

GMP-undervisning for ingeniørstuderende

DTU Kemiteknik har i en årrække tilbudt et kursus med titlen "GMP og kvalitet i farmaceutisk, biotek og fødevareindustri". Kurset er udviklet i samarbejde med medicinalindustrien.

Af Lars Kiørboe, DTU Kemiteknik

Kurset har fokus på de procesmæssige aspekter ved Good Manufacturing Practise. GMP er en rammelovgivning og omfatter i realiteten en blanding af emner som internationale regler og love, accepteret teknisk praksis for etablering og drift af bygninger og produktionsanlæg, dokumentationskrav, organisationsstruktur, medarbejderuddannelse o.m.m. – alt sammen for at sikre den endelige produktkvalitet. GMP er obligatorisk ved produktion af medicinalvarer.

Det er grundlæggende for GMP-filosofien, at produktkvalitet ikke kan sikres ved analyse af stikprøver af færdigvarer – kvaliteten skal indbygges i procesanlæg og procedurer. Det hygiejniske design fokuserer på at minimere risikoen for afsætning af produkt på anlægsoverflader og komponenter samt at sikre maksimal rengøringsvenlighed. Det betyder, at f.eks. valg af konstruktionsmaterialer er begrænset til få typer, visse ventiler kan ikke bruges, føringsveje for rør skal sikre drænbarhed osv. Det er i øvrigt de samme principper, der anvendes, uanset om det er på et slagteri eller på en farmaceutisk fyldelinje.

Begrebet clean utilities henviser til de hjælpestoffer, som især benyttes i farmaindustrien: Diverse vandkvaliteter (purified water, water for injection), rent damp til sterilisation, ren oliefri trykluft osv. Disse aspekter rækker også ind i rengøringsproblematikken, der ofte er lige så krævende og omfangsrig som selve produktionen. Det gælder såvel valg af rengøringskemikalier som af systemer og procedurer, der sikrer en dokumenteret reproducerbar rengøring af procesanlægget, således at mikrobiel vækst (biofilm) og krydskontaminering imellem produkter ikke finder sted.

Dokumentation spiller en afgørende rolle for de handlinger, der foretages ved produktion af medicinalprodukter, og efterhånden også på fødevareområdet. Lige fra bygning af nye anlæg til almindelig drift og regelmæssig validering af metoder og udstyr skal alt dokumenteres og godkendes efter nøje fastlagte procedurer. De studerende skal kende hovedprincipperne, og de får lejlighed til selv at afprøve dem under øvelserne.

■ Fakta om kurset

Kurset gives til kandidatstuderende og er udformet som en bred indføring i de mange aspekter ved GMP og kvalitets-sikring. Det afholdes i forårssemestret som et 5 ECTS-point kursus, dvs. omfatter undervisning i fire timer i hver af de 13 uger i semestret. Kurset er et samarbejde imellem DTU Kemiteknik og DTU Fødevareinstituttet.

Da kurset ikke er forskningsbaseret, er det nødvendigt med ekstern ekspertise til belysning af særlige emner, f.eks.: Myn-dighedsinspektioner (Sundhedsstyrelsen), industriens QA/QC-funktioner, ISO-systemer (Dansk Standard), industrieksempel på anlægskvalificering/-dokumentation, procesvalidering i praksis. Industri-ekskursionen omfatter besøg i forskellige GMP-regulerede produktionsafdelinger på en farmaceutisk fabrik.

Struktur

Fra kursets start inddeles de studerende i grupper på 4-5 personer, der i forløbet arbejder sammen om de frivillige og obligatoriske opgaver, der gives. Undervisningsformen er blandet, men i betydelig grad baseret på auditorie-forelæsninger med mange indbyggede opgaver, der som regel er tidligere eksamensspørgsmål.

■ Kursusindhold

1. GMP-begrebet, international lovgivning, organisationer.
2. Kvalitetsstyringssystemer (ISO 9000, ISO 22000 mv.)
3. Hygiejniske design af procesanlæg.
4. Øvelse 1.
5. Fødevarerikkerhed, risk management.
6. Clean utilities.
7. Kvalificering og kvalitetsdokumentation (URS, IQ/OQ testplaner etc.).
8. Øvelse 2.
9. Rengøringskemi og CIP-processer.
10. Industribesøg på GMP anlæg.
11. Øvelse 3.
12. Procesvalidering, SOP.
13. Rengøringsvalidering. Demonstration af CIP dyser m.v.

Under kurset skal grupperne aflevere fire skriftlige opgaver, hvoraf de tre er baseret på arbejde udført i laboratoriet på et af institutternes pilotanlæg. Det kan være et spraytørringsanlæg, en fermentor, ultrafiltreringsanlæg, CIP-anlæg osv. Hensigten er at simulere relevante industrielle processer. Hver gruppe dedikeres til et bestemt anlæg, som de arbejder med i hele kurset. Øvelserne betragtes som et meget vigtigt pædagogisk element, idet de studerende her får lejlighed til at afprøve de til tider noget abstrakte problemstillinger i praksis. I de tre øvelser, som opbygges omkring en tænkt industriel problemstilling, får de følgende opgaver:



Diskussioner i laboratoriet om hygiejnisk design af procesanlæg.

1. Udarbejde et PI-diagram for anlægget. Gennemføre en vurdering af det hygiejniske design med forslag til forbedringer.
2. Udarbejde dokumenter, der skal bruges til at kvalificere anlægget: Brugerkrav specifikation og to detaljerede testplaner med tilhørende testskemaer.
3. Gennemførelse af selve anlægskvalificeringen vha. de udarbejdede dokumenter og udarbejdelse af en IQ/OQ-rapport. Afvigelser skal godkendes af en QA-funktion i form af et medlem af lærergruppen.

Alle rapporter diskuteres med lærerne og skal godkendes – evt. efter forbedringer. Det er en forudsætning, at alle fire obligatoriske rapporter er godkendte for, at man kan gå til eksamen.

Erfaringer

Der findes ingen lærebøger, der blot nogenlunde dækker kursets indhold, så undervisningsmaterialet er derfor en blanding af et

udarbejdet kompendium, forelæsningslides, artikler, officielle dokumenter og tidligere eksamensopgaver.

Kurset tages ofte målrettet af studerende, der fokuserer på ansættelse i den relativt store danske farmaceutiske industri. Der er som regel en blanding af studerende fra bioteknologi, farma-linjen, fødevareteknologi og kemiteknik. Kurset opfattes ofte som svært, dels pga. det dominerende procestekniske aspekt, der er uvant for især studerende med hovedsagelig mikrobiologisk baggrund, men også pga. de mange forskellige fagområder, som indgår i stoffet. Særlig problematisk er det forhold, at der ofte ikke er én bestemt veldefineret løsning på et problem (common sense og gode argumenter spiller en rolle). Det er en mental barriere for ingeniørstuderende, der er vokset op med en matematisk tradition, hvor der kun findes én rigtig løsning.

Kurset er meget velbesøgt med omkring 60 studerende hvert år, hvilket også er kapacitetsgrænsen. Der er en fire timers skriftlig eksamen, karaktergennemsnittet er relativt lavt, og der er ofte nogle, der dumper. Det er formentlig en konsekvens af de ovenfor nævnte forhold.

Der er tit forespørgsler fra personer udenfor DTU om optagelse på kurset, ligesom ønsker om specialkurser jævnligt forekommer. Vor begrænsede kapacitet gør det svært at imødekomme ønskerne.

E-mail:

Lars Kiørboe: lgk@kt.dtu.dk

■ Ordforklaringer

GMP: Good Manufacturing Practise. I familie med GCP (Good Clinical Practise), GDP (Good Documentation Practise), GEP (Good Engineering Practise) osv.

Kvalificering: En formel lovbehaftet kvalitetsgodkendelsesprocedure for nyanlæg før ibrugtagning må finde sted.

QA/QC: Quality Assurance/Quality Control: Lovbefalede kvalitetsfunktioner i en farmaceutisk industriel organisation.

URS: User Requirement Specification: Samling af krav som et anlæg skal opfylde.

IQ/OQ: Installation/Operation Qualification. Kvalificeringsprocedurer for installation og montage af hardware henh. af styringssystemer og software.

CIP: Clean-In-Place: Rengøring af procesanlæg uden demontage af komponenter (modsatningen er opvaskemaskine-princippet, hvor alle enkeltdele rengøres adskilte).

SOP: Standard Operation Procedure: Brugervejledning.

PI-diagram: Piping and Instrumentation diagram (et detaljeret flowdiagram).

HIGH PERFORMANCE CRUSHING

Retsch®
Solutions in Milling & Sieving

RETSCH's new benchtop jaw crusher BB 50 reduces hard, brittle and tough samples with a feed size of **up to 40 mm** in one single operation to a final fineness of **down to 0.5 mm!**

SKANLAB

Kvinderupvej 30 · 3550 Slangerup · Tlf: 4738 1014 · www.retsch.dk