

P T S
TRAINING
SERVICE



29. GMP KONFERENZ

05.-06.12.2023 | Kassel

Sonderausgabe mit 5 Highlight-Themen

**GMP-Inspektionen
aus Sicht eines Überwachungsbeamten**

Der neue Annex 1

**Eine gegenwärtige Reflexion
über die Qualifizierung und Validierung**

Energieeffizienter Betrieb von Reinräumen

**Augmented Reality im pharmazeutischen
Produktions- und Verpackungsbetrieb**





29. GMP-KONFERENZ

05.-06.12.2023 in Kassel



Top
Speaker



Q&A
Sessions



Round
Tables



Digitale
Teilnahme

Melden Sie sich jetzt online an
und sichern Sie sich einen der
limitierten Plätze in Kassel.

Online-Teilnehmer erhalten einen
Rabatt von 30% auf die
Teilnahmegebühr (Code: GMPdigital).



Kontakte
knüpfen

Rico Schulze GMP-Inspektionen aus Sicht eines Überwachungsbeamten	2
Ruven Brandes Der neue Annex 1	6
Markus Roemer Eine gegenwärtige Reflexion über die Qualifizierung und Validierung	10
Detlef Behrens, Cornelia M. Keck, Frank E. Runkel Energieeffizienter Betrieb von Reinnräumen	13
Robert Hoffmeister Augmented Reality im pharmazeutischen Produktions- und Verpackungsbetrieb	15

Vorwort

Es scheint als wäre es erst gestern gewesen, dass wir zwei gemeinsame Tage auf der GMP-Konferenz 2022 zusammen verbracht haben. Doch es ist schon wieder so weit und die diesjährige Konferenz steht vor der Tür. Die Zeit steht nicht still, ebenso wenig wie die Entwicklungen in der Pharmabranche.

Deshalb möchte ich Sie recht herzlich zur 29. GMP-Konferenz vom 05. bis 06. Dezember 2023 nach Kassel einladen. Im Fokus unserer alljährlichen Veranstaltung stehen die neusten Entwicklungen im GxP-Umfeld ebenso wie die Möglichkeiten zum Dialog und Networking.

Eine Reihe von Vorträgen zu aktuellen Themen, Round Table Talks, Q&A Sessions sowie der Austausch mit Behördenvertretern legen den Schwerpunkt auf Ihre individuellen Interessen und Fragen und bieten damit einen echten Mehrwert.

Ebenso wie im letzten Jahr werden alle Programmpunkte der Konferenz auch digital übertragen. Trotzdem freuen wir uns natürlich, viele von Ihnen auch wieder persönlich und „live“ zu sehen.

Herzliche Grüße

Ihr



Geschäftsführer PTS Training Service, Apotheker und Spezialist für GxP

Verlag: ECV – Editio Cantor Verlag GmbH, Bändelstockweg 20, 88326 Aulendorf, Deutschland. GF: Lara Wohlrab, Andreas Gerth. Eingetragen: Handelsregister Ulm HRB 600174. Tel. +49 (0)7525 / 940-0. E-Mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de

Redaktion: Redaktionsleitung Andreas Gerth (V.i.S.d.P.), Tel. +49 (0)7525 / 940-103. Redaktion Christian Hahn, Tel. +49 (0)7525 / 940-128. Redaktionsassistentin: Vanessa Dobler, Tel. +49 (0)7525 / 940-159

Projektleitung: Andreas Gerth, Tel. +49 (0)7525 / 940-103. E-Mail: agerth@ecv.de

Satz: rdz GmbH, Industriestraße 12, 53721 Siegburg, Deutschland. Tel. +49 (0)2241 / 945 200-0. E-Mail: info@rdz-data.de. www.rdz-data.de

Titel-Design: barlhow | design, Danny Wohlrab, Talfeldstr. 2, 87665 Mauerstetten, Tel. +49 163 6668772, E-Mail: design@barlhow.de

Druck: Holzmann Druck GmbH & Co. KG, Gewerbestraße 2, 86825 Bad Wörishofen, Deutschland. Tel. +49 (0)8247 / 993-0.

E-Mail: contact@holzmann-druck.de. www.holzmann-druck.de

Urheber- und Verlagsrechte: Sämtliche in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge genießen urheberrechtlichen Schutz. Kein Teil der Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form vervielfältigt, verbreitet oder sonst verwertet werden oder in eine für Maschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Insbesondere ist jede Digitalisierung, Speicherung und Nutzung in und durch elektronische Datenbanken jeder Art untersagt.

Haftung: Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben sowie für eventuelle Satz- oder Druckfehler keine Haftung.

Warenzeichen: Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

GMP-Inspektionen aus Sicht eines Überwachungsbeamten

Rico Schulze • Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt, Dresden¹⁾

Zusammenfassung

In Deutschland erfolgt die Durchführung von Inspektionen durch die zuständigen Behörden der Bundesländer auf der Grundlage von § 64 AMG. Die Vorgaben der Europäischen Union (EU) werden berücksichtigt. Richtlinie 2003/94/EG fordert die Beachtung der Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch. Das dort beschriebene Qualitätssicherungssystem wurde bereits vor 2000 in Deutschland implementiert und im Rahmen verschiedener Evaluierungsverfahren zwischen der EU und ihren Mutual-Recognition-Agreement(MRA)-Vertragspartnern als gleichwertig anerkannt.

Inspektionsjahresplanung, Inspektionsarten und Vorbereitung von Inspektionen

GMP-Inspektionen dienen dem Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier. Die Überprüfung der Einhaltung der arzneimittelrechtlichen und dabei insbesondere der GMP-Anforderungen ist ebenso Teil einer Besichtigung wie die Prüfung der Zulassungskonformität. Grundprinzipien und Vorgehensweise sind in verschiedenen nationalen und internationalen Regelwerken sowie den Verfahrensanweisungen des länderübergreifenden Qualitätssicherungssystems beschrieben.

Die Regelungen des AMG sehen Besichtigungen bei Herstellern im Abstand von i. d. R. maximal 2 Jahren vor, wobei diese Frequenz in der Praxis im begründeten Einzelfall sowohl verkürzt als auch verlängert werden kann. Bei größeren Betrieben, die während einer einzelnen Inspektion nicht vollständig über-

prüft werden können, sollen alle Bereiche wenigstens einmal innerhalb von 5 Jahren inspiziert werden. Dies stellt aus Sicht des Verfassers keinen Widerspruch zu § 64 Abs. 3a AMG dar, da man bei großen Unternehmen den Inspektionsprozess ohnehin als einen permanenten Vorgang betrachten kann. Als Inspektor muss man lernen zu akzeptieren, dass man während einer Besichtigung nicht alles begutachten kann. Es ist daher wichtig, von Beobachtungen im Detail auf das große Ganze schließen zu können. Es bedarf einiger Erfahrung, um eine ganzheitliche Beurteilung eines Betriebs nur in Kenntnis weniger ausgewählter Informationen vornehmen zu können.

Ein aus Sicht des Verfassers sehr hilfreicher Ansatz für eine Beurteilung anhand ausgewählter Details wird in der „Guidance for Industry – Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations“ der FDA vom Sept. 2006 beschrieben. Dort stellt die Behörde ein *Six-system Inspection Model* vor. In diesem werden die GMP-Anforderungen in den USA – die dort anders als in Deutschland unmittel-

bar in einem Gesetz geregelt sind – in 6 verschiedenen Systemen kategorisiert. Mindestens 2 dieser Systeme werden während einer unter Anwendung dieses Modells durchgeführten Besichtigung überprüft. Bei diesen 6 Systemen handelt es sich um die Bereiche:

1. Produktion (Production System)
2. Verpackung (Packaging & Labeling System)
3. Qualitätskontrolle (Laboratory Controls System)
4. Materialien (Materials System)
5. Räume und Ausrüstung (Facilities & Equipment System)
6. Qualitätssystem (Quality System), welches die o. g. 5 Systeme umspannt

Bei einem der beiden mindestens zu überprüfenden Systeme muss es sich zwingend immer um das Qualitätssystem handeln – was aufgrund seiner übergeordneten Bedeutung und seines Einflusses auf die anderen Bereiche sehr sinnvoll ist: Funktionieren die essenziellen Bestandteile des Qualitätssystems nicht, wird eine Erfüllung der GMP-Anforderungen in der Praxis immer dem Zufall überlassen sein.

Autor



Rico Schulze

¹⁾ Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2022;84 (10):1160–1168.

Dass sich die Anwendung eines an diesem Modell angelehnten Konzepts bisher in Europa nicht durchgesetzt hat, dürfte zu einem wesentlichen Teil der vergleichsweise anspruchsvollen Inspektionsplanung geschuldet sein.

Grundlage einer jeden Inspektionsplanung ist der von den Inspektoraten erstellte Inspektionsjahresplan. Dieser enthält Aussagen zum voraussichtlichen Besichtigungstermin, zum Zeitbedarf und den Schwerpunkten der Besichtigung. Die personellen Ressourcen des Inspektorats müssen dem Bedarf entsprechen, damit die Durchführung regelmäßiger Inspektionen möglich ist. Die Vorgehensweise einer risikoabgestuften Bewertung von Herstellern ist im Formular zur Verfahrensanweisung 07110105 „Erstellen eines risiko- und zeitabhängigen Inspektionsplans im GMP- und GFP-Bereich“ beschrieben.

Im Einzelfall muss sich der überwachende Inspektor vor der Besichtigung mit dem Betrieb vertraut machen. Hierfür ist eine Einsichtnahme in die in der Vergangenheit angefertigten Inspektionsberichte – insbesondere natürlich den über die vorhergegangene Inspektion – sowie die anderen in der Behörde geführten Akten zum Unternehmen erforderlich. Von dem Unternehmen aufgrund der bei der vorangegangenen Besichtigung festgestellten Mängel festgelegte Folge- und Korrekturmaßnahmen sollen bei der Vorbereitung ebenso berücksichtigt werden wie in der Zwischenzeit evtl. aufgetretene Zwischenfälle und Beanstandungen.

Ein weiteres wichtiges Dokument zur Vorbereitung auf eine Besichtigung stellt das vom Hersteller anzufertigende Site Master File (SMF, Firmenbeschreibung) dar, in dem wesentliche Informationen zur Betriebsstätte enthalten sein sollen. Hinweise zur Erstellung eines SMF sind im Dokument „*Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File*“ enthalten, das Bestandteil von Teil III („GMP related docu-

ments“) des EU-GMP-Leitfadens und auf der Webseite der Europäischen Kommission einsehbar ist.

Ein SMF sollte der zuständigen Behörde auf Anforderung vorgelegt werden können, damit sich diese vor der Inspektion sämtliche erforderlichen Kenntnisse über das zu besichtigende Unternehmen aneignen kann. Das SMF soll kurz und prägnant gehalten werden.

Für die Vorbereitung einer Besichtigung von erheblicher Bedeutung ist die Entscheidung, welche Art von Inspektion durchgeführt werden soll. Dabei ist zunächst zwischen Besichtigungen vor der Zulassung und im Zusammenhang mit einem Zulassungsantrag (Pre-Approval) sowie solchen nach erteilter Zulassung (Post-Approval) zu unterscheiden:

Pre-Approval-Inspektionen sind auf die Angaben im Zulassungsantrag gestützt und sollen die Qualität und Richtigkeit der Zulassungsunterlagen und der diesen zugrundeliegenden Dokumenten bewerten. Sie werden nicht von den GMP-Überwachungsbehörden der Länder, sondern von den Zulassungsbehörden initiiert und durchgeführt. Die örtlich zuständige GMP-Überwachungsbehörde wird dabei üblicherweise durch die Zulassungsbehörde vorab kontaktiert, sodass auch gemeinsame Inspektionen unter der Federführung der Zulassungsbehörde möglich sind. Die Rechtsgrundlage für diese Inspektionen stellt § 25 Abs. 5 Satz 3 AMG dar.

Im Zusammenhang mit dem zentralisierten Zulassungsverfahren werden regelmäßig auch von der EMA Pre-Approval-Inspektionen angefordert. Die sog. Rapporteurs – die Bearbeiter des Zulassungsantrags – stellen dabei häufig einen Fragenkatalog auf, der von den Inspektoren im Rahmen der von ihnen durchgeführten Besichtigungen abgearbeitet wird. In der Regel sind die örtlich zuständigen GMP-Inspektorate an einer solchen Besichtigung beteiligt.

Pre-Approval-Inspektionen können sich auch auf Unterlagen im Zu-

sammenhang mit klinischen Prüfungen beziehen.

Wenn die Inspektoren der deutschen Länderbehörden von GMP-Inspektionen sprechen, dann sind damit üblicherweise die von ihnen durchgeführten *Post-Approval-Besichtigungen* gemeint. Diese können unterschieden werden in Abnahme-, Regel- oder anlassbezogene Inspektionen, in allgemeine, produkt- oder verfahrensbezogene Besichtigungen, und auch eine Unterteilung in vollständige und Teilinspektionen ist in der Praxis üblich. Darüber hinaus können alle Besichtigungen im Falle schwerwiegender oder kritischer Beanstandungen auch eine Nachinspektion zur Folge haben, in der dann wiederum andere Schwerpunkte gesetzt werden als bei der vorangegangenen Besichtigung.

Vor Erteilung einer Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis, wenn wesentliche Änderungen durchgeführt wurden oder wenn das Arzneimittelspektrum erweitert werden soll, muss immer eine Inspektion durchgeführt werden (Abnahmeinspektion).

Regelinspektionen sollen in dem auf Basis einer Risikobewertung festgelegten Abstand vorgenommen werden. Falls möglich, können und sollen Inspektionen auch mit wechselnden Schwerpunkten durchgeführt werden.

Vor der Durchführung der Inspektion sollte durch den verantwortlichen Inspektor immer ein Inspektionsplan erstellt werden, der dem pharmazeutischen Unternehmen vorab zur Verfügung gestellt werden kann. Eine Abstimmung des Inspektionsablaufs mit dem betroffenen Betrieb ist oftmals sinnvoll, da auf besondere Bedingungen vor Ort Rücksicht genommen werden kann. Das Inspektionsteam sollte bemüht sein, diesen Plan einzuhalten, auch wenn dies nicht in allen Fällen gelingen wird. In Fällen von Verzögerungen, Abweichungen und Besonderheiten, die einer längeren Anwesenheit vor Ort bedürfen, ist

ein Bestehen auf die Einhaltung des Plans oder sogar ein Beenden der Inspektion nach Plan durch das Unternehmen nicht möglich, da dies den Bestimmungen von § 66 AMG zuwiderlaufen würde.

Eine frühzeitige Ankündigung von GMP-Besichtigungen ist in Deutschland üblich, allerdings können Besichtigung stets auch unangekündigt durchgeführt werden. Gerade im Fall anlassbezogener Inspektionen dürften unangekündigt vorgenommene Besichtigungen repräsentativere Ergebnisse liefern.

MRA-Abkommen und GMP-Inspektionen im Ausland

Verfahrensanweisungen und Aide-Mémoires des behördlichen Qualitätssicherungssystems sollen auch im Falle von GMP-Besichtigungen durch deutsche Behörden im Ausland – d. h. in Ländern außerhalb des EWR – Anwendung finden. Von besonderer Bedeutung ist die Verfahrensanweisung 07110304 „Organisatorische Aspekte der Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von GMP-Drittlandinspektionen“.

Auch die von den Herstellern im Ausland zu erfüllenden GMP-Anforderungen unterscheiden sich nicht von dem, was inländische Produzenten einhalten müssen: Wenn Arzneimittel im EWR in den Verkehr gebracht werden sollen, sind die Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens zu beachten. Verstoßen ausländische Hersteller gegen diese Forderungen, kann eine Serious GMP-Non-Compliance-Meldung erstellt und in EudraGMDP veröffentlicht werden.

Die Notwendigkeit, Inspektionen im Ausland durchzuführen, ergibt sich in Deutschland aus § 72a Abs. 1 AMG. Inspektionen in Staaten außerhalb des EWR sind immer dann erforderlich, wenn die EU mit dem jeweiligen Land kein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA oder ACAA) abgeschlossen hat.

Bei den genannten Abkommen handelt es sich um Vereinbarungen, die eine Vielzahl unterschiedlicher Bereiche abdecken. In den jeweiligen Anhängen der Abkommen zu GMP ist die gegenseitige Anerkennung der behördlichen Inspektionssysteme im Arzneimittelbereich vorgesehen. Auch die deutsche Arzneimittelüberwachung unterliegt im Rahmen dieser Abkommen einem fortlaufenden Bewertungsprozess. Die gegenseitige Anerkennung schließt die gesetzlichen Grundlagen, die GMP-Regelwerke, die Aufbau- und Ablaufstruktur, die vorhandenen Ressourcen sowie die installierten Qualitätssicherungssysteme für den gesamten Bereich der GMP-Überwachung ein. Der Nachweis der Gleichwertigkeit wird i. d. R. durch eine Dokumentenprüfung und durch Vor-Ort-Bewertung der Überwachungsbehörden einschließlich von Inspektionen (observed inspections) bei Herstellern erbracht.

Im Febr. 2022 hatte die EU Verträge mit insgesamt 7 anderen Staaten abgeschlossen: Australien, Japan, Kanada, Neuseeland, Schweiz, USA (alle MRA) sowie Israel (ACAA). In diesen Ländern finden Inspektionen durch „europäische“ und deutsche Behörden nur statt, wenn die zur Einfuhr vorgesehenen Arzneimittel oder MTMG-Wirkstoffe nicht von dem jeweiligen Abkommen erfasst werden. Dies trifft z. B. auf ATMP zu, die in diesen Ländern (Ausnahme: Schweiz) hergestellt werden und in die EU importiert werden sollen. Eine Übersicht über den Geltungsbereich der einzelnen Abkommen ist auf der EMA-Webseite einsehbar.

Einen Sonderfall stellt das Vereinigte Königreich von Großbritannien und Nordirland dar. Das Handels- und Kooperationsabkommen zwischen der EU und dem Vereinigten Königreich ermöglicht eine gegenseitige Anerkennung von GMP-Dokumenten, ohne dass hierfür ein separates „echtes“ MRA oder ACAA geschlossen wurde.

Aus Sicht der Hersteller bieten MRA- und ACAA-Abkommen den Vorteil, dass sie nur von der für sie örtlich zuständigen lokalen Behörde – und gerade nicht mehr von der Behörde des Drittstaats – inspiziert werden. Darüber hinaus können sie auf Bestätigungen des Herstellers im MRA-Staat Bezug nehmen und auf die ansonsten erforderliche Wiederholungsprüfung nach erfolgter Einfuhr verzichten. Diese Ausnahme gilt nicht für aus dem Vereinigten Königreich importierte Arzneimittelchargen (Es sei denn, die Einfuhr erfolgt nach Irland, Malta oder Zypern).

In Bezug auf die Einfuhr von Wirkstoffen, die nicht unter den Begriff der MTMG-Wirkstoffe fallen – z. B. chemisch synthetisiert wurden oder pflanzlicher Herkunft sind –, ist die rechtliche Situation etwas anders. Hier ist eine Besichtigung des Herstellers im Drittstaat grundsätzlich immer nur dann erforderlich, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. Es findet kein Abkommen zwischen EU und Drittstaat Anwendung.
2. Das Herstellungsland ist nicht auf einer von der Europäischen Kommission veröffentlichten Liste (White List) aufgeführt.
3. Es liegt keine Bestätigung der zuständigen Behörde des Herstellungslands (Written Confirmation) vor.

Aus der Written Confirmation müssen neben dem Namen der ausstellenden Behörde des Drittstaats auch Name und Adresse der Herstellungsstätte im Drittland sowie die Bezeichnung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe ersichtlich sein. Darüber hinaus muss die ausstellende Behörde bestätigen, dass die EU-GMP-Regeln oder gleichwertige Standards (z. B. ICH Q7 oder die GMP-Regeln der WHO) eingehalten wurden und die Herstellungsstätte regelmäßig überwacht wird. Die Überwachung muss auch wiederholte und unangekündigte Inspektionen beinhalten. Im Falle wesentlicher Ab-

weichungen von den anerkannten GMP-Regeln muss die zuständige Behörde in der EU informiert werden.

Aus Sicht des Verfassers ist der oftmals vergleichsweise lange Vorlauf für Inspektionen, die durch Behörden der EU-Mitgliedstaaten im Ausland durchgeführt werden, problematisch. Besichtigungen von Herstellungsstätten in Ländern, in denen ein Visum zur Einreise erforderlich ist, müssen oftmals bereits 3 oder mehr Monate im Voraus angekündigt werden. Ob in diesen Fällen tatsächlich stets repräsentative Inspektionsergebnisse erhalten werden, ist ungewiss. Der von der FDA beschrittene Weg, im Ausland (z. B. in China oder Indien) eigene Büros zu unterhalten und damit erforderlichenfalls schneller handeln zu können, erscheint hier grundsätzlich besser geeignet.

Ausblick: GMP-Überwachung in der Zukunft

Blicke in die Zukunft haben es an sich, immer mit gewissen Unsicherheiten verbunden zu sein. Daher kann an dieser Stelle keine verlässliche Aussage gemacht werden, wie die GMP-Überwachung in Deutschland in 5 oder 10 Jahren aussehen wird. Vermutlich werden neuere Entwicklungen in der Arzneimittelherstellung an Bedeutung gewinnen, was andere – hohe – Anforderungen sowohl an die Hersteller als auch an die Inspektoren stellen

wird. Schlagwörter für solche Entwicklungen sind z. B. Quality by Design, Prozessanalysetechnik und – als Gegenstück zu Chargenfertigung – kontinuierliche Produktion. Auch die Bewertung der Eignung ganzheitlicher Konzepte, wie z. B. die geforderte Contamination Control Strategy im überarbeiteten Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden, wird die Inspektoren vor neue Herausforderungen stellen. Die zunehmende Digitalisierung und Automatisierung werden weitere Wege eröffnen, um die Pharmaproduktion und ihre komplette Supply Chain potenziell zu verändern. Auch diese Entwicklungen werden für die Inhalte einer GMP-Überwachung nicht folgenlos bleiben.

Weiter zunehmen wird die Bedeutung des Qualitätsrisikomanagements – und zwar ebenfalls nicht nur auf der Seite der Hersteller, sondern auch in Bezug auf deren Überwachung. Dies wird von den Inspektoren verlangt, sich mit der Notwendigkeit der Umsetzung von Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens im konkreten Einzelfall noch stärker als bisher auseinanderzusetzen. Eine Forderung, wonach zur Sterilfiltration eingesetzte Filter vor ihrem Einsatz einer Integritätsüberprüfung unterzogen werden sollen, scheint aus Sicht des Verfassers z. B. nur sinnvoll, wenn ein Zusetzen des Filters während des Einsatzes und damit ein falsches Ergebnis am Prozessende nicht ausgeschlossen werden kann.

Ob sich aus den beiden „Skandalen“, die die Pharmawelt oder zumindest Pharma-Deutschland 2018 erschütterten und bei denen auch die involvierten offiziellen Stellen keine befriedigende Rolle gespielt haben (Inverkehrbringen mit Nitrosaminen belasteter sartanhaltiger Arzneimittel und der Fall Lunapharm), Konsequenzen für die Überwachungsstrukturen in Deutschland ergeben werden, bleibt abzuwarten. Im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung wurde festgelegt, dass die Bundesoberbehörden künftig bei Arzneimittelrückrufen und den Kontrollen der Hersteller in Drittstaaten mehr Befugnisse haben. Um in Zukunft Fälle wie Lunapharm besser verhindern zu können, haben beinahe alle Bundesländer zahlreiche neue Stellen für ihre Überwachungsbehörden geschaffen. All dies wird nicht dazu führen, dass die GMP-Überwachung in Deutschland zukünftig komplett durch eine zentrale Stelle erfolgen wird. Es dürfte jedoch kaum strittig sein, dass die Überwachungsstellen in Deutschland ihre Ressourcen noch stärker bündeln und auch die internationale Zusammenarbeit mit Behörden und offiziellen Stellen stärken müssen. Nur so wird es gelingen, den Herausforderungen auch in Zukunft gerecht zu werden und gemeinsam mit Herstellern und Importeuren dafür Sorge zu tragen, dass nur qualitativ hochwertige Medikamente ihren Weg zum Patienten finden.

Der neue Annex 1

Eine erste Analyse

Dipl.-Ing. Ruven Brandes • Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT), Garbsen¹⁾

Zusammenfassung

Die mit Spannung erwartete aktualisierte Fassung des Annex 1 zum Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Leitfaden der EU wurde im Aug. 2022 veröffentlicht. Die neue Version tritt zum 25.08.2023 in Kraft. Lediglich Ziffer 8 123 mit Anforderungen an die Sterilisation von Lyophilisatoren tritt erst 1 Jahr später – zum 25.08.2024 – in Kraft.

Einführung

Die Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte hat Aufsichtsbehörden und die Industrie schon immer vor einige Herausforderungen gestellt. Die Gewährleistung einer angemessenen Qualität und die Sicherstellung der Sterilität sind 2 wichtige Aspekte, die bei der Herstellung und Kontrolle steriler Produkte berücksichtigt werden müssen. Traditionell haben Regulierungsbehörden in erster Linie ihre eigenen Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Richtlinien für die Herstellung und Kontrolle steriler Produkte durchgesetzt. Aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweisen, Anforderungen und Auslegungen dieser Standards war die Einhaltung oft ein Problem für einige Hersteller, die ihre Produkte in verschiedene Länder/Märkte liefern. Hersteller, die Produkte in die USA, die Europäische Union, Mitglieder des Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) und Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) exportieren, mussten die unterschiedlichen Anforderungen für die beabsichtigten Märkte berücksichtigen. Im Rahmen des globalen Harmonisierungspro-

zesses von Normen und Standards (z. B. Arzneibuchmonographien und GxP) wurde eine Arbeitsgruppe zur Überarbeitung des EU-Annex 1 eingerichtet. Die Überarbeitung des alten Annex 1 erstreckte sich über mehrere Jahre. Daran beteiligt waren mehrere Länder und deren Repräsentanten, darunter auch die USA, vertreten durch die US Food and Drug Administration (FDA). Angestrebt war ein harmonisierter GMP-Text für die Herstellung steriler Produkte, der von allen beteiligten Parteien angenommen wird. Im Laufe der Jahre wurden mehr als 8 000 Kommentare berücksichtigt und diskutiert.

Der Fokus des neuen Annex 1 liegt auf der Herstellung steriler Produkte, welche besonderen Anforderungen unterliegen müssen. Diese Anforderungen sind zwingend notwendig, um das Risiko einer mikrobiologischen, partikulären und pyrogenen Kontamination steriler Produkte zu minimieren. Gleichzeitig soll der neue Annex 1 eine Art Handlungsanleitung sein, wie sterile Produkte am besten geschützt werden können.

Zu den Auslösern für die Überarbeitung des Anhangs gehörten die rasanten Entwicklungen neuer Technologien, eine oftmals unzureichende Ursachenanalyse von Fehlern, ineffektive Corrective-and-Preventi-

ve-Action(CAPA)-Systeme, eine mangelhafte Umsetzung der Guideline Q9 des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) sowie verschiedene Unklarheiten bei der Auslegung der Anforderungen des aktuell gültigen Annex 1.

Der Annex 1 des EU-GM-Leitfadens wurde erstmals 1989 veröffentlicht und ist seit 2007 keiner grundlegenden Überarbeitung mehr unterzogen worden. Seit 2009 hat es keine Änderung mehr gegeben. Die wichtigsten Inhalte der Revision aus dem Jahr 2007 betrafen:

- Reinraumklassifizierung und -monitoring
- Verbördeln von Vials
- Nährmediensimulation
- Kontrolle der mikrobiologischen Grundbelastung (Bioburden)

Damit war klar, dass es einer dringenden Revision des Annex 1 bedurfte. 2014 wurde erstmals angekündigt, dass der Annex 1 überarbeitet werden soll. Ein Signal, dass ein Entwurf kommen würde, kam mit der Veröffentlichung des Con-

Autor



Dipl.-Ing. Ruven Brandes

¹⁾ Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2023;85 (3):300–307.

cept Paper. Mit der Veröffentlichung eines weiteren Richtlinienentwurfs für die Sterilisation pharmazeutischer Produkte im Jahr 2016 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) wurde der Druck zur Aktualisierung des Annex 1 erhöht. Spezielle Punkte aus dieser Richtlinie mussten in die Entwürfe zum neuen Annex 1 einfließen. Die Gründe für den langwierigen Prozess zur Entstehung des Dokuments sind auf nationale Unterschiede bei der Überarbeitung und auf bestimmte technische Aspekte im Dokument zurückzuführen.

Der neue Annex 1 konzentriert sich auf 4 große Änderungsmerkmale. Diese Änderungsmerkmale werden an verschiedenen Stellen im Dokument immer wieder reflektiert. Diese 4 Änderungsmerkmale sind:

1. ICH Q9 (Qualitätsrisikomanagement) und ICH Q10 (Pharmazeutisches Qualitätssystem) spiegeln sich nicht direkt im aktuellen Annex 1 wider. Der neue Annex 1 enthält dafür zahlreiche Verweise auf das Qualitätsrisikomanagement (QRM). Wobei betont wird, dass QRM als proaktives Werkzeug verwendet werden sollte.
2. Aufnahme neuer Fertigungstechnologien in der Herstellung steriler Produkte – insbesondere bei Restricted Access Barrier Systems (RABS) und Isolatoren. Mikrobiologische Schnellmethoden wurden ebenfalls mit aufgenommen. Diese Fertigungstechnologien und Methoden werden im neuen Annex 1 diskutiert.
3. In der aktuellen gültigen Version zum Annex 1 gab es massive Unklarheiten. Diese Unklarheiten wurden durch ein Glossar zu korrigieren oder aufzulösen versucht.
4. Der Annex 1 geht jetzt über die sterile Herstellung hinaus und zeigt zusätzlich Aspekte zur nicht sterilen Herstellung auf. Damit gibt es im Annex 1 erstmals auch eine Handlungsanweisung für

Hersteller nicht steriler Arzneimittel.

Zu den 4 Grundsatzänderungen kommt die Forderung nach einer formalen, ganzheitlichen Kontaminationskontrollstrategie hinzu. Die Erwartungshaltung ist es, ein formales Dokument zu erstellen, das die standortweite Strategie zur Kontaminationskontrolle in Bezug auf die sterile Herstellung widerspiegelt.

Der Sinn dieser Formulierung im neuen Annex 1 besteht darin, die Veränderungen in Bezug auf aktuelle Themen losgelöst von Änderungen des regulatorischen Hintergrunds zu überprüfen und dadurch die Herstellung steriler Arzneimittelprodukte besser zu verstehen und ggf. anzupassen.

Einführende Abschnitte

Der neue Annex 1 beginnt mit einer Inhaltsliste und ist in 11 Teile gegliedert. Mit dem neuen Scope-Abschnitt enthält der neue Annex 1 eine breitere Definition steriler Produkte, nämlich vom sterilen Wirkstoff bis hin zur fertigen Darreichungsform.

In diesem Scope-Abschnitt wird auf das QRM zur mikrobiellen Kontaminationskontrolle verwiesen. Es wird betont, dass QRM ein proaktives Werkzeug sein muss. Dieser Punkt wird im gesamten Dokument mehrmals wiederholt. Der Verweis auf das QRM richtet den Annex 1 an ICH Q9 (Qualitätsrisikomanagement) aus. Was die Sprache im Dokument selbst anbelangt, sind die Formulierungen nicht immer eindeutig und konsistent gewählt – was dazu führt, dass einige Punkte unklar bleiben werden.

In dem Scope-Abschnitt wird außerdem darauf hingewiesen, dass der Inhalt des Annex 1 auf bestimmte Arten von nicht sterilen Verarbeitungen anwendbar ist. Dies bezieht sich auf mikrobielle, partikuläre und pyrogene Kontrollen, bei denen die Prinzipien auf die Gestaltung von kontrollierten Umge-

bungen, Kleidung und Personalpraktiken angewendet werden können. Es werden damit Festlegungen getroffen, die als Stand von Wissenschaft und Technik zukünftig auch bei der Herstellung nicht steriler Produkte erwartet werden.

Nach dem Scope-Abschnitt kommt ein Teil mit dem Titel „Principles“. Dieser Abschnitt behandelt eine Reihe wichtiger Themen. Die ersten adressierten Bereiche sind Qualifizierung und Validierung. Der Annex 1 sieht vor, dass andere Anhänge des EU-GMP-Leitfadens befolgt werden müssen – insbesondere der Anhang 11 für computergestützte Systeme und der Anhang 15 zur Qualifizierung und Validierung. Damit wird der Annex 1 erstmals formal mit anderen Teilen des EU-GMP-Leitfadens verknüpft.

Es wird auf das Personal hingewiesen, das ausreichend qualifiziert sein muss. Diese Qualifizierung muss aufrechterhalten werden. In diesem Zusammenhang geht es auch um die Bedeutung des Personals mit entsprechenden Fähigkeiten, um Schulungen und den Nutzen einer positiven Einstellung zur sterilen Arbeitsweise, immer mit dem Blick auf den Schutz der sterilen Produkte. Interessant ist der Hinweis auf die mentale Einstellung des Personals. Dadurch wird wieder mehr Wert auf das menschliche Verhalten innerhalb der aseptischen Fertigung gelegt. Die Mitarbeiter sollen motiviert werden, ein qualitativ hochwertiges Produkt zu erzeugen. Diese Betrachtung war durch den zunehmenden Automatisierungsgrad innerhalb der Herstellung in den letzten Jahren etwas aus dem Fokus geraten.

Diese Grundsatzhaltung gilt nun für die Bereiche Herstellung, Verpackung und Vertrieb. Der letztgenannte Bereich Vertrieb ist oft von Schulungen im Unternehmen ausgenommen. Deshalb sehen die Ersteller des Annex 1 hier möglicherweise ein Problem, das vom Hersteller aufgelöst werden muss.

Kontaminationskontrollstrategie

Ein wesentlicher Teil der einführenden Abschnitte ist eine detaillierte anlagenspezifische Strategie für die Kontaminationskontrolle. Dieser neue Aspekt bezieht sich darauf, dass scheinbar isolierte Kontaminationsereignisse ganzheitlich bewertet und geeignete Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen eingeleitet werden sollten. Dies soll einen Paradigmenwechsel in Bezug auf die Kontrolle einer möglichen Kontamination einleiten und den Prozess der Risikobewertung auf einen Weg bringen, der die Auswirkungen eines Kontaminationsereignisses in einem viel breiteren Kontext bewertet.

Die wichtigsten Elemente einer solchen Kontrollstrategie sind:

- Design der Anlage und des Prozesses
- Ausrüstung und Einrichtungen
- Personal
- Betriebsmittel oder sonstige Materialien
- Rohstoffkontrolle – einschließlich In-Prozess-Kontrollen
- Produktbehälter und -verschlüsse
- Herstellergenehmigungen für z. B. Lieferanten von Schlüsselkomponenten
- Für ausgelagerte Dienstleistungen wie z. B. qualitätskritische Sterilisation sollten dem Hersteller ausreichende Beweise vorgelegt werden, um sicherzustellen, dass der Prozess ordnungsgemäß funktioniert.
- Prozessrisikobewertung
- Prozessvalidierung
- Präventive Wartung: Die Wartung von Ausrüstung und Räumlichkeiten (geplante und ungeplante Wartung) sollte so erfolgen, dass ein signifikantes Kontaminationsrisiko vermieden wird.
- Reinigung und Desinfektion
- Monitoring-Systeme – einschließlich einer Bewertung der Machbarkeit zur Einführung wissenschaftlich fundierter, moderner Methoden, die die Erkennung von Umfeldkontaminationen zulassen.
- Prävention: Trends, Untersuchungen, Korrektur- und Vorbeu-

gungsmaßnahmen (CAPA), Ursachenbestimmung und die Notwendigkeit robusterer Untersuchungswerkzeuge

- Kontinuierliche Verbesserung basierend auf Informationen aus den o. g. Systemen

Der Annex 1 bezieht sich auch auf andere Standards, die bei der Zusammenführung der Kontrollstrategie überprüft werden sollten. Obwohl nicht direkt benannt, wie viele erhofft hatten, würde dies zu der Schlussfolgerung führen, dass die ISO 14698 beachtet werden muss. Innerhalb der Kontrollstrategie sollten moderne Methoden und der Prozess der kontinuierlichen Verbesserung berücksichtigt werden. Dies signalisiert den pharmazeutischen Herstellern, dass die Branchentrends für die besten verfügbaren Technologien kontinuierlich analysiert werden müssen.

Der Annex 1 betont ebenfalls, dass die Strategie zur Kontrolle der Kontaminierung regelmäßig auf ihre Angemessenheit hin überprüft werden muss. Innerhalb dieser Überprüfung muss Bezug darauf genommen werden, wie gut ein etabliertes CAPA-System funktioniert. Dies beinhaltet nicht nur die Effektivität der Untersuchungsergebnisse, sondern auch die regelmäßige Überprüfung der Trenddaten.

Pharmazeutisches Qualitätssystem

Das erste Hauptkapitel bezieht sich auf das pharmazeutische Qualitätssystem. Während allgemeine Aspekte im Kapitel 1 des EU-GMP-Leitfadens behandelt werden, bezieht sich Annex 1 auf spezifische Inhalte für die Herstellung steriler Produkte. Diese Aspekte beinhalten folgende Forderungen:

- Proaktiver Einsatz eines Risikomanagements
- Regelmäßige Überprüfung der Risikobewertungen
- Einstellung von Personal, das über ausreichende Fachkenntnisse verfügt, um Risikobewertungen vorzunehmen

- Verwendung effektiver Ursachenanalysen und CAPA-Systeme
- Diejenigen, die mit der Freigabe von Produkten beauftragt sind, müssen mit Risiken und Qualitätsproblemen vertraut sein.
- Die Verpackung und der Vertrieb des fertigen Arzneimittels müssen mit betrachtet werden. Deshalb müssen die Anforderungen der guten Vertriebspraxis erfüllt werden.

Zusammenfassung

Der Schwerpunkt bei der Aufstellung von Standards durch die Behörden lag bislang mehr in der Verhinderung schlechter Praktiken, die der Behörde durch Inspektionen und Produktprobleme bekannt wurden, als in der Förderung neuer, fortschrittlicher Lösungen.

Der überarbeitete Annex 1 ist jetzt durch die Annahme des „Best Practice“ anstelle des „Worst Case“ geprägt. Dieser Ansatz stimmt mit den neuen wissenschafts- und risikobasierten regulatorischen Bestrebungen grundsätzlich überein.

Der neue Annex 1 ist eine umfassende Neufassung der vorherigen Versionen. Der Schwerpunkt liegt auf der Anwendung von QRM und Prozessqualifizierung (Media Fill). Den Einsatz moderner Barrieretechnik für die aseptische Herstellung als Stand der Technik zu bezeichnen und zu beschreiben, wurde mehr oder weniger gut umgesetzt. Es gibt einige neue Informationen zu einer breiten Palette von Technologien, die bisher nicht oder nur unvollständig abgedeckt wurden. Einige Unklarheiten bzw. ungenaue Formulierungen aus der derzeit gültigen Version wurden behoben.

Leider sind jedoch nicht alle Unklarheiten beseitigt worden. Im Gegenteil, es sind einige neue Unklarheiten dazu gekommen. Aus Sicht des Autors ist zu dem neuen Annex 1 ein Fragen-und-Antwort-Papier zwingend, um die offenen Fragen zu beantworten. Dies wird der Königsweg sein. Die ersten Gespräche dazu sind erfolgt!

ALLES RUND UM GMP

P T S
TRAINING
SERVICE



VON EXPERTEN FÜR EXPERTEN

Sie sind bereits seit einigen Jahren im GMP-Umfeld tätig und möchten Ihr Wissen nun in einem Intensivtraining vertiefen? Oder Sie sind neu in der Branche und möchten die Grundlagen kennenlernen? Dann sind Sie bei uns genau richtig. Wir schulen seit über 30 Jahren Mitarbeitende im Bereich Pharma, GMP/GDP und Medizinprodukte. Unsere Experten machen aus Ihnen Experten.

- // GMP Grundlagen
- // Aktuelle Themen & Spezialthemen
- // Maßgeschneiderte Inhouse Schulungen
- // GMPodcast - GMP-Wissen für unterwegs



#weiterbildungistzukunft

www.pts.eu

Eine gegenwärtige Reflexion über die Qualifizierung und Validierung

Markus Roemer • comes compliance services, Ravensburg¹⁾

Zusammenfassung

Qualifizierung und Validierung sind Themen und Aspekte, die wahrlich nicht neu sind und schon partiell als altbekannt verstanden oder gesehen werden. Es sind entsprechende Prozesse und Verfahren über die Jahre entstanden. Einerseits sind diese stetig gewachsen und auch organisatorisch geprägt oder wurden andererseits auf der Basis von Erkenntnissen aus diversen Projekten und Audit- und Inspektionssituationen spezialisiert festgelegt.

Status quo und Zukunftsthemen

Für die aktuell angesagten Themen wie Künstliche Intelligenz (KI) sind die derzeit geltenden GMP-Regeln noch nicht ausgelegt bzw. anwendbar. Klare Abgrenzungen und Definitionen sind hierbei absolut notwendig, wie z. B. die Begriffe tatsächliche KI und das maschinelle Lernen zeigen.

Ergänzend hierzu muss die geplante Aktualisierung der Maschinenrichtlinie 2006/42/EG genannt werden.¹⁾ Diese soll die Themen in der kommenden und geplanten Aktualisierung beinhalten und wird vermutlich als EU-Verordnung in Kraft treten. Für Anlagen und Maschinen sind dort dann Referenzen auch im GMP-Kontext (Kapitel 2.1 Pharmazeutische Erzeugnisse) als Spezifikationsgrundlage verwendbar und nicht nur den GMP-Regeln alleinig zu entnehmen.

Der Anhang 15 liegt in seiner gültigen Fassung seit dem Jahr 2015

vor. Die Vorversion stammt aus dem Jahr 2001. Eine Aktualisierung war dringend notwendig, weil signifikante Änderungen eingetreten waren. Anhang 15 bezieht sich dabei auch auf weitere substanzielle Informationen und Ansätze wie aus den Initiativen und den International-Council-for-Harmonisation-Leitlinien (ICH) Q8, Q9, Q10 und Q11 und EU QWP „Guidance on Process Validation“ (ergänzend auch ICH Q12). Um den Anhang 15 vollständig zu verstehen, ist eine Kenntnis dieser ICH-Dokumente und -Vorgaben (neues Qualitätsparadigma) notwendig und wichtig. Als wichtige Stichworte sollen die Quality-by-Design-Zulassung, Design Space, Control Strategy und die Relation von kritischen Prozessparameter (CPP) zu kritischen Qualitätsattributen (COA) bzw. kritischen Materialattributen (CMA-Daten) also GMP-Datenmanagement genannt sein.

Der Anhang 15 unterscheidet in der aktuell gültigen Version z. B. zwischen der *Concurrent Validation*, *Traditional Process Validation*, der *Continuous Process Verification* und dem *Hybrid Approach*; für alle 4 Ansätze überspannend die sog. *Ongoing Process Verification*. Unter

Umständen sind diese Ansätze noch für manche Unternehmen mit den Anforderungen und vor allem den verwendeten Definitionen von anderen Behörden (z. B. US-FDA Guidance for Industry – Process Validation) in Einklang zu bringen.

Klarheit für Begriffe und Definitionen

Es folgt ein Blick in die Praxis für die Qualifizierung und Validierung bzw. Verifizierung, die weit über das klassische oder eindimensionale Denken von DQ, IQ, OQ und PQ hinausgeht: Als Erstes führt die häufige und immense Verwendung von Anglizismen und deren näheren Interpretation bzw. Deutung zu großen Missverständnissen und Fehlinterpretationen mit schwerwiegenden Auswirkungen bezüglich Aufwand/Kosten, Sinnhaftigkeit, Verständlichkeit (intern und extern) und objektiver Risikobewertung und -reduzierung. Ein prägnantes Beispiel hierzu: Die *Control Strategy* sollte nicht als Kontrollstrategie übersetzt sein, sondern als

Autor



Markus Roemer

¹⁾ Gekürzter Beitrag aus Pharm. Ind. 2023;85 (4):346–352.

¹⁾ Die Maschinenverordnung 2021/0105 (mit KI) ist in der nächsten Revision geplant.

(proaktives) Steuerungs- und Verifikationskonzept verstanden werden.

Als Zweites sollte die korrekte Verwendung von Begriffen und verschiedenen Definitionen genau benannt oder festgelegt sein. Missverständnisse und Kommunikationsfehler treten häufig dann auf, wenn völlig unterschiedliche Erwartungshorizonte und Begriffsauffassungen aufeinander treffen: Man diskutiert z. B. in internen Meetings über eine (klassische) Maschinen- oder Anlagenqualifizierung, eine folgende Computersystemvalidierung (CSV) und eine Prozessvalidierung (PV) in einem qualifizierten Reinraum. Als nächstes wird dann erörtert, ob der Scanner oder Drucker an der Maschine ein Device, ein Equipment, eine (fremd-)Systemschnittstelle bzw. Anbindung oder ein Instrument sind, aber dass in der speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) eine Softwarevalidierung erfolgen sollte. Es wird für die Maschine generisch eine Part-11-Konformität gefordert – das Lastenheft beinhaltet aber rein technische Parameter, aber eben keine Nennung der kritischen Prozess- und Datengrenzen (CPP, CQA). Am Ende soll diese Maschinenebene noch mit einem elektronischen Batch-Recording- (EBR) und einem Unternehmensressourcenplanungs-System (ERP) verbunden werden. Es ist allerdings zum Gesprächszeitpunkt noch völlig unklar, wie man die aktuell etablierten Verfahren von papierbasierten Herstellenweisungen und den korrespondierenden Protokollen erzeugen und freigeben will oder überhaupt kann; wie die Rezeptsteuerung mit Parametern oder Inprozesskontrollen (IPK) ausgestattet werden könnten, bzw. wie die heutigen Prozesse in Zukunft aussehen sollen/können bzw. sogar müssten. Wer noch ein wenig mehr Verwirrung in solchen Meetings wünscht oder stiften will, kann auch eine Diskussion über Audit Trails (Review), Softwarekategorien oder Datenintegrität einstreuen. Derjenige,

der einen Versuch zur Klärung unternimmt, dass

- *Equipment* auf Deutsch ein Ausrüstungsgegenstand ist,
 - aber eine Maschinensteuerung ein computergestütztes System per Definition darstellt;
 - im Anhang 11 überhaupt nicht die Begriffe DQ, IQ, OQ und PQ vorkommen,
 - Softwarevalidierung als Begriff lieber für Medizinprodukte mit Softwareanteilen (SAMD) verwendet werden sollte, oder
 - das Lastenheft auf einem Prozess-Mapping (SIPOC, Swim-Lane-Modell, Data-Flow-Diagramm usw.) basiert und
 - die Risikobewertung auf (GMP-)Prozess- und nicht auf Funktionsebene (Arbeit des Lieferanten) erfolgen sollte,
- der kann sich leicht in einer unbeugsamen Gegenargumentation wiederfinden: „Das haben wir aber schon immer so gemacht.“ Vielleicht gelingt es trotzdem, dass die Arbeitsgruppen und Teams beginnen in eine Richtung der Prozesse zu denken, die die arbeitsanteilige Prozess- und Verfahrensschritte und die zulassungsrelevanten Produkt- bzw. GMP-Daten beinhalten. In Abb. 1 ist die Anwendbarkeit des Anhangs 11 und des Anhangs 15 schematisch dargestellt.

Um im Bereich der Datenbetrachtungen GMP-Daten richtig zu verstehen, müssen diese auch für die Qualifizierung und Validierung definiert werden. In Gesprächen werden oft rein technische Datendefinitionen genannt, z. B. Stamm- und Bewegungsdaten oder Meta-Daten. Dies ist zwar technisch gesehen korrekt, aber im GMP-Kontext sind die Datentypen CQA, CPP, CMA und CSP für die Qualifizierung und Validierung zu nennen. Idealerweise schon in Lastenheften, Validierungsplänen und Produkt- und Prozessbeschreibungen.

Diese Daten sind initial aus der Entwicklung für die Prozessvalidierung zu beziehen.

Qualifizierung und Validierung 2.0

Wenn zeitgleich verfügbare Werkzeuge und Methoden, erhöhte Projektziele und Integrationsumfänge, anspruchsvollere Produkte und Prozesse für die Herstellung und Prüfung und neue Daten- und Wissensanforderungen (relative Neuigkeit) auftreten, dann kann es sinnvoll sein, das bestehende Validierungskonzept zu prüfen und unter Umständen neu auszurichten oder anzupassen.

Die einfache Frage muss lauten, ob das heutige Validierungskonzept mit seiner historischen Entwicklung oder Prägung zu diesen neuen und veränderten Herausforderungen passt. Zum Beispiel ist die Projektfähigkeit aus Validierungssicht für ein Digitalisierungsprojekt vorhanden? Oder, besteht ein potenzielles Risiko, dass man sich in der aufwendigen Durchführung von ständigen Downstream-Problemen mit methodischen und/oder systematischen Upstream-Ursachen verzettelt?

Zurück zu den Grundlagen: Eine Analyse der bestehenden Vorgabedokumente bzgl. Qualifizierung und Validierung ist dabei grundsätzlich empfehlenswert. Ebenso wichtig sind die korrekte Einordnung und Auffindbarkeit dieser Dokumente. Denn die Bedeutung der Begriffsklarheit im alltäglichen betrieblichen Sprachgebrauch darf dabei nicht unterschätzt werden.

Im nächsten Schritt sind die Methoden zu prüfen und verschiedene Hilfen (ZLG, PIC/S, ISPE) zu integrieren – falls diese anwendbar und als effizient beurteilt werden. Für das tatsächliche Vorgehen lohnt sich ein Blick in den eigenen Werkzeugkasten:

- Wie werden Validierungsaufzeichnungen verwaltet und freigegeben?
- Wie werden Inventarlisten über Systeme und Prozesse bzw. SOPs geführt?
- Wie werden Aufzeichnungen als Vorlage bereitgestellt?

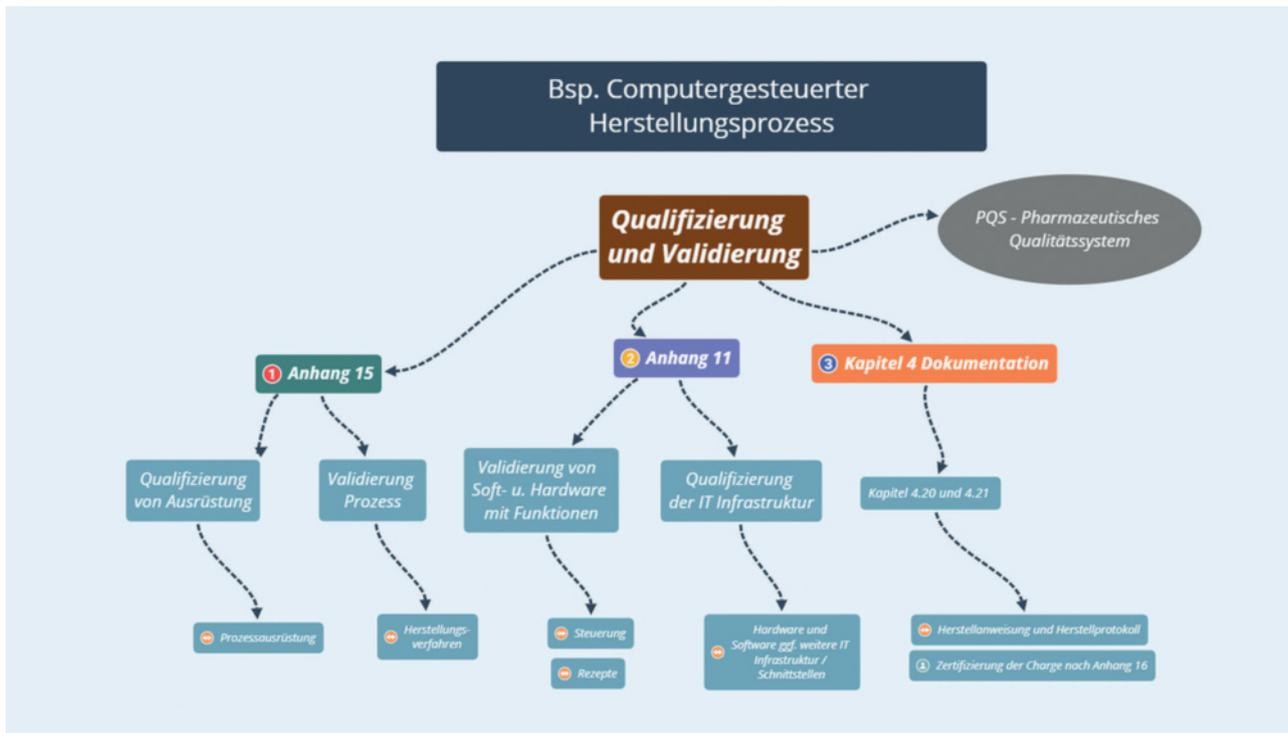


Abbildung 1: Qualifizierung und Validierung – Beispiel Herstellungsprozess – Anhänge 11 und 15 (Quelle: der Autor).

• Wie werden Anforderungen und Tests dokumentiert?
 Konzepte und Ansätze sollten klar beschrieben werden und in guten Validierungsmasterplänen transparent dargestellt werden. Nach diesem Upgrade ist die Qualifizierung und Validierung auch ein potenzieller Verwirklicher (s. dazu ICH Q10) für jedes Ingenieurs- und Projektvorhaben und nicht nur eine Dokumentationssammlung für eine mögliche Inspektionsanfrage und eben kein notwendiges Übel.

Warum Qualifizierung und Validierung?

Eine grundsätzliche Frage darf gestellt werden: Was ist die Motivation für die Qualifizierung und Validierung?

Eine Motivation könnte sein, dass eine der wichtigsten GMP-Entscheidungen im Unternehmen aus validen Datenquellen mit einem hohen Maß an Prozess- und Produktwissen entstanden ist. Und zwar Daten, die auf der Chargenzertifizierung der Sachkundigen Person, auf Prozess-, Monitoring- und Labordaten basieren.

Die zweite Motivation könnte sein, dass man die Projektfähigkeit damit begleiten und sicherstellen möchte. Damit man diese auch in der Betriebsphase weiterhin und vor allem nachhaltig betreiben kann. In der EMA-Guideline ist dies sehr prägnant dargestellt: *"Process validation should not be viewed as a one-off event."*

Eine weitere Motivation ist die Reduzierung von Durchlaufzeiten in

der Informationsverwaltung – von der Entwicklung bis zu Lieferanten und Dienstleistern hin. Hier muss man selbstkritisch in den eigenen Werkzeugkasten blicken. Eine Parole in Richtung Lean und Excellence 4.0 sollten alle Bereiche bei einer notwendigen Umsetzung mitnehmen können.

Wenn man diese 3 Motivationspunkte und deren Umsetzung in dem aktuellen Validierungskonzept erkennt oder nach *Q&V-Upgrade* erkennen kann, dann erhält man die Inspektionssicherheit noch obendrein dazu.

Es geht im Wesentlichen darum, dass man die (endlichen) personellen und monetären Kapazitäten und Aufwendungen punktuell auf die richtigen Validierungsthemen (Risiken) konzentrieren kann.

Energieeffizienter Betrieb von Reinräumen

Wer braucht schon einen 20-fachen Luftwechsel?*)

Dr.-Ing. Detlef Behrens • Behrens Projektmanagement GmbH, Marburg, Prof. Dr. Cornelia M. Keck • Philipps-Universität, Marburg, Prof. Dr. Frank E. Runkel • Philipps-Universität, Marburg, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

Zusammenfassung

Reinräume der Klasse C benötigen in der aseptischen Produktion von Arzneimitteln die größten Flächen und damit auch die größten Luftmengen zur Aufrechterhaltung der Luftreinheit. Der Aseptic Guide der FDA benennt hierbei eine Luftwechselrate von 20 h^{-1} als „typically acceptable“. Inwieweit dieser Wert zur Einhaltung der Grenzwerte für Partikel und koloniebildende Einheiten (KBE) gemäß der FDA-Richtlinie und des EU-GMP-Annex 1 erforderlich ist, wurde in dieser experimentellen Studie untersucht. Es zeigte sich, dass bei Verwendung geeigneter Reinraumbekleidung bereits ein 10-facher Luftwechsel ausreicht, um die Vorgaben sowohl für Partikel als auch für die zulässige Keimbelastung zuverlässig einzuhalten.

Einleitung

Die Frage nach der erforderlichen Mindest-Luftwechselrate (LWR) für Reinräume der Klasse C (ISO 8 in Betrieb) beantworten Mitarbeiter aus Herstellung und Technik oft mit „größer 20-fach pro Stunde“. Hintergrund dieser Aussage ist eine Textstelle im Aseptic Guide

der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA): „Air change rate is another important cleanroom design parameter. For Class 100,000 (ISO 8) supporting rooms, airflow sufficient to achieve at least 20 air changes per hour is typically acceptable“. In einer früheren Auflage des Baseline Pharmaceutical Engineering Guides zu Sterile Manufacturing Facilities der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) wur-

de ebenfalls dieser Mindestwert empfohlen. In der seit 2018 verfügbaren 3. Auflage dieses Leitfadens wird dieser Wert jedoch nicht mehr genannt. Der Vorschlag lautet nun, die Lüftungsanlagen auf Basis der zu erwartenden Partikel- und Keimbelastung von Räumen in Kombination mit anderen Parametern wie z. B. der Erholzeit auszulegen. Die ISPE verweist hierzu ausdrücklich auf Sun et al., die ein Modell für die Reinraumtechnik beschreiben. Dies eröffnet die Möglichkeit, mit reduzierten LWR-Anforderungen unterhalb der FDA-Empfehlung von 20 h^{-1} auszukommen.

Bemerkenswert ist auch, dass die Empfehlung der FDA nur besagt, dass ein 20-facher Luftwechsel „üblicherweise akzeptabel“ ist, was nicht einmal eine konkrete Forderung darstellt.

In den GMP-Richtlinien der Europäischen Union, insbesondere im Annex 1 ist ebenfalls keine Vorgabe für die Mindest-Luftwechselrate gegeben. Die Vorgaben beziehen sich

*) Gekürzter Beitrag aus cleanroom & processes 2023;2(2):74–79.

Autoren



Prof. Dr. Cornelia M. Keck



Dr.-Ing. Detlef Behrens



Prof. Dr. Frank E. Runkel

hauptsächlich auf die Einhaltung der Grenzwerte für Partikel und koloniebildende Einheiten (KBE). Darüber hinaus wird eine Erwartung an die Erholzeit für das Erreichen des At-Rest-Grenzwerts nach der In-Operation-Phase von 15–20 min beschrieben.

Die FDA-Forderung an eine Mindest-LWR stammt aus den späten 1950er-Jahren. In dieser Zeit wurde in den USA eine LWR von mindestens 20 h^{-1} in Operationssälen gefordert. Diese Vorgabe wurde 1960 zum ersten Mal in der frühen Version des Federal Standards 209B aufgegriffen. Später wurde die Forderung von 20 h^{-1} für die Klasse 100 000 (ISO 8) widerrufen, da erkannt wurde, dass für die Aufrechterhaltung der Reinheitsklasse auch ein geringerer Luftwechsel ausreicht. Dennoch übernahm die FDA 1987 den Wert von 20 h^{-1} im Aseptic Guide und beließ diese Empfehlung auch in der 2004er-Revision des Guides.

Fedotov ermittelte in einer Studie, dass pharmazeutische Reinräume einen bis zu 25-fach höheren Energiebedarf haben als normale Büroräume. Tschudi beziffert den Energiebedarf für den Betrieb der Lüftungsanlagen, sog. HVAC-Anlagen (Heating, Ventilation and Air Conditioning), mit 50–75 % der Gesamtkosten für den Betrieb. Dass die erwartete Erholzeit von 15–20 min auch mit geringeren LWR erreicht werden kann, wurde bereits in früheren Studien gezeigt. Angesichts der aktuellen Diskussion über Energieeinsparungen und dem Bestreben nach CO_2 -Neutralität stellt sich die Frage, welche Mindest-LWR zur Erreichung der Partikel- und KBE-Grenzwerte überhaupt benötigt wird. Die Beantwortung dieser Frage ist Gegenstand der hier durchgeführten experimentellen Studie.

Diskussion

Mit Blick auf die Ergebnisse der Partikelmessungen zeigt sich für die

im Annex 1 genannten Partikelgrößen $>0,5 \mu\text{m}$ und $>5 \mu\text{m}$, dass selbst bei Verwendung ungeeigneter Kleidung die festgelegten Grenzwerte nicht einmal annähernd erreicht werden. Mit Reinraumkleidung wurden bei LWR 10 die In-Operation-Grenzwerte um das ca. 10-fache (bei $5 \mu\text{m}$) und das 70-fache (bei $0,5 \mu\text{m}$) unterschritten. Die Notwendigkeit einer LWR 20 oder mehr ist hierbei zur Aufrechterhaltung der Reinraumklasse also nicht gegeben.

Generell wurde festgestellt, dass eine LWR 20 eine bessere Abreinigung der Partikelbelastung im Raum erzielt als eine halbierte LWR 10 h^{-1} . Dies konnte erwartet werden, spielt aber im Hinblick auf die absolut gemessenen Werte keine wesentliche Rolle. Dennoch kann es Gründe geben, warum eine höhere LWR erforderlich ist:

- zur Wärmeabfuhr beheizter Anlagen
- bei prozessbedingt höheren Partikelemissionen, z. B. bei Verarbeitung von Pulvern

Räume mit diesen Anforderungen sind in aseptischen Produktionsbereichen aber eher die Ausnahme als die Regel. Sofern also keine besonderen Anforderungen vorliegen, besteht keine Notwendigkeit, diese Räume mit einer höheren LWR als 10 h^{-1} auszulegen.

Dass bei den Partikelmessungen selbst mit kurzer Straßenkleidung keine Überschreitung regulatorischer Grenzwerte festzustellen war, ist im Rahmen dieser Studie eine Überraschung. Dass Kompromisse bei der Qualität der Reinraumkleidung im Bereich der aseptischen Produktion dennoch nicht anzuraten sind, zeigen die Ergebnisse der Luftkeimmessung. Diese ist erforderlich, um auch die Keimemission des Personals effektiv unter Kontrolle zu halten. Bei einer von Moschner durchgeführten Untersuchung wurde ermittelt, dass Personal in reinraumuntauglicher Kleidung (Jogginganzug) bei Bewegung

etwa 70-mal mehr Keime emittiert als mit reinraumgerechter Kleidung (Overall). Dies zeigt die klare Notwendigkeit geeigneter Reinraumkleidungen, die aus dicht gewebten Polyesterfasern bzw. Folien gefertigt sind und somit keine Partikel oder Keime abgeben.

Im Vergleich zu den anderen Werten fällt der Unterschied zwischen den beiden Luftkeimsammlern bei LWR 10 auf. Hier liegt der Wert beim Impact Air mehr als doppelt so hoch als beim RCS-Messsystem. Der Grund hierfür könnte in der Positionierung beider Geräte liegen: Während der RCS in etwa 1,5 m Höhe innerhalb der Anlage platziert war, stand der Impact-Air-Luftkeimsammler im unteren Bereich der Prozessanlage. Emittierte Keime des Personals würden durch Sedimentation eher den Weg in die Ansaugöffnung des untenstehenden Geräts finden als in das höher gelegene RCS.

Demnach ist auch zur Aufrechterhaltung des Keimstatus im Reinraum ein 10-facher Luftwechsel absolut ausreichend.

Fazit

Reinräume der Klasse C können anforderungsgerecht mit einer LWR von 10 h^{-1} betrieben werden, sofern nicht andere Anforderungen, wie z. B. eine höhere Wärmelast der Produktionsanlagen, einen höheren Luftwechsel erfordern. Die Empfehlung im Aseptic Guide der FDA kann somit als deutlich übertrieben angesehen werden. Dies wurde auch bereits von der ISPE erkannt, die diese Empfehlung in der aktuellen Version des Baseline Guides „Sterile Product Manufacturing Facilities“ nicht mehr enthält. Die FDA ist damit die einzige Organisation, die den Wert eines 20-fachen Luftwechsels noch in ihrer Richtlinie von 2004 empfiehlt. 19 Jahre später kann diese Empfehlung jedenfalls nicht mehr als *Current Good Manufacturing Practice* bezeichnet werden.

Augmented Reality im pharmazeutischen Produktions- und Verpackungsbetrieb

Robert Hoffmeister • Goodly Innovations GmbH, Grünwald^{*)}

Zusammenfassung

Mithilfe von Augmented-Reality(AR)-Technologie können komplexe manuelle Prozesse an Pharmaproduktions- oder Verpackungsanlagen schneller und genauer ausgeführt werden. Dabei kann es sich z. B. um Einricht-, Umrüst- oder Instandhaltungs- und Wartungsprozesse handeln. Die Technologie erlaubt die Verwendung digitaler Arbeitsanweisungen (SOPs) und ermöglicht eine papierlose Dokumentation bis hin zur Anbindung an ein elektronisches Batch-Record-System (EBR). In diesem Beitrag werden verschiedene Varianten von Assisted, Mixed Reality (MR) oder AR hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile beim Einsatz in der Pharmaproduktion und -verpackung untersucht. Schließlich wird die Rolle von AR im Rahmen einer digitalen Transformation der Pharmaverpackung diskutiert.

In diesem Übersichtsbeitrag werden die verschiedenen Formen der industriell einsetzbaren „Augmented Reality“ (AR) bzw. „Mixed Reality“ (MR) besprochen und wie mithilfe dieser Technologien die Mitarbeitenden in der Pharmaindustrie in der Wartung, in der Technik, im Service und auch in der Produktion selbst unterstützt werden können. Von Virtueller Realität (VR) soll in diesem Zusammenhang nicht die Rede sein, da sie im unmittelbaren Produktionsumfeld aus verschiedensten Gründen nicht einsetzbar ist.

Der Einsatz von AR hingegen ist in der realen Umgebung beim Arbeiten oder Trainieren als unterstützende Technologie schon recht verbreitet. Der Mitarbeiter sieht jederzeit seine wirkliche Arbeitsumgebung sowie zusätzlich eingeblendete Informationen. Entweder

auf einem kleinen Display in einer fixen Position und Entfernung direkt vor einem oder beiden Augen oder, wie bei der Microsoft HoloLens, mit beiden Augen, räumlich und dreidimensional in die Arbeitsumgebung integriert.

Eine grundlegende Frage sollte sein, welche Herausforderungen es heute in pharmazeutischen Verpackungsbetrieben gibt, für die Augmented Reality eine Lösung anbieten kann, ob dies sinnvoll ist, und welche Probleme wirklich optimal mit Hilfe dieser Technologie gelöst werden können.

Typische Probleme bei manuellen Prozessen in pharmazeutischen Verpackungsbetrieben

Die Komplexität des Produktportfolios im Pharmabetrieb nimmt stetig zu. Regulatorische Verän-

derungen in den Märkten, kommerzielle Anforderungen an kleine Losgrößen und die Nachfrage nach regionaler Produktion (auch aufgrund der Corona-Pandemie) führen zu einem sehr vielfältigeren Portfolio pro Standort. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, wird die Flexibilität entlang der gesamten Wertschöpfungskette immer wichtiger.

Darüber hinaus zwingt die aktuelle Personalknappheit viele Standorte dazu, das Personal in der Produktion zu reduzieren, wodurch man versucht, mit Bedienschulungen und -fähigkeiten flexibler umzugehen.

Pharma 4.0 verbessert das Prozessmanagement und bietet neue Möglichkeiten für die Fertigung. Obwohl Manufacturing Execution Systems (MES) und Industrial Internet of Things (IIoT) bereits einen höheren Nutzen in Bezug auf Automatisierung und Zuverlässigkeit bewirken, sollten Pharmahersteller

Autor



Robert Hoffmeister

^{*)} Gekürzter Beitrag aus TechnoPharm 2023;13 (2):60-67.

noch einen Schritt weiter gehen, um einen immer größeren Benefit durch den flexiblen Einsatz des Produktionssystems zu erzielen.

Bei der Verpackung von pharmazeutischen Produkten ist der Automatisierungsgrad heute noch immer relativ gering, und er wird es auf absehbare Zeit auch bleiben. Dies ist auch bedingt durch die große Anzahl vorhandener Linien und Maschinen auf verhältnismäßig geringem Digitalisierungsstand. Aber auch bei modernen Anlagen haben Mechaniker, Maschineneinrichter und Anlagenbediener eine Vielzahl manueller Arbeitsschritte zu verrichten. Dies gilt nicht nur beim Betrieb und der Wartung, sondern auch bei den enorm zeitaufwendigen und fehleranfälligen manuellen Prozessen zwischen den Chargen. Diese enormen Stillstandzeiten entstehen durch häufiges Umrüsten, Reinigen, Abräumen und Dokumentieren.

Externe Faktoren führen dazu, dass das Problem stetig größer wird. Waren in der Vergangenheit noch häufig mehrsprachige Packungsbeilagen im Einsatz, so findet man heute mehr und mehr landesspezifische Aufmachungen, was zu geringeren Auftragsgrößen und damit häufigeren Umrüstungen führt.

In Zeiten steigender Inflation und damit steigenden Kapitalkosten sowie generell durch schrumpfende Margen wird der Druck auf die Reduzierung von Lagerbeständen wachsen. Das Resultat ist ähnlich: kürzere Laufzeiten und häufigere Umrüstungen.

„Klassische“ Ansätze zur Problemlösung

Um die Stillstandzeiten z. B. von Verpackungsanlagen zu reduzieren, versucht die Industrie, die exakten Abläufe von Ein-, Umrüst- oder Instandhaltungsprozessen zu optimieren. Dazu werden verschiedene Ansätze gewählt. Vermeintlich ideale Sequenzen von Prozessschritten werden z. B. im Human Machine In-

terface (HMI) gespeichert und dort angezeigt oder auch nur in Papierform den Mitarbeitenden an die Hand gegeben. Dabei ist es i. d. R. nicht einfach möglich, diese Arbeitsschritte dynamisch auf eine variable Anzahl von Mitarbeitenden zu verteilen, schon gar nicht, wenn sich die Anzahl der zur Verfügung stehenden Mitarbeitenden während eines komplexen Prozess ändert.

In solchen Situationen können die neuen Technologien wie MR oder AR sehr schnell zu signifikanten Produktivitätssteigerungen führen, wenn die gewählten Systeme über die im weiteren Verlauf des Beitrags erwähnte „Multi-User-Funktionalität“ verfügen.

Generell sollten AR/MR-unterstützte Systeme nicht isoliert oder als Ersatz für bewährte Methoden aus dem Spektrum der Lean- und Operational-Excellence-Programme eingesetzt werden, sondern werden ihren optimalen Beitrag im Zusammenspiel mit diesen liefern. Der Anwender kann dabei mit der Unterstützung durch AR/MR-Systeme beginnen und die „Low Hanging Fruits“ ernten, die schnellen Produktivitätsgewinne einfahren und später – auch unter Nutzung der von diesen Systemen generierten Daten – die eigentlichen Prozesse und Sequenzen von Arbeitsschritten optimieren.

Kontinuierliche Verbesserungen führen zu neuen, mithilfe von AR-Führung zu standardisierenden Prozessen. Diese werden nach einer Stabilisierungsphase erneut analysiert, verbessert und standardisiert. Diese Plan-Do-Check-Act (PDCA)-Zyklen sind in der Lean-Literatur hinreichend beschrieben und gelebte Praxis in vielen Unternehmen.

Fazit

Die wesentlichen Unterschiede zwischen AR, MR und VR und ihre möglichen Anwendungen im Bereich Pharma-Verpackung und Produktion wurden beschrieben. Während VR nur im Trainingsbereich verwen-

det wird, findet AR Einsatz bei der Führung durch komplexe manuelle Prozesse. Man arbeitet damit bei der Montage, der Instandhaltung und auch im regulären Betrieb von Produktions- und Verpackungsanlagen; dies führt zu enormen Produktivitäts-, Effizienz- und auch Qualitätsverbesserungen.

Führende Systeme zeichnen sich durch größtmögliche Flexibilität aus, wie z. B. die erwähnte Multi-User-Fähigkeit oder die Möglichkeit, abhängig vom Ausbildungsstand oder der individuellen Präferenz aus verschiedenen Endgeräten zu wählen. Außerdem ist die Einhaltung von Anforderungen im GxP-regulierten Bereich eine Grundvoraussetzung für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie.

AR-Prozessführung verspricht somit enorme Vorteile für Pharmahersteller:

- Bis zu 45-prozentige Reduzierung der Change-Over-Zeit bei Verwendung von AR-Systemen, die die Komplexität von Rüstprozessen abbilden und die Arbeiten auf das Team verteilen können
- Signifikante Reduzierung oder oft komplette Eliminierung der Abweichungen bei allen manuellen Aktivitäten
- Effektivere und schnellere Einarbeitung, Onboarding mit weniger Bedarf der Führung durch erfahreneres Personal wie Vorarbeiter oder generell Supervisoren

Darüber hinaus betrachten führende Beratungsunternehmen die AR-Prozessführung als einen „No-regrets“-Schritt, da sie keine bedeutenden Infrastrukturinvestitionen erfordert.

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche, werks- oder unternehmensweite Implementierung eines solchen Projekts ist, dass das Projekt von den Verantwortlichen für das „Business“ z. B. in den Bereichen Engineering, Maintenance oder Produktion vorangetrieben wird (Project Ownership) und dass es nicht isoliert als IT-Projekt positioniert wird.

SO FLEXIBEL WIE SIE. Unsere Lernformen.



P T S
TRAINING
SERVICE



UNSERE SEMINARE

Unsere Seminare sind interaktiv und bieten Ihnen die Möglichkeit, Ihr Wissen in praktischen Übungen anzuwenden. Wir bieten sowohl Präsenzseminare, als auch die Kombination mit Online-Seminaren an, damit Sie die Möglichkeit haben, das Seminar zu wählen, das am besten zu Ihrem Zeitplan passt.



UNSERE WEBINARE

Das Konzept von Webinaren ist einfach: Sie nehmen an einem Online-Live-Seminar teil, das von einem Fachexperten geleitet wird. Das Seminar findet in einem virtuellen Raum statt, in dem Sie bequem von zu Hause oder vom Arbeitsplatz aus teilnehmen können. Unsere Webinare sind alles andere als langweilig und bieten viele Interaktionen.



UNSERE E-LEARNINGS

Möchten Sie Ihr Wissen zu einem Thema erweitern, aber haben wenig Zeit für Weiterbildungen im hektischen Alltag? Kein Problem! Unsere E-Learning-Module sind die ideale Lösung. Sie sind kompakt, dauern höchstens 30 Minuten und lassen sich flexibel in Ihren Tagesablauf integrieren. Sie bestimmen Tempo und Ort des Lernens – ob im Büro, zu Hause oder unterwegs.



UNSER ADAPTIVES LERNSYSTEM

Unser adaptives Lernsystem bietet effizientes und flexibles Lernen, individuell auf Ihre Kompetenzen zugeschnitten. Unser a.LEARN® System kombiniert die Flexibilität von E-Learnings mit höchstem Maß an individueller Anpassung. Das spart nicht nur Zeit, sondern stellt auch sicher, dass Sie das Wissen tatsächlich verstehen und verinnerlichen.



PTS Training Service
Am Freigericht 8 | 59759 Arnsberg
Tel.: +49 2932 51477 | info@pts.eu | www.pts.eu
