



PHARMACEUTISCH ENGINEEREN

9 sep 2013

**Door Welmoed Beenen
en Ans Westerink**

PHARMACEUTISCH ENGINEEREN

- Introductie Welmoed en Ans
- Introductie in de farmaceutische industrie
- Invloed op het engineeren:
 - Gebouw en HVAC
 - Utilities
 - Procesapparatuur
- Invloed op start-up en commissioning
- Kunt u het ook?



WIE IS ANS

- Korte levensloop:
 - HTS Chemische Technologie
 - In dienst van AkzoNobel sinds 1985
 - Cost estimator, Process engineer
 - Diverse chemische projecten
 - Ca 15 jaar diverse Pharma projecten
 - Diosynth, Organon, Schering Plough en Purac
- Actuele situatie:
 - Veel verschillende activiteiten vooral verbeterprojecten
 - Sinds MSD geen pharma projecten meer
 - Getrouwd, 2 tiener dochters



WIE IS WELMOED

- > 15 jaar werkzaam in procesindustrie, als ingenieur en consultant
- Technische Scheikunde (IR) – RUG
- Process engineer bij Akzo Nobel Engineering (> 7 jr)
- Consultant bij ARV Group (> 3 jr)
- WELLCOME Engineering & Consultancy (> 7 jr), zelfstandig ingenieur en consultant, diverse processen, technologieën en industrieën (food, chemie, pharma, energie, medisch), verbeteren van zowel technische processen als bedrijfsprocessen

- Gezin met 3 kinderen



WIE ZIJN JULLIE

- Wie is werkzaam in farmaceutische industrie?
- Wie is werkzaam voor farmaceutische industrie (dienstverlener aan)
- Wie werkt bij een ingenieursburo en welke discipline





INTRODUCTIE IN DE PHARMACEUTISCHE INDUSTRIE

VAN GRONDSTOF TOT MEDICIJN

Grondstof

(bio)chemie

biotechnologie

API

Zuivering

Formulering

Zuivering

Verpakking

Medicijn

(BIO)CHEMIE

Basis
grondstoffen:

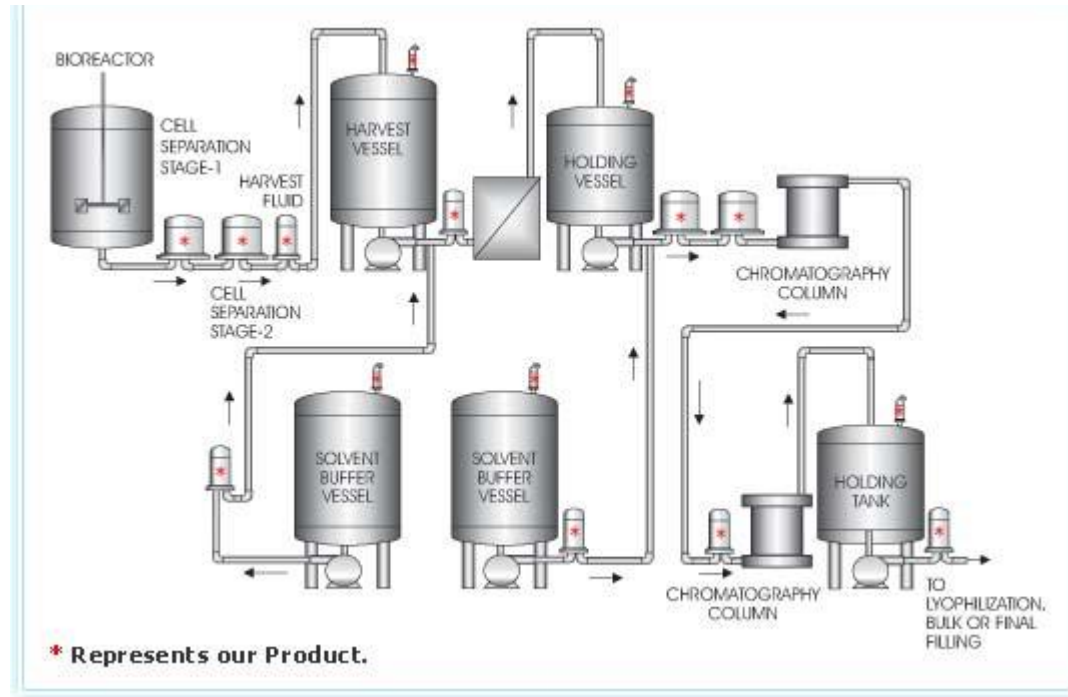
Niet
farmaceutisch

Overgang van
chemische
productie naar
farmaceutische
productie

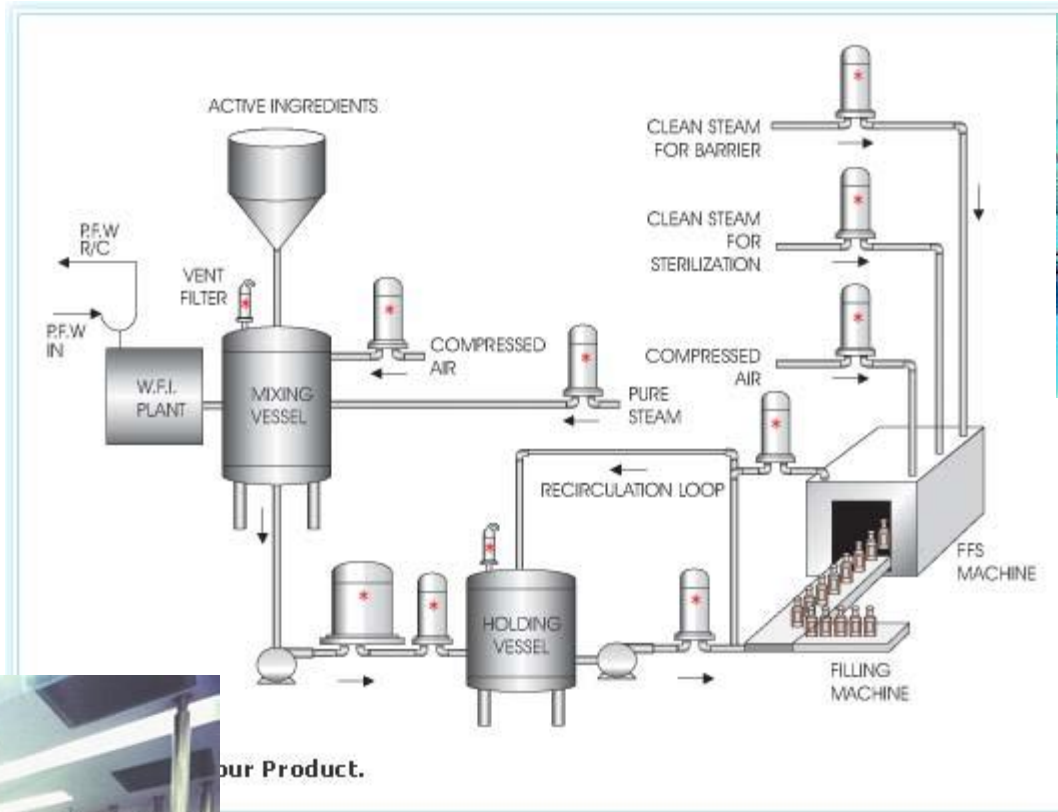
Uitdaging:
Traceability



BIOTECHNOLOGIE: DOWNSTREAM PROCESSING



FORMULERING: API VERWERKEN TOT MEDICIJN



VERPAKKEN TOT EIND PRODUCT: KLEIN VOLUME GROTE AANTALLEN



KENMERKEN VAN DEZE INDUSTRIE

- Medicijnen worden toegediend aan zieke mensen
- Verontreinigingen zijn “dodelijk”
- ‘intrinsieke kwaliteit’ -> procescontroles en bemonstering is niet genoeg!

- Batch groottes (enkele 10.000 eenheden/batch)

- Actieve stoffen – effect op mens en milieu

- Multi-product: voorkomen van (cross-)contaminatie
 - product – product
 - grondstoffen/utilities -product
 - omgeving – product
 - product – operator
 - product – omgeving



BESCHERM DE OMGEVING.....

MEDICIJNRESTEN GEVEN MANNETJESVIS
VROUWELIJKE TREKJES.



FDA

SOP

COP

ISPE

CIP

SIP

API

Patiëntveiligheid

=

Productveiligheid

d =

GMP

PW-B

PQ

USP

IQ

WFI

MACO

GAMP

OQ



GOOD MANUFACTURING PRACTICE.....EN DAN?

[HTTP://NL.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/GOOD MANUFACTURING PRACTICE](http://nl.wikipedia.org/wiki/Good_Manufacturing_Practice)

Good Manufacturing Practice (GMP)

- Good Manufacturing Practices (goede wijze van produceren) of GMP is een **kwaliteitsborgingssysteem** voor de humane en veterinaire farmaceutische industrie, de cosmetische industrie en de voedingsmiddelenindustrie
- Bij GMP gaat het er om, **dat nauwkeurig is vastgelegd** hoe en onder welke omstandigheden een product wordt gemaakt. Tijdens de productie worden alle grondstoffen, tussenproducten en eindproduct gecontroleerd en wordt het proces precies bijgehouden op het zogenaamde bereidingsprotocol. Mocht er achteraf toch iets mis blijken te zijn met een bepaalde partij medicijnen, dan kan men altijd achterhalen hoe het gemaakt is, wie het getest heeft, waar en welke grondstoffen er gebruikt zijn, enzovoort.
- De kwaliteit van een geneesmiddel kan nooit helemaal vastgesteld worden door de samenstelling te analyseren. Niet alle mogelijke onzuiverheden kunnen worden aangetoond en niet elk pilletje kan worden geanalyseerd. De **kwaliteit kan daarom alleen gewaarborgd worden indien ook het hele productieproces op een nauwkeurig voorgeschreven en gecontroleerde wijze wordt uitgevoerd.**

GOOD MANUFACTURING PRACTICE.....EN DAN?

[HTTP://WWW.ISPE.ORG/GMP-RESOURCES](http://www.ispe.org/gmp-resources)

Good Manufacturing Practice (GMP)

- A GMP is a system for **ensuring that products are consistently produced and controlled according to quality standards**. It is designed to **minimize the risks** involved in any pharmaceutical production that **cannot be eliminated through testing the final product**.
- GMP covers all aspects of production from the starting materials, premises and equipment to the training and personal hygiene of staff. Detailed, written procedures are essential for each process that could affect the quality of the finished product. There must be systems to provide documented proof that correct procedures are consistently followed at each step in the manufacturing process - every time a product is made.



INVLOED OP HET ENGINEEREN

WAT VERSTAAN WE ONDER ENGINEEREN

- Het engineering proces voor een nieuwe of verbeterde installatie – generiek (en herkenbaar?):
 - Ideeën en wensen van de klant vertalen naar een projectspecificatie.
In pharma: User Requirement Specification
 - Procesontwerp (procescondities en procesvoering, PFD/P&ID, massa- en warmtebalans/verbruikscijfers, leidingdiameters, etc.) en opstellen van specificaties van apparatuur en appendages.
In pharma: GMP = good manufacturing practice -> specifieke eisen tbv produktkwaliteit -> schoonmaakbaarheid, materiaal eisen, FDA richtlijnen



WAT VERSTAAN WE ONDER ENGINEEREN

- Het engineering proces voor een nieuwe of verbeterde installatie – generiek (en herkenbaar?):
 - Procurement / Samenwerking en technische begeleiding bij leveranciers.
In pharma: (specifieke) leveranciers bekend met richtlijnen, en vereisten aan documentatie
 - Uitvoeren van veiligheidsstudies ism de klant en experts: Hazop/What if, SIL-classificatie, ATEX, Arbohygiene.
In pharma: (GMP review) liever: Enhanced Design Review obv specificaties (URS) -> incl GMP
 - Begeleiden van Commissioning en in gebruik name.
In pharma: Kwalificatie/Validatie geven “documented evidence” van de prestaties.



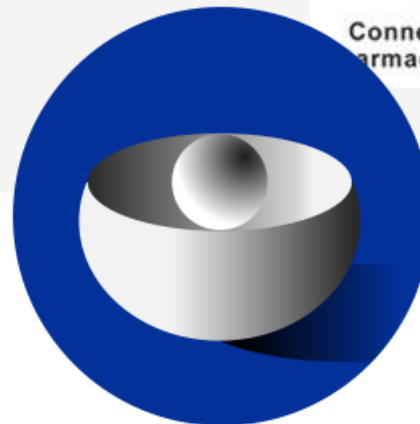
EISEN, REGELS EN INSPECTIE

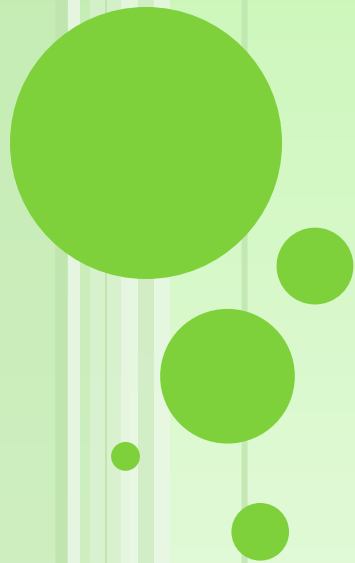


- US Pharmacopeia
- EDQM eisen
- ISO standaarden
- ISPE regels
- FDA/ EMA



Connecting a World of
Pharmaceutical Knowledge





Procesapparatuur

KERNBEGRIPPEN

- Focus op kwaliteit
 - NDA is bindend
 - Zuiveringsstappen
 - Thermisch niet stabiele producten
- Beschermen personeel (API)
 - Proces routing
 - Vaste stof handeling
- Meeste processen batch
 - Multi product
 - Reinigen
 - Kwaliteitscontrole: MES GaMP
- Product veiligheid = patiënt veiligheid = GMP
- Zekerheid vóór alles, ingebouwde kwaliteit



REACTOR SYSTEMEN

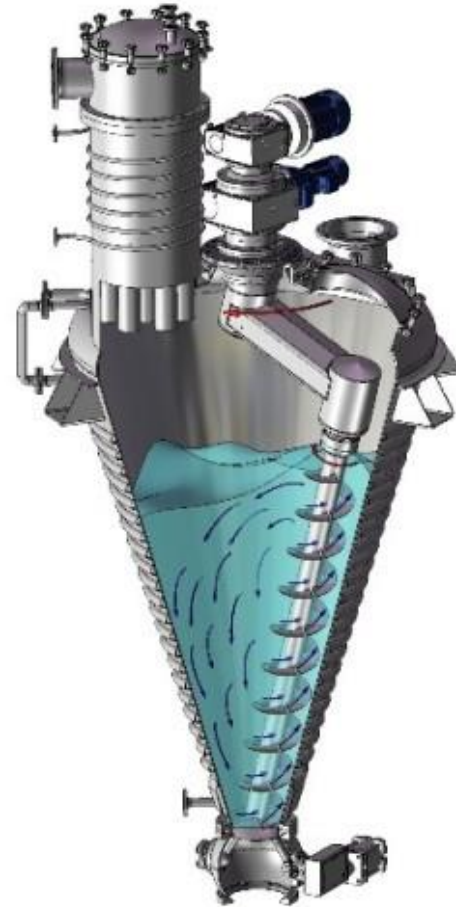
- Toevoegen en meten (flow of massa)
- Temperatuur en drukregelingen en metingen
- Eisen aan roeren
- Eisen aan drainability
- Eisen aan schoonmaakbaarheid
- Eisen aan steriliseerbaarheid

- Systeem bepaling/grenzen



SCHEIDING STAPPEN

- Proces keuze wordt in de productontwikkeling vastgelegd
- Veelal batch processen
 - Vacuümdroogstoven
 - Filterdrogers, mengers drogers
 - Filtreren, centrifugeren
 - HPLC



REINIGING

- Reinigingsproces
 - Wat moet er worden verwijderd
 - Voorspoelen en naspoelen
 - Circuleren of “once-through”
 - CIP, COP, WIP, WAP of nog anders

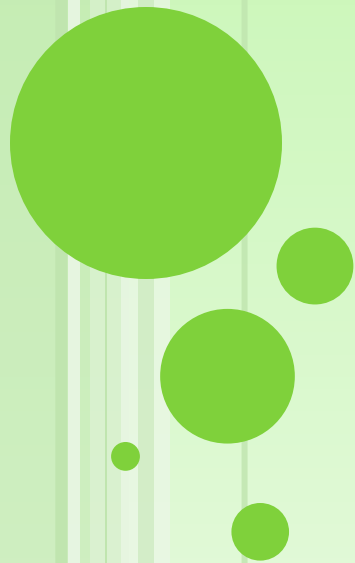
- Continue focus in apparatuur ontwerp
 - Kies gladde oppervlakken
 - Minimaliseer internals
 - Vermijd dode hoeken, alles op afschot
 - Positie en keuze van sproeibollen etc



VOORBEELDEN

- Sproeibollen
 - Uitvoering
 - Positie
- Zero deadleg kleppen
- Vaste stof handling systemen
- Inbouw van instrumenten
 - Uitvoering, Aantal, Positie





Utilities

KERNBEGRIPPEN

- Meeste processen batch, maar utilities zijn continue
 - Continue kwaliteitsbewaking
 - Toevoeging moet gecontroleerd
 - Aansluiting op gebruikers
- Product veiligheid = patiënt veiligheid = GMP
- Zekerheid vóór alles, ingebouwde kwaliteit



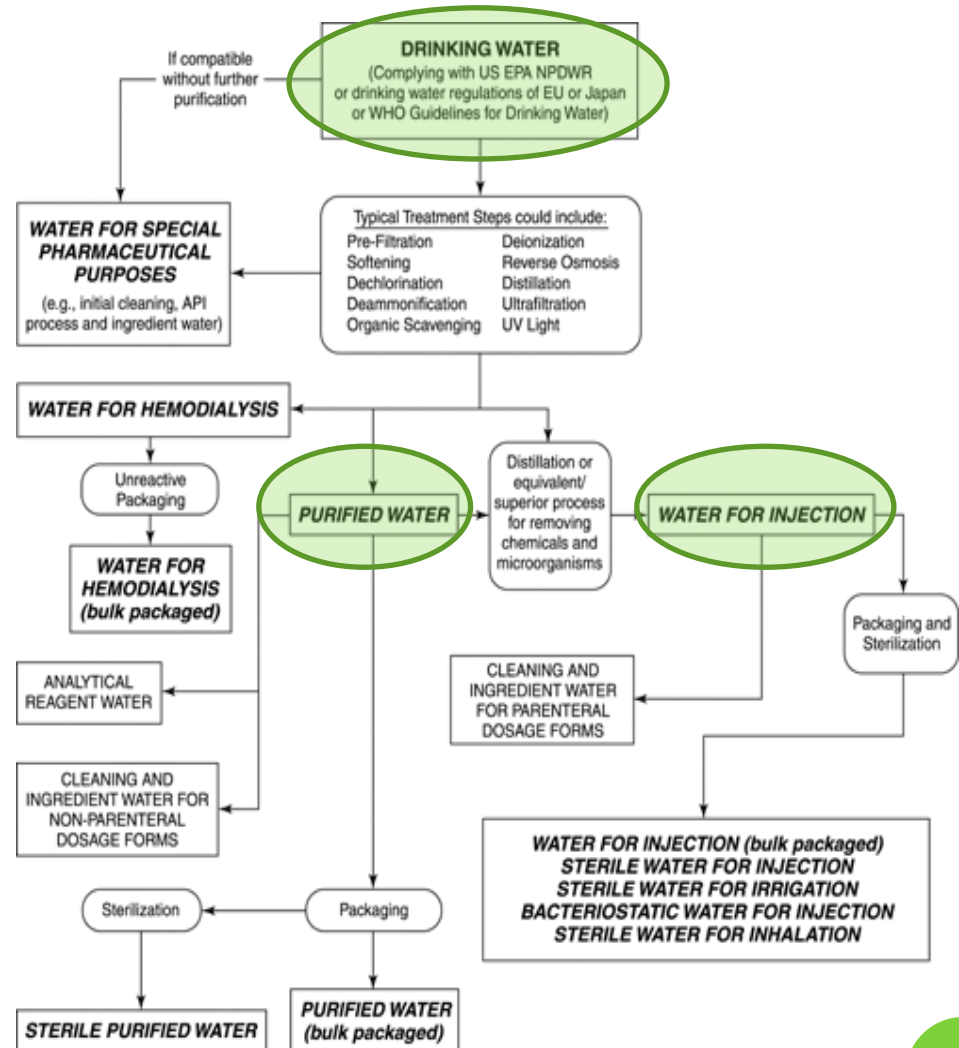
CLEAN UTILITIES

Water systemen

- Purified water (PW)
- Water for injections (WFI)
- Clean steam (CS)

Gas systemen

- Nitrogen
- Clean Dry Air (CDA)



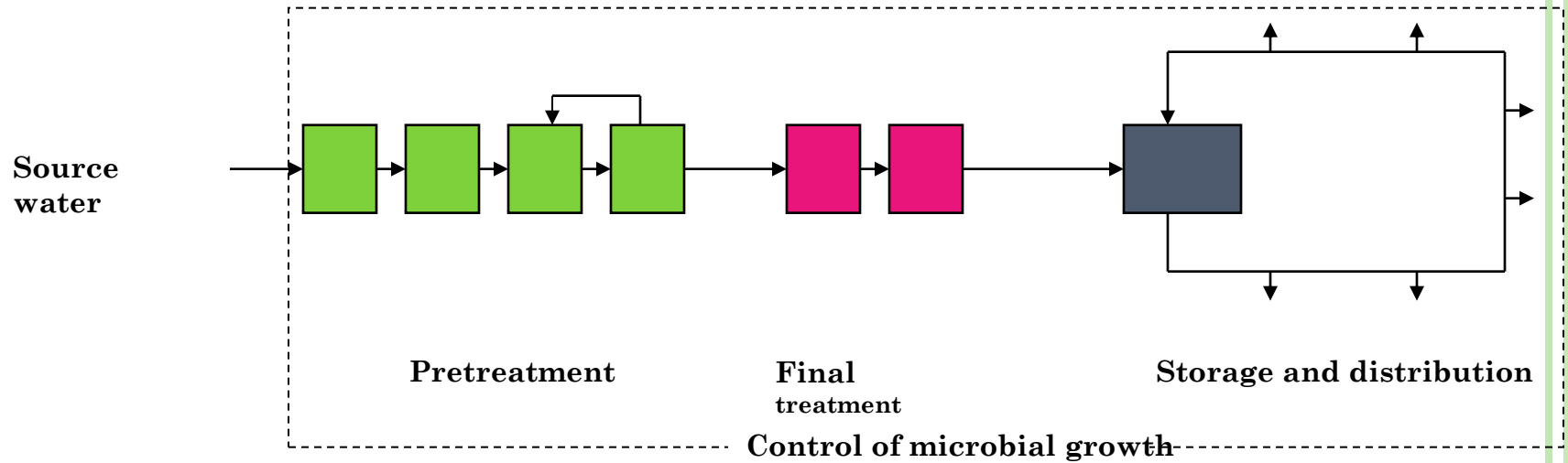
EISEN VOOR WATER SYSTEMEN

○ Pharmaceutical requirements, acc. to EP and USP :

	PW	WFI	CS (condensate)
Conductivity	< 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (in line) at 20°C	< 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (in line) at 20°C	< 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (on line) at 20°C
TOC	< 500 ppb (on line)	< 500 ppb (on line)	< 0.5 mg/l
Microbial	< 100 cfu/ mL	< 10 cfu/ 100mL	< 10 cfu/ 100mL
Bacterial endotoxin		< 0.25EU/mL	< 0.25EU/mL
Nitrates	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm
Heavy metals	< 0.1 ppm (sum of all)	< 0.1 ppm (sum of all)	< 0.1 ppm

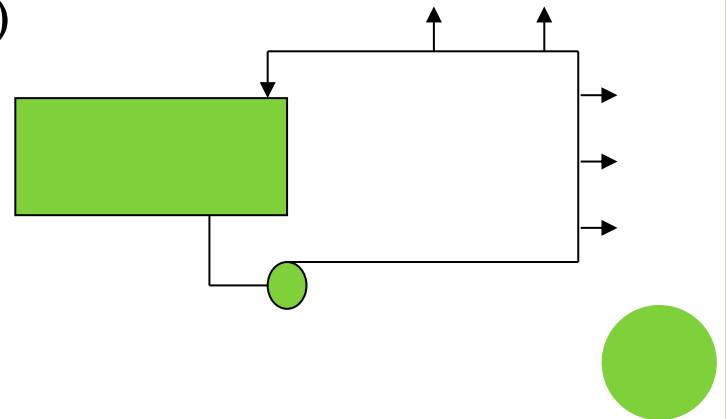


SCHEMATISCH OVERZICHT WATER SYSTEMEN



OPSLAG EN DISTRIBUTIE

- Houd de water kwaliteit binnen de acceptatie limieten
- In-line metingen
 - geleidbaarheid, TOC (GMP kritisch)
 - temperatuur, druk (operationeel kritisch)
- Microbiologische waarde door meten van monsters
- Beheersing van de microbiologische waarden
 - systeem ontwerp (minimalisatie)
 - systeem operatie (sanitisatie)



A decorative graphic on the left side of the slide, consisting of several vertical lines of varying thickness and shades of green, and a cluster of five solid green circles of different sizes arranged in a roughly circular pattern.

Gebouw en HVAC

KERNBEGRIIPPEN

- Grondstoffen zijn hoog actief
- Beschermen van product **EN** personeel (API)
- Gebouw indeling: routing van product en personen
- HVAC drukprofielen

- Product veiligheid = patiënt veiligheid = GMP
- Zekerheid vóór alles, ingebouwde kwaliteit



CLEAN ROOM KLASSIFICATIE EISEN (EU)

Maximum Permitted Number of Particles/m³ equal to or above

	<i>At Rest</i>		<i>In Operation</i>	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
Grade A	3,500	0	3,500	0
Grade B	3,500	0	350,000	2,000
Grade C	350,000	2,000	3,500,000	20,000
Grade D	3,500,000	20,000	Not defined	Not defined



BEHEERSING VAN CLEAN ROOM CONDITIES

○ Continue controle

- Lucht kwaliteit: particle count (viable and non viable)
- Ruimte drukken
- Lucht snelheden, verversingsgraad
- Temperatuur
- Luchtvochtigheid

○ Ontwerp eisen

- Lucht stromingsrichting en patroon
- Verlichting
- Ruimte afwerking

○ Operatorgedrag



WAAROM KIEZEN WE VOOR CLEAN ROOMS

○ Product bescherming:

- Het parenterale product is een injecteerbaar medicijn
- Open handeling tijdens het vulproces

○ Operator bescherming:

- Actieve materialen zijn vaste stoffen
- Niet geheel gesloten handeling in compounding



LUCHT IN OPERATOR BESCHERMING

○ Laminar air flow protection

OEL Range $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Toxicological/ Pharmacological Properties and potency	Containment Technology
1000-5000	Not harmful, not irritating, low pharmacological activity	Standard Pharmacon Downflow Booth with no additional engineering
100-1000	Harmful, possible irritant, mid pharmacological activity	Standard Pharmacon Downflow Booth with no additional engineering controls. May require additional engineering controls if the
50-100	Moderate toxicity high pharmacological activity	Standard Pharmacon Downflow Booth may require additional engineering controls dependent on quantity handled and the
1-50	Toxic, corrosive, genotoxic, cytotoxic	Custom Pharmacon Downflow Booth with additional engineering
		1. Drum lifters
		2. Physical Barriers
		3. High containment enclosures with glove ports
4. Architectural features (e.g. airlocks /controlled access) to lower cross contamination risk		
<1	Extremely toxic, may be corrosive, sensitizing	Use of Isolator (glovebox) technology is strongly recommended at this OEL level.





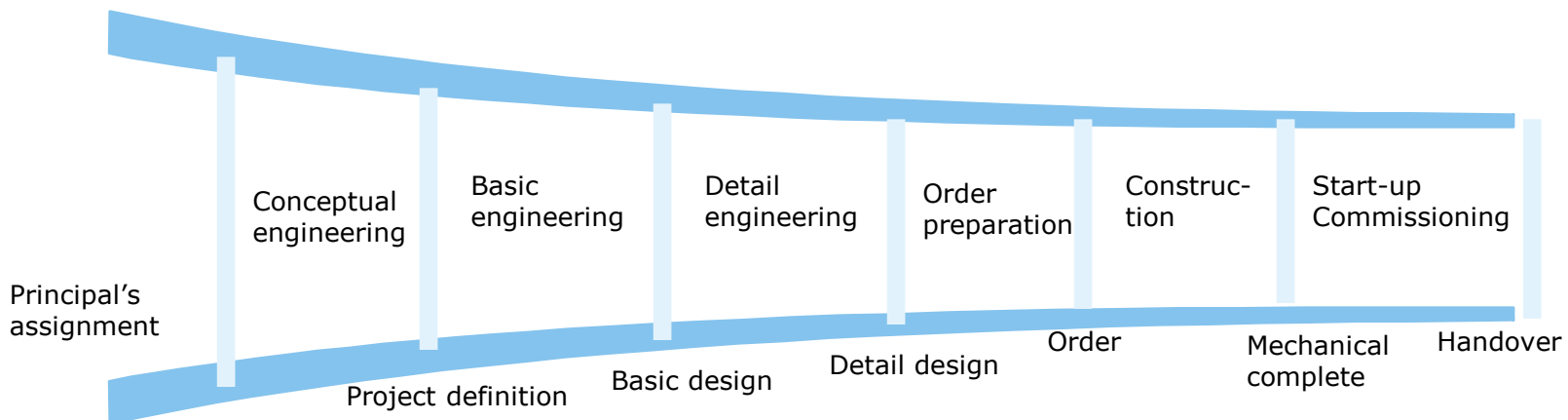
INVLOED OP COMMISSIONEN (KWALIFICATIE)

EEN GEKWALIFICEERD PRODUCTIEPROCES VRAAGT OM EEN 'GEKWALIFICEERD' ONTWERPPROCES

Start: Good Engineering Practice

- Gefaseerde aanpak – van uitgangspunten tot productie gereed
- Documentatie: duidelijke deliverables per fase
- Procedures
- Staf

Project management phases



VAN ONTWERP TOT GEKWALIFICEERD PRODUCTIEPROCES

- Tussen bouwfase en in bedrijf: niet alleen commissioning, maar ook kwalificatie en validatie
- *Definities in ISPE Guideline Vol. 5 of www.ispe.org/glossary*
- Commissioning:
 - systeem in operationele status brengen
 - Funktionaliteit, HSE, Operationeel,
- Kwalificatie (Installatie validatie)
 - verifiëren en **gedocumenteerd** aantonen dat het systeem product levert met de juiste, consistente en reproduceerbare kwaliteit- 'met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid'
 - Funktionaliteit, Kwaliteit



VAN ONTWERP TOT GEKWALIFICEERD PRODUCTIEPROCES

○ Procesvalidatie:

- verifiëren en gedocumenteerd aantonen dat het proces product levert met de juiste, consistente en reproduceerbare kwaliteit-
‘met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid’
- Produkt Kwaliteit
- Een aantal produktie batches met een vooraf bepaald programma van analyses en controles en daarvoor geldende vooraf opgestelde acceptatiecriteria.



VAN ONTWERP TOT GEKWALIFICEERD PRODUCTIEPROCES

- Waarom kwalificeren en valideren:
 - Controleren en zeker stellen van alle aspecten die van invloed zijn op de produkt kwaliteit
 - Conditie scheppen en kunnen onderhouden van kwaliteit
 - “Opbouwen van kwaliteitsgarantie”
 - Controle van specificaties van (eind) produkt betekent alleen controle op voorziene fouten en situaties
 - Voorkomen van sluimerende kwaliteitsproblemen (bijv. opbouw van biofilm terwijl waterkwaliteiten nog steeds voldoen)



VAN ONTWERP TOT GEKWALIFICEERD PRODUCTIEPROCES

Validation Life Cycle: ongoing

- Doel van de Validation Life Cycle:
Gekwalificeerde en gevalideerde status
behouden
- Vele activiteiten als onderdeel van
'dagelijkse' operatie:
 - Calibratie, hervalidatie, onderhoud, periodieke
sanitisatie, update van monitoringprogramma,
update van procedures, periodieke evaluatie,
herkwalificatie bij modificaties, etc



NIET ALLES KWALIFICEREN IN EEN PHARMACEUTISCHE FABRIEK

- System impact analysis: welke delen van de installatie zijn op welke wijze van invloed op de produktkwaliteit?
 - Direct impact: direct contact met het produkt of delen van de installatie die met produkt in contact komen, of woren gebruikt bij testen van produkt specificaties
 - Indirect impact
 - Non impact
- Kwalificatie-eis voor direct impact systemen
- Impact is afhankelijk van de functie in het proces: water kan ook onderdeel zijn van het eindprodukt.



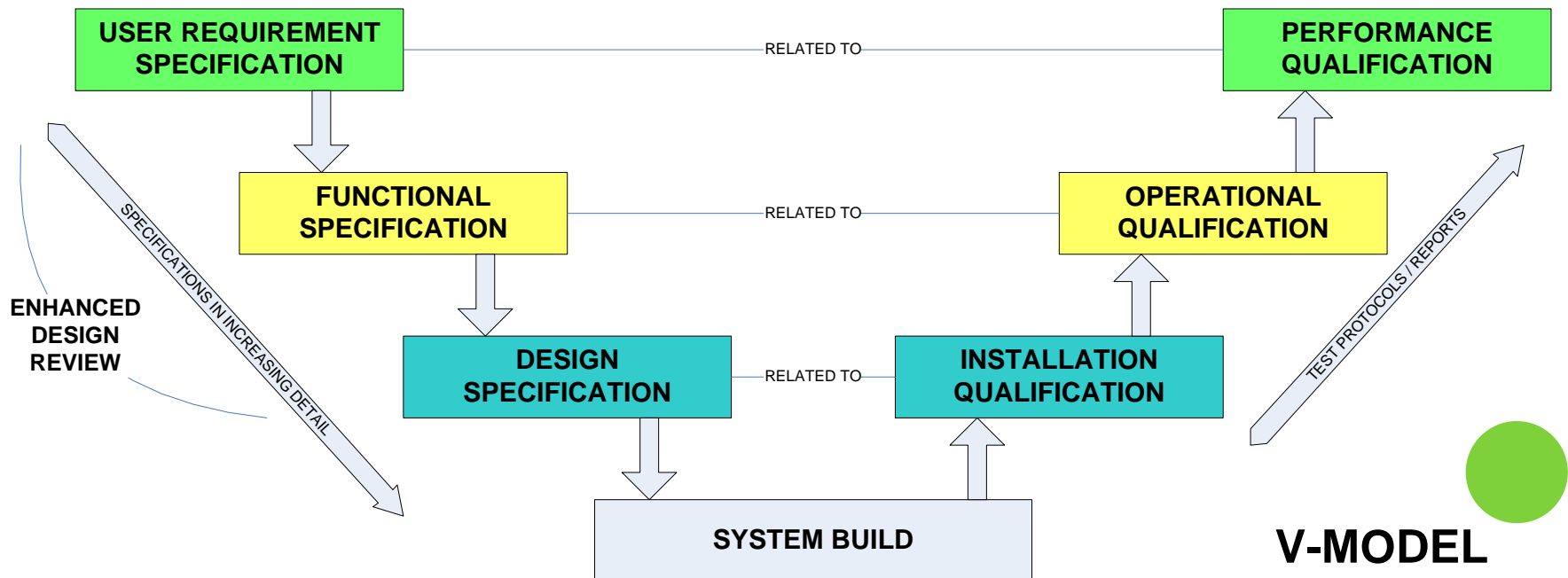
NIET ALLES KWALIFICEREN IN EEN PHARMACEUTISCHE FABRIEK

- “Risk based” ipv “qualify everything”:
 - Gedegen kennis van het proces en systeem
 - Identificeren van kwaliteitsbouwers en – behouders
 - Critical en non-critical componenten
 - Focus van kwalificatie op die aspecten die direct van invloed zijn op de kwaliteit
 - Commissioning verzekert dat gehele systeem operationeel is



KWALIFICATIE IS OOK EEN GEFASEERD EN GESTRUCTUREERD PROCES

- In elke fase wordt getoetst of het systeem gebouwd is conform de documenten zoals die in de verschillende engineeringfasen zijn opgesteld
- In de documenten is in steeds meer detail vastgelegd waaraan de installatie moet voldoen om de gewenste produktkwaliteit te borgen



UITLEG KWALIFICAITEFASEN – INSTALLATION QUALIFICATION (IQ)

- “Doel van de IQ:
 - Gedocumenteerd aantonen dat de installatie gebouwd is volgens specificatie
- Hoofdlijnen van IQ:
 - Documentatie verificatie: Specificatie van het systeem
 - In ieder geval: URS, P&ID, FDS, Commissioningsplan en –rapport
 - Grijs gebied/ overgang GEP: Isometrics, IID, HDS
 - Niet: detailed design specs van alle componenten
 - Status: as-built, evt. released for construction/ commissioning met handmatige opmerkingen



UITLEG KWALIFICAITEFASEN – INSTALLATION QUALIFICATION (IQ) VERVOLG

- “Hoofdlijnen van de IQ - vervolg:
 - Visuele inspectie: Controleren systeem versus specificatie
 - In ieder geval P&ID: sample points, slopes, volgorde van componenten, codering
 - Materiaal- en afwerkingsgraad:
 - Materialen inert t.o.v. medium (RVS 316L, PTFE, EPDM)
 - Afwerking/ruwheid: goed initieel schoon te maken en te houden, geen opbouw van biofilm
 - Alleen voor produkt contactdelen
- Voorbeeld inhoudsopgave IQ protocol DW distributie:

Testnaam / <i>testname</i> :	Paragraaf / <i>Section</i> :
Documentatie verificatie	IQ-G1
Materialen en afwerkingsgraad	IQ-G2
Visuele inspectie	IQ-G3
Initieel rein	IQ-G4
Filters	IQ-G5



OPERATIONAL QUALIFICATION

- Doel van de OQ:
 - Gedocumenteerd aantonen dat installatie functioneert volgens specificatie
- Hoofdpijnen van de OQ:
 - Kalibratie van kritische instrumenten: instrumenten die product kwaliteit meten of proces parameter die direct van invloed is, bijv. temperatuurmeting op koudste punt bij hete sanitisatie
 - Functionele testen; bijv. voor warmtewisselaar en temperatuur regeling voor hete sanitisatie
 - Systeem in gekwalificeerde staat kunnen behouden: Werkinstructies, Procedures, Onderhoudsplannen, bijv. mbt frequentie en duur van hete sanitisatie



OPERATIONAL QUALIFICATION

- Voorbeeld inhoudsopgave OQ protocol PW-distributie systeem:

Testnaam / <i>testname</i> :	Paragraaf / <i>Section</i> :
Kalibratie van kritische instrumenten	OQ-G1
Kritische regelingen, alarmen, beveiligingen en interlocks	OQ-G2
Verblijftijd en stromingsprofiel	OQ-G3
Functioneren sproeibollen	OQ-G4
Druk en capaciteit slot 1	OQ-G5
Druk en capaciteit slot 2	OQ-G6
Functionele test ozon injectie	OQ-G7
Functionele test koeler HE-01	OQ-G8
Functionele test koeler HE-02	OQ-G9
Functionele test UV-lamp	OQ-G10

Opmerking: Werkinstructies, procedures en onderhoudsplannen worden bij dit project vermeld in System Qualification Protocol



PERFORMANCE QUALIFICATION

- Doel van de OQ:
 - Gedocumenteerd aantonen dat installatie functioneert volgens specificatie
- Hoofdlijnen van PQ :
 - Procesapparatuur: ‘prestaties’ meten die kritisch zijn voor de produktkwaliteit, bijv. reinigingsproces met (inerte) modelstof riboflavine
 - Utilities (direct impact): monitoring van kwaliteit gedurende langere periode: sampling van aanmaak, opslag, distributie, Point of Use, locatie en frequentie gebaseerd op rationale, begrip van het proces en systeem (risk-based)
 - Definitieve versie en goedkeuren van werkinstructies, procedures en onderhoudsplannen
 - Training van personeel



PERFORMANCE QUALIFICATION

○ Voorbeeld van PQ voor PW-distributie

stelsel: (bron: ISPE Good practice Guide, Comm.&Qual. Pharm. Water and Steam Systems)

<u>Phase</u>	<u>Primary Objectives</u>	<u>Typ.Duration</u>
1	Finalize appropriate operating ranges on critical process operating parameters. For example, time intervals at which the distribution system is brought to elevated temperatures for microbial control. Finalize operating, cleaning, and maintenance procedures (SOPs). Demonstrate production and delivery of water of the required quality	
2	Demonstrate consistent operation within established ranges when using finalized SOPs. Demonstrate consistent production and delivery of water of the required quality	2-4 wk
3	Demonstrate extended performance. Ensure that potential seasonal variations are evaluated and treated	1 year



PRAKTISCHE PRAKTIJK

- Al tijdens gehele investeringsproject rekening houden met kwalificeren en valideren en wat daarvoor nodig is:
 - Ontwerpbeslissingen: kritische parameters + hoe beheersen en controleren en monitoren -> design keuzes bijv. in-line/off-line meten, materiaalkeuze produkt kontaktdelen, nauwkeurigheid van instrumentatie, hoe meetwaarden registreren, etc.
 - Ontwerp- en projectdocumentatie (GEP)
 - Planning
 - Change control
 - Constructiefase: Materiaalcertificaten, ingangscntrole en -rapportage op bouwplaats, lasprocedures, las logging/ test documentatie, afdoppen van leidingen en apparatuur, filtercertificaten, stickers in het veld, activiteiten voor oplevering en bijbehorende rapportage (afpersen, reinigen), construction turnover packages, maintenance en user manual, as-built tekeningen, calibratie certificaten, defects list



PRAKTISCHE PRAKTIJK

- Afstemming en wederzijds begrip tussen leveranciers en industriële klant mbt kwalificatie issues en commissionings activiteiten:
 - Contract definities: kwalificatie wel/niet bij leverancier, welke documenten (standaard van leverancier vs (risk-based) wensen van bedrijf); zoveel mogelijk adhv concrete documenten bijv. testplannen van ander project, werkomschrijvingen voor personeel, etc.
 - Materiaalcertificaten, werkwijzen bij installatie, lasprocedures en rapportage, testprotocollen, testrapportage, testmethoden, testapparatuur (gecalibreerd)
 - Planning
 - Inkoop



PRAKTISCHE PRAKTIJK

- Initieel elk project als uniek benaderen, zowel het systeem als de aanpak van commissioning en kwalificatie en validatie:
 - Begrijpen van het proces en systeem
 - risk assesment
 - wat is specifiek en wat komt overeen met andere projecten (zowel systeem als werkwijze)
 - welke standaardelementen kunnen gebruikt worden
 - welke voorbeelden van andere projecten kunnen gebruikt worden



PRAKTISCHE PRAKTIJK

- Afpersen, spoelen en in bedrijf nemen van clean utilities:
 - Eisen aan microbiële groei: schoon beginnen!
 - Spoelprocedures: ontvetten, ontsmetten
 - Niet nat wegzetten
 - Volgorde met overige commissioningsactiviteiten afstemmen, zoals looptesten, afpersen
- (Draft) IQ en OQ protocollen in vroeg stadium (eind van design phase) gereed en daarvan afgeleid de commissioningsplannen. Daarvan afgeleid procedures, rapportages en documenten afstemmen met constructeurs en leveranciers



COMMISSIONING EN KWALIFICATIE IS DUBBEL WERK?

- Commissioning is nodig om ook te kunnen ‘spelen’ met de installatie, dingen uit te proberen en werkwijzen te optimaliseren
- Goed gedocumenteerde resultaten van controles, inspecties en functionele testen tijdens commissioning kunnen dienen als ruwe data voor kwalificatie. Vooraf goed afstemmen hoe testen worden uitgevoerd en waar documentatie aan moet voldoen!
- Kwalificatie moet gericht zijn op produkt kwaliteit, HSE en operationele aspecten tijdens commissioning!



TOT SLOT: OPEN DEUREN.....

DIE NOG STEEDS MOETEN WORDEN INGETRAPT

- Goede commissioning- en kwalificatieplanning en daaraan vasthouden
- Resources op juiste moment beschikbaar en betrokken: ingenieurs, gebruikers, leveranciers, inkoop, Quality Unit, operators, onderhoudspersoneel, evt. testinstanties
- Duidelijke rollen en verantwoordelijkheden in kwalificatieteam
- Major defects direct oplossen
- Opknippen in logische (proces)eenheden / systemen
- Doe geen (drie)dubbel werk





KUNT U HET OOK!

PHARMA IS NIET UNIEK

- Een succesvol project vraagt om:
 - Heldere uitgangspunten, inclusief eisen, richtlijnen en wetgeving die van toepassing zijn
 - Een gefaseerd en goed gedocumenteerd engineeringsproces met per fase duidelijke deliverables (Good Engineering Practice geldt voor alle projecten!)
 - Toetsen van het ontwerp aan de uitgangspunten
 - Goed georganiseerde start-up en commissioning
 - Toetsen van functionaliteit / prestatie aan de uitgangspunten
 - Documentatie voor keurende of wetgevende instanties



PHARMA IS SPECIFIEK

- Een succesvol pharma project vraagt specifiek om:
 - Vertaling van produktveiligheid (compatibiliteit, cross-contaminatie, steriliteit, etc.) naar uitgangspunten:

materiaaleisen, reinigingsmethodiek (CIP, COP, maximaal residue, geleidbaarheid spoelwater, etc), sterilisatiemethodiek (SIP, SOP, ozonisatie, filtratie, etc), lay-out (drainability), kritische process parameters, process control systeem, personen- en goederenstromen, ruimteclassificatie, etc
 - Vertaling van produktgerelateerde veiligheidseisen (blootstelling) naar uitgangspunten:

OEB klassen, gebouw-indeling, omkleed- en wasprocedures, afvalverwerking, etc



PHARMA IS SPECIFIEK (VERVOLG)

- Vertaling van uitgangspunten naar juist ontwerp en juiste componenten:
membraanafsluiters, zero dead-leg, minimum distance, L/D, type sproeibollen, positie van sproeibollen, seal en sealmedium, condenspotten, vetvrij leidingwerk, orbitaal lassen, USP klassen, ventilatievoud, HEPA-filters, LAF-kasten, personen- en goederensluizen, drukregime, cleanroom
- Kwalificeren en valideren van de nieuwe of gewijzigde installatie



KUNT U HET OOK?

Basis

Kennis en begrip van techniek

Gezond verstand

Specifieke
kennis

In ieder geval weten wat de aandachtspunten zijn en waarom

Wetgeving, eisen en richtlijnen (FDA, ISPE, GMP, GAMP)

www.ispe.org/glossary; www.fda.gov

Kennis en ervaring van jezelf

Kennis en ervaring van anderen.....:

ans.westerink@akzonobel.com.

welmoed@wellcome-ec.nl, 0644167201

