

Projekt i budowa pracowni leku jałowego – wybór wykonawcy, materiały i wyposażenie

mgr biotechnologii, mgr chemii Patrycja Sitek,
Dyrektor CR Konsulting

Projektowanie pracowni leku jałowego jest procesem wieloetapowym, który wymaga znajomości zarówno prawa budowlanego, jak i branżowych wytycznych. W poprzednim numerze „Apteki Szpitalnej” poruszyliśmy tematykę przygotowania Specyfikacji Wymagań Użytkownika, w szczególności wymagań dotyczących stosowanych materiałów, wymagań odnośnie instalacji wentylacyjnej HVAC oraz informacji dotyczących systemu RMS/BMS. W tej publikacji przyjrzymy się bliżej materiałom stosowanym w budowie i przy wyposażaniu pracowni leku jałowego, a także odkryjemy tajemnice wyboru właściwego wykonawcy.

Pomieszczenia – przepisy prawne i wytyczne dla materiałów wykończeniowych

Wytwarzanie jałowych produktów leczniczych obwarowane jest wieloma przepisami, z których najważniejszymi dla farmaceuty są: Farmakopea XI oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 9 listopada 2015 r. o Wymogach Dobrej Praktyki Wytwarzania. Produkty jałowe należą do grupy o najwyższej klasie czystości mikrobiologicznej, więc warunki ich wytwarzania muszą być równie surowe. Zasadniczo jałowe produkty lecznicze wytwarzane w aptece szpitalnej są sporządzane w urządzeniach zwanych komorami laminarnymi, lożami laminarnymi lub laminarami. Urządzenia te zapewniają laminarny przepływ

powietrza nawiewanego, filtrowanego przez filtry HEPA H14 lub wyższej klasy – ULPA. Przepływ laminarny ma zapewnić maksymalne oczyszczenie produktu i przestrzeni, w której jest on wytwarzany, a tym samym zapewnić spełnienie wymogów dotyczących czystości mikrobiologicznej produktu i otoczenia na poziomie < 1 JKT na płycie sedymentacyjnej, płycie odciskowej oraz w próbie wolumetrycznej. Zgodnie z wymogami rozporządzenia o Dobrej Praktyce Wytwarzania – GMP – wytwarzanie jałowych produktów leczniczych powinno odbywać się w klasie czystości A w otoczeniu klasy B. Jak więc powinno być zbudowane i wyposażone laboratorium, aby

“ Budujący jest fakt, że obecnie w Polsce powstaje wiele bardzo dobrych projektów, które realizowane są zgodnie z wymaganiami branżowymi i procesowymi. Można więc przewidywać, że kolejne projekty i ich realizacje będą utrzymywane w tym standardzie. ”

spełniało wymogi klasy czystości B? Samo rozporządzenie w niewielkim stopniu porusza tę tematykę. W opisie dotyczącym sposobu wykończenia pomieszczeń wytwarzania aseptycznego przeczytamy, że:

- w pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących;
- w celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc; liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza; drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia, z tego powodu rozsuwane drzwi są niewskazane;
- maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem;
- rury i kanały wentylacyjne oraz inne media należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia;
- w obszarach o klasie czystości A lub B, w których prowadzone jest wytwarzanie aseptyczne, umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione; w pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem są zainstalowane przerwy powietrzne; odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie są zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody;
- przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy powietrzne zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej, pomieszczenia te są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem; w ostatniej części przebieralni klasa czystości w stanie spoczynku powinna być tej samej klasy co pomieszczenia, do którego przebieralnia prowadzi; niekiedy wskazane są oddzielne przebieralnie dla

osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych; umywalnie znajdują się wyłącznie w przebieralniach na pierwszym etapie zmiany odzieży;

- drzwi śluzy nie otwierają się jednocześnie; system blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych zabezpiecza przed możliwością otwarcia więcej niż jednej drzwi jednocześnie.

Informacje zawarte w powyższych wytycznych są przydatne z punktu widzenia użytkownika, jednak w niewielkim stopniu informują o wymaganiach budowlanych i konstrukcyjnych dla opisywanej klasy czystości. Również wytyczne Farmakopei XI nie dostarczają wiedzy koniecznej farmaceutyce do tego, aby prawidłowo przygotować się do sformułowania wytycznych podczas organizacji zamówienia publicznego lub konkursu ofert. Wytyczne te wskazują na cechy materiałów, a nie ich budowę, co może być źródłem wątpliwości podczas przygotowania Specyfikacji Wymagań Użytkownika. Przyjrzyjmy się więc procesowi doboru materiałów właściwych dla pomieszczeń klasy B i odpowiadzmy na pytanie, czy farmaceuta szpitalny ma wpływ na to, jak finalnie będzie wyglądała pracownia leku jałowego?

Branża budowlana - standardy wykończenia

Elementy wykończenia pomieszczeń są zwykle zawarte w projekcie wykonawczym jako składowa branży budowlanej. Do elementów tych należą: ściany, posadzki, sufity, ślusarka drzwiowa, ślusarka okienna oraz śluzy towarowe (okna podawcze). Przeanalizujmy więc, jakie są wymagania dla każdego z tych elementów.

Ściany – zgodnie z wymaganiami Farmakopei i GMP powinny być gładkie, niepyłące, odporne na działanie czynników chemicznych i mechanicznych. W przypadku pomieszczeń o wysokiej klasie czystości ISO/GMP te surowe kryteria spełnia panel farmaceutyczny zwany również panelem modułowym lub zabudową systemową. Panel zbudowany jest w postaci tzw. sandwicha złożonego z dwóch warstw blachy malowanej lakierem poliestrowym, pomiędzy którymi znajdziemy wypełnienie z wełny mineralnej oraz aluminiową ramę. Panele stanowią konstrukcję samonośną, co oznacza, że mogą funkcjonować jako samodzielna ściana działowa. Ich przewagą jest fakt, że można w ich wnętrzu poprowadzić wszelkie instalacje, co powoduje,



że żadne kabelki, rurki czy przewody nie są widoczne w pomieszczeniu. Zabudowa systemowa umożliwia montaż ślusarki drzwiowej i okiennej w taki sposób, że połączenia tych elementów są idealnie zlicowane, co ogranicza liczbę powierzchni, w których mogą łatwo gromadzić się cząstki i zanieczyszczenia mikrobiologiczne. W zabudowie systemowej nie występują parapety, nie ma uskoków ani krawędzi na połączeniu komponentów. Dla tego rozwiązania technicznego wymagane są certyfikaty i atesty pozwalające użyć ich do pomieszczeń czystych. Najczęściej wymaganym atestem ze strony użytkownika w URS jest atest PZH do wykorzystania w farmacji oraz ITB.

Całość zabudowy modułowej powinna być wykończona specjalnymi wyobleniami przy połączeniach sufit-ściana i ściana-podłoga, tak aby zmaksymalizować efekt sanizacji i dezynfekcji oraz zapobiegać gromadzeniu się cząstek w miejscach trudno dostępnych.

Jeżeli chodzi o rozwiązania bardziej ekonomiczne, takie jak płyty GK pomalowane farbą lateksową, nie są one polecane jako materiały do budowy i wykończenia pomieszczeń wysokich klas czystości. Wynika to z tego, że płyta GK nie jest idealnie gładka i w niewielkim stopniu wykazuje odporność na działanie mechaniczne oraz chemiczne procesów sanizacji i dezynfekcji. Regularne mycie i dezynfekcja pomieszczeń może doprowadzić do stopniowego uwalniania się cząstek z powierzchni ścian, a te cząstki z kolei będą nośnikami dla bakterii i grzybów. Dodatkowo proces uwalniania cząstek z powierzchni ścian będzie miał wpływ na wyniki monitoringu cząstek w pomieszczeniu i może zaważyć na procesie zwalniania produktu leczniczego do użycia klinicznego.

Sufity – powierzchnie sufitowe w pomieszczeniach clean room wysokich klas czystości powinny cechować się wysoką odpornością na uwalnianie cząstek stałych oraz możliwością mycia i dezynfekcji na mokro z dużą częstotliwością. Do rozwiązań technicznych, gwarantujących utrzymanie takich parametrów użytkowych, należą panele sufitowe wykonane z blachy pokrytej lakierem poliuretanowym. Zwykle panele takie są wypełnione poliuretanem, ale nie jest to jedyny, możliwy materiał wypełniający. Co istotne, połączenia pomiędzy poszczególnymi panelami powinny być niewidoczne dzięki zastosowaniu specjalnych uszczelnaczy. Każdy system sufitowy powinien umożliwiać montaż elementów wentylacji i oświetlenia, tak aby wszystkie połączenia instalacyjne były niewidoczne i nie były źródłem gromadzenia się cząstek.

W projektach pracowni leku jałowego wykorzystywane są czasem inne technologie, w których stosowana jest np. wełna kamienna lub inne materiały nieposiadające elementów metalowych. Takie rozwiązania mogą być brane pod uwagę, ale należy pamiętać, że wybór technologii zabudowy sufitu musi być dostosowany do rodzaju procesów i częstotliwości sanizacji oraz dezynfekcji, które będą występować w pomieszczeniu. Ponadto doskonałym źródłem wiedzy o materiałach, które mogą być wykorzystane w konstruowaniu i budowie pomieszczeń klasy B, jest internetowa baza danych CSM.

Ślusarka drzwiowa i okienna – w pomieszczeniach klasy czystości B zalecane jest stosowanie drzwi systemowych, metalowych, które zapewniają idealne zlicowanie z powierzchnią ściany. Drzwi są gładkie w każdej płaszczyźnie, co ma istotny wpływ na proces sanizacji i dezynfekcji oraz na ograniczenie

gromadzenia cząstek i mikrobiologii w trudno dostępnych miejscach. Z uwagi na kaskadę ciśnień pomiędzy poszczególnymi pomieszczeniami wymagane jest zastosowanie blokady krzyżowej na każdych drzwiach oddzielających różne klasy czystości. Dodatkowo, aby uniemożliwić przepływ osób nieuprawnionych – przynajmniej na pierwszych drzwiach do kompleksu pracowni – warto zaplanować kontrolę dostępu. Niewskazane jest używanie drzwi przesuwanych z uwagi na możliwość gromadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Warto za to rozważyć opcję samozamykaczy lub też siłowników elektrycznych pozwalających na automatyczną obsługę drzwi klasycznych.

Okna – tzw. pakiety szybowe, w pracowni leku jałowego posiadają kilka istotnych parametrów. Zbudowane są ze szkła podwójnego, bezpiecznego, zlicowane oraz wypełnione uszczelniaczem w miejscu połączenia z systemem ściennym. Jak już zostało wskazane we wcześniejszej części publikacji, stosowanie parapetów jest niedozwolone. To samo dotyczy rolet wewnętrznych.

Śluzy materiałowe (podawcze) – śluzy materiałowe są jednym z najistotniejszych elementów konstrukcji pracowni leku jałowego, gdyż mają bezpośredni wpływ na czysty przepływ materiałów i produktów gotowych. Ponieważ tematyce śluz podawczych poświęcono osobny artykuł na łamach „Apteki Szpitalnej”, w tej publikacji przypomnimy pokrótce podstawowe założenia dotyczące projektowania okien podawczych w pomieszczeniach klasy B. Okna podawcze powinny być montowane jako okna aktywne składające się z dwóch przeszkłonych drzwi wyposażonych w elektroniczne blokady krzyżowe wykonane ze stali nierdzewnej malowanej proszkowo. Co istotne, śluzy powinny być przyłączone do systemu wentylacji oraz uczestniczyć w kaskadzie ciśnień. Wymagane jest wbudowanie nawiewnika z filtrem HEPA min. H13 oraz króćców przyłączeniowych dla powietrza wywiewanego. Okna powinny być łatwe w dezynfekcji i sanitzacji. Wskazane jest montowanie minimalnie dwóch okien – dla surowców farmaceutycznych oraz produktu gotowego.

Posadzki – standardowo, jako rozwiązania ekonomiczne, dla pomieszczeń czystych dedykowane są dwa rodzaje posadzek – żywice epoksydowe oraz wykładziny PCV. Każdy z tych materiałów powinien cechować się wysoką jakością wykonania, co ma przełożenie na odporność na ścieranie i uszkodzenia mechaniczne, na procesy sanitzacji i dezynfekcji oraz możliwość naprawiania miejsc, które uległy uszkodzeniu. Do pomieszczeń klasy czystości B należy używać zawsze posadzek z atestem PZH przeznaczonych dla przemysłu farmaceutycznego. W farmacji szpitalnej nie jest wymagane, aby podłogi miały właściwości anty-ESD.

Wyposażenie

Urządzenia procesowe oraz wyposażenie pomieszczeń pracowni leku jałowego powinny być poddane równie ostrym restrykcjom materiałowym, jak elementy ścian, sufitów czy podłóg. W związku z tym praktykuje się powszechnie stosowanie stali nierdzewnej jako materiału względnie taniego i łatwego

dostępnego. Standard ten jest także utrzymywany za granicami naszego kraju z uwagi na łatwość utrzymania w czystości pyłowej oraz mikrobiologicznej elementów stalowych. Do produkcji wyposażenia meblowego oraz elementów urządzeń procesowych powinna być używana stal wysokiej jakości, minimalnie 304L do klas niższych, takich jak D i C, oraz 316 lub 316L do klasy B i A. Wymagania te mają swoje uwarunkowania w reakcji długofalowej stali na działanie środków myjących i dezynfekcyjnych. Udowodniono, że stal niskiej jakości pod wpływem środków chemicznych ulega mikrokorozi, co stanowi potencjalne ryzyko gromadzenia się cząstek i mikrobiologii w miejscach uszkodzeń. Dlatego ważne jest, aby rozsądnie i uważnie podchodzić do tematu doboru wyposażenia pracowni, tak aby stworzyć właściwe warunki do długoletniej pracy.

Wybór wykonawcy

Proces powstawania pomieszczeń apteki szpitalnej, a także poszczególnych pracowni, jest często zintegrowany z powstawaniem lub remontem szpitala w ramach zamówienia publicznego. W praktyce jest to jednoznaczne z sytuacją, w której wyłoniony generalny wykonawca zostaje realizatorem zadania utworzenia pracowni leku jałowego i to on dobiera podwykonawców w zależności od zapisów URS czy PFU. Jaki więc wpływ ma farmaceuta na wybór wykonawcy pomieszczeń clean room? Otóż ma pośredni wpływ i to całkiem wymierny. W procesie zamówienia publicznego bardzo istotna jest dokumentacja projektowa. Jeżeli została przygotowana na podstawie konsultacji z kierownikiem apteki, a ten przygotował specyfikację wymagań użytkownika w oparciu o wymagania GMP i Farmakopei, to istnieje duże prawdopodobieństwo, że proces budowy przebiegnie pomyślnie. Dodatkowo, ważnym atutem w tworzeniu specyfikacji wymagań oraz projektowania jest współpraca z konsultantem, który zna wymagania normy ISO 14644 dla pomieszczeń czystych.

Poprawne sformułowanie warunków przetargu lub zapytania ofertowego ma wpływ na szacowanie wartości zamówienia, co w konsekwencji pozwala na jego realizację w zgodzie z wymaganiami farmaceutycznymi. Budujący jest fakt, że obecnie w Polsce powstaje wiele bardzo dobrych projektów, które realizowane są zgodnie z wymaganiami branżowymi i procesowymi. Można więc przewidywać, że kolejne projekty i ich realizacje będą utrzymywane w tym standardzie.

Bibliografia:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.
2. Eudralex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines.
3. PN-EN ISO 14644-1:2016-03, PN-EN ISO 14644-2:2016-03, PN-EN ISO 14644-4:2006, PN-EN ISO 146445:2005.
4. Patrycja Sitek, Aleksandra Wysocka-Wycisk, „Wymogi higieny dla apteki szpitalnej w zakresie pomieszczeń clean room”, PSPE, Katowice, 2015.
5. Doświadczenia i praca własna w zakresie projektowania i budowy pomieszczeń clean room.