

Ottimizzazione in sicurezza della gestione del flusso de farmaci, produzioni galeniche e dispositivi medici

Pisa, 26/09/2015



Requisiti strutturali e impiantistici di un laboratorio
di preparazione farmaci antitumorali

Viviana Mazzanti

Normativa

Norme di Buona Preparazione F.U. XII Edizione (NBP)

Nascono con lo scopo di garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale. Riguardano l'attività di preparazione di galenici sterili e non sterili e quindi anche dei chemioterapici antitumorali.

Linee Guida ISPESL maggio 2010: “ indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali

D.Lgs 81/2008 integrato 106/2009

Titolo IX capo II - Protezione da agenti cancerogeni e mutageni

Provvedimento del 5 agosto 1999

Documento di Linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario.

Farmaco

NECESSITA' DI GARANTIRE

- QUALITA'
- EFFICACIA
- SICUREZZA

definendo responsabilità, pianificazione e documentazione delle attività e dei controlli circa la qualità delle materie prime, manutenzione e calibrazione della strumentazione, norme di sicurezza relative ai locali di preparazione, aggiornamento continuo e specifico del personale, ecc..

RESPONSABILITA'

Farmacista

Farmaci sterili

Preparati sterili: devono essere allestiti in ambienti classificati in conformità all'Allegato 1, Fabbricazione di medicinali sterili, delle Norme di Buona Fabbricazione, e separati dagli altri locali di preparazione.

Preparati a maggior rischio microbiologico (lavorazioni aseptiche riconducibili ad operazioni di **miscelazione, diluizione e ripartizione**): devono essere allestiti in una zona di lavoro a flusso unidirezionale laminare di **grado A**, inserita in una zona di **grado B**.

La zona di grado A è un ambiente che si ottiene attraverso l'uso di cappe a flusso laminare verticale o orizzontale dotate di filtri HEPA.

La zona di grado A in cui si preparano i farmaci antitumorali deve essere in depressione rispetto all'ambiente circostante, al fine di evitare la fuoriuscita di eventuali contaminanti (materiale particolato contaminato) e garantire al massimo la protezione ambientale.

Classificazione aria secondo GMP

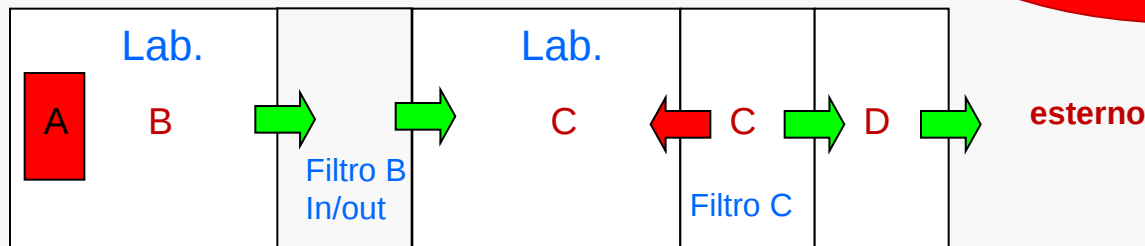
CLASSIFICAZIONE DELL'ARIA SECONDO LA REV. 2008 DELL'ANNEX 1 DELLE EuGMP				
MASSIMO NUMERO CONSENTITO DI PARTICELLE PER m ³ EQUIVALENTI O SUPERIORI ALLA DIMENSIONE SPECIFICATA				
GRADO	A RIPOSO		IN ATTIVITÀ	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	352.000	29.000	Non definito	Non definito

Gradienti di pressione fra locali

Il passaggio tra locali a differente grado di controllo della contaminazione non può superare un ordine di classe, quindi da Grado A a Grado B; da Grado B a Grado C; da Grado C a Grado D.

L'ingresso ai locali deve avvenire attraverso appositi locali filtro dello stesso grado (in at-rest) del locale a cui si accede.

Soluzione B



GMP: suggeriscono separazione fra entrata e uscita filtro B

Unità Farmaci Antiblastici

Deve avere le seguenti caratteristiche:

- CENTRALIZZATA (per impedire lo svolgimento senza controllo di attività a rischio ed ottimizzazione delle risorse)
- ISOLATA (in modo che, anche strutturalmente, risulti circoscritta e ben identificabile rispetto al restante ambiente sanitario)
- CHIUSA (per cui i materiali utilizzati possano essere depositati in un unico luogo, dal quale si possano recuperare con la garanzia di un rapido e totale smaltimento a garanzia della prevenzione e protezione ambientale)
- PROTETTA (consentire l'accesso al solo personale autorizzato)
- SEGNALATA (con appositi segnale di rischio)

Esposizione

Negli ambienti di lavoro l'assorbimento può avvenire principalmente per via inalatoria o percutanea. Le altre vie di penetrazione nell'organismo, come ad esempio per via oculare, dovuta a spruzzi, e per via digestiva, dovuta ad ingestione di cibi contaminati sono occasionali e dovute ad incidenti.

L'esposizione professionale a questi farmaci può coinvolgere differenti categorie di lavoratori e può verificarsi durante le diverse fasi della manipolazione.

Immagazzinamento

Le confezioni di farmaci non integre possono provocare l'esposizione degli operatori addetti al ricevimento e allo stoccaggio in farmacia e nei reparti oncologici.

Esposizione

Preparazione

Molti farmaci devono essere manipolati prima della somministrazione al paziente; il rischio di formazione di aerosol per nebulizzazione e di spandimenti durante la fase di preparazione è molto elevato. L'inquinamento atmosferico si verifica infatti maggiormente durante le fasi di:

- apertura della fiala
- estrazione dell'ago dal flacone
- trasferimento del farmaco dal flacone alla siringa o alla fleboclisi
- espulsione di aria dalla siringa per il dosaggio del farmaco.

Esposizione

Smaltimento

Un'esposizione professionale a queste sostanze può avvenire durante le operazioni di smaltimento.

Devono essere considerati con particolare attenzione:

- materiali residui utilizzati nella preparazione e nella somministrazione
- mezzi protettivi individuali
- filtri delle cappe dopo la rimozione
- etc

Manutenzione delle cappe

L'esposizione professionale può verificarsi durante la pulizia delle cappe e la rimozione dei filtri.

Unità Farmaci Antiblastici

Una unità di formulazione antiblastici (UFA) deve essere costituita da:

- Un locale di preparazione;
- Punto di decontaminazione;
- Una zona filtro;
- Uno spogliatoio;
- Un magazzino;
- Ufficio per attività logistica e amministrativa.

CARATTERISTICHE DEI LOCALI

Struttura in grado di ridurre al minimo l'ingresso a personale estraneo, e provvista di zone separate destinate alla preparazione, al magazzino e alle attività di ufficio o amministrative.

Locale preparazione

Deve essere adeguato al grado di rischio in relazione al tipo di preparato e al processo impiegato (**GMP ANNEX 1**);

Deve essere sufficientemente ampio per permettere l'agevole svolgimento delle mansioni del personale (è raccomandabile una superficie minima di 12 m² (raccomandata 16 m² sufficiente a comprendere: la cappa aspirante, un banco d'appoggio, un armadio, un box di decontaminazione);

Eventuali finestre o aperture devono essere chiuse ermeticamente;

Piani di lavoro in materiale inerte, facili da pulire;

Locale preparazione – Pavimenti e Pareti

Pavimento e pareti rivestite fino ad opportune altezze (m 2.00) da materiale plastico termosaldato facilmente lavabile non poroso e a bassa dispersione di particelle (ad esempio PVC elettrosaldato munito di sguscio agli angoli). Le pareti possono essere anche rivestite di vernice epossidica;

I materiali per i pavimenti devono essere opportunamente scelti tali da essere lisci, privi di fessure ed antiscivolo.

Le pareti e i pavimenti devono essere facili da pulire, impermeabili ai liquidi e resistenti agli agenti chimici e ai disinfettanti normalmente usati in laboratorio.



Locale preparazione - Controsoffitto

I controsoffitti sono realizzati o con strutture modulari che garantiscono planarità delle superfici, tenuta (certificata), massima flessibilità di utilizzo e ottima durabilità nel tempo o con lastre senza soluzione di continuità.

Non devono rilasciare di particelle in ambiente e devono essere privi di porosità.

Devono essere facilmente lavabili e sanificabili.

Devono consentire agevole rimozione e facile accesso per ispezioni al soprastante vano tecnico in caso di manutenzione.

Integrabilità con qualsiasi tipo di lampada, filtri assoluti o diffusori.

Devono consentire un perfetto isolamento dell'ambiente pulito dal vano tecnico soprastante.



Locale preparazione – Porte di comunicazione

Accesso esclusivo dalla stanza filtro.

Porte di comunicazione del tipo a battente.

Porte a tenuta d'aria.

Porte dotate di una visiva che permetta la visione di entrambi i locali (preparazione e filtro).

Apertura della porta verso il locale più sporco (filtro).

Dotate di interblocchi atti ad impedire l'apertura contemporanea di due porte (es. apertura contemporanea della porta tra il locale "filtro" e l'esterno e la porta tra il locale "filtro" e il locale "preparazione").

Devono garantire planarità delle superfici, non devono rilasciare particelle e devono garantire assenza di porosità dei materiali oltre alla facilità di pulizia.



Locale preparazione - HVAC

In depressione rispetto agli ambienti confinanti (Gradiente di pressione:10-15 Pascal);

Dotato di impianto HVAC in grado di garantire la classe di pulizia dell'ambiente (Classe B) e i parametri di temperatura e umidità relativa richieste, oltre al mantenimento dei gradienti di pressione nei diversi locali.

- apporto di aria primaria maggiore uguale a 10 ricambi per ora (6 per impianti vecchi);
- condizioni di progetto che assicurino condizioni di benessere termoigrometrico:
 - ✓ idonea temperatura invernale – estiva (20-25° C)
 - ✓ umidità relativa estiva ed invernale 40-60%
 - ✓ per nuovi impianti: condizionamento separato dall'impianto centralizzato senza ricircolo, del tipo a “tutta aria esterna”.
 - ✓ per impianti esistenti con condizionamento centralizzato; la stanza deve essere munita di sistema di esclusione a pulsante da azionare in caso di accidentali spandimenti di farmaci in polvere e durante le fasi di ricambio del filtro o di emergenza.
- la velocità dell'aria immessa nel locale deve essere compresa tra 0,05 e 0.15 m/sec
- non devono essere presenti flussi d'aria turbolenti che potrebbero interferire con i dispositivi di sicurezza
- l'aria in ingresso al locale deve essere filtrata attraverso un filtro HEPA

Zona di decontaminazione

Posizionata in una zona adiacente l'area di preparazione dei farmaci antitumorali, deve essere dotata di:

- lavandino, munito di apposito lavaocchi, azionato con comando a pedale o a fotocellula;
- lavamani;
- doccia a pedale.

La soluzione ideale sarebbe un apposito box o servizio con accesso alla stanza di preparazione.



Filtro

Posizionato tra lo spogliatoio e il laboratorio di preparazione, ha lo scopo di isolare il locale di preparazione antiblastici dagli altri locali della struttura.

Deve essere sufficientemente ampio per consentire un agevole svolgimento delle operazioni (movimento e stazionamento persone, materiali e attrezzature).

Area dedicata per indossare i DPI necessari.

Deve possedere superfici lisce, continue e prive di fonti di polverosità.

Pavimenti e pareti in materiale plastico liscio, non poroso, a basso rilascio particellare, raccordati con sgusci e facilmente lavabili (es.: PVC elettrosaldato)

Armadietti a doppio scomparto per la separazione degli abiti civili dagli indumenti di lavoro e dai dispositivi di protezione individuale da indossare durante la fase di preparazione dei FA o durante le attività di pulizia dei locali (qualora funga da filtro e spogliatoio);

Contenitori apposti per riporre i dispositivi di protezione individuale monouso utilizzati;

Adeguate segnaletica.

Spogliatoio

La zona spogliatoio è una zona utilizzata per poter riporre gli indumenti personali e indossare la tuta.

Dal locale spogliatoio si ha accesso al locale filtro che a sua volta da accesso al locale preparazione

Magazzino

Locale adibito allo stoccaggio dei farmaci e DM.

L'ambiente deve essere conforme alla normativa vigente relativamente a: illuminazione, ricambi d'aria (idonei sistemi di aerazione).

L'accesso deve essere riservato al solo personale autorizzato.

Gli arredi devono possedere caratteristiche tali da evitare incidenti.

Temperatura non superiore a 25 °C o comunque tale da garantire la corretta conservazione dei farmaci.

Pavimenti in materiale plastico e arredi facilmente sanificabili.

Arredi e spazi proporzionati all'attività svolta.

Ufficio

Locale adibito ad attività logistica ed amministrativa.

Area dedicata alla ricezione della prescrizione e allo smistamento del prodotto finito.

Deve comunicare con il laboratorio attraverso un armadio passante.

E' in questo locale che devono essere posizionate le strumentazioni informatiche, fax, telefoni eventuali.

L'ambiente deve essere conforme alla normativa vigente relativamente a: illuminazione, ricambi d'aria.

Cappe

La preparazione dei chemioterapici antiblastici deve essere eseguita sotto cappe in grado di garantire un grado A, posizionate lontano da porte, finestre, zone di transito per il personale, fonti di calore e da eventuali correnti d'aria.

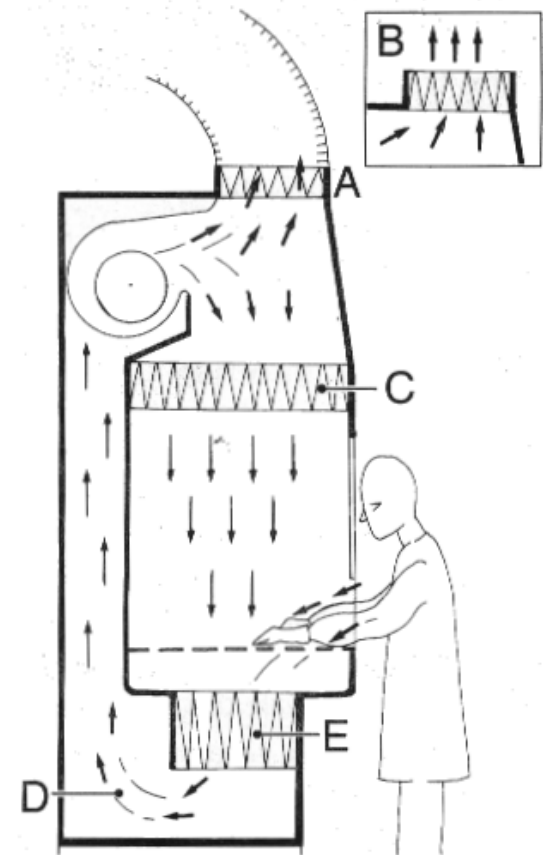
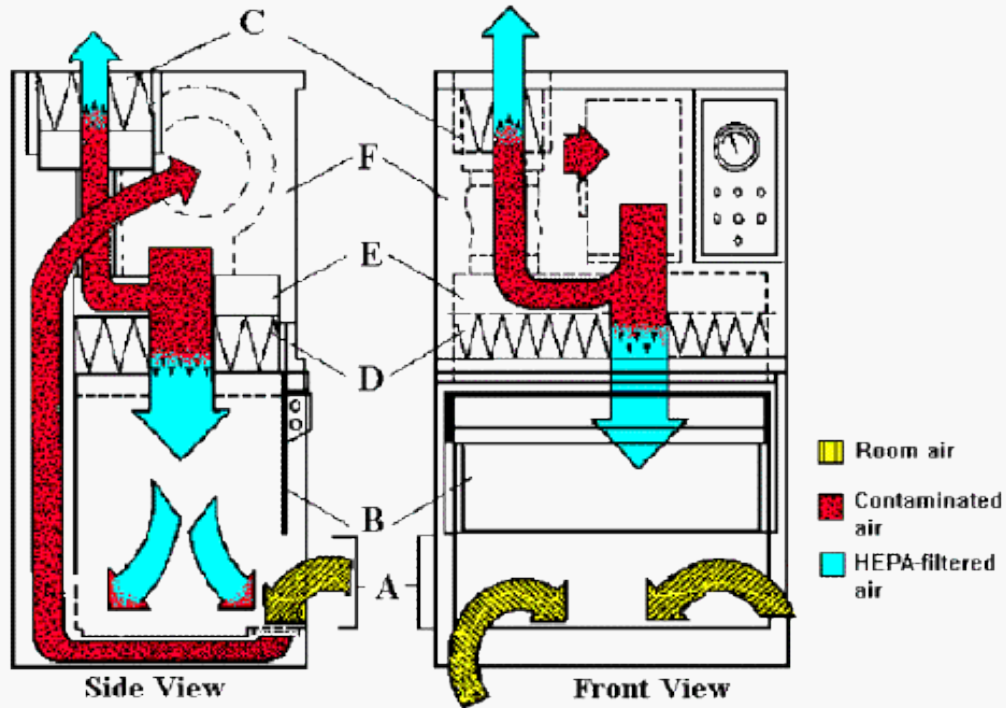
Poiché i chemioterapici antiblastici sono tossici, la cappa da utilizzare è quella a flusso laminare verticale di classe II, nella quale il flusso d'aria, diretto dall'alto verso il basso, stabilisce una barriera fra l'interno della cappa e l'operatore.

Questo tipo di cappa, integrata da appositi filtri ad alta efficienza, deve essere dotata di sistemi di espulsione all'esterno dell'aria filtrata (lontano da finestre apribili o da prese d'aria), anche per garantire il mantenimento di un piano di lavoro asettico e una protezione sicura per il personale (sono quindi da evitare le cappe a flusso laminare orizzontale, che garantiscono l'asetticità, ma non la protezione dell'operatore).

Posizionata in ambienti di classe B con controllo particellare e microbiologico dell'aria (NBP - FU XI Ed.).

Cappe

filtrazione sia dell'aria aspirata sia di quella espulsa



Cappe

Una cappa di sicurezza biologica classe II è una cappa ventilata aperta frontalmente progettata per la protezione dell'operatore, dei prodotti al suo interno e dell'ambiente circostante.

La cappa a flusso laminare verticale con filtro HEPA (high efficiency particulate air) rappresenta il sistema più sicuro per rimuovere polveri ed aerosol garantendo oltremodo la protezione del lavoratore.

E' caratterizzata da un flusso d'aria in ingresso e con filtrazione sia dell'aria aspirata sia di quella espulsa: il flusso laminare, proveniente dal sovrastante filtro HEPA, scende perpendicolarmente al piano di lavoro evitando di investire l'operatore, l'aria espulsa deve essere filtrata da un secondo filtro HEPA e, se ricircolata nello stesso locale, da un filtro supplementare a carbone attivo posto a valle del filtro HEPA, per trattenere eventuali frazioni gassose.

Sterilità dell'aria nella zona di lavoro entro i limiti del grado A (filtri HEPA)

La velocità di flusso deve essere 0,45m/sec(+/-20%).

Cappe

CLASSIFICAZIONE CABINE FLUSSO LAMINARE VERTICALE DI CLASSE II

	Vel. flusso aria m/sec	Riciclo in CBS	Riciclo in locale	Espulsione esterna
A	0,4	70%	30%	
B1	0,5	30%		70%
B2 (H)	0,5			100%
B3	0,5	70%		30%

Cappe

Struttura portante: in acciaio o in lamiera verniciata a fuoco

Camera di lavoro: in acciaio inox, con superfici accessibili e angoli arrotondati

Pareti: in acciaio inox o in cristallo temperato

Allarmi: acustici o visivi (display) per velocità di flusso

Posta in funzione 30 minuti prima dell'utilizzo e lasciata accesa per 15 minuti dopo che è terminata l'attività.



È opportuno procedere ad un controllo periodico del corretto funzionamento delle cappe a flusso laminare.

Cappe

Sulla cappa deve essere installato un conta ore e occorre un sistema d'allarme che segnali la diminuzione di protezione per mal funzionamento dei ventilatori, per intasamento dei filtri, per insufficiente velocità di flusso laminare e per la mancata chiusura dello schermo frontale.

Il filtro posto immediatamente a valle della zona di liberazione degli aerosol deve poter essere sostituito con la tecnica di insaccamento (bag - out).

Arredi e Illuminazione

ARREDI

Tutto l'arredamento e il materiale per il trasporto (carrello) deve essere facilmente lavabile e disinfettabile e privo di spigoli e spigoli, con basamento o elementi sospesi.

Una o più sedie in tessuto lavabile non assorbente e rispondenti a criteri ergonomici.

Non vi siano altri arredi o dispositivi oltre a quelli strettamente necessari: un armadio, un piano d'appoggio, un carrello

ILLUMINAZIONE

Di tipo indiretto, con un minimo di 500 lux e non superiore a 700 lux.

Evitare la luce solare diretta.

Pass Box

Il Pass Box serve al trasferimento dei prodotti tra due locali di diversa classificazione. Inserendo il prodotto dal lato non sterile (detto “lato sporco”), quindi contaminato, all’interno della cabina, subisce un lavaggio tramite un getto d’aria filtrata.

In contemporanea avviene la decontaminazione da microorganismi, tramite radiazioni ultraviolette prodotte da lampade UV disposte sulle pareti della camera di passaggio.

La zona di transito dei materiali è delimitata da un sistema di porte interbloccate, che non permette l’apertura in contemporanea e, pertanto, evita l’eventuale contaminazione dell’ambiente protetto.



Pass Box

L'unità filtrante è costituita da un elettroventilatore e da un filtro assoluto HEPA che permettono il ricircolo dell'aria interna, garantendo il mantenimento delle condizioni di sterilità.

Il ciclo di lavaggio è generalmente composto da cinque passaggi:

- apertura porta lato sporco;
- inserimento del materiale;
- bloccaggio porte;
- fase di "lavaggio" a flusso laminare + UV (se richiesto);
- apertura porta lato pulito;
- ciclo pulizia camera vuota.

Il locale di preparazione deve comunicare per il tramite di una finestra tipo "pass box", con serranda apribile dall'interno, con un locale, preferibilmente diverso dal locale "filtro", per il passaggio dell'occorrente per la preparazione dei farmaci e per il passaggio dei farmaci preparati da trasportare ai locali di somministrazione.

Accessori

Sistema di comunicazione viva voce

Pulsante per allarme sonoro-visivo da utilizzare in caso di emergenza (collegato con un locale presidiato).

Frigorifero

In prossimità della cappa, è collocato un contenitore rigido per i rifiuti

Kit di emergenza per la decontaminazione ambientale (almeno 1 per ogni cappa presente)

Contenitore rigido per rifiuti sanitari

Accessori per il trasporto idonei a contenere eventuali fuoriuscite di farmaci in caso di cadute o versamenti accidentali

GRAZIE!