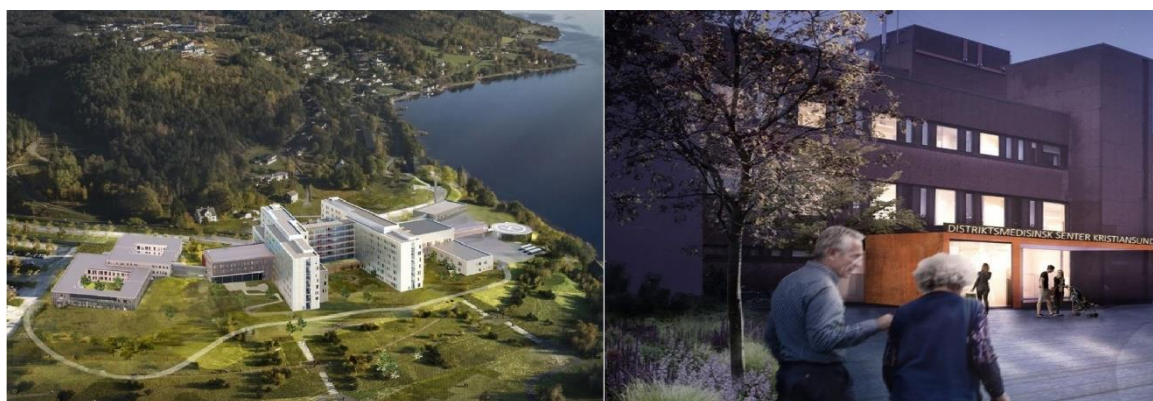


Prosjekt:

Sjukehuset Nordmøre og Romsdal

Tittel:

C.2 Basisprosjekt Produksjonsavdeling ved Sjukehusapotekene



Kontraktor/leverandørs logo:		Bygg nr.:	Etasje nr.:	Systemgr.:	Antall sider: Side 1 av 50	
Prosjekt: SNR	Utgivernr.: 0000	Fag: B	Dok.type: SP	Løpenr.: 0004	Rev.nr.: 04	Status: G

04	Fjerde utgave– godkjent konkurransegrunnlag	23.12.20	KRA, JIA,	HAL, KBR, TPE	HAL
03	Tredje utgave	26.11.20	KRA, JIA		
02	Andre utgave	29.11.19	EKV		
01	Første utgave	07.11.17	KSA		
Rev.	Beskrivelse	Rev. Dato	Utarbeidet	Kontroll	Godkjent

Innhold

1	Innledning.....	6
1.1	Omfang.....	6
1.2	Avgrensning.....	6
1.3	Dagens produksjonsavdelinger	6
2	Planløsning og klassifisering.....	6
2.1	Beskrivelse av valgt planløsning.....	6
2.2	Person- og varesluser	7
2.3	Beskrivelse av valgt produksjonsutstyr	8
2.3.1	Farmasøytiske isolatorer	8
2.3.2	Punktavsug	8
3	Testing	8
3.1	Trykktest 1	9
3.2	Trykktest 2	9
3.3	Recoverytest.....	9
3.4	Partikkeltelling.....	9
3.5	Kvalifisering av isolatorene.....	9
3.6	Mikrobiologisk test.....	10
4	Bygning	10
4.1	Byggutførelse.....	10
4.2	Krav til konstruksjon.....	12
4.2.1	Innvendige vegger	12
4.2.2	Himling bygges opp med	12
4.2.3	Gjennomføringer i tettesjikt.....	12
4.2.4	Dekker	12
4.2.5	Gulv.....	12
4.2.6	Vegger.....	13
4.2.7	Himling.....	13
4.2.8	Fuger	13
4.2.9	Trykktest.....	13
4.2.10	Dører.....	14
4.2.11	Glassfelt.....	14
4.2.12	Varesluser	14
4.2.13	Møbler/utstyr	14
4.2.14	Farmasøytiske isolatorer	15
4.2.15	Punktavsug	15
4.3	Luftbehandling	15
4.3.1	Ventilasjonsprinsipp	17
4.3.2	Aggregat	17

4.3.3	Filtrering	17
4.3.4	Luftinntak og -avkast	17
4.3.5	Kananlegg	17
4.3.6	Tilluftsventiler.....	18
4.3.7	Generelt om HEPA-filter	18
4.3.8	System for filtertesting.....	18
4.3.9	Avtreksventiler.....	19
4.3.10	Tilkobling til negativ isolator	19
4.3.11	Punktavsug for spritvasking.....	19
4.3.12	System for romtrykksstyring	19
4.3.13	Spesialvifter	19
4.4	VVS-anlegg.....	20
4.4.1	310 Sanitær	20
4.4.2	320 Varme	20
4.4.3	340 Trykkluft.....	20
4.4.4	370 Luftkjøling.....	20
4.5	Elektroanlegg.....	20
4.5.1	Beskrivelse av elektrotekniske installasjoner	21
4.5.2	440 Lysanlegg	21
4.5.3	442 Belysningsutstyr	21
4.5.4	443 Nødlysanlegg	21
4.5.5	454 Varmeanlegg.....	21
4.5.6	460 Driftsteknisk.....	21
4.5.7	520 Datakommunikasjon.....	21
4.5.8	530 Talekommunikasjon	22
4.5.9	540 Alarm og signal	22
4.5.10	542 Brannalarm	22
4.5.11	543 Innbruddsalarm	22
4.5.12	546 Adgangskontrollanlegg	22
4.5.13	548 Dørsignal.....	22
4.5.14	560 Automatisering generelt	22
4.5.15	Funksjonsbeskrivelse automatisering	23
4.5.16	Normalsituasjon	23
4.5.17	Feil på trykkforhold	23
4.5.18	Feil på utstyr	23
4.5.19	Feil på avtreksrekvisita	23
4.5.20	Feil på kanalvifter	24
4.5.21	Feil på tilluftsvifta	24
4.5.22	Start/stopp av isolatorer	24
4.5.23	Kontrollert avstenging	24
4.5.24	Igangkjøring	24

4.5.25	Temperatur-regulering.....	24
4.6	Overvåkning.....	24
4.7	Partikkelovervåking	25
4.8	Mikrobiologisk kontroll	25
4.9	Trykkovervåkning	25
4.10	Temperaturovervåkning.....	26
4.11	Tekniske anlegg	26
4.12	Isolatorer	27
5	Retningslinjer.....	28
5.1	Overordnede retningslinjer	33
5.1.1	Forskrift om tilvirkning og import av legemidler.....	33
5.1.2	Lov om apotek (apotekloven).....	34
5.1.3	Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek.....	34
5.2	Retningslinjer for lokaler og tilvirkning	35
5.2.1	Forskrift om tilvirkning og import av legemidler.....	35
5.2.2	Lov om apotek	35
5.2.3	Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek.....	35
5.2.4	Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav (forskrift om utførelse av arbeid).....	36
5.2.5	Forskrift om utforming og innretning av arbeidsplasser og arbeidslokaler (arbeidsplassforskriften)	36
5.2.6	EU GMP.....	36
5.2.7	Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products	38
5.2.8	PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments	39
5.2.9	Annex 1 Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products	39
5.2.10	Oppsummerte anbefalinger	40
5.3	Retningslinjer for luftkvalitet.....	41
5.3.1	EU GMP.....	41
5.3.2	PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments	42
5.4	Retningslinjer for overvåkning	43
5.4.1	Lov om apotek	43
5.4.2	Forskrift om apotek	43
5.4.3	EU GMP.....	44
5.4.4	NS/EN ISO-standard	44
5.5	Retningslinjer for produksjonsutstyr.....	44
5.5.1	Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek.....	44
5.5.2	Forskrift om utforming og innretning av arbeidsplasser og arbeidslokaler	44
5.5.3	EU GMP.....	45

5.5.4	PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments	48
5.6	Retningslinjer for personflyt og bekledning	48
5.6.1	EU GMP.....	48
5.6.2	Pharmaceutical Isolators 2004 [17].....	49
5.7	Retningslinjer for sikringsforhold	49
5.7.1	Veiledning til legemiddelgrossister og legemiddeltilvirkere om innbruddsikring av lokaler	49
6	Dokumentasjon	50
7	Endringslogg	50

1 Innledning

1.1 Omfang

Ved Sjukehuset Nordmøre og Romsdal (SNR) skal det bygges publikumsavdeling, sykehusavdeling og produksjonsavdeling for Sjukehusapoteket. Produksjonslokalene skal benyttes til tilvirkning av sterile legemidler, som f.eks. cytostatika og parenteral ernæring. De må imøtekomme gjeldende krav til lokaler for legemiddeltilvirkning. Produksjonsrommene skal bygges slik at de tilfredsstillere EU-GMP klasse D. Sterile legemidler skal produseres i isolator i disse rommene.

Basisprosjektet omfatter produksjonsrommene og tilhørende sluser, produksjonsstøtte, samt tekniske arealer.

Det er viktig at alle fag leser igjennom alle kapitlene slik at grensesnitt mellom de utførende fagene blir ivaretatt.

Sykehusbygg ønsker å bidra med sin kompetanse og erfaring med spesialrom i prosjektet. Det gjelder i samhandling, planlegging, valg av løsninger og kontrollregimet (validering).

1.2 Avgrensning

Dette basisprosjektet omhandler ikke øvrige arealer i avdelingene.

1.3 Dagens produksjonsavdelinger

Det tilvirkes i dag cytostatika og sterile legemidler ved sykehusapotekene i Molde og Kristiansund. Tilvirkningen av legemidler ved Molde sykehus skal flyttes over til nye lokaler ved SNR.

Produkttyper

I avdelingen skal det tilvirkes følgende legemidler:

- Sterile legemidler
 - Parenteral ernæring
 - Smerteblandinger
 - Antibiotika
- Cytostatika

2 Planløsning og klassifisering

2.1 Beskrivelse av valgt planløsning

Lokalene skal tilfredsstillere EU GMP klasse D både med hensyn til partikler og mikroorganismer for i alt to labor, en slus og ett forberedelsesrom/produksjonsstøtte.

Produksjonsstøtte skal konstrueres og bygges slik at klassifisering i hvile («at rest») kan oppfylle EU GMP klasse D, men vil bli tatt i bruk som et kontrollert, men ikke klassifisert rom.

Alle rom i produksjonsavdelingen utformes og bygges for god rengjøring.

Alle rom utføres med tette overflater, som avsluttes med hulkil i alle hjørner og spesielle detaljer, som sikrer stor lufttetthet og glatte overflater som er lette å rengjøre.

All innredning og utstyr utformes og plasseres for god produksjonsgang og god rengjøring.

Det er avgjørende at avdelingen har mulighet til å ta ut historikk over tilstanden i rommene til enhver tid. Overvåkingen av rommene må derfor ha kontinuerlig strømforsyning (UPS).

Tabell 1: Prosjekterte verdier for luftvekslinger og romtrykk

Rom navn	Romnummer	Romklasse EU GMP "at rest"	Luftmengde [m ³ /h]	Luftvekslinger [1/h]	Romtrykk [Pa]
Produksjon forrom/ produksjonsstøtte – inngang sluse		-		10	0
Sluse		D		20	15
Laboratorium produksjon (cyt)		D		20	-30
Laboratorium steril produksjon		D		20	30

2.2 Person- og varesluser

Produksjonsrommene skal ha personsluse for klesskift og håndvask. Slusen skal være oppdelt i ren og uren sone.

For hvert produksjonsrom trengs sluseskap for transport av legemidler, infusjonsposer, produksjonsutstyr og annet inn til produksjonsrommet og sluseskap for transport av ferdige produkter og annet ut fra produksjonsrommet. Det er behov for inndeling av sluseskapene for varer inn og ut av produksjonsrommene for å unngå kryssende arbeidsganger. Beskrivelse av dimensjoner for varesluser vises i Tabell 2.

Tabell 2: Oversikt varesluser

Produktgruppe	Dimensjon	luftvekslinger
Sluseskap mellom sterilproduksjon og produksjonsstøtte	h: 800 mm b: 600 mm d: 700 mm	>10

Produktgruppe	Dimensjon	luftvekslinger
Sluseskap mellom cytostatikaproduksjon og produksjonsstøtte	h: 600 mm b: 600 mm d: 700 mm	>10

2.3 Beskrivelse av valgt produksjonsutstyr

Cytostatika produseres i negative isolatorer. Parenteral ernæring produseres i positiv isolator.

Antibiotika produseres i negativ isolator.

2.3.1 Farmasøytiske isolatorer

Arbeidsområdet i isolatorer skal tilfredsstillende EU GMP klasse A, både med hensyn til partikler og mikroorganismer samt lufthastighet i laminærstrøm (LAF/UDF), både i tilstand «at-rest» og «in-operation».

Tabell 3: Isolatorer

Rom nr.	Romnavn	Utstyr type	Utstyrsklasse «at rest»	Utstyrsklasse «in-operation»
3	Steril produksjon– cytostatika	2 negative isolatorer	A	A
4	Steril produksjon - Parenteral ernæring Antibiotika	1 positiv isolator 1 negativ isolator	A	A

Software for isolatorer er svært følsom for blink i strømforsyningen, og må derfor ha kontinuerlig strømforsyning (UPS).

2.3.2 Punktavsug

Produksjonsrommene skal ha faste punktavsug (dekkskap) med sugeskjerm (kub- /prismeformet, i pleksiglass eller tilsvarende) for spritvasking (avtrekk av spritdamp). Punktavsugene plasseres på benker/trillebord i produksjonsrom for avspriting av varer og utstyr før innslusing i isolatorer. Til avspriting benyttes 70% sprit/isopropanol. Rengjøring og desinfeksjon.

Renhold og desinfeksjon skal utføres etter gjeldende retningslinjer.

3 Testing

Underveis og etter endt byggeprosess skal det utføres ulike tester. Disse testene skal være dokumentert og godkjent før neste trinn i prosessen begynner. Alle testene må være dokumentert og godkjente før produksjonslokalene tas i bruk.

Bygningsmessig utførelse inklusive alle gjennomføringer skal være lufttett, bortsett fra tilsiktede og kontrollerte lekkasjer (dører, overstrømningsspjeld). Tettheten skal kontrolleres to ganger.

Trykktestene utføres etter VDI 2083 Blatt 19 / Part 19 med vifte for å trykksette rommet til 50 Pa overtrykk. Alle rør og kanaler må tettes før testen. Sluse og rom testes separat. Differansetrykkmåler viser når aktuelt overtrykk er oppnådd, og man kan da lese av luftmengden som går gjennom vifta. Dette tilsvarer lekkasjemengden.

Akseptansekriterier: $0,13734 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ (se VDI 2083 Blatt 19/Part 19)

3.1 Trykktest 1

Utføres ved ferdig lagt tettesjikt med gjennomføringer. Det skal være limte kryssfinerplater på vegg og himling, samt i alle åpninger for dører, varesluser, glassfelt og vindusmyg. Alle gjennomføringer for rør, kanaler og kabler skal være på plass.

3.2 Trykktest 2

Utføres ved ferdig montert glassfelt og varesluser. Alle komponenter er ferdig montert. Det skal være ferdig behandlet gips inn i smygene før systemvegg med glass og varesluser monteres og fuges fast.

3.3 Recoverytest

EU GMP krever opprenskningstid på maksimalt 20 minutter (anbefalt 15-20 minutter).

3.4 Partikkel telling

Behovene er definert ut fra forutsetninger i EU GMP, prosesshensyn og praktiske hensyn.

GMP- retningslinjene stiller krav til partikkelnivå for de ulike renhetsklassene. Det stilles ulike krav avhengig om det foregår aktivitet eller ikke ("at rest" krav og "in operation" krav).

Det er nødvendig med hyppig måling av partikkelnivå i klassifiserte produksjonsrom, sluser og isolatorer.

EU GMP krever kontinuerlig partikkelmåling i klasse A områder (isolatorer), anbefaler kontinuerlig partikkelmåling for klasse B (fremtidig rom med sluse) og krever hyppig måling for andre klasser.

PIC/S krever rutinemessig måling, minimum 2 ganger pr år uansett klasse.

ISO 14644 krever rutinemessige målinger, minimum 2 ganger pr år for klasse 5 (klasse A) og minimum 1 gang pr år for lavere klasser.

Partikkelkontroll utføres med mobil partikkelteller, etter fastlagt rutine.

3.5 Kvalifisering av isolatorene

Isolatorene skal kvalifiseres både med hensyn til partikler og mikroorganismer samt lufthastighet i laminærstrøm (LAF/UDF), både i tilstand «at-rest» og «in-operation», og de skal tilfredsstille EU GMP klasse A.

3.6 Mikrobiologisk test

Mikrobiologisk kontroll av luft og flater utføres manuelt med mobilt måleutstyr etter fastlagt rutine.

4 Bygning

I følgende kapittel listes det opp krav til bygningen som skal oppfylles. Hvert punkt som har fått eget BP-nummer skal dokumenteres og/eller verifiseres ved hjelp av datablad, dokumentasjon i form av bilde eller rapport, funksjonsbeskrivelse eller forvaltning, drift- og vedlikeholdsdokumentasjon (FDV).

4.1 Byggutførelse

Lover, forskrifter

Noen forskriftskrav om planløsning og byggutførelse er gitt tidligere i kapittel 2. Krav som ikke er referert til i kapittel 2 følger i teksten nedenfor.

Forskrift om utforming og innretning av arbeidsplasser og arbeidslokaler

Kapittel 7 Kjemikalier og forurensing i arbeidsatmosfæren

§7-1. Ventilasjon og prosessavsug

Arbeidslokaler og arbeidsplasser..., skal ha mekanisk ventilasjon og prosesstilpasset avsug slik at konsentrasjon av kjemikalier i arbeidsatmosfæren holdes på et forsvarlig nivå, med hensyn til helse og eksplosjonsfare.

Kommentarer:

«Prosessavsug (punktavsug) er spesielt effektive der arbeidstakerne arbeider nært opp til prosessen. Her har allmennventilasjon alene begrenset betydning for eksponeringen. Prosessavsug nær kilden kan fjerne store deler av kjemikaliene og hindre spredning til rommet. Prosessavsug må anvendes innendørs der det er praktisk mulighet for å redusere eksponeringen til et lavest mulig nivå.

Varsling ved feil på ventilasjon og prosessavsug må skje på arbeidsplassen med lys eller lyd når det er behov for umiddelbar reaksjon.»

EU GMP

EU GMP angir krav til bygningsmessig utførelse, både generelt (Chapter 3) og spesielt for sterile legemidler (Annex 1).

Renromsstandarder

Noen av de viktigste punktene fra EU-GMP og andre aktuelle renromsstandarder er:

- 1) Materialene som blir brukt i renrom må være i overensstemmelse med den aktuelle renhetsklasse og passende for hva de skal brukes til. Hovedsakelig skal materialene være jevne, glatte og ikke generere statisk elektrisitet

- 2) Materialene bør ikke avgi partikler. En bør unngå treprodukter og fiberplater. Hvis en likevel skal bruke slike materialer må det utføres en overflatebehandling slik at en unngår partikkelavgivelse
- 3) Materialer skal være egnet for hyppig og effektiv rengjøring
- 4) Ved utforming og detaljering av innvendige bygningskomponenter (vegger, tak/ himlinger, gulv, dører, vinduer, tekniske installasjoner m.m.) i renrom vil det bli lagt vekt på følgende prinsipper:
 - a) Unngå hyller og horisontale flater samt sprekkdannelser og riss i overflater hvor forurensninger kan samles
 - b) Unngå skarpe kanter og hjørner. Jevne overganger mot tilstøtende bygningskomponenter. Hjørner skal avrundes for å lette rengjøring, særlig gjelder dette innvendige hjørner
 - c) Filter, filterrammer osv. skal forsegles. Antall åpninger skal reduseres til et minimum
 - d) Minimalisere fuger
 - e) Lufttette konstruksjoner
 - f) Bestandighet mot rengjøringsmidler
 - g) Bestandighet mot fysiske påkjenninger
- 5) Dører skal ha god pasning og skal være selvlukkende. Unngå dørterskler. Dører inn og ut av (luft) sluser skal ikke kunne åpnes samtidig
- 6) Stylingstablåer for dører felles inn i vegger
- 7) Vinduer monteres i flukt med vegger og uten utforinger og lister. Vinduer skal forsegles og skal ikke kunne åpnes
- 8) Luft-sluse for personinngang utstyres for klesskifting og håndvasking. Sluser utføres til samme standard som renrom. Utstyr i personsluse skal bidra til høy hygienisk standard:
 - a) Ren del av sluse skal ha samme renhetsklasse som innenforliggende renrom
 - b) Luftbevegelser fra ren til uren del
 - c) Varselsystem for sluse i bruk
 - d) Automatisk dørstyring slik at dører inn og ut ikke kan åpnes samtidig
 - e) Separate oppbevaringsmuligheter for urene og rene klær/sko, personlige effekter og avfall
 - f) Håndvask/servant plasseres i uren del og er av god hygienisk standard uten plugg eller overløp
 - g) Det skal være servantbatteri som ikke skal betjenes med hendene
 - h) Det skal være såpedispenser og håndspritdispenser som ikke betjenes med hendene
 - i) Det skal være engangs tørkeutstyr
- 9) Sluseskap for varer/produkter utføres for høy hygienisk standard:
 - a) Sluser (dører) skal bare kunne betjenes fra en side av gangen
 - b) Det skal være vinduer i skapet, slik at det er innsyn til evt. varer fra begge sider
 - c) Sluseskap skal være helt tette eller konstruert med kontrollert lekkasje
- 10) Vedlikeholdsinstallasjoner skal designes, plasseres og installeres slik at de ikke kontaminerer renrommet

4.2 Krav til konstruksjon

4.2.1 Innvendige vegger

- BP1.** Stålstendere føres opp til betongdekke
- BP2.** Stålstendere monteres med avstand c/c 300
- BP3.** Det monteres tettesjikt som eksempelvis kan sikres med kryssfinerplater med not og fjær som limes i tillegg
- BP4.** Det monteres 1 lag 13 mm gipsplater som fuges
- BP5.** Alle smyg for glassfelt og varesluser kles med kryssfinerplater, gips og overflatebehandles før innsetting av element
- BP6.** Alle utvendige hjørner og alle utsparinger forsterkes med kantprofiler eller listfri smygplate
- BP7.** Alle innvendige hjørner skal ha hulkil av sparkelmasse eller ferdige hulkilister med radius 20 mm

4.2.2 Himling bygges opp med

- BP8.** Rammeverk av stål tilpasset gjennomføringer for ventilasjon
- BP9.** Tettesjikt kan eksempelvis sikres med kryssfinerplater som limes (tettesjikt)
- BP10.** Nedføring og rammeverk for gipshimling
- BP11.** 2 lag 13 mm gipsplater, innbyrdes forskjøvet og fuget
- BP12.** Alle utsparinger i gipsplatene forsterkes med kantprofiler eller listfri smygplate for innfesting av tekniske komponenter
- BP13.** Alle innvendige hjørner skal ha hulkil av sparkelmasse eller ferdige hulkilister med radius 20mm

4.2.3 Gjennomføringer i tettesjikt

- BP14.** Rør skal ha rørmansjett som tres utenpå røret og limes fast til kryssfiner
- BP15.** Kanaler skal ha innløpsring, og det skal fuges mellom ring og kanal
- BP16.** Kabler skal ha gasstette gjennomføringer i pakkramme

4.2.4 Dekker

- BP17.** Underside av dekkeelement og bærekonstruksjoner over himling støvbindes

4.2.5 Gulv

- BP18.** Gulvbelegg i produksjonsrom legges på 1mm korkment
- BP19.** Sluse og produksjonsstøtte: gulvbelegg type 1: 2mm vinyl-belegg av typen Armstrong DLW Royal eller lignende. Det anbefales lyst, ensfarget gulvbelegg
- BP20.** Produksjonsrom: gulvbelegg type 2: 2mm helsveiset elektrostatisk avledende vinylbelegg type Armstrong DLW Royal LG1 eller lignende. Det anbefales lyst, ensfarget gulvbelegg
- BP21.** Alle innvendige hjørner skal ha hulkil av sparkelmasse eller ferdige hulkilister med radius 20 mm
- BP22.** Gulvbelegget legges 100 mm opp på vegg
- BP23.** Etter ferdig lagt gulvbelegg skal det på hele gulvarealet legges et forsvarlig beskyttende belegg mens resterende arbeid pågår

4.2.6 Vegger

- BP24.** Alle innvendige hjørner skal ha hulkil av sparkelmasse eller ferdige hulkil-lister med radius 20 mm
- BP25.** Større åpninger skal ha hjørnejern på gipsplatekanter
- BP26.** Nivåforskjellen mellom gulvbelegg og vegg skal sparkles ut før glassfiberveven monteres
- BP27.** Vegger skjøtsparkles med våtromssparkel, grunnes og pålegges teksturfri glassfibervev
- BP28.** Glassfiberveven skal overlappe gulvbelegget som er ført opp på veggene med 20 mm
- BP29.** I åpninger mindre enn 100 mm skal snittflaten på gipskanten enten forsterkes med glassfibervev eller forsegles med 3 strøk maling, påført med liten pensel før videre behandling
- BP30.** Veggene helsparkles og grunnes
- BP31.** Veggene males med minst 3 strøk med akrylmaling, glanstall 25. Første strøk avsluttes jevnt med glassfiberveven, andre strøk 10 mm over og tredje strøk 20 mm over glassfiberveven.
- BP32.** Vegger over fastmonterte benker i produksjonsstøtte og produksjonsrom skal ha 200 mm høye fendere for beskyttelse, utført av renholdsvennlig materiale som limes fast og avsluttes med fuge mot vegg

4.2.7 Himling

- BP33.** Alle innvendige hjørner skal ha hulkil av sparkelmasse eller ferdige hulkil-lister med radius 20 mm
- BP34.** Større åpninger skal ha hjørnejern på gipsplatekanter
- BP35.** Himling skjøtsparkles med våtromssparkel, grunnes og pålegges teksturfri glassfibervev
- BP36.** I åpninger mindre enn 100 mm skal gipskanten forsterkes med glassfibervev eller forsegles med 3 strøk maling påført med liten pensel før videre behandling
- BP37.** Himling helsparkles og grunnes
- BP38.** Himling sprøytemales med minst 3 strøk med akrylmaling, glanstall 25

4.2.8 Fuger

- BP39.** Det skal fuges rundt alle gjennomføringer i vegger og himling
- BP40.** Fugespor utstyres med bunnlist og bredden tilpasses maks 10 mm fugebredde
- BP41.** Fugemassen skal være egnet til bruk i renrom; være motstandsdyktig ovenfor sopp og bakterier, ha glatt overflate, god kjemikalieresistens, gode mekaniske egenskaper og god heft.
- BP42.** Det skal benyttes lys farge, normalt hvit. Mellom rustfrie elementer benyttes fargeløs fuge

4.2.9 Trykktest

- BP43.** Tetthetsprøve 1 - ved ferdig lagt tettesjikt med gjennomføringer. Det skal være limte kryssfinerplater på vegg og himling, samt i alle åpninger for dører, varesluser, glassfelt og vindusmyg. Alle gjennomføringer for rør, kanaler og kabler skal være på plass. Akseptanskriterier er $0,13734 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ (se VDI 2083 Blatt 19/Part 19)

- BP44.** Tetthetsprøve 2 - ved ferdig montert glassfelt og varesluser. Det skal være ferdig behandlet gips inn i smygene før systemvegg med glass og varesluser monteres og fuges fAlle komponenter er ferdig montert. Akseptanskriterier er $0,13734 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ (se VDI 2083 Blatt 19/Part 19)

4.2.10 Dører

- BP45.** Dører skal ha dørblad i hygienisk utførelse med kjerne av freonfri polyuretan
BP46. Dører leveres uten terskel og skal ikke være bestykket med låsekasse
BP47. Dører skal være selvlukkende med pumpe
BP48. Dører skal lukke med luftretningen (slå inn i rom med overtrykk)
BP49. Dørbladene skal ha innebygget forsterkning for, og bestykses med, dørpumper, magnet, dørkontakt og armbøyler
BP50. Dørbladene skal ha avrundete kanter, avtagbare tetningslister og 6 mm klaring til gulv
BP51. Dørkarmer skal være i helsveist børstet rustfritt stål
BP52. Dørkarmer skal ha nøyaktig samme dybde som ferdigbehandlet vegg og innsettes med skruer/kiler og tettes med silikonfuge
BP53. Slusedørene skal forrigles med elektrostyrte magneter, slik at bare en dør kan åpnes om gangen (interlock)
BP54. Det skal monteres nødåpner på begge sider av alle dører

4.2.11 Glassfelt

- BP55.** Glassfelt utføres med prefabrikkert glassvegg med pulverlakkert stålkarm og innvendig glassplate. Glassfelt skal være gjennomsiktig, bortsett fra eventuelle utvendige korridorer. Her skal glassfelt ha en frostet, glatt og renholdsvennlig løsning
BP56. Glassvegg monteres mot ferdig behandlet gips i smyg og fuges fast
BP57. Karmdybden skal tilpasses nøyaktig tykkelse på ferdigbehandlet vegg
BP58. Glassvegg skal være en del av tettesjiktet og må derfor være helt tett
BP59. Innvendig glassplate skal utføres med 6 - 8 mm glass som limes til stålkarm slik at innvendig glassplate blir i nøyaktig plan med innvendig vegg
BP60. Karmen skal monteres slik at glassfeltet er i plan med vegg på utsiden
BP61. Det skal fuges tett mellom vinduskarm og vegg

4.2.12 Varesluser

- BP62.** Slusene utføres i rustfritt stål
BP63. Slusene skal ha hygienisk utførelse og være beregnet på montasje i renrom
BP64. Slusene skal fuges mot plassbygget vegg
BP65. Slusene skal leveres med mekanisk åpnings- og lukkemekanisme som hindrer at begge dørene åpnes samtidig
BP66. Dørene utstyres med vindu i dørblad
BP67. Slusene skal ha HEPA-filtrert (H 14) tilluft
BP68. Slusene skal ha minimum 10 luftvekslinger per time tilsvarende klasse D. Normalt skal det være 50 luftvekslinger per time

4.2.13 Møbler/utstyr

Bestilles av apoteket

- BP69.** All fast innredning (arbeidsbenker og skap) festes i vegg og fugetettes
- BP70.** Skuffer monteres under arbeidsbenker på skinner, og festes ikke i vegg
- BP71.** Innredningen skal ikke inneholde eksponert treverk, verken inn- eller utvendig
- BP72.** Arbeidsbenker utføres av corianplater. Bakre del av benkene utføres opp med avrundet fuge mot vegg
- BP73.** Det leveres minimum 4 spesielle renroms arbeidsstoler

4.2.14 Farmasøytiske isolatorer

Bestilles av apoteket

4.2.15 Punktavsug

- BP74.** Det leveres minimum 1 stk. spritavsug i alle produksjonsrommene

4.3 Luftbehandling

Uteklima

Luftbehandlingsanleggene dimensjoneres etter utetemperatur (DUT) i henhold til NBI Håndbok 33 VVS-tekniske klimadata for Norge. Lokale klimadata er hentet fra Gjermundnes.

Sommerforhold (Gjermundnes):

Maksimaltemperatur:	22,4°C
Minimumstemperatur:	11,2°C
Vanndampinnhold luft:	10 g/kg

Vinterforhold med lokal tilpasning for Hjelset:

Laveste 3 døgn middeltemperatur:	-15,0°C
Vanndampinnhold luft:	0,7 g/kg

Inneklima

Personkomfort

Operativ temperatur (DITop) i arbeidslokaler dimensjoneres etter aktiviteter og bekledning. Generelt gjelder, vinter 20 - 24 °C og sommer < 25 °C.

Personalsluse og produksjonsstøtte omfattes av disse kravene, mens temperatur i renrom dimensjoneres ut fra spesiell bekledning (renromsklær) og liten aktivitet, komfortområde blir derfor 20 – 22 °C både sommer og vinter.

Prosesskrav

For tilvirkning og oppbevaring av legemidler kreves stabil temperatur i området 15 – 25 °C (NLS: alminnelig temperatur eller romtemperatur). Alarmgrense for temperatur settes til 24 °C.

Befuktning og avfuktning

Det stilles ingen krav til fuktighet mht prosess. Sterile legemidler er ikke sensible eller avhengige av noen form for befuktning.

Videre vil luftfuktigheten ha betydning for operatørens opplevelse av inneklimaet. På dager med ekstreme uteforhold (tørt og kaldt ute), vil dette kunne oppleves som tørt og irriterende på slimhinnene. Relativ luftfuktighet har relativt liten betydning for komfort i området 20-65 % RF.

For øvrig vil befuktning av ventilasjonsluft kunne bidra til vekst og oppformering av mikroorganismer under uheldige vilkår, og anvendes vanligvis derfor ikke for ventilasjonsanlegg i mer generell virksomhet.

Nedkjøling av luft besørger også i stor grad avfuktning av uteluften. Det vil derfor ikke bli lagt opp til befuktning eller avfuktning av tillufta.

Dimensjonering

Luftbehandlingsanlegg skal dimensjoneres ut fra følgende hovedkriterier:

- a. Krav og anbefalinger i aktuelle forskrifter og i EU GMP
- b. Prosesskrav og –behov
- c. Renromsstandarder og bransjepraksis
- d. Forsvarlig og komfortabelt klima i arbeidslokaler

Aktuelle standarder for renrom angir at følgende forutsetninger skal spesifiseres:

- Prinsipp for produktbeskyttelse, forurensningskontroll og renhetsklasse
- Temperatur og fukt både for operatør og for prosess samt dimensjonerende uteforhold
- Luftmengder og luftvekslingstall
- Fortynningstid etter forurensing
- Romtrykk
- Krav til filtrering
- krav til partikler og mikroorganismer i luft

Produktbeskyttelse

Beskyttelse av prosesser og produkter ivaretas av layout, bygningsmessig utførelse, luftsluser, ren romluft (bakgrunnsnivå), effektiv ventilasjon og angitt trykkhierarki.

Kritiske prosesser beskyttes av isolatorer som gir EU GMP renhetsklasse A ved selve prosessen. Avspriting av varer og utstyr skal foregå under punktavsug før innslusing i isolator.

Operatørbeskyttelse

Cytostatika behandles i negativ isolator, og avspriting skal foregå under punktavsug med separat vifte.

Renhetsklasse

Klassifisering av rommene ift. renhetsklasse er vist i Tabell 1.

Luftmengder, utvekslingstall og romtrykk

EU GMP: opprensningstid (fortynning, recovery) på 15-20 minutter

PIC/S Guide: minimum 20 luftvekslinger per time for klasse B og C rom

minimum 10 luftvekslinger per time for klasse D rom.

Trykkdifferanser skal være minimum 10 Pa mellom klassifiserte rom og uklassifiserte rom/områder. Verdiene gjelder i forhold til en referanseverdi på 0 Pa (lager/korridor utenfor produksjonsrommene). Prosjekterte verdier for luftvekslinger og romtrykk er gitt i Tabell 1.

Luftlekkasjer gjennom dører og varesluser

Luftlekkasjer skal framgå av oversiktstegning og flytskjema.

Luftmengdene over dører skal beregnes ut fra spaltearealer og trykkdifferanser. Det er generelt antatt en spalteåpning på 6 mm i bunn av dør og 2 mm på alle sider og i topp.

Varesluser får tilførsel av luft slik at det alltid er overtrykk inne i slusene. Luftretningen skal være ut mot området med lavest trykk.

4.3.1 Ventilasjonssystemer

- BP75.** Ventilasjonssystemet skal være effektivt og turbulent, dvs. luften som tilføres skal blandes effektivt i rommet slik at det ikke oppstår dødsoner med lav luftveksling
- BP76.** Ventilasjonssystemet skal tilføre behandlet uteluft, ingen omluft (resirkulering)

4.3.2 Aggregat

- BP77.** Produksjonsavdelingen skal forsynes fra et eget aggregat som skal plasseres i teknisk rom
- BP78.** Aggregatet skal forsynes med reservekraft

4.3.3 Filtrering

- BP79.** Uteluft filtreres i inntaksrist og et forfilter klasse F7 som beskytter tilluftsaggregatet
- BP80.** Sist i aggregatet plasseres et sluttfilter klasse F9 som beskytter tilluftskanalene og HEPA-filtrene
- BP81.** Tilluft til produksjonsavdelingen skal ha HEPA-filter klasse H14 i tilluftsentilene
- BP82.** Avtrekksaggregat med varmegjenvinner skal beskyttes av filter klasse F7

4.3.4 Luftinntak og -avkast

- BP83.** Luftinntak integreres i felles luftinntak for bygget
- BP84.** Luftavkast fra aggregat og spritavsug føres opp over teknisk rom
- BP85.** Luftavkast fra risikoområder (negativ isolator) skal føres opp over høyeste tak, og avsluttes utilgjengelig for personer, 3 m over tak
- BP86.** Avkastluften fra negativ isolator skal ha høy utløpshastighet, 10-15 m/s
- BP87.** Utløpet utformes for minst mulig påvirkning av vind
- BP88.** Plassering av luftinntak og avkast tegnes inn på egen oversiktstegning

4.3.5 Kanalanlegg

- BP89.** Kanaler skal tilfredsstille kravene i Norsk Standard 3420 og NS-EN-1505/1506. Kanaler for spesialavtrekk fra negativ isolator og spritavsug utføres i tetthetsklasse C, øvrige kanaler i tetthetsklasse B

- BP90.** Alle kanaler skal monteres i plan og lodd og spiralfalsen skal gå i samme retning. Kanalene skal produseres i galvanisert stål med platetykkelser og avstivning som hindrer vibrasjoner i kanalnettet
- BP91.** Fleksible kanaler og kanaldeler skal ikke benyttes, og taping av skjøter tillates ikke. Kun krympetape i skjøter kan benyttes
- BP92.** Det skal brukes sirkulære kanaler etter reguleringsutrustning. Alle sirkulære kanaler skal skjøtes med skjøtemuffe med pakninger
- BP93.** Rektangulære kanaler kan kun benyttes i teknisk rom. Rektangulære kanaler skal skjøtes med geidesystem. Langfalsene skal ha pakning for å oppnå tilfredsstillende tetthet. Hjørner skal ha hjørnegeide. Synlige geideskjøter utstyres med hjørneklips
- BP94.** Synlige kanaler i klassifiserte rom skal være rustfritt stål, eller minimum lakkert galvanisert
- BP95.** I kanaler med trykkfølere, temperaturfølere etc., skal det bores kontrollhull som tettes igjen med plast eller gummiplugg

4.3.6 Tilluftsventiler

- BP96.** Tilluftsventiler monteres innfelt i himling
- BP97.** Tilluftsventiler skal ha terminalfilter og være som type CamSeal
- BP98.** Alle tilluftsventiler skal ha mulighet for å justere spredningsmønsteret i ettetid
- BP99.** Luftbevegelsene i rommet skal dokumenteres ved beregning før bygging

4.3.7 Generelt om HEPA-filter

- BP100.** Hastigheten over HEPA-filtrene bør ikke overskride 0,45 m/s
- BP101.** Starttrykkfall over filter bør ikke overstige 100 Pa
- BP102.** HEPA-filtrene skal testes enkeltvis og dokumenteres på fabrikk og leveres med sertifikat iht. NS-EN 1822
- BP103.** I tillegg skal terminalfiltre lekkasjetestes etter montasje på stedet, iht. ISO 14644-3 og godkjent prosedyre
- BP104.** HEPA terminalfiltre skal leveres med måleuttak for trykkmåling
- BP105.** HEPA terminalfiltre skal tilfredsstillende overordnede krav for rommet mht. tett innfesting og hygienisk utførelse. Antall HEPA terminalfiltre med tilhørende luftmengder skal fremgå av flytskjema

4.3.8 System for filtertesting

- BP106.** Det skal leveres et komplett system for tilførsel og måling av DOP/DOS, for lekkasjetesting av HEPA-filtre
- BP107.** Målepunkt for DOP skal plasseres på kanal foran HEPA-filtre. DOP tilføres i tilluftskanal tilstrekkelig langt fra målepunktet slik at luften oppnår en homogen konsentrasjon av DOP. Tilførselspunkt plasseres hensiktsmessig mhp. gruppering av ventiler som skal testes (f.eks. ett tilførselspunkt pr. rom).
- BP108.** Stusser for tilførselsuttak på kanal innmonteres på påstikk med endelokk. Stussene skal ikke påvirke kanalnettets krav til tetthet.

4.3.9 Avtrekksventiler

- BP109.** Avtrekksventiler monteres fortrinnsvis innfelt i vegg nede ved gulv, hvor underkant ventil er ca 100 mm over oppbrett gulvbelegg, dvs ca 200 mm over ferdig gulv
- BP110.** Avtrekksventiler i himling monteres innfelt i himling
- BP111.** Avtrekksventiler skal tilfredsstillere overordnede krav for rommet mht. tett innfesting og hygienisk utførelse

4.3.10 Tilkobling til negativ isolator

- BP112.** Negativ isolator skal tilkobles med fast anslutning. Isolator har et avtrekksbehov på 432 m³/h (360 m³/h + 20%) og 300-500 Pa undertrykk i tilkoblingspunktet.
- BP113.** Isolatoren leveres med egen vifte, denne skal monteres i kanalnettet og kobles til. Spesielt for isolator type Envair CDC'F' 2G2D styres avtrekksviften via innebygget spenningsregulator i isolatoren.
- BP114.** Kanalen utstyres også med måleuttak for mengdemåling, enten innebygd i vifta eller som en separat enhet
- BP115.** Avtrekkskanal utstyres med motorstyrt stengespjeld med fjærretur plassert ved avtrekksvifte.

4.3.11 Punktavsug for spritvasking

- BP116.** Produksjonsrommene skal ha faste punktavsug (dekkskap) med sugeskjerm (kub- /prismeformet, i pleksiglass eller tilsvarende) dimensjon ca 600x400x500 mm
- BP117.** Luftmengde skal dimensjoneres for gripehastighet 0,4 m/s inn i skjermen
- BP118.** Punktavsug skal alltid gå som en del av avtrekket i rommet, og skal ikke ha mulighet for lokal avstengning
- BP119.** Avtrekket fra punktavsugene samles og betjenes av ei felles ex-klassifisert vifte

4.3.12 System for romtrykksstyring

- BP120.** Det skal installeres et system for romtrykksstyring med CAV- og VAV-spjeld for å holde kontroll på luftmengder, romtrykk og luftlekkasjeretninger iht. beskrivelse av romtrykkregulering. Omfang og plassering av spjeld med tilhørende luftmengder skal framgå av flytskjema. Det skal prinsipielt være faste tilluftsmengder og regulering av avtrekksmengde i forhold til romtrykk.
- BP121.** Det skal installeres CAV-spjeld på tilluftskanal til hvert rom. CAV-spjeldet skal sikre at rommet får riktig antall luftvekslinger.
- BP122.** Det skal installeres VAV-spjeld på avtrekkskanal i hvert rom. VAV-spjeldet skal regulere romtrykket ut fra differansetrykk giver for det aktuelle rommet.

4.3.13 Spesialvifter

- BP123.** Det skal monteres 4 spesialvifter – 3 for negativ isolator og 1 for punktavsug
- BP124.** Viftene plasseres i teknisk rom sammen med aggregatet og kanalene føres ut og opp over tak
- BP125.** Foran viftene skal det monteres motorstyrt stengespjeld med fjærretur, tetthetsklasse 4

- BP126.** Vifter skal ha kontinuerlig drift i normaltilstand, og være utstyrt med sikkerhetsbryter
- BP127.** Det skal leveres reservevifte for den negative isolatoren
- BP128.** Isolator er forutsatt å gå kontinuerlig på full fart, og skal ikke stoppe automatisk ved feil på luftbehandlingssystemet

4.4 VVS-anlegg

4.4.1 310 Sanitær

Forutsetninger

Forutsetningene er gitt i Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek, EU GMP og PIC/S.

- BP129.** Det skal monteres en stor veggmontert sykehuservant i slusa
- BP130.** Servant i sluse plasseres i uren del av slusen, men nær ren side slik at den ved behov (uhell, søl) kan nås fra ren side av slusen
- BP131.** Servant skal leveres uten overløp, plugg eller kjede
- BP132.** Servant boltes og fuges tett mot vegg
- BP133.** Armatur for håndvask skal ha lang hendel
- BP134.** Armatur skal monteres på servant (ikke veggmontert)
- BP135.** Synlige kaldt- og varmtvannsrør samt avløpsrør i sluse skal være i forkrommet utførelse

4.4.2 320 Varme

- BP136.** Alle kontrollerte og klassifiserte rom skal normalt ha en temperatur på 20 – 22 °C. Minimumstemperatur: 19°C. Maksimumstemperatur: 24 °C.
- BP137.** Oppvarming skal foregå med varmluft (via ventilasjon)

4.4.3 340 Trykkluft

- BP138.** Det skal legges opp til trykkluft i begge produksjonslaber. Punktet plasseres på vegg bak isolator, ca 1 meter opp på veggen.

4.4.4 370 Luftkjøling

- BP139.** Rommene skal kjøles til akseptable temperaturer, dvs.: < + 22 °C inne ved dimensjonerende utetemperatur. Maks temperatur er 24 °C
- BP140.** All kjøling skal foregå i ventilasjonsaggregatets kjølebatteri, ikke med lokalt utstyr.
- BP141.** Kjølt tilluft skal gi akseptable forhold mht. trekk. Lufthastigheten skal være maks 0,2 m/s i arbeidssonen ved isolatorer, dvs i et område på 50 cm ut fra isolator og opp til 180 cm over gulv.

4.5 Elektroanlegg

Det stilles følgende krav til innemiljø og elektroteknisk utstyr:

- Utstyr skal ikke være støvsamlende
- Godt arbeidslys, med renroms lysarmaturer
- Egne lyskilder i isolatorer for produksjon
- Adgangskontroll

- Høytalende interntelefon eller annen internkommunikasjon som IP-telefoni e.l.
- Ingen prosesser eller utstyr i rommet som er spesielt ømfintlig for elektromagnetiske forstyrrelser
- Det er krav til elektrostatisk jording av belegget

For øvrig skal elektroanlegget utføres i henhold til gjeldende generelle forskrifter /normer for elkrafttekniske anlegg: Forskrift om elektriske lavspenningsanlegg, FEL 99, Norm Elektriske Lavspenningsinstallasjoner, NEK 400.

4.5.1 Beskrivelse av elektrotekniske installasjoner

BP142. Det installeres vertikale veggkanaler med vanlige uttak for stikk og data. Kanalene skal ha renholdsvennlig utførelse og være beregnet på montasje i renrom.

4.5.2 440 Lysanlegg

BP143. Alt lys i produksjonsrommene tilknyttes prioritert kraftforsyning

BP144. Lysanlegget skal være av typen manuell betjening og styres sentralt fra tablåer ved adkomstør for produksjonslokalet (bryter av/på, ingen dimming)

BP145. Lysstyringen inndeles i logiske soner inndelt etter drift og tilvirkning

BP146. Det skal være 1000 lux på arbeidsflater i alle kontrollerte rom. Dette skal dokumenteres ved beregning før bygging.

BP147. Lysanlegget for øvrig dimensjoneres i henhold til anbefalte verdier som angitt i NS-EN 12464-1 Ls og belysning – Belysning av arbeidsplasser

4.5.3 442 Belysningsutstyr

BP148. Det skal benyttes LED-armaturer med lang levetid i alle kontrollerte rom

BP149. Lysutstyret skal utføres med standard tette innfelte lysarmaturer med aluminiumsraster og glassavdekning

BP150. Armaturen monteres innfelt i himling og tettes med silikon fugemasse

4.5.4 443 Nødløysanlegg

BP151. Markeringslys løses ved hjelp av eksternt belyste skilt. Allmennbelysningen monteres slik at lysene "lades"

BP152. Skiltene må fuges for å få en jevn overflate mot underlaget

BP153. Ledelysarmaturer integreres i den allmenne belysningen og forsynes fra UPS

4.5.5 454 Varmeanlegg

BP154. All oppvarming skjer via ventilasjonstekniske løsninger.

4.5.6 460 Driftsteknisk

BP155. Overvåkningsanlegget og isolatorene skal ha avbruddsfri strømforsyning fra UPS. UPS kan også brukes til andre formål.

4.5.7 520 Datakommunikasjon

BP156. Det skal være datauttak bak begge isolatorene og i vertikale kanaler i produksjonsrom og produksjonsstøtte

4.5.8 530 Talekommunikasjon

- BP157.** Det skal monteres anlegg for talekommunikasjon mellom produksjonsrommene, produksjonsstøttemet og arealet utenfor kontrollert område
- BP158.** Det skal velges renromsapparat med folie som monteres i vertikal kanal

4.5.9 540 Alarm og signal

- BP159.** Det skal kables til givere som er beskrevet under kapittel om automatikk

4.5.10 542 Brannalarm

- BP160.** Brannmeldere i produksjonsrom, sluse og produksjonsstøtte skal ha sokkel med lysmodul (flash) som lyser ved utløst brannalarm. Det skal ikke være talevarsling i klassifiserte rom.

4.5.11 543 Innbruddsalarm

- BP161.** FG-godkjent innbruddsalarm installeres for å sikre oppbevaringen av legemidler i produksjonsstøtte.

4.5.12 546 Adgangskontrollanlegg

- BP162.** Det skal etableres adgangskontroll på dør til *produksjonsstøtte*

4.5.13 548 Dørsignal

- BP163.** Dører som vender mot personsluse forrigles med kabling til magnetlåser, magnetkontakter og slusedørsignal
- BP164.** Alle dørene til slusen skal ha styring på begge sider med berøringsfri bryter
- BP165.** Det skal i tillegg til bryteren være lys på utsiden av alle dørene mot slusen som lyser grønt eller rødt ut fra følgende funksjon: Ved tilgang til slusen vil grønn diode lyse i alle brytere. Ved aktivisering av bryter ved den ene slusedøren vil de andre dørene få rød diode og bli låst automatisk. Diodene skal lyse rødt inntil døren er lukket på den andre siden
- BP166.** Slusedørstyringen utføres med innstilt tidsforsinkelse slik at normalt trykk i slusen kan opparbeides før grønn diode tennes i bryterne
- BP167.** Det skal kables til romtrykkstyringssystemet for å blokkere VAV under dørpassering, slik at romtrykket blir så stabilt som mulig
- BP168.** Styreskap for dørautomatikk i personalsluse plasseres over himling i arealet utenfor kontrollert område
- BP169.** Systemet forrigles mot brannalarmanlegget og frigir dørene ved brann

4.5.14 560 Automatisering generelt

- BP170.** Automatikkanlegget skal ha egen undersentral for produksjonsavdelingen og speiles opp mot byggets sentrale driftskontrollanlegg
- BP171.** Systeminformasjon og dynamiske data skal presenteres på terminal (f.eks nettbrett med minimum størrelse 12 tommer) i areal utenfor kontrollert område
- BP172.** Automatikken for ventilasjonsaggregatet plasseres i fordelingskap i teknisk rom
- BP173.** Det må etableres rutiner for melding til teknisk vakt ved feilmelding

BP174. I tillegg til SD-anleggets alarmhåndtering skal det monteres lokale trafikklus for begge produksjonsrommene over dør til produksjonsstøtte. Lysene skal indikere teknisk feil (rødt) eller «klart for produksjon» (grønt).

BP175. Det skal monteres alarmlampe inne i produksjonsrommene samt utenfor kontrollert område med lyd- og lysalarm (gul flash) som utløses ved teknisk feil

4.5.15 Funksjonsbeskrivelse automatisering

Funksjonsbeskrivelse på automatisering skal utformes under designkvalifikasjonen, før byggeperioden starter opp. Følgende skal beskrives:

4.5.16 Normalsituasjon

BP176. skal være overtrykk i produksjonsrom for sterile legemidler og sluse, og undertrykk i produksjonsrom for cytostatika, med stabile trykkdifferanser som angitt i Tabell 2

BP177. Det skal være overstrømning under dører fra produksjonsrom via sluse og ut til resten av avdelingen, og fra sluse inn til cytostatika-lab

BP178. Produksjonsrom, sluse og produksjonsstøtte har konstant tilluft og VAV på avtrekk som styres av differansetrykk giver

BP179. Toleransegrenser for romtrykk er +/- 5 Pa

BP180. Alle vifter går kontinuerlig

BP181. Alle motorspjeld står åpne

BP182. Alle trykkforskjeller måles mot 0-punkt (referanse)

4.5.17 Feil på trykkforhold

BP183. Alarmgrenser på romtrykk settes 5 Pa under og 5 Pa over trykk beskrevet i Tabell 2

BP184. Det skal gå lokal og sentral alarm om trykket kommer utenfor alarmgrensene

BP185. Romtrykksalarmer programmeres med forsinkelse på 2 min

BP186. Unntaket er ved feil på en av viftene, da skal det gå alarm uten forsinkelse

BP187. Når romtrykket kommer innenfor normalområdet igjen, skal alarmene stoppe

4.5.18 Feil på utstyr

BP188. Ved stans av negativ isolator skal romtrykksstyringssystemet ha kapasitet til å opprettholde avtrekksmengde og trykknivå i rommet. Det skal ikke gå alarm annet enn på isolatorens display.

4.5.19 Feil på avtrekksrekvisita

BP189. Ved feil på avtrekksvifta skal tilluftsvifta reguleres ned til minimumsmengde slik at det fortsatt er normale trykkdifferanser. Det er da kun overstrømningsmengden som er avtrekk i systemet.

BP190. Kanalvifter for isolator og punktavsug skal stoppe

BP191. Motorspjeld på alle avtrekk skal stenge

BP192. Det skal gå sentral alarm uten forsinkelse

4.5.20 Feil på kanalvifter

- BP193.** Ved feil på avtrekksvifte for punktavsug eller isolator skal romtrykksstyringssystemet ha kapasitet til å opprettholde avtrekksmengde og trykknivå i rommet
- BP194.** Motorspjeld på det aktuelle avtrekket skal stenge
- BP195.** Det skal gå sentral alarm uten forsinkelse

4.5.21 Feil på tilluftsvifta

- BP196.** Ved feil på tilluftsvifta skal motorspjeld på avtrekk stenge momentant og avtrekksvifta kjøres hurtig til stopp
- BP197.** Vifte for punktavsug skal stoppe
- BP198.** Det skal gå sentral alarm uten forsinkelse

4.5.22 Start/stopp av isolatorer

- BP199.** Isolatorer skal kunne startes og stoppes uten at romtrykket kommer utenfor alarmgrensene

4.5.23 Kontrollert avstenging

- BP200.** Før avstenging f.eks for service skal rommene lukkes helt og anlegget stanses. Isolatorer slås av og viftene stanses. Motorspjeld på tilluft og avtrekk skal stenges.

4.5.24 Igangkjøring

- BP201.** Ved igangkjøring av anlegget skal tilluftsvifta starte først, slik at det alltid er overtrykk i systemet. Deretter skal trykkdifferansen mellom sluse og produksjonsrom være stabil mens trykket bygges opp. Trykket skal ikke overstige de øvre alarmgrensene ved igangkjøring. Alarmene blokkeres under oppstartssekvensen.

4.5.25 Temperatur-regulering

- BP202.** Det skal monteres temperaturføler i avtrekkskanal fra produksjonsrom, så nært rommene som mulig. Tilluftstemperaturen reguleres på grunnlag av avtrekkstemperaturen fra produksjonsrommene (avtrekkskompensert tilluftstemperatur)

4.6 Overvåkning

Beskrivelse

Generelt

Overvåkning kan defineres som kontinuerlig overvåking og registrering (med alarm) eller som regelmessig kontroll og måling som dokumenterer at kravene er oppfylt. Viktige miljøfaktorer og driftsdata må avleses og registreres regelmessig etter fastlagte rutiner for produksjonsenheten.

De viktigste miljøfaktorer i forbindelse med produksjon er:

- Partikkelnivå i klassifiserte rom og utstyr
- Mikrobiologisk nivå i romluft, i utstyr og på flater
- Ventilasjon og luftmengder for renrommene og for avtrekk fra utstyr

- Trykkforhold i lokalene, og spesielt trykkdifferanse mellom rom for å dokumentere at luftlekkasjeretningen er som foreskrevet (i dører)
- Temperatur for produksjon og for oppbevaring av råvarer og produkter

Overvåkningsanlegget skal overvåke trykk og temperatur i rommene, mens partikkelnivå og mikrobiologisk nivå kontrolleres manuelt etter fastlagte rutiner. Med overvåkningsanlegg menes her en egen undersentral til byggets sentrale driftskontrollanlegg.

BP203. Det skal installeres et overvåkningsanlegg for produksjonsenheten

BP204. Det monteres lokale følere i rom og utstyr, disse tilkobles undersentralen med uttak og rør/slanger/kabler for trykk, temperatur, data og strøm

BP205. Hovedutstyret plasseres i teknisk rom

BP206. Anlegget, komponenter og programvare skal valideres

BP207. Komponentene skal kunne kalibrere

4.7 Partikkelovervåking

Se testing under kapittel 4.

4.8 Mikrobiologisk kontroll

Se testing under kapittel 4.

4.9 Trykkovervåking

Det er krav om overvåking av romtrykk og trykkdifferanser. Disse er spesifisert i Tabell 1, kapittel 3.

- EU GMP krever at det installeres trykkovervåking og at trykkene registreres regelmessig
- PIC/S krever regelmessig overvåking av trykkdifferanser med registrering minimum 1 gang pr dag
- ISO 14644 krever rutinemessige målinger, minimum 1 gang pr år uansett klasse.

BP208. Det skal installeres trykkovervåking med differansetrykkgivere for overvåking av trykk i alle kontrollerte rom

BP209. Differansetrykkgivere kobles med slanger til respektive rom og til trykkreferansen (+- 0 Pa)

BP210. Slangene skal være av silikontype, og det må påses at de legges i trekkerør, helt rette uten mulighet for innsnevringer

BP211. Trykkverdier skal kunne leses, logges og skrives ut på egen overvåkings-PC i kontorsonen

BP212. Trykkverdier skal synliggjøres i display på utsida av alle sluser i tillegg til Magnehelic. Alle Magnehelicer skal ha måleområde fra -50 til +50 Pa.

BP213. Det skal være alarmlamper med lyd- og lysalarm inne i hvert produksjonsrom

BP214. Det installeres egne følere for trykkovervåking, uavhengig av automatikk for trykkregulering

BP215. Differansetrykkgivere for overvåking skal være nøyaktige (industrikvalitet), ha optimalt måleområde og utstyrt for fullkalibrering

BP216. Differansetrykkgivere utstyres med koblinger for enkel tilkobling av trykksimulator og for måling av utsignal, til bruk ved kalibrering

BP217. Alarm for romtrykk skal programmeres med forsinkelse på 2 min

- BP218.** Forsinkelsen skal kunne endres fra PC utenfor kontrollert område
- BP219.** Alarmgrensene settes til 5 Pa over og 5 Pa under normalt trykk
- BP220.** Trykk lagres til enhver tid i server, og trenddata kan skrives ut fra PC utenfor kontrollert område

4.10 Temperaturovervåking

Det er krav om overvåking av produksjonsrom, lagerrom og lagerskap for medisiner.

- BP221.** Det installeres temperaturovervåking med egne følere i hvert av produksjonsrommene.
- BP222.** Det installeres temperaturovervåking i kjøleskap i produksjonsstøtte (drift/feil-signal).
- BP223.** Temperaturverdier og evt. alarmer registreres i overvåkningsanlegget

4.11 Tekniske anlegg

Det er krav om overvåking av luftbehandlingsanlegg

- EU GMP krever varsel ved feil i lufttilførsel, dvs. feil ved vifter (stopp) og feil ved luftmengder
- PIC/S krever kontroll av luftvekslinger, dvs. tilluftsmengder som skal kontrolleres minimum 1 gang pr år
- ISO 14644 krever kontroll av luftmengder som skal kontrolleres minimum 1 gang pr år

Luftbehandlingsanlegg er beskrevet i kapittel 5.3, automatikkanlegg er beskrevet i kapittel 5.4. Det er ett luftbehandlingsaggregat og flere spesialavtrekksvifter som betjener produksjonsrommene. Luftbehandlingsanlegget styres og overvåkes av sentral driftskontroll (SD anlegg) med automatikk og lokal tavle plassert i teknisk rom.

- BP224.** Apotekets overvåkningsanlegg skal hente signal fra SD-anlegget som indikerer kritisk feil på luftbehandlingsanlegget
- BP225.** Feilsignal registreres i overvåkningsanlegget og gir alarm i produksjonsrommene (lyd/lys) og utenfor kontrollert område (rødt lys)
- BP226.** Indikeringen skal minimum angi følgende: Stopp av vifter på luftbehandlingsaggregat. Stopp av avtrekksvifte for isolator. Stopp av avtrekksvifte for punktavsug
- BP227.** Det installeres faste målestasjoner, for registrering av luftmengder og for enkel og nøyaktig kontrollmåling av luftmengder i hovedkanalene, både for tilluft, avtrekk og spesialavtrekk
- BP228.** Luftmengdeverdiene og evt. alarmer overføres til apotekets overvåkningsanlegg

Aggregatfilter

- BP229.** Inntaksfiltre og sluttfiltre i aggregatet overvåkes (i SD-anlegget) kontinuerlig for trykkfall
- BP230.** Verdier overføres til apotekets overvåkningsanlegg, men gir ikke alarm i apoteket

BP231. Kontroll utføres regelmessig, filterkassetter skiftes ved oppnådd sluttrykk, etter fastlagt rutine. Logg føres av apoteket, eller av driftspersonell etter avtale med apoteket.

HEPA terminalfiltere

- PIC/S krever kontroll av trykkfall i HEPA terminalfiltere minimum 2 ganger pr år og lekkasjetest minimum 1 gang pr år
- ISO 14644 antyder lekkasjetest minimum annethvert år uansett klasse
- Vanlig praksis er lekkasjetesting 1 gang pr år. Det bør samtidig gjøres kontroll og registrering av trykkfall som en kontroll av filter, dette gir også en indikering av luftmengde

Det installeres ikke utstyr for kontinuerlig overvåkning av trykkfall.

BP232. Måleuttak installeres i terminalfilter hus/kanal

BP233. Trykkfall måles manuelt inne i renrommet, regelmessig etter fastlagt rutine

BP234. Måling av nedstrøms konsentrasjon og scanning av filtre og pakninger foretas inne i renrommet. Lekkasjetesting utføres regelmessig etter fastlagt rutine.

4.12 Isolatorer

Isolatorer er konstruert og utstyrt i henhold til utstyrsstandarder, se Tabell 3 i kapittel 4.

Utstyret har innebygd instrumentering som gir lokal indikering og alarm for de viktigste driftsparametere så som:

- Trykk i isolatorkammer (overtrykk eller undertrykk)
- Luftveksling i isolatorkammer
- Hastighet (luftmengde) i UDF områder
- Trykkfall i HEPA filtre

Indikeringer og alarmer overføres ikke til SD eller overvåkningsanlegg, men avleses lokalt på hvert utstyr.

5 Retningslinjer

For planlegging, prosjektering, bygging og drift av produksjonslokaler til tilvirkning av legemidler, skal relevante lover, forskrifter og retningslinjer legges til grunn. I tabell 4 på de neste sidene er all relevant dokumentasjon listet opp. Tabellen etterfølges av utdrag fra relevante lover, forskriftskrav og retningslinjer som omhandler blant annet planløsning, renromsstandarder, luftkvalitet, overvåkning, produksjonsutstyr inkludert farmasøytiske isolatorer, personflyt og bekledning for produksjonsavdelinger ved sykehusapotek.

Tabell 4: Retningslinjer for legemiddeltilvirkning

L nr	Dok. nr	Dok. Navn	Utgiver	Leverandør
		APOTEK, LEGEMIDDELTILVIRKNING		
1	LOV 1992-12-04 nr 132	Lov om legemidler mv. (legemiddeloven)	Helse- og omsorgsdepartementet (HOD)	www.lovdato.no/
2	FOR 2004-11-02 nr 1441	Forskrift om tilvirkning og import av legemidler	Helse- og omsorgsdepartementet (HOD)	www.lovdato.no/
3	LOV 2000-06-02 nr 39	Lov om apotek (apotekloven)	Helse- og omsorgsdepartementet (HOD)	www.lovdato.no/
4	FOR 2001-02-26 nr 178	Forskrift om apotek (apotekforskriften)	Helse- og omsorgsdepartementet (HOD)	www.lovdato.no/
5	FOR 2001-06-26 nr 738	Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek	Helse- og omsorgsdepartementet (HOD)	www.lovdato.no/
6	Veiledning	Veiledning til legemiddelgrossister og legemiddeltilvirkere om innbruddsikring av lokaler	Statens Legemiddelverk	https://legemiddelverket.no/import-og-salg/import-og-grossistvirksomhet/grossisttillatelse/veiledning-til-legemiddelgrossister-og-

L nr	Dok. nr	Dok. Navn	Utgiver	Leverandør
				legemiddeltilvirkere-om-innbruddssikring-av-lokaler
7	EU GMP	Volume 4 – Guidelines for good manufacturing practices for medical products for human and veterinary use- GMP	European Commission	http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm (oversikt) http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
7.1	EU GMP Annex 1	Manufacture of Sterile Medicinal Products	European Commission	http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (oversikt) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf
7.2	EU GMP Annex 15	Qualification and Validation	European Commission	http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (oversikt) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf
8	PIC/S guide	PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments	PIC	http://www.picscheme.org
8.1	PIC/S guide Annex 1	Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products	PIC	http://www.picscheme.org
8.2	PIC/S Guidance document PI 006-3	Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation	PIC	https://picscheme.org/en/publications?tri=all
9	AFS 2005:5	Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt	Arbetsmiljöverkets författningssamling	https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/ursprungs/ursprungsafs2005_5.pdf

L nr	Dok. nr	Dok. Navn	Utgiver	Leverandør
10		European Pharmacopoeia (Ph Eur) 9 th ed	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare	https://www.edqm.eu (oversikt) https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-9th-edition
11		Norske Legemiddelstandarder (NLS)	Statens legemiddelverk	https://legemiddelverket.no/
		RENROM		
12	NS-EN ISO 14644-1:2015	Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 1: Classifications of air cleanliness and particle concentration	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
12.1	NS-EN ISO 14644-2:2015	Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
12.2	NS-EN ISO 14644-3:2005	Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 3: Test methods	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
12.3	NS-EN ISO 14644-4:2001	Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 4: Design, Construction and start-up	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
12.4	NS-EN ISO 14644-5:2004	Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 5: Operations	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
13	NS-EN ISO 14698-1 2003	Cleanrooms and Associated Controlled Environments- Biocontamination control Part 1: General principles and methods	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00

L nr	Dok. nr	Dok. Navn	Utgiver	Leverandør
13.1	NS-EN ISO 14698-2 2003	Cleanrooms and Associated Controlled Environments- Biocontamination control Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
14	NS-EN 1822 #1, 3, 5	High efficiency air filters (EPA, HEPA and ULPA)	CEN	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
15	VDI 2083 Blatt 19 / Part 19	Cleanroom technology, Tightness of containments. Classification, planning and testing	VDI-Gesellschaft Bauen und Gebäudetechnik (GBG) Fachbereich Technische Gebäudeausrüstung	https://www.beuth.de/en/technical-rule/vdi-2083-blatt-19/287136009
		ISOLATORER/AVSUG		
16	NS-EN 12469:2000	Biotechnology. Performance criteria for microbiological safety cabinets	ISO	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
17	ISO 14644-7:2004	Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 7: Separative enclosures (clean air hoods, gloveboxes, isolators, mini-environments)	ISO/TC209	www.standard.no Pronorm AS 67 83 87 00
18	(ISBN)97808 53695738	Pharmaceutical Isolators. A guide to their application, design and control	Pharmaceutical Press, UK	www.pharmpress.com
		BYGG		
19	LOV-2008-06-27-71	Lov om planlegging og byggesaksbehandling (plan- og bygningsloven)	Kommunal- og moderniserings-departementet	www.lovdata.no
20	FOR-2017-06-19-840	Forskrift om tekniske krav til byggverk (Byggteknisk forskrift)	Kommunal- og moderniserings-departementet	www.lovdata.no

L nr	Dok. nr	Dok. Navn	Utgiver	Leverandør
21		Veiledning om tekniske krav til byggverk	Direktoratet for byggkvalitet	Gjeldende-byggeregler/Veiledning-om-tekniske-krav-til-byggverk
		ARBEIDSMILJØ		
22	LOV-2005-06-17-62	Lov om arbeidsmiljø, arbeidstid og stillingsvern mv. (arbeidsmiljøloven)	Arbeids- og sosialdepartementet	www.lovdata.no
23	FOR-2011-12-06-1355	Forskrift om organisering, ledelse og medvirkning	Arbeids- og sosialdepartementet	www.lovdata.no
24	FOR-2011-12-06-1356	Forskrift om utforming og innretning av arbeidsplasser og arbeidslokaler (arbeidsplassforskriften)	Arbeids- og sosialdepartementet	www.lovdata.no
25	FOR-2011-12-06-1357	Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav (forskrift om utførelse av arbeid)	Arbeids- og sosialdepartementet	www.lovdata.no
26	FOR-2011-12-06-1358	Forskrift om tiltaksverdier og grenseverdier for fysiske og kjemiske faktorer i arbeidsmiljøet samt smitterisikogrupper for biologiske faktorer (forskrift om tiltaks- og grenseverdier)	Arbeids- og sosialdepartementet	www.lovdata.no

5.1 Overordnede retningslinjer

5.1.1 Forskrift om tilvirkning og import av legemidler

Kap. 1. Virkeområde og definisjoner

§ 1-1. Virkeområde

Forskriften dekker all tilvirkning og import av legemidler,

Kap. 2. Tilvirkning

I. **Tilvirkertillatelse**

§ 2-1. Krav om tilvirkertillatelse

Tilvirkning av legemidler må ikke skje uten tillatelse gitt av Statens legemiddelverk.

§ 2-2. Unntak fra kravet om tilvirkertillatelse

Tilvirkertillatelse kreves ikke for enkel istandgjøring eller pakking av preparatet dersom

- a) istandgjøringen eller pakkingen skjer i apotek, sykehus og andre helseinstitusjoner
- b) istandgjøringen eller pakkingen skjer umiddelbart før bruk og
- c) preparatet utelukkende er beregnet til bruk på tilberedningsstedet

§ 2-5. Vedtak om tilvirkertillatelse

En tilvirkertillatelse gir rett til tilvirkning-, import- og grossistvirksomhet i de lokaler og med de legemidler som omfattes av tillatelsen.

Innehaver av tilvirkertillatelsen plikter til enhver tid å sørge for at tilvirkningen skjer i samsvar med de vilkår som er stilt i tillatelsen og de krav som gjelder etter denne forskrift for øvrig.

II. **Tilvirkning**

§ 2-8. Samsvar med god tilvirkningspraksis

Tilvirker skal påse at all tilvirkning gjennomføres i samsvar med god tilvirkningspraksis og de krav som er stilt i tilvirkertillatelsen.

Statens legemiddelverk kan gi retningslinjer som angir mer detaljert kravene til god tilvirkningspraksis for bestemte legemidler ...

Tilvirkningen skal også utføres i samsvar med retningslinjer for god tilvirkningspraksis innen det europeiske økonomiske samarbeidsområdet (EØS).

§ 2-14. Kvalitetssikringssystem

Tilvirker skal etablere og vedlikeholde et effektivt farmasøytisk kvalitetssikringssystem i virksomheten.

§ 2-16. Lokaler og utstyr

Lokaler og utstyr som benyttes til tilvirkning og som har betydning for legemidlenes kvalitet, skal gjennomgå en relevant kvalifisering og validering.

Kap. 4. Forskjellige bestemmelser

§ 4-1. Tilsyn

Statens legemiddelverk fører tilsyn med at bestemmelsene i denne forskrift overholdes.

5.1.2 Lov om apotek (apotekloven)

Kap. 1. Almennelige bestemmelser

§ 1-3. Definisjoner

I denne lov menes med:

- d) sykehusapotek: apotek i samlokalisering med offentlig sykehus som inngår i offentlige helseplaner, som har legemiddelforsyning til sykehuset som sin primæroppgave;
- h) tilvirkning: fremstilling, pakking, ompakking, etikettering, ometikettering og frigivelse av legemidler samt de nødvendige kontroller med disse aktivitetene;

Kap. 7. Tilvirkning av legemidler i apotek

§ 7-1. Rett til tilvirkning

Departementet kan gi apotekkonsesjonær tilvirkertillatelse for apotek som oppfyller vilkårene for slik tillatelse. ... Departementet gir forskrift med nærmere bestemmelser om hvilke krav som må være oppfylt for å få tilvirkertillatelse.

§ 7-2. Tilvirkningsstandard

Tilvirkning av legemidler etter dette kapitlet skal være forsvarlig og i samsvar med god tilvirkningspraksis. Departementet kan i forskrift gi nærmere bestemmelser om kvalitets- og sikkerhetskrav.

Kap. 8. Tilsyn med apotek

§ 8-1. Tilsynsmyndighet

Departementet er tilsynsmyndighet og fører tilsyn med at krav til apotekvirksomhet i lov og forskrifter er oppfylt.

5.1.3 Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek

Kap. 1. Almennelige bestemmelser

§ 2. Definisjoner

I denne forskrift menes med:

- a) *Tilvirkning*: Fremstilling, pakking, ompakking, etikettering, ometikettering og frigivelse av legemidler, samt de nødvendige kontroller i forbindelse med disse aktiviteter. Alle operasjoner som inngår i produksjon og kontroll fra mottak av råvarer til godkjenning av ferdigprodukt, samt dispensering av ferdigprodukt eller råvare regnes som tilvirkning.
- b) *Resepturproduksjon*: Tilvirkning av legemiddel for det enkelte tilfelle
- d) *Resepturleieproduksjon*: Resepturproduksjon hvor legemidlet selges til andre selvstendige apotek

l) *Karantene*: Status til en vare som er adskilt fysisk eller på andre effektive måter, i påvente av en beslutning om frigivelse eller underkjennelse

5.2 Retningslinjer for lokaler og tilvirkning

Nedenfor følger utdrag fra relevante retningslinjer for lokaler og tilvirkning.

5.2.1 Forskrift om tilvirkning og import av legemidler

Kap. 2. Tilvirkning

§ 2-16. Lokaler og utstyr

Lokaler og utstyr skal plasseres, konstrueres, innrettes, tilpasses og dimensjoneres på en slik måte at de er egnet til sitt formål, og kan brukes, rengjøres og vedlikeholdes på en effektiv måte. Utforming og dimensjonering skal særlig ivareta behovet for å hindre sammenblanding, kontaminering og krysskontaminering, samt andre forhold som kan påvirke legemidlenes kvalitet.

Lokaler og utstyr som benyttes til tilvirkning og som har avgjørende betydning for legemidlenes kvalitet, skal gjennomgå en relevant kvalifisering og validering.

§ 2-19. Produksjon

Det skal treffes egnede tekniske eller organisatoriske tiltak for å unngå krysskontaminering og sammenblanding, og det skal være midler til rådighet som er egnede og tilstrekkelig til å foreta de nødvendige kontroller under tilvirkningen.

5.2.2 Lov om apotek

Kap. 5. Grunnkrav til apotekvirksomhet

§ 5-1. Lokaler, innredning og utstyr

Apotekets lokaler skal være utformet, innredet og utstyrt godt nok til å ivareta god kvalitet og høy sikkerhet i apotekets oppbevaring, tilvirkning, ekspedisjon og utlevering av legemidler. Lokalenes utforming, innredning og utstyr skal være tilpasset den faglige og tekniske utviklingen.

Departementet kan i forskrift gi nærmere bestemmelser om apotekets lokaler, innredning og utstyr ... samt regler om varsling og godkjenning ved ombygging av lokalene.

5.2.3 Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek

Kap. 4 Krav til god tilvirkningspraksis

§ 18. Lokaler

Lokalene skal være utformet og dimensjonert slik at risikoen for sammenblanding av produkter og for krysskontaminasjon er tilstrekkelig lav i forhold til tilvirkningens art og omfang.

Lokalene skal være tilstrekkelig belyst, oppvarmet og ventilert. Luftens renhetsgrad og utskiftingsfrekvens må tilpasses tilvirkningens art og omfang.

I apotek med tillatelse til resepturproduksjon skal produksjonslokalene være tydelig avgrenset mot de øvrige apoteklokaler på en måte som forhindrer forurensning av de tilvirkede legemidlene.

Lokalene skal være utformet og overflatebehandlet slik at alle hygieneinstruksjoner kan følges.

§ 23. Krav til produksjon

- 6) Det bør normalt bare arbeides med ett produkt av gangen i samme lokale. Dersom flere produkter likevel bearbeides samtidig, skal produksjonen skje på en slik måte at krysskontaminasjon og sammenblanding forhindres.
- 11) Tilberedning av cytostatika skal foregå i eget rom og under betingelser som tar sikte på å beskytte både produktet og personalet

5.2.4 Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav (forskrift om utførelse av arbeid)

Kap. 9 Arbeid med cytostatika

§ 9-1. Særlige tiltak ved arbeid med cytostatika

Håndtering av cytostatika skal foregå i eget rom.

På arbeidsbenken skal det legges et underlag som hindrer at cytostatika kommer i kontakt med arbeidsbenken. Overflaten skal være dekket av et absorberende materiale. Underlaget skal skiftes etter hver tilberedning, og kastes i merkede spesialavfallsbeholdere.

5.2.5 Forskrift om utforming og innretning av arbeidsplasser og arbeidslokaler (arbeidsplassforskriften)

Kap. 7. Kjemikalier og forurensning i arbeidsatmosfæren

§ 7-4. Hygieniske tiltak ved kontakt med farlige stoffer og stoffblandinger

På arbeidssted der det håndteres helsefarlige stoffer og stoffblandinger med fare for søl og sprut, skal det være mulighet for spyling med rikelige mengder rent vann.

Det skal være øyespylingsmuligheter i umiddelbar nærhet av arbeidsstedet.

Det skal være vaskemuligheter i eller i umiddelbar nærhet av arbeidslokaler hvor arbeidstakere kan bli eksponert for kreftfremkallende eller mutagene kjemikalier.

5.2.6 EU GMP

Chapter 3 Premises and equipment

Principle:

Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

3.6 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should commensurate with the risks. Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.

Depending the level of risk, it may be necessary to dedicate premises and equipment to for manufacturing and/or packaging operations to control risk presented by some medicinal products.

Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:

- i. The risk cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures.
- ii. Scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or
- iii. Relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.

Chapter 5 Production

5.20 A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors including; facility/equipment design and use, personnel and material flow, microbiological controls, physico-chemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self contained production area within a multiproduct facility, where justified.

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

Technical Measures

- i. Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);
- ii. Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;
- iii. Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize opportunities for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;
- iv. Use of "closed systems" for processing and material/product transfer between equipment;
- v. Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;
- vi. Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localised extraction;

- vii. Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;
- viii. Use of single use disposable technologies;
- ix. Use of equipment designed for ease of cleaning;
- x. Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area;
- xi. Minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
- xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;
- xiii. For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.

Organisational Measures

- i. Dedicating the whole manufacturing facility or a self contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;
- ii. Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;
- iii. Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;
- iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;
- v. Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;
- vi. Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;
- vii. Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;
- viii. Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;
- ix. Use of common general wash areas on a campaign basis;
- x. Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.

5.2.7 Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

- 2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area...
- 3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled...

For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.

Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. ... making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. ... The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated.

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.

Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.

5.2.8 PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments

Chapter 3.3 Production areas

Production areas

2. Separation of areas for specific dosage forms (e.g. dry and wet production facilities) should be considered. If separation of areas for specific dosage forms is not possible, there should be documented risk assessment performed and appropriate measures taken, before different dosage forms are handled at the same time.
3. Dedicated rooms should be provided for hazardous products, e.g. cytostatics, penicillins, biologicals, radiopharmaceuticals, blood products. In exceptional cases the principle of campaign working may be acceptable, provided that the specific precautions are taken and any necessary risk assessments have been performed.

5.2.9 Annex 1 Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products

3. Sterile preparations are considered to be high risk category products, for example due to:
 - The increased potential for microbiological contamination for products prepared in uncontrolled environments;
 - The higher levels of microbial contaminants in uncontrolled environments;
 - The increased risk of systemic infection associated with products prepared in uncontrolled environments;
 - The increased risk of medication errors when preparing injections without pharmacy supervision.

The preparation should take place in well-controlled environments using well established, quality assurance driven procedures. This considerably reduces the risk linked with these products.

4. For individual product types examples of their more specific risk factors are:

Cytotoxics and radiopharmaceuticals: High level of hazard to the operator preparing the product and high risk of preparation errors.

Total parenteral nutrition solutions: May be very complex depending on the formula and the number of additions; Also there is a high risk of microbial contamination, and high risk of preparation error.

Epidurals and cardioplegia solutions: High risk associated with microbial contamination.

Infusers and ambulatory devices (e.g. patient controlled analgesia): Risk of microbial growth; some products may be administered over significant periods of time at temperatures at or near body temperature during administration; technical complexity is also a risk.

Eye Preparations - unpreserved or preserved: Risk of microbial growth; complexity; risk of preparation error.

Premises and equipment

13. Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the preparation, presents minimal risks of causing contamination of materials or products. In case of the preparation of cytostatics and radiopharmaceuticals, measures should also be taken to protect the operator from the materials being handled.
20. Preparation under negative pressure, protecting operator and environment from contamination should only be used for the preparation of hazardous pharmaceuticals (e.g. cytotoxic drugs, radiopharmaceuticals and radio labelled blood products), together with appropriate precautions against contamination of the medicinal product (e.g. appropriate background room air quality, positive airlock systems).

5.2.10 Oppsummerte anbefalinger

Ut fra utdragene over betyr dette av noen av de viktigste punktene er:

1. Kritisk produksjon skal ikke plasseres i nærheten av inn- og utganger eller trafikkområder som kan gi økt forurensningsnivå.
2. Klassifiserte rom og kritiske områder skal ikke benyttes til lager eller generell transport av personer og varer.
3. Tekniske installasjoner inne i (rene) produksjonslokaler bør begrenses.
4. Et effektivt system for fjerning av avfall må anordnes.
5. Lokalene bør utstyres med intern-kommunikasjonssystem for å begrense persontrafikk inn og ut.
6. Interne vinduer er ønskelig for kontroll/observasjon uten å gå inn.
7. Lokalene skal beskyttes mot inntrenging av insekter og andre dyr. Yttervinduer bør unngås da disse gir økt varmetap, økt varmetilskudd og mulighet for kondens og muggdannelse.
8. Åpninger og gjennomføringer bør begrenses.
9. Rom for rengjøring, toalett, hvile, spise skal være adskilt fra produksjonsområder for å unngå krysskontaminering.
10. Trafikk inn og ut bør gå via (luft) sluser og det bør være separate sluser for personer og varer.

5.3 Retningslinjer for luftkvalitet

5.3.1 EU GMP

Chapter 3 - Premises and equipment

- 3.3 Lightning, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment
- 3.10 Pipe work, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.
- 3.12 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.
- 3.16 Production areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.
- 3.19 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided checked and monitored.

Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products

- The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and (or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.
- Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.
- Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:

Table: Maximum permitted airborne particle concentration for each grade

	Maximum permitted number of particles per m ² equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
Grade	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3 520	20	3 520	20

B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	352 0000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

14. The particle limits given in the table for the “at-rest” state should be achieved after a short “clean-up” period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.
51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimize microbial and particulate contamination of protecting clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads.
53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10-15 Pascal’s (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.
54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle-generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.
55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.

5.3.2 PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments

Annex 1 Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products

Section 2 Premises and equipment

13. ... Appropriate air filtration (terminal HEPA filters for grades A, B and C) and a sufficient number of air changes should be defined in order to reach the specified conditions...
19. ... Handling and filling of aseptically prepared products (open and closed procedures) should be performed in a grade A environment in a laminar flow cabinet (LFC) or a positive pressure pharmaceutical isolator. The room should have a positive pressure (ideally 10-15 pascals) and

air flow relative to the surrounding areas of a lower grade in order to protect the product from contamination...

20. Preparation under negative pressure, protecting operator and environment from contamination should only be used for the preparation of hazardous pharmaceuticals (e.g. cytotoxic drugs, radiopharmaceuticals and radio labelled blood products), together with appropriate precautions against contamination of the medicinal product (e.g. appropriate background room quality, positive pressure airlock systems).

Section 6 Monitoring

85. Physical monitoring - Limits for physical monitoring of controlled areas and devices (Table 6.4):

Table 6.4: Limits for physical monitoring of controlled areas and devices

Grade	Air changes (no. per hour)	Air-flow velocity (m/s + - 20%)	Pressure differential to adjacent low-class room (Pa)
A	N/A	0,45 HLF 0,3 VLF	LFC N/A Isolator >15
B	>20	N/A	>10
C	>20	N/A	>10
D	>10	N/A	>10

LFC = laminar flow cabinet; HLF = horizontal laminar flow; VLF = vertical laminar flow

5.4 Retningslinjer for overvåkning

5.4.1 Lov om apotek

Kapittel 5. Lokaler, innredning og utstyr

- § 5-1. Apotekets lokaler skal være utformet, innredet og utstyrt godt nok til å ivareta god kvalitet og høy sikkerhet i apotekets oppbevaring, tilvirkning, ekspedisjon og utlevering av legemidler.

Lokalenes utforming, innredning og utstyr skal være tilpasset den faglige og tekniske utviklingen.

5.4.2 Forskrift om apotek

Kapittel 4. Oppbevaring av legemidler mv.

- § 23. Lokaler og inventar skal sikre forsvarlig oppbevaring av legemidler og andre varer.

Legemidler og andre varer med særlige krav til oppbevaring skal kunne oppbevares under de betingelser som følger av kravene til det enkelte produkt.

5.4.3 EU GMP

Chapter 3 - Premises and equipment

Storage areas

- 3.19 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.

Equipment

- 3.41 Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate record of such tests should be maintained.

5.4.4 NS/EN ISO-standard

Anbefalinger om rutinemessige kontroller og overvåking for å dokumentere renromsklasser er gitt i ISO standard for renrom NS-EN-ISO 14644-2 Part 2: "Specification for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1".

5.5 Retningslinjer for produksjonsutstyr

5.5.1 Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek

Kapittel 4. Krav til god tilvirkningspraksis

§19. Utstyr

Utstyr skal være dimensjonert og utformet slik at det er velegnet til tilvirkning av de legemiddelformer som tilvirkertillatelsen omfatter. Utstyret skal være lett å rengjøre. Det skal finnes skriftlige prosedyrer for bruk, vedlikehold og kontroll av tilvirkningsutstyr. Periodiske kontroller skal dokumenteres.

Utstyr som benyttes til produksjon og kontroll skal være tilfredsstillende kvalifisert.

Aseptiske prosedyrer skal kontrolleres jevnlig.

Punktavsug og avtrekksskap som benyttes ved tilberedning av produkter som har stor risiko for kontaminasjon av omgivelsene bør plasseres utenfor tilvirkningslokalet.

5.5.2 Forskrift om utforming og innretning av arbeidsplasser og arbeidslokaler

Kapittel VII Kjemikalier og forurensning i arbeidsatmosfæren

§ 7-3. Utforming av prosessavsug

...

Rom hvor det arbeides med cytostatika skal være utstyrt med arbeidsbenker med avtrekksskap. Avtrekksskapet skal ha gjennomiktig avskjerming. Ventilasjonen i slike rom

skal være atskilt fra den øvrige ventilasjonen, og avtrekksluften skal føres direkte ut i det fri, eventuelt etter nødvendig rensing.

5.5.3 EU GMP

Chapter 3 Premises and equipment

Principle

Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out.

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

Isolator technology

21. The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms.
23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

Pharmaceutical Isolators

Chapter 2

2.5 Filtration

Current practice accepts that, for most pharmaceutical isolators, the nearest manufacturers' specification for a suitable HEPA filter is a "good" H14 according to BS EN 1822-1. A "good" H14 filter will have a local penetration at MPPS $\leq 0,01$ % instead of MPPS $\leq 0,025$ % as normally allowed for H14. ...

There should be at least one HEPA filter at the inlet of an isolator to ensure air of the appropriate quality inside and at least one HEPA filter on the exhaust.

2.6 Pressure regimes

Positive pressure isolators run at operating pressures which may range from +25 Pa to + 100 Pa. ...

Negative pressure isolators run at operating pressures which may typically range from a nominal -50 Pa to -250 Pa in the controlled workspace. ...

Negative pressure isolators must be designed so that containment is maintained in the event of a breach. A minimum figure of $0,7 \text{ ms}^{-1}$ beach velocity (inward velocity of air through a

breach) with a single glove removed, is widely used and is currently specified in BS EN 12469. As the value of $0,7 \text{ ms}^{-1}$ is arbitrary for one particular breach condition, any additional requirements for containment or validation should be agreed between customer and supplier.

2.7 Leakage and leaktightness

In positive pressure isolators, leaktightness is primarily important where sporidical gassing is used or where hazardous materials are handled. ... a value of leakage of 1% volume per hour (equivalent to a pressure decay of 25 Pa from 250 Pa in 1,5 min) is widely used.

In negative pressure isolators, leaktightness is primarily important because air from the background environment may enter the controlled workspace and compromise the aseptic environment. For turbulent flow isolators with a low grade air change rate of the order of 180 air changes per hour, an arbitrary value for leakage of 0,25 % per hour may be used. For laminar flow type isolators where the air change rate is much greater at around 1800 air changes an hour, a more relaxed value for leakage of 1,0 % volume per hour is widely used.

To ensure the supply of clean air to negative pressure isolators, designers can adopt the other suggestion in BS EN 12469 that any "airways containing contaminated air chambers, which are under positive pressure, should be surrounded by internal airways at negative pressure".

2.8 Airflow (flow) regimes

... The average airflow velocity in isolators is normally within the range $0,25 \text{ ms}^{-1}$ to $0,5 \text{ ms}^{-1}$. A typical unidirectional or laminar air flow velocity might be $0,4 \text{ ms}^{-1}$ The uniformity of the air flow velocity should be within a tolerance of $\pm 20\%$ of the mean.

2.10 Controls, instrumentation, alarms and performance monitoring

Instrumentation

Internal pressure should be indicated by a calibrated gauge or an instrument with an analogue or digital output...

Airflow rate should be indicated by a calibrated gauge or instrument...

Partial blockages across any of the principal filters should be indicated by calibrated gauges or instruments...

Alarms

Parameters critical to the safe and proper function of the isolator and its transfer devices should be indicated and alarmed.

2.11 Ergonomics, lighting, noise, vibration and electric safety

Noise levels should be as low as possible and should in any event not exceed 65 dB at 1 m from the worst single sound source.

Chapter 5

- 5.1. Isolators used for aseptic preparations in hospitals should be sited in a dedicated room, used only for the isolator(s), ancillary equipment and related activities.

There should be a minimum of ledges. There should be no unclean able areas such as crevices or inaccessible recesses. False ceilings ... should be replaced with a full membrane. Sinks and other hand washing facilities must not be located in isolator rooms.

- 5.2. The isolator room should be entered through a change room. The doors should be fully interlocked.

The isolator room should not be used for storage. Only essential items for immediate use should be present.

- 5.3. The level of contamination is influenced by the room layout, the work being carried out, the number of operators, the type of clothing worn, materials being handled (including packaging) and the nature of the equipment.

5.6 *Isolator exhaust*

Gassed isolators or isolators handling hazardous materials should preferably exhaust to atmosphere with appropriate filtration, dilution or treatment to make the discharge safe. Dedicated exhaust ducts are normally specified and safety interlocks are specified where necessary. Exhaust ducts should be at negative pressure. ... A high discharge velocity is normally used and the typical requirement for the discharge level of a stack is 2 m above the height of the nearest building. ... If exhaust to atmosphere is impractical then double filtration should be used to ensure adequate control of aerosols and particulates. If cytotoxic or other hazardous vapours might be present, then a suitable carbon filter or other appropriate measures should be used to ensure the discharge is safe.

- 5.8. Facilities should be designed so that it is easy to segregate different products and different batches of the same product.
- 5.8.6. CIVAS/TPN: A dedicated isolator should be used. A validated clean - down should be carried out between different product types.

Table 1.1 Typical isolator applications (Utdrag - Aseptic preparation)

Application	Positive pressure	Negative pressure	Flexible Film	Rigid isolator	Laminar flow	Turbulent flow
PN, TPN	✓		✓	✓	✓	✓
CIVAS	✓		✓	✓	✓	✓
Cytotoxic	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Radiopharm		✓		✓	✓	✓

Guiden henviser til ISO 14644-7, EN 12469 og til EU GMP for konstruksjon og utstyr:

5.5.4 PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments

Annex 1 Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products

Section 2 Premises and equipment

19. Handling and filling of aseptically prepared products (open and closed procedures) should be performed in a grade A environment in a laminar flow cabinet or positive pressure pharmaceutical isolator. ...
21. As there is no terminal sterilisation of aseptic products the microbiological environment in which they are prepared is of the utmost importance. Therefore the environment should be controlled and only authorised people should be allowed to have access. Unless there is a proper justification available, the background environment..., with grade D required for pharmaceutical isolators.

5.6 Retningslinjer for personflyt og bekledning

5.6.1 EU GMP

Chapter 2 Personell

- 2.18 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.
42. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.
43. The description of clothing required for each grade is given below:
Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate overshoes should be worn. ...
Grade C: Hair and, where relevant, beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.
Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

44. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.
45. Clean area clothingSeparate laundry facilities for such clothing are desirable.

5.6.2 Pharmaceutical Isolators 2004 [17]

Chapter 5 Siting of isolators and clothing regimes.

- 5.5. Where terminal filtration has improved the room air grade to Grade B or C the use of D grade clothing is still acceptable when working with isolators.

5.7 Retningslinjer for sikringsforhold

5.7.1 Veiledning til legemiddelgrossister og legemiddeltilvirkere om innbruddsikring av lokaler

Dersom yttervegger inngår i sonesikret område, skal disse utstyres med vibrasjonsalarmer slik at inntrengingsforsøk gjennom vegg utløser alarm.

Det skal ikke være dører eller vinduer plassert lavere enn 4 meter over bakkenivå i yttervegger som inngår i sonesikret område.

Takvinduer eller vinduer som inngår i sonesikret område skal som minimum være sikret i henhold til punkt 3.2 og 3.3 under kravene til beskyttelsesklasse B2.

Generelle krav til innbruddsikring:

... legemiddeltilvirkere skal som minimum tilfredsstille de krav som Forsikringsseksjonen Godkjenningnemnd (FG) stiller til innbruddsikring av næringsvirksomheter, beskyttelsesklasse B1 (FG 112:4 av november 2001).

Særkrav for innbruddsikring av legemidler i reseptgruppe A og B, samt anabole steroider og andre særlig tyveriattraktive legemidler:

.... skal oppbevares adskilt fra andre legemidler. Områder hvor slike legemidler lagres, skal som minimum være sikret etter FG's krav til innbruddsikring av næringsvirksomheter, beskyttelsesklasse B2, pkt. 4 Sonesikring. <FG 112:4 av november 2001>. Kravene til beskyttelsesklasse B2 anses oppfylt ved bruk av FG-godkjent sikkerhetsskap. ...resten av lokalene skal uansett være utstyrt med FG-godkjent innbruddsalarm Grad 2 (EA 2) eller bedre.

6 Dokumentasjon

Apoteket skal gjennomføre validering av rommene underveis og etter ombygging. Mange av entreprenørenes tester kan inngå som en del av valideringen, og dermed unngår man at samme test må gjøres flere ganger. Dette forutsetter imidlertid at all dokumentasjon er entydig med tanke på:

- Hvor og når kontroll ble gjennomført
- Hvem som har deltatt
- Hvilket anlegg/system og hvilke deler som er testet
- Hvor befinner anlegget/systemet/delene seg
- Hvordan er testen gjennomført
- Referanser til aktuelt regelverk og kontrollpunkt i basisprosjektet
- Testutstyr
- Entydige testresultater
- Akseptkriterier og tilhørende konklusjon
- Kommentarer og observasjoner

7 Endringslogg

Versjon	Endring	Dato	Sign.