und Distributionspraxis anwenden,
- » Grundregeln des Arbeits- und Umweltschutzes kennen und einhalten können.

B Seminarinhalte

1 Qualitätsmanagement (8 h)

- » Quality Policy
- » Qualitätssicherungshandbuch (Quality Manual) und Site Master File
- » Dokumentenmanagement
- » Mitarbeiterqualifizierung und Training
- » Verantwortlichkeiten, verantwortliche Personen, z. B. Qualified Person
- » Qualifizierung, Validierung einschließlich Computerized Systems Validation (CSV)
- » Change Control Management
- » Abweichungsmanagement, Non-Conformances
- » Complaint Management
- » Risikomanagement

- » Lieferantenqualifizierung
- » Product Quality Review und Quality Management Review
- » Selbstinspektionen
- » (Inter)nationale Behördeninspektionen, Akkreditierung, Zertifizierung
- » Auftragsherstellung und Auftragsprüfung
- » Audit Management (im Rahmen von Auftragstätigkeiten)
- » Regulatory Compliance
- » Qualitätskennzahlen (Quality KPIs)

2 Herstellung und Produktion (4 h)

- » Räume und Ausstattung, Material- und Personalfluss
- » Raumklassen, Cross Contamination, Hygiene und -monitoring
- » Kalibrierung, Prozessvalidierung, Reinigungsvalidierung
- » Herstellungsanweisung, Herstellungsprotokoll
- » In-Prozesskontrollen, Prozessparameter
- » Technologietransfer
- » Engineering und Preventive Maintenance

3 Qualitätskontrolle/-prüfung (2 h)

- » Probennahmeplan, repräsentativer Musterzug und Probenmanagement
- » Rohdatendokumentation
- » Referenzmaterialien (Primär- und Sekundär-, Arbeitsstandards)
- » Methodentransfer
- » Datenintegrität

4 Weitere Rahmenbedingungen (1 h)

- » Arbeitssicherheit
- » Umweltschutz

5 Good Storage Practice und Good Distribution Practice (1 h)

- » Distributionsmodelle
- » Arzneimittellagerung
- » Arzneimitteltransport
- » Serialisierung, Track and Trace (Falsified Medicines Directive)

Seminar 4: Stabilität und Stabilisierung (8 h)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » den Aufbau und die Durchführung von Stabilitätsstudien darstellen,
- » das System von Stabilitätsuntersuchungen von der Entwicklung über die Zulassungsphase bis zu den Begleitstudien während des Inverkehrbringens erläutern,
- » Versuchspläne zum Beleg der Stabilität eines Wirkstoffs und eines Arzneimittels gemäß internationalen Anforderungen erstellen und erklären,
- » die damit erzeugten Ergebnisse bewerten und Aussagen zu Aufbewahrungs- und Transportbedingungen ableiten,
- » technologische Stabilisierungskonzepte erläutern,
- » Interaktionspotentiale mit dem Packmittel erkennen und
- » die analytische Erfassung von Zersetzungsprodukten an komplexen Stoffgemischen bewerten

können.

B Seminarinhalte

1 Technologische Konzepte zur Stabilisierung an Beispielen (2 h)

- » physikalisch: Optimierung (der Verpackungen) hinsichtlich Licht-, Sauerstoff-, Wasser(dampf)durchlässigkeit
- » chemisch: Antioxidantien, Puffer, Stabilisatoren
- » mikrobiologisch: Konservierungsmittel
- » thermisch: Lagerungstemperatur

2 Planung, Durchführung, Auswertung und Bewertung der Stabilitätsuntersuchungen von Wirkstoffen und Zubereitungen (4 h)

- » Klimazonen, Vorgaben und Umsetzung der ICH-Guideline Q1
- » Stabilitätsuntersuchungen im Rahmen der Entwicklung
- » Stabilitätsuntersuchungen für die Zulassungsunterlagen (Stresstests, Langzeitstudien, Anbruchstabilitäten)
- » Stabilitätsuntersuchungen nach Zulassung (On-going-stability, Überwachung der Herstellung, Änderungsmaßnahmen, Line-extensions)
- » Stabilitätsbewertungen für den Transport (z. B. Freeze-thaw-Untersuchungen)
- » Trendanalysen
- » Verwendbarkeitsfristen für Fertigprodukte einschließlich Akzeptanzkriterien
- » Aufbewahrungsbedingungen und Deklaration
- » Bewertung von Zersetzungsprodukten

- » Interaktionen mit dem Primärpackmittel (Bewertung von Extractables, u. a. bei Topika, und von Leachables, u. a. bei Parenteralia und Inhalativa)
- » Bewertung neu einzusetzender Hilfsstoffe

3 Besondere Aspekte bei innovativen Darreichungsformen und Biopharmazeutika (2 h)

- » Stabilität von Biopharmazeutika
- » Nanosuspensionen

Didaktische Hinweise für Referenten:

Die Teilnehmer sollen zur Vorbereitung die relevanten ICH-Guidelines (ICH Q1 und ICH Q3) gelesen haben. Sie sind im Vorfeld des Seminars rechtzeitig darüber in Kenntnis zu setzen.

Seminar 5: Instrumentelle Verfahren und deren Anwendung (32 h)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » die Anwendung und Einsatzgebiete der unten genannten analytischen Methoden in der Industrie erläutern, begründen sowie Vor- und Nachteile der Methoden darlegen,
- » die Prinzipien und Besonderheiten der Methoden charakterisieren,
- » die Prinzipien einer Anlagenqualifizierung, Kalibrierung und Methodvalidierung anwenden,
- » analytische Methodentransfers planen und erhaltene Ergebnisse beurteilen können.

B Seminarinhalte

1 Chromatographische Verfahren (12 h)

- » HPLC (Apparatetechnik, Trennprinzipien, Packungsmaterialien, Detektoren und MS-Kopplungstechniken)
- » GC
- » DC

Am Beispiel der HPLC soll schwerpunktmäßig eingegangen werden auf

- › Einsatzgebiete (Identität, Reinheit, Gehalt)
- › Systemeignungstest, Qualifizierung, Kalibrierung
- › Validierung analytischer Verfahren
- › Methodentransfer

2 Spektroskopische und spektrometrische Verfahren (12 h)

- » UV/VIS-Spektroskopie
- » IR-Spektroskopie (einschließlich ATR)
- » NIR-Spektroskopie (Identifizierung von Ausgangsstoffen)
- » Ramanspektroskopie
- » NMR-Spektroskopie (einschließlich qNMR)
- » Atomabsorptionsspektroskopie
- » Massenspektrometrie (Ionisationsarten und Massenanalysatoren)

3 Elektrochemische Verfahren (2 h)

- » Überblick über elektrochemische Verfahren (Potentiometrie, Karl-Fischer-Titration)
- » Elektrophorese (Kapillarzonenelektrophorese, Gelelektrophorese)

4 Andere Verfahren zur Bestimmung physikalischer, chemischer und pharmazeutisch-technologischer Eigenschaften (3 h)

- » Überblick über die Arzneibuchanalytik (Wirkstofffreisetzung, Bruchfestigkeit, pH-Wert, Dichtebestimmung, Viskosität, Osmometrie, Polarimetrie, Refraktometrie, Aerosolprüfungen)
- » Thermische Verfahren
- » TOC
- » Partikuläre Verunreinigungen (sichtbare und nicht-sichtbare Partikel)
- » Teilchengrößenbestimmung

5 Spezielle Anwendungsgebiete (3 h)

- » Spurenanalytik
- » Elementaranalytik (ICP-OES, ICP-MS)
- » Strukturaufklärung
- » Enantiomerenreinheit
- » Probenaufbereitung, Probenmatrix

Seminar 6: Biochemische und mikrobiologische Verfahren und deren Anwendung (8 h)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » die Anwendung und Einsatzgebiete der unten genannten Methoden in der Industrie erläutern, begründen sowie Vor- und Nachteile der Methoden darlegen,
- » die Prinzipien und Besonderheiten der Methoden charakterisieren können.

B Seminarinhalte

1 Immunologische Verfahren und Enzymanalytik (2 h)

- » RIA, EIA, ELISA

2 Gelelektrophorese (2 h)

- » SDS PAGE, IEF, Blotting-Techniken

3 Mikrobiologische und biologische Prüfungen (4 h)

- » Sterilitätsprüfung, Rapid micro
- » Prüfung der mikrobiellen Kontamination
- » Prüfung auf bakterielle Endotoxine, Monozytenaktivierungstest
- » mikrobiologische Wertbestimmung von Antibiotika
- » Prüfung der konservierenden Eigenschaften
- » Umfeldkontrollen und mikrobiologische Prozessvalidierung
- » biologische Wertbestimmung, biologische Wirksamkeitsprüfung
- » Bioassay (zellbasierte Assays), Untersuchungen mit Zellkulturen
- » PCR

Seminar 7: Entwicklung und Produktion von Darreichungsformen (28 h)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » ein Grundverständnis über die industrielle Entwicklung und Produktion der bedeutendsten Darreichungsformen besitzen,
- » in der Produktion erforderliche Räumlichkeiten, Grundoperationen, Maßstäbe und Geräte erläutern,
- » Risiken beim Scale up erklären können.

B Seminarinhalte

Teil 1 (24 h)

1 Erläuterung der generellen Entwicklungsstufen am Beispiel einer neuen Technologie, z. B. Biosimilars, Mikroverkapslung, Nanosuspensionen

- » Produktkonzeption
- » Präformulierung
- » Zulassungsfähigkeit, Verfügbarkeit, Funktionalität, Spezifikation von Hilfsstoffen
- » Entwicklung
- » Optimierung, z. B. Bioverfügbarkeit
- » Scale up
- » Klinische Prüfmuster
- » Dokumentation und Zulassungsunterlagen

2 Grundoperationen der GMP-gerechten Herstellung

- » Reinigen
- » Raummonitoring, Luft und Medien
- » Sterilisieren
- » Wasseraufbereitung
- » ERP, z. B. Stücklisten/Rezepturen, Verwiegung

3 Grundoperationen, Maschinenkunde und Automatisierung unter Berücksichtigung von Qualifizierungs- und Validierungsaspekten sowie Inprozesskontrollen

- » feste Peroralia (Tabletten, Kapseln)
- » halbfeste Arzneiformen, Dermatika, rektale Arzneiformen, transdermale Systeme
- » Parenteralia, u. a. sterile Arzneiformen unter Berücksichtigung verschiedener Verfahren zur Keimreduktion (Sterilfiltration, Dampfsterilisation, Trockenhitze, aseptische

- Herstellung)
- » flüssige Peroralia

Teil 2 (4 Stunden)

Grundoperationen, Maschinenkunde und Automatisierung unter Berücksichtigung von Qualifizierungs- und Validierungsaspekten sowie Inprozesskontrollen

- » Kombinationsarzneimittel aus Arzneimittel und Medizinprodukt
- » Inhalativa
- » Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel

Didaktische Hinweise für Referenten:

Der Einfluss von Veränderungen von Ausgangsstoffen auf das Herstellverfahren sollte anhand eines konkreten Beispiels erläutert und das Vorgehen unter GMP-Gesichtspunkten beschrieben werden.

Es bietet sich an Videos, z. B. zu den verschiedenen Grundoperationen und Maschinenkunde, zur besseren Veranschaulichung einzusetzen.

Seminar 8: Verpackung und Produktionsplanung (12 h)

A Lernziele

Die Teilnehmer sollen nach Abschluss des Seminars

- » geeignete Verpackungsmaterialien und -technologien darlegen,
- » den Einfluss der Verpackung auf die Arzneimittel- und Anwendersicherheit erläutern,
- » regulatorische Anforderungen an Packmaterialien, Dosiersysteme, Applikationshilfen interpretieren und deren Eignung bewerten und
- » die EDV-gestützte Planung und Steuerung sowie Dokumentation von Bestell-, Herstellungs- und Prüfprozessen erklären

können.

B Seminarinhalte

1 Packmittel und Verpackungstechnik

- » Packmaterialien und deren Prüfung
- » Verpackungstechnologien
 - › Blisterverpackung
 - › Liquidaabfüllung
 - › Bottle-pack-Verfahren
 - › Kartonierer
- » Technische Umsetzung von Sicherheitsaspekten
 - › Kindersicherheit
 - › Fälschungssicherheit (Serialisierung, Track and trace, Tamper evident)
- » Applikationssysteme
 - › Human factors
 - › Digital health
- » Inprozesskontrollen
 - › Dichtigkeitsprüfung
 - › Barcode, optische Kontrollmethoden
 - › Kennzeichnungsprüfung

2 Produktionsplanung

- » Stücklisten
- » Stammdaten
- » Berechtigungskonzepte
- » Statusverwaltung
- » ERP, LIMS, EWM
- » Liefersicherheit