

Projekt i budowa pracowni leku jałowego – gdzie zaczyna się rola farmaceuty?

mgr biotechnologii, mgr chemii Patrycja Sitek,
Dyrektor CR Konsulting

Pracownie leku jałowego apteki szpitalnej podlegają coraz surowszym przepisom i wymaganiom. W związku z ukazaniem się nowych wytycznych Farmakopei XI, a także rosnącymi wymaganiami standardów przygotowania mieszanin żywieniowych, cytostatyków lub antybiotyków, zmianie ulegają wytyczne dotyczące projektowania i organizacji pomieszczeń, w których przygotowywane są te produkty lecznicze.

Coraz większy nacisk kładzie się na standard i jakość użytych do budowy materiałów oraz funkcjonowanie systemu wentylacyjnego w celu zapewnienia pożądanej klasy czystości zgodnie z GMP.

Klasa czystości A

Zgodnie z wymaganiami Prawa farmaceutycznego, wymaganiami GMP oraz Farmakopei jałowe produkty lecznicze muszą być przygotowywane w klasie czystości A, w otoczeniu klasy B. Klasa A to zwyczajowo komora laminarna, postawiona w pomieszczeniu klasy B, które stanowi przestrzeń przygotowawczo-otaczającą dla przygotowywanego

produktu. Zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania klasa czystości A w klasie B to zespół pomieszczeń o najwyższych wymaganiach czystości pyłowej powietrza i czystości mikrobiologicznej. Szczegółowe wymagania dla tych parametrów opisane są w załączniku 5, aneksie 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Proces projektowania tego rodzaju pomieszczeń wymaga rozważenia i wiedzy architekta, branżystów i instalatorów, gdyż bardzo łatwo utworzyć pomieszczenie przewymiarowane, o niewłaściwych parametrach nadciśnienia i liczbie wymian powietrza. Konsekwencją tego będzie to, że nie da się utrzymać klasy czystości w przyszłości lub bardzo wzrosną koszty utrzymania pomieszczenia.

W artykule chcemy zadać sobie pytanie: skoro przygotowanie pracowni leku jałowego klasy czystości B jest tak skomplikowanym zadaniem, gdzie zaczyna się rola farmaceuty? Czy współpraca pomiędzy użytkownikiem a projektantem i później wykonawcą jest konieczna?

“Proces projektowania pomieszczeń pracowni leku jałowego [przypr. red.] wymaga rozwagi i wiedzy architekta, branżystów i instalatorów, gdyż bardzo łatwo utworzyć pomieszczenie przewymiarowane, o niewłaściwych parametrach nadciśnienia i liczbie wymian powietrza. Konsekwencją tego będzie to, że nie da się utrzymać klasy czystości w przyszłości lub bardzo wzrosną koszty utrzymania pomieszczenia.”

Aby odpowiedzieć na to pytanie, musimy zacząć od procesu projektowania pomieszczeń pracowni. Podczas wstępnych spotkań i konsultacji z architektem powstaje koncepcja podziału pomieszczeń. Koncepcja przedstawia lokalizację pomieszczenia przygotowania leku jałowego, śluz osobowych i materiałowych, drzwi, okien podawczych oraz sprzętu i wyposażenia. Na końcowym etapie można nanieść elementy systemu wentylacyjnego (HVAC), stanowiące wizualizację stref czystości pomieszczeń. Należy mieć na uwadze, że wszystkie elementy takiej koncepcji finalnie powinny być zgodne z aktualnymi wymaganiami prawa budowlanego oraz wymaganiami branżowymi. Trzeba pamiętać o tym, że tylko dialog pomiędzy projektantem a użytkownikiem przyniesie pożądany rezultat.

Na tym etapie niezmiernie istotne jest, aby projektant był świadomy rodzaju procesów oraz ich przebiegu w kontekście prawidłowego zaplanowania przepływu personelu, materiałów i substratów. Mówiąc o przepływie, mamy na myśli sposób transportu osób, sprzętu i odpadów tak, aby spełnić wszystkie wymagania standardów dotyczące niekryżowania się dróg czystych i brudnych. Na tym etapie pomocna będzie wiedza farmaceuty, który zna przebieg procesów sporządzania produktów leczniczych, wymagania odnośnie do sposobu składowania i utylizacji odpadów. A ponadto farmaceuta wie, ile osób jednocześnie jest zaangażowanych w proces produkcyjny. Nawet jeśli tej wiedzy nie posiada, może skorzystać z wiedzy i doświadczenia konsultanta zewnętrznego. Utworzenie koncepcji podziału pomieszczeń zapoczątkowuje proces projektowania i tworzenia dokumentacji architektonicznej.

Zgodnie z wymaganiami GMP równoległe do tego procesu użytkownik powinien przygotowywać dokument o nazwie Specyfikacja Wymagań Użytkownika (URS). Znajduje on swoje odzwierciedlenie nie tylko w dokumentach Prawa farmaceutycznego, ale także w wytycznych ogólnych, takich jak norma ISO 9001:2000 - Określenie wymagań związanych z produktem.

URS jest zbiorem wytycznych określonych przez farmaceutę. Określa on materiały, wymagania dotyczące systemu HVAC, wymagania dla klas czystości i procesu kwalifikacji

w zgodności z przepisami prawa i standardami charakterystycznymi dla procesu produkcji leków. Nie jest to dokument podlegający pod prawo budowlane, a jego przygotowanie w przypadku innych branż nie jest wymagane, ale ma zdecydowanie pozytywny wpływ na przebieg procesu projektowania.

URS powinien zawierać następujące informacje:

- wytyczne prawne,
- opis procesu,
- parametry krytyczne środowiska,
- wymagania dla konstrukcji ścian, podłóg i sufitów,
- wymagania dla HVAC,
- wymagania dla procesu kwalifikacji clean room,
- obciążenia osobowe i materiałowe,
- inne wytyczne specyficzne dla procesu,
- wymagania dla BMS/RMS (BMS – z ang. Building Management System oraz RMS – z ang. Room Monitoring System).

URS powstaje zarówno przy realizacji budowy/przebudowy w formule „zaprojektuj-wybuduj”, jak i w formułach rozłącznych. Przy realizacji formuły „zaprojektuj-wybuduj” URS jest podstawą do utworzenia Programu Funkcjonalno-Użytkowego (PFU). Służy on do ustalenia planowanych kosztów prac projektowych i robót budowlanych, opisu przedmiotu zamówienia, przygotowania oferty szczególnie w zakresie obliczenia ceny oferty oraz wykonania prac projektowych.

Rola farmaceuty jest w tym miejscu szczególnie istotna, gdyż to od niego zależy, jak bardzo URS będzie szczegółowy, ile informacji niezbędnych do spełnienia wymagań Prawa farmaceutycznego zostanie w nim umieszczone. Im bardziej użytkownik zaangażuje się w proces poprzez wyszukiwanie i zbieranie informacji o materiałach i wymogach dla clean room, tym więcej przydatnych treści z punktu widzenia projektowego będzie zawierał URS.



Po pozytywnie zakończonym etapie tworzenia koncepcji podziału pomieszczeń oraz Specyfikacji Wymagań Użytkownika przychodzi czas na projektowanie materiałów, z których mają powstać pracownia oraz elementy zabudowy.

Wytyczne, które wspomagają w organizacji clean room

Do podstawowych wytycznych, które wspomagają użytkownika w organizacji clean room, należą: **norma ISO 14644** oraz **porozumienie CSM (Cleanroom Suitable Materials)**. Niemniej ważne są standardy branżowe, do których w przypadku farmacji szpitalnej należą: **Standardy Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego** lub **Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego**. Norma ISO oraz CSM zawierają wskazówki dotyczące rodzaju materiałów, z których powinny być zbudowane ściany, podłogi czy sufity w strefach kontrolowanych. Zgodnie z zawartymi w nich informacjami wszystkie materiały dedykowane dla pomieszczeń czystych nie mogą uwalniać cząstek ze swojej powierzchni. Powinny być odporne na uszkodzenia mechaniczne, działanie środków myjących oraz dezynfekcyjnych. Uniktarność tych wytycznych powoduje, że można je zastosować praktycznie w każdej branży, która jest zobowiązana do prowadzenia procesu produkcyjnego w clean room. Jednocześnie przepisy te nakładają na wykonawcę surowe wymagania, co powoduje, że nie będzie dozwolona farba lateksowa na ścianach czy gres na podłodze. Nie będzie także możliwe umieszczenie płyty GK (gipsowo-kartonowej) na suficie, jak to często zdarza się w rzeczywistości. W miejscu ścian pojawiają się panele farmaceutyczne z blachy stalowej, ocynkowanej, pomalowanej proszkowo. W panelu poprowadzone będą gniazdka, instalacje oraz wszelkie podłączenia. Połączenia na stykach zabudowy modułowej będą silikonowane specjalnym uszczelniaczem przeznaczonym do pomieszczeń clean room.

Przy doborze **sufitów** kryteria akceptacji będą podobne jak w przypadku ścian. Ze względu na bezpośredni kontakt strefy czarnej z systemem kanałów wentylacyjnych oraz instalacji elektrycznych ze strefą czystą sufity clean room'owe są przedmiotem szczególnej uwagi. Stosowanie tradycyjnych technologii z wykorzystaniem płyt GK nie jest w tym wypadku dobrym rozwiązaniem. Poza pylnością oraz ograniczoną trwałością materiału (np. podczas awarii, zalania itd.) rozwiązania te mają jeszcze jedną, kluczową wadę – ich połączenia nie gwarantują szczelności całego systemu. Oznacza to, że może dochodzić do przemieszczania się zanieczyszczeń ze strefy czarnej do klasy czystości, a tym samym generowania kontaminacji produktu. Dlatego też w clean room zastosowanie znajdują rozwiązania sufitowe metalowe, w postaci płyt o rastrze 600 x 600 mm, wieszane na stelażu metalowym i silikonowane. Takie rozwiązania będą także gwarantowały znacznie większą odporność materiału na różnicę ciśnień pomiędzy pomieszczeniami a strefami czystości. Równie ważny element w clean room stanowi **podłoga**. Wykonana z żywicy wysokiej jakości lub w postaci wykładziny PCV jest uzupełnieniem zabudowy modułowej. Podłoga musi cechować się wyjątkową odpornością na uszkodzenia mechaniczne oraz trwałością użytkowania. Wybór podłogi do clean room to także rodzaj obciążenia, które musi znosić powierzchnia przy transporcie dużych ładunków lub przy gromadzeniu wyrobu gotowego na paletach/kuwetach.

Osobną kwestię stanowią wymagania wobec **systemów HVAC** dla pomieszczeń clean room. Aby osiągnąć wysoką klasę czystości ISO, nie wystarczy 6–8 wymian powietrza na godzinę. Zabezpieczenie produktu leczniczego przed zagrożeniem cząstkami oraz czynnikami biologicznymi wymaga zastosowania bariery ochronnej. Barieryą tą jest ciśnienie oraz powietrze, które wtłaczane odpowiednio szybko i w odpowiedniej ilości

do pomieszczenia obmywa personel, produkty oraz urządzenia z zanieczyszczeń. Projektując strefę czystą, należy wziąć pod uwagę wymagania normy **ISO 14644**, w tym fakt, że pomiędzy strefami czystości konieczne jest uzyskanie min. 10–15 Pa różnicy w ciśnieniu. W praktyce oznacza to, że w klasie czystości B najmniejsza liczba paskali nadciśnienia wyniesie 45 Pa, zakładając, że do pomieszczenia prowadzą jedynie śluzy osobowe. Ponadto centrala wentylacyjna powinna być skonstruowana w sposób higieniczny zgodnie z wytycznymi **VDI 6022** oraz **VDI 3803: 2010**, a także spełniać kryteria GMP w następującym zakresie:

- wszystkie materiały konstrukcyjne muszą być odporne na działanie powszechnie stosowanych środków dezynfekcyjnych i czyszczących,
- osłony wewnętrzne powinny być wykonane z materiałów o właściwościach wykazujących odporność chemiczną i mechaniczną na zarysowanie podczas czyszczenia,
- wszystkie elementy centrali muszą być łatwo dostępne do czyszczenia,
- system odwodnienia musi umożliwiać sprawne odprowadzenie wody po intensywnym myciu i zabezpieczać urządzenie przed wtórnym zanieczyszczeniem,
- elementy narażone na degradację na skutek oddziaływania wilgoci powinny być wykonane ze stali nierdzewnej, np. ramy wymienników ciepła, wanny odpływu skroplin,
- wewnątrz centrali powinno zostać zamontowane oświetlenie,
- powinny być stosowane okna inspekcyjne umożliwiające kontrolę czystości wewnątrz urządzenia bez zatrzymywania jego pracy,
- od strony wewnętrznej centrali należy zastosować gładkie powierzchnie oraz zastosować takie materiały, aby wyeliminować wystające, ostro zakończone elementy mocujące, takie jak blachowkręty,
- wymagana jest pełna szczelność obudowy i drzwi.

Ostatnim etapem projektowania jest wytyczenie wymagań dla systemu RMS

Nazwa RMS jest skrótem od angielskich słów **Room Monitoring System** oznaczających system monitoringu pomieszczeń. Jako wydzielona instalacja znajduje zastosowanie w obszarach przemysłu lub laboratoriach wymagających prowadzenia stałej kontroli środowiska wytwarzania i przechowywania. Najważniejsze zadania systemu RMS to ostrzeganie przed przekroczeniem warunków środowiskowych oraz archiwizowanie danych o panujących warunkach dla celów kontroli jakości i prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem produktu.

System RMS powinien zapewnić ciągły monitoring parametrów w pomieszczeniach clean room apteki szpitalnej. Wyświetlacze LCD wskazujące na wartość parametrów temperatury, nadciśnienia i wilgotności powinny być zamontowane na ścianach,

przy wejściu do każdego z pomieszczeń clean room, aby personel mógł kontrolować warunki środowiskowe przed przystąpieniem do pracy. Użytkownik nie może wejść do pomieszczenia, w którym parametry środowiska są inne niż ustalone, ponieważ może to świadczyć o problemach w działaniu systemu HVAC.

System RMS powinien obsługiwać także urządzenia chłodnicze, czyli lodówki i lodówko-zamrażarki oraz zamrażarki na terenie całej apteki szpitalnej. System RMS powinien być jednostką podrzędną do BMS, ale jednocześnie móc pracować niezależnie od systemu BMS. Kluczowe korzyści płynące z poprawnego zaprojektowania systemu RMS przedstawiają się w poprawnym funkcjonowaniu pomieszczeń pracowni, w tym:

- monitoring ciągły krytycznych parametrów powietrza, takich jak kaskada ciśnień, temperatura i wilgotność względna,
- monitoring stały temperatury w urządzeniach chłodniczych,
- kontrola stanu zasilania krytycznych urządzeń (nagrzewnice),
- wizualizacja stanu poszczególnych parametrów w wytypowanych pomieszczeniach,
- powiadamianie (alarmowanie) o przekroczeniu dopuszczalnych limitów dla parametrów krytycznych,
- rejestracja i archiwizacja wartości monitorowanych parametrów oraz pracy systemu,
- alarmowanie, raportowanie.

Farmaceuta powinien pełnić nadzór na każdym z etapów projektowania pracowni. Uczestniczenie w tworzeniu koncepcji podziału pomieszczeń, konstruowanie URS oraz aktywne uczestniczenie w procesie wytyczania wymagań branżowych stanowi solidną podstawę do wybudowania pracowni spełniającej najwyższe wymagania Prawa farmaceutycznego i sprawne funkcjonowanie przez wiele lat.

Bibliografia:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz.U. 2015 poz. 1979).
2. Eudralex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines:
 - PN-EN ISO 14644-1:2016-03,
 - PN-EN ISO 14644-2:2016-03,
 - PN-EN ISO 14644-4:2006,
 - PN-EN ISO 14644-5:2005.
3. Patrycja Sitek, Aleksandra Wysocka-Wycisk, Wymogi higieny dla apteki szpitalnej w zakresie pomieszczeń clean room, PSPE, Katowice, 2015.
4. Doświadczenia i praca własna w zakresie projektowania i budowy pomieszczeń clean room.