

FRM 3010

Formulering, produksjon og kontroll av legemidler med krav til sterilitet

Emnehefte 2009

Farmasøytisk institutt



Innhold

FRM 3010 - Formulering, produksjon og kontroll av legemidler med krav til sterilitet	3
Overordnet mål	3
Emnets varighet	3
Emnets oppbygning generelt	3
Undervisningsformer	4
Godkjenning av laboratoriekurs	4
Innleveringsfrister	4
Eksamen	5
Personer engasjert i undervisningen	5
Litteratur	6
Undervisning og læringsmål	7
Kvalitetssikring (gjennomgående tema)	7
Formulering og produksjon av legemidler med krav til sterilitet	7
Mikrobiologisk kvalitetskontroll av legemidler med krav til sterilitet	8

FRM 3010

Formulering, produksjon og kontroll av legemidler med krav til sterilitet

Dette emnet omhandler formulering, produksjon og kontroll av legemidler med krav til sterilitet. Kvalitetssikring har en sentral plass, og aktuelle lover og retningslinjer er inkludert i emnet. Emnet er sammensatt av fagområdene galenisk farmasi og farmasøytisk mikrobiologi.

Overordnet mål

FRM 3010 skal gi studentene en grundig forståelse for basal formulering, produksjon og mikrobiologisk kvalitetskontroll av aseptisk fremstilte og sluttsteriliserte preparater og kvalitetssikringsprinsippene i forbindelse med dette.

Emnets varighet

Emnet varer i 12 uker med oppstart i uke 33 (13. august 2009) og avsluttes med eksamen 2. november 2009.

Emnets oppbygning generelt

Emnet er bygget opp rundt ulike temaer.

De ulike temaene er:

- Formulering og produksjon av legemidler med krav til sterilitet
 - Legemiddelformer med krav til sterilitet
 - Aseptisk fremstilte preparater
 - Sluttsteriliserte preparater
 - Kvalitetssikring av produksjonen
 - Lovverket knyttet til produksjon, kvalitetssikring og kvalitetskrav til sterile preparater
- Mikrobiologisk kvalitetskontroll av legemidler med krav til sterilitet
 - Prosedyrer knyttet til mikrobiologisk kvalitetssikring av sterile preparater
 - Lovverket knyttet til mikrobiologisk kontroll og kvalitessikring av sterile preparater

Emnet bygger direkte på kunnskaper og praktiske ferdigheter fra emnene FRM 2020 og FRM 2030, som omhandler formulering, produksjon og kvalitetskontroll av ikke-sterile legemidler, og lover, forskrifter og retningslinjer som omhandler dette. FRM 3010 repeterer IKKE prinsipper og teknikker som er undervist i de tidligere emnene, og det forutsettes at studentene aktivt bruker tidligere tilegnet kunnskapen i praktisk og teoretisk del av emnet.

Undervisningsformer

Emnets undervisning vil bli gitt i form av forelesninger, laboratoriearbeid, demonstrasjoner, filmfremvisning, gruppearbeid og kollokvier, samt en ekskursjon til sykehusapotek når dette lar seg gjennomføre.

Forelesninger

Disse foregår i plenum.

Laboratoriekurs

Laboratorieundervisningen er delt i to laboratoriekurs som omfatter aseptisk produksjon av legemidler (2 uker) og mikrobiologisk kvalitetskontroll av ferdige produkter (1 uke).

Studentene deles i tre grupper som har laboratorieundervisning på forskjellig tidspunkt (se timeplanen). Oversikt over gruppeinndelingen vil bli lagt ut på emnesiden / i Fronter rommet. Laboratoriekursene består av demonstrasjoner av arbeidsteknikk, forberedelser (utarbeidelse av dokumentasjon), laboratoriearbeid, lab-oppsummeringer og filmfremvisning.

De ulike kursene foregår på følgende steder:

Produksjon av sterile legemidler: Sterilavdelingen rom 029, i kjelleren på Farmasibygget

Mikrobiologisk kvalitetskontroll: Rom 1U51, 1. underetasje i ZEB-bygget

Gruppearbeid og kollokvier

Gruppearbeid med påfølgende kollokvier avholdes for kullet delt i mindre grupper.

Gruppearbeidet og kollokviene er ment som et tilbud til studentene for lettere å tilegne seg stoffet, og skal ikke innleveres for retting men presenteres gruppevis i plenum.

Ekskursjon

Emnet tilbyr en ekskursjon til sykehusapotek når dette lar seg gjennomføre.

Godkjenning av laboratoriekurs

All laboratorieundervisning med tilhørende demonstrasjoner, gjennomgørelser og oppsummeringer er obligatoriske. Dette innebærer at 100 % av oppgavene skal være utført tilfredsstillende for å få laboratoriekurset godkjent, samt oppmøte på obligatoriske gjennomgørelser og oppsummeringer. Ekskursjonen er obligatorisk. Deltagelse i gruppearbeid og oppmøte ved presentasjonen av gruppearbeidet er obligatorisk.

Innleveringsfrister

Innleveringsfrister for kursene opplyses ved begynnelsen av hvert kurs.

Eksamen

Emnet evalueres i to deler:

- En og en halv (1 ½) times deleksamen i aseptisk produksjonsarbeid, evalueres med karakteren Bestått / Ikke bestått. Det vektlegges at studenten viser akseptabel aseptisk produksjonsteknikk samt god kvalitetssikring av produksjonen. Godkjent laboratoriekurs i aseptisk produksjon er en forutsetning for at studenten skal kunne gå opp til praktisk deleksamen.
- Tre (3) timers avsluttende skriftlig tverrfaglig eksamen med bokstavkarakter (A – F). Bestått praktisk deleksamen og godkjent laboratoriekurs i mikrobiologisk kvalitetskontroll av legemidler med krav til sterilitet er en forutsetning for å få gå opp til avsluttende tverrfaglig skriftlig eksamen.

Skriftlig eksamen kan inneholde elementer fra alle undervisningsformer. Laboratorieundervisningen er svært sentral i emnet, og vil alltid inngå som del av skriftlig eksamen. Eksamen lages slik at den sikrer vurdering av begge fagområder, som begge må besvares tilfredsstillende for å bestå eksamen. Korrekte beregninger og kvalitetssikring (vurdering) av egne beregninger står sentralt, og det kreves at studenten viser tilfredsstillende regneferdigheter for å bestå eksamen. Emnet utgjør en integrert helhet, og ny skriftlig prøve skal avlegges i hele emnet.

Eksamenstidspunkt for studieåret 2009:

Praktisk deleksamen avholdes gruppevis siste dag i produksjonskurset (se timeplanen).

Gruppeinndelingen kunngjøres i undervisningsrommet i Fronter og ved oppslag utenfor kurssalen. Ny prøve avlegges etter avtale med kursleder.

Skriftlig tverrfaglig eksamen avholdes 2. november 2009.

Det avholdes ny skriftlig eksamen i emnet i februar 2010 ved behov.

Personer engasjert i undervisningen

Fast vitenskapelige

Solveig Kristensen, rom 184
(emneleder &
ansvarlig aseptisk produksjon)

tlf.: 22 85 42 18
solveig.kristensen@farmasi.uio.no

Tor Gjøen, ZEB rom 273
(ansvarlig
mikrobiologisk kontroll)

tlf.: 22 84 49 43
tor.gjoen@farmasi.uio.no

Øvrig personale opplyses ved kursstart.

Litteratur

Pensum

Lærebok:

SP Denyer, NA Hodges, SP Gorman (Eds.) Hugo & Russell's Pharmaceutical Microbiology 7th Edn. Blackwell Science, UK, 2004

Kap. 17	Chemical Disinfectants, Antiseptics and Preservatives	pp. 285-305*
Kap. 19	Sterile Pharmaceutical Products	pp. 323-45
Kap. 20	Sterilization Procedures and Sterility Assurance	pp. 346-375
Kap. 23	The Manufacture and Quality Control of Immunological Products	pp. 398-415

* Del 3 (Types of compound) er ikke pensum, men studentene anbefales å lese gjennom dette for å oppnå helhetlig forståelse av temaet.

Teorikompendium:

Teorikompendium FRM 3010: Formulering, produksjon og kontroll av legemidler med krav til sterilitet (Unipub)

Støttelitteratur

Statens legemiddelverk: "Norske legemiddelstandarder" siste utgave (Gyldendal Akademisk)

J.Swarbrick, J.C.Boylan (Eds.) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2nd Edn. Vol. 1-3. Marcel Dekker, Inc., USA, 2002

M.E.Aulton: "Pharmaceutics. The science of dosage form design" 2nd Ed. Churchill Livingstone 2002

A.J. Winfield & R.M.E. Richards (eds.); 'Pharmaceutical Practice', 3rd Ed. Churchill Livingstone, UK, 2004

Madigan, Martinco Parker: "Brock: Biology of Microorganisms", 11th Ed., 2006

Lovverket

Linker til aktuelle lover og retningslinjer som omhandler produksjon, kontroll og kvalitetskrav til sterile legemidler legges ut i Fronter rommet.

Laboratoriekurs

Det er trykket to kurshefter, et til hvert av de to laboratoriekursene:

Laboratoriekurs FRM 3010: Aseptisk produksjon (Unipub)

Laboratoriekurs FRM 3010: Mikrobiologisk kvalitetskontroll av legemidler med krav til sterilitet (Unipub)

I tillegg kommer skriftlig materiale i forbindelse med forelesninger og laboratoriekurs, som kan hentes ned fra undervisningsrommet i Fronter.

Undervisning og læringsmål

Undervisningen gis som forelesninger, demonstrasjoner, laboratorieoppgaver, gruppearbeid kollokvier og film, samt en ekskursjon når dette er mulig. Nedenfor er angitt læringsmål for de ulike temaene. Studentene må sørge for å tilegne seg de nødvendige kunnskaper, ferdigheter og holdninger underveis slik at de tilfredsstillende de nedenfor spesifiserte læringsmål ved emnets slutt. Se timeplanen for hvordan undervisningen er lagt opp de enkelte ukene.

Kvalitetssikring (gjennomgående tema)

Farmasøyter har en spesiell funksjon i forhold til kvalitetssikring ved legemiddelproduksjon og kvalitetskontroll. Kvalitetssikring har derfor en sentral plass i emnet.

Ved emnets slutt skal studentene:

- Ha grundig forståelse for begrepet kvalitetssikring og betydningen av dette i produksjon og kontroll av sterile preparater.
- Ha grundig forståelse for gjeldende forskrifter og retningslinjer (EU og nasjonale) for tilvirkning av legemidler med krav til sterilitet.
- Ha oversikt og forståelse for gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer (EU og nasjonale) for tilvirkning og kontroll av legemidler, undervist i FRM 2010, 2020 og 2030.
- Ha grundig forståelse for oppbyggingen og innholdet i monografiene til sterile legemiddelformer og ferdige preparater.
- Selvstendig kunne følge prosedyrer og instruksjoner.
- Selvstendig kunne utarbeide produksjonsforskrifter.
- Ha en reflektert holdning til farmasøytens ansvar i forbindelse med tilvirkning av sterile legemidler.
- Ha en reflektert holdning til hvordan kvaliteten av ferdige preparater er bygget inn i produktene.
- Ha en reflektert holdning til hvordan man kan ivareta brukerens behov for kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidlene.

Formulering og produksjon av legemidler med krav til sterilitet

Ved emnets slutt skal studentene:

- Ha grundig forståelse for sammensetning av okulære preparater og parenterale preparater: infusjoner, injeksjoner (endose, flerdose), infusjons- og injeksjonskonsentrater og –substanser, se dette i forhold til administrasjonsvei, injeksjonsvolum, kvalitetskrav (inkl. konservering og isotoniregulering) og stabilitet
- Kjenne til de ulike vaksinetypers oppbygging
- Ha oversikt og forståelse for hvordan enkelte vaksinetyper fremstilles
- Ha oversikt og forståelse for hvilke faktorer det må tas hensyn til når det gjelder ”råvarene” for vaksiner: Dyrking av celler, ekstraksjon av materiale fra levende celler, personale
- Ha oversikt over Farmakopéer og Formelsamlinger med preparatmonografier

- Ha oversikt over og forståelse for råvarekvaliteter, med særlig vekt på vann og valg av vannkvaliteter (def. i Ph.Eur.) i produksjonssammenheng og produksjon av de ulike vannkvalitetene
- Ha grundig forståelse for fremstillingsprinsipper for sterile preparater (sluttsterilisert, aseptisk produsert) på bakgrunn av stabilitet, formulering og de kvalitetskrav Ph.Eur. stiller til ulike preparatformer; infusjoner, injeksjoner (endose, flerdose), øyedråper, infusjons- og injeksjonskonsentrater og –substanser, betydningen av injeksjonsvolum og administrasjonstid
- Ha grundig forståelse for vurderinger som ligger til grunn ved fastsettelse av holdbarheter
- Ha oversikt over mikrobiologiske aspekter i forbindelse med sterilproduksjon, herunder typer mikroorganismer, sporer, pyrogener og endotoksiner
- Ha grundig forståelse for teori av betydning for fremstilling av sterile produkter; filtrering av luft (HEPA) og sterilfiltrering av væsker, oppbygging, anvendelse og drift av renrom
- Ha grundig forståelse for sterilitetsbegrepet, steriliseringsmetoder (Ph.Eur.) og prosesskontroll i forbindelse med disse, prinsipper angående sterilitetstesting (utførelse, statistisk betydning), kvalitetssikring i forbindelse med sterilproduksjon
- Selvstendig kunne fremstille utvalgte sterile preparater (injeksjoner, infusjoner, øyedråper) ved bruk av aseptisk arbeidsteknikk i LAF-benk og vektlegging av strukturerte arbeidsrutiner og god produksjonshygiene. Selvstendig utføre validering av produksjonsprosessen (buljongfylling). Selvstendig utføre prosesskontroll (filter integritet, gjennomlysning, autoklaving – kontroll av temperatur, trykk, tid) og sluttkontroll av preparatene (visuell partikkelkontroll; gjennomlysning)

Mikrobiologisk kvalitetskontroll av legemidler med krav til sterilitet

Ved emnets slutt skal studentene:

- Ha grundig forståelse for betydningen av anvendelsen av aseptiske metoder og beherske teknikkene for å forhindre mikrobiell kontaminasjon i de oppgavene som skal utføres
- Selvstendig kunne lage kontrollinokulatene som anvendes i de farmakopemetodene som utføres i kurset
- Ha grundig forståelse for faktorer som påvirker antimikrobiell effekt av desinfeksjonsmidler og konserveringsmidler
- Selvstendig kunne utarbeide arbeidsforskrifter etter Ph.Eur. for å kontrollere konserveringsmidlers antimikrobielle effekt, under veiledning kunne utføre kontrollen og selvstendig kunne tolke resultatene
- Ha oversikt over og forståelse for sporerens resistens mot fuktig varme og prisnippene for å bestemme den desimale reduksjonstid (D) og tilhørende Z-verdi. Under veiledning kunne bestemme D og tilhørende Z-verdi i et varmeinaktiveringsforsøk
- Ha oversikt over og forståelse for Ph.Eur.'s metode for test på sterilitet, selvstendig kunne utarbeide arbeidsforskrift for metoden og under veiledning kunne utføre testen og tolke og vurdere resultatene
- Kjenne til prinsipper for påvisning av bakterielle endotoksiner. Selvstendig kunne beregne LAL-lysatets følsomhet ved den standard som inngår i en LAL-test og under veiledning kunne utarbeide arbeidsforskrift for en mikrometode etter Ph.Eur.