

کلین روم در صنایع بیوتکنولوژی و داروسازی

(اصول، طراحی، استانداردها، احراز صلاحیت و ولیدیشن)



نویسنده: سعید کارگر

Contents

1- فصل 1: مقدمه و کلیات	6
1-1- چرا کلین روم؟ نقش آن در ایمنی و کیفیت محصولات دارویی و بیوتکنولوژی	6
1-2- تفاوت محیط‌های معمولی، اتاق تمیز، و محیط‌های کنترل شده (CNC)	10
1-3- زنجیره ارزش در صنعت دارو و بیوتک و جایگاه کلین روم در آن	13
2- فصل 2: طبقه‌بندی و استانداردهای کلین روم	20
2-1- استانداردهای مرجع بین‌المللی	20
2-1-1 ISO 14644 (قسمت‌های کلیدی)	20
2-1-2 EU-GMP Annex 1	21
2-1-3 WHO Technical Report Series (TRS)	21
2-1-4 PIC/S	22
2-2- طبقه‌بندی بر اساس ذرات (ISO Class 5, 7, 8 و ...)	23
2-3- طبقه‌بندی محصولات دارویی: استریل، غیر استریل، بیولوژیک	26
2-3-1 استریل (Parenteral, Ophthalmic, Inhalation)	27
2-3-2 غیر استریل (Tablets, Capsules, Syrups)	27
2-3-3 بیولوژیک (Vaccines, mAbs, Cell therapy, Gene therapy)	28
2-4- طبقه‌بندی بر اساس EU-GMP Grade (A, B, C, D)	29
2-5- مقایسه ISO Class و EU-GMP Grade	30
2-6- مفهوم حالت‌های مختلف: As Built, At Rest, In Operation	31
3- فصل 3: طراحی مفهومی کلین روم در صنعت دارو و بیوتک	33
3-1- اصول طراحی مبتنی بر Risk (Risk-Based Design)	33
3-2- جریان مواد، محصول، پرسنل و ضایعات (Flow Design)	35
3-2-1 طراحی Flow برای Solid	36
3-2-2 طراحی Flow برای Liquid	37
3-2-3 طراحی Flow برای Sterile Injectables	39

- 40.....(Bioreactor, Downstream, Aseptic Fill) 3-2-4- Flow در بیوتکنولوژی
- 41.....(Clean / Controlled / Support Areas) 3-3- نواحی تمیز و نیمه تمیز
- 42.....Zoning و Segregation, Containment 3-4- مفهوم
- 44..... 3-5- طراحی با هدف جلوگیری از آلودگی متقاطع
- 46..... 3-6- مفهوم Pressure Cascade و Airlocks در طراحی
- 48..... 3-7- ملاحظات طراحی برای محصولات High-Risk (سیتوتوکسیک، هورمون‌ها، محصولات بیولوژیک)
- 51..... 4- فصل 4: معماری و ساختار فیزیکی کلین روم
- 51..... 4-1- ویژگی‌های ساختاری دیوارها، سقف‌ها، کف‌ها
- 53..... 4-2- انتخاب متریال مناسب (GMP Compliant Finishes)
- 53..... 4-2-1- پوشش‌های قابل شستشو و ضد مواد شیمیایی
- 53..... 4-2-2- بدون درز، بدون ترک، Sanitizable و Cleanable
- 54..... 4-2-3- طراحی درب‌ها، پنجره‌ها، Pass Box و Material Transfer
- 56..... 4-2-4- جزئیات اجرایی: درزها، گوشه‌ها، درپوش‌ها، کف‌پوش‌ها
- 58..... 4-3- طراحی Drain و نقاط حساس از نظر Cleaning
- 60..... 4-4- پروژه‌های نوسازی (Retrofitting) و چالش‌ها
- 61..... 5- فصل 5: سیستم‌های HVAC و کنترل محیطی
- 61..... 5-1- اصول HVAC در کلین روم
- 61..... 5-1-1- AHU، فیلترها، کانال‌ها – مفهوم Air Changes per Hour (ACH)
- 63..... 5-2- فیلترها
- 63..... 5-2-1- Pre-filter, Fine filter, HEPA, ULPA
- 64..... 5-2-2- Testing: Integrity Test, Leak Test
- 66..... 5-3- کنترل دما، رطوبت، فشار مثبت/منفی
- 68..... 5-4- Airflow Patterns: Laminar vs Turbulent
- 69..... 5-4-1- Airflow Patterns: Unidirectional Flow در Grade A
- 71..... 5-5- Monitoring مداوم شرایط محیطی (BMS/EMS)
- 74..... 5-6- سیستم‌های Trend Analysis و Alarming

76.....	5-7- چالش‌های عملی: Condensation, Hot/cold spots, سیستم‌های Fail-safe
78.....	6- فصل 6: تجهیزات و ابزار در اتاق تمیز.....
78.....	6-1- انواع تجهیزات متداول.....
78.....	6-1-1- LAF, RABS, Isolator, Biosafety Cabinet (BSC).....
80.....	6-1-2- Incubator, Bioreactor, Centrifuge, Filling Machine.....
81.....	6-2- طراحی و انتخاب تجهیزات متناسب با Grade اتاق.....
83.....	6-3- GMP Design Requirements برای تجهیزات.....
83.....	6-3-1- آسانی Cleaning.....
84.....	6-3-2- جلوگیری از Dead-Leg.....
85.....	6-3-3- Compatibility با ضدعفونی‌کننده‌ها.....
86.....	6-4- تجهیزات اندازه‌گیری و مانیتورینگ.....
87.....	6-4-1- Particle Counters.....
87.....	6-4-2- Microbial Samplers (Active, Passive).....
88.....	6-4-3- Environmental Monitoring Systems.....
89.....	6-5- نصب، راه‌اندازی و نگهداری (Maintenance) تجهیزات در کلین‌روم.....
92.....	7- فصل 7: آلودگی‌ها و منابع آلودگی در کلین‌روم.....
92.....	7-1- آلودگی ذره‌ای (Particulate Contamination).....
92.....	7-1-1- منابع انسانی، تجهیزات، مواد بسته‌بندی، ساختمان.....
95.....	7-2- آلودگی میکروبی (Microbial Contamination):.....
95.....	7-2-1- میکروارگانیسم‌های متداول، اسپور، قارچ‌ها.....
96.....	7-3- آلودگی شیمیایی و بخارات (VOC, Residuals).....
97.....	7-4- آلودگی اندوتوکسین (Endotoxin) در محیط و تجهیزات.....
98.....	7-5- مفهوم Bio-burden و Sources آن.....
99.....	7-6- تحلیل سناریوهای واقعی آلودگی در خطوط دارویی/بیوتک.....
101.....	8- فصل 8: لباس، گانینگ و رفتار پرسنل در کلین‌روم.....
101.....	8-1- اصول Gowning.....

104	8-2- مراحل ورود به کلین روم (Gowning Procedure)
106	8-3- رفتار مناسب در اتاق تمیز
108	9- فصل 9 - Cleaning & Disinfection در کلین روم
108	9-1- تفاوت Cleaning و Disinfection
110	9-2- استراتژی Rotation مواد ضدعفونی کننده (Rotational Policy)
112	9-3- روش‌های کاربردی Disinfection & Cleaning در کلین روم
112	9-3-1 Manual Cleaning
114	9-3-2 Fogging و Vapourized Hydrogen Peroxide (VHP)
116	9-4- انتخاب مواد شوینده و ضدعفونی کننده
116	9-4-1 الکل‌ها، QAC، Peroxides، Hypochlorite، ترکیبات آمونیوم
118	9-4-2 سازگاری با سطوح و تجهیزات
120	9-5- طراحی Disinfection & Program Cleaning برای یک واحد استریل/بیوتک
121	9-6- Validation فرآیند Disinfection & Cleaning
123	9-7- مستندسازی (Cleaning (Logbooks, Checklists, Records)
125	10- فصل 10: پایش محیطی
125	10-1- اهداف برنامه پایش محیطی
126	10-2- انواع پایش
127	10-3- روش‌ها و تجهیزات پایش محیطی
129	10-4- طراحی برنامه پایش محیطی بر اساس ریسک
130	10-5- طراحی برنامه پایش محیطی بر اساس ریسک
131	10-6- حدود پذیرش (Alert / Action Levels) بر اساس Grade / ISO
132	10-7- تحلیل داده‌های EM، Trend Analysis و رسیدگی به OOS / OOT
133	10-8- مثال‌های واقعی از Deviation و CAPA در پایش محیطی
135	11- فصل 11 Qualification & Validation در کلین روم
135	11-1- مفهوم PQ، OQ، IQ، DQ، URS
136	11-2- Qualification سیستم HVAC و کلین روم

136		Airflow Visualization (Smoke Study)-11-2-1
137		Recovery Time-11-2-2
137		Filter Integrity Test-11-2-3
138		Room Pressurization Tests-11-2-4
138		11-3- Qualification تجهیزات (LAF, Isolator, BSC, Filling Line)
140		11-4- Process Validation در محیط‌های تمیز استریل و بیولوژیک
141		11-5- Re-qualification دوره‌ای (Periodic Requalification)

فصل 1: مقدمه و کلیات

1-1- چرا کلین روم؟ نقش آن در ایمنی و کیفیت محصولات دارویی و بیوتکنولوژی

اتاق تمیز در صنعت دارو و بیوتکنولوژی یک «فضای لوکس» یا صرفاً یک الزام ظاهری برای دریافت مجوز نیست؛ بلکه بخشی از خود فرایند تولید است. هر محصول دارویی یا بیولوژیک، از قرص ساده تا فرآورده‌های تزریقی استریل و محصولات

پیچیده بیوتکنولوژیک، در معرض انواع آلودگی‌ها قرار دارد. این آلودگی‌ها می‌توانند اثر دارو را کاهش دهند، عوارض جانبی ایجاد کنند، یا در بدترین حالت، باعث تهدید جدی سلامت بیمار شوند. کلین روم در عمل به‌عنوان یک سد چندلایه عمل می‌کند که این خطرات را تا حد امکان کاهش می‌دهد و شرایط محیطی را در محدوده‌ای قابل کنترل و قابل اندازه‌گیری نگه می‌دارد.

نقش اتاق تمیز در ایمنی و کیفیت از چند جهت خود را نشان می‌دهد. نخست، ایجاد محیطی با سطح پایینی از ذرات و میکروارگانیسم‌ها؛ یعنی کاهش احتمال ورود آلودگی از محیط به محصول. دوم، تامین ثبات و تکرارپذیری شرایط محیطی (دما، رطوبت، فشار، جریان هوا) که برای بسیاری از فرایندهای تولید بیولوژیک و دارویی حیاتی است. برای مثال، تولید فرآورده‌های تزریقی استریل، واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا فرآورده‌های سلولی، بدون محیطی که آلودگی آن به‌شدت کنترل شود، عملاً غیرممکن یا بسیار پرخطر است.

وجه دیگر اهمیت کلین روم، «قابلیت اثبات و مستندسازی» شرایط محیطی است. در صنایع تحت نظارت شدید، صرف ادعا کافی نیست؛ باید بتوان نشان داد که محیط تولید، در تمام طول فرایند، در محدوده تعیین‌شده بوده است. طراحی و بهره‌برداری صحیح از اتاق تمیز، این امکان را فراهم می‌کند که شرایط محیطی به‌طور مداوم پایش و ثبت شود و هرگونه انحراف به‌روشنی قابل شناسایی و تحلیل باشد. به این ترتیب، کلین روم فقط محیط فیزیکی نیست؛ بخشی از سیستم کیفیت و الزامات رگولاتوری نیز به آن گره خورده است.

در صنعت بیوتکنولوژی، حساسیت سیستم‌های زنده (سلول‌ها، ویروس‌ها، پروتئین‌های پیچیده) به آلودگی بیشتر از بسیاری از اشکال سنتی دارو است. آلودگی می‌تواند رشد سلولی را مختل کند، محصول را تخریب کند یا پروفایل ایمنی و اثربخشی را تغییر دهد. بنابراین، کلین روم در این حوزه، نقش محافظ فرایند بیولوژیک و نه فقط محصول نهایی را بر عهده دارد. به همین دلیل کلاس اتاق، نحوه جریان هوا و کنترل آلودگی در مراحل مختلف (Upstream، Downstream، پرکنی استریل) به‌دقت طراحی می‌شود.

اتاق تمیز همچنین پیوند مستقیمی با اعتماد بیمار، پزشک و نهادهای نظارتی به یک محصول دارد. هرگونه مشکل جدی آلودگی در یک خط تولید، می‌تواند منجر به ریکال (جمع‌آوری محصول)، آسیب اعتبار شرکت، و از دست رفتن فرصت‌های شغلی و تجاری شود. از زاویه توسعه حرفه‌ای، برای متخصصان تولید، کیفیت، میکروبیولوژی و مهندسی، توانایی فهم و کار در محیط کلین روم یک مزیت جدی رقابتی است؛ زیرا نشان می‌دهد فرد با الزامات عملی و واقعی صنایع مدرن دارویی و بیوتک آشناست، نه فقط با مباحث نظری.

در مجموع، کلین روم به‌گونه‌ای طراحی می‌شود که سه هدف را توأمان پوشش دهد: کاهش حداکثری احتمال آلودگی محصول، فراهم کردن محیط پایدار و قابل کنترل برای فرایند، و امکان اثبات و ردیابی شرایط محیطی برای پاسخ‌گویی به الزامات کیفیت و رگولاتوری. هر تصمیم طراحی و اجرایی، از نوع فیلتر هوا تا رفتار پرسنل، در نهایت به همین نقش مرکزی اتاق تمیز در ایمنی و کیفیت محصولات دارویی و بیوتکنولوژیک بازمی‌گردد.

آشنایی با مفاهیم پایه: آلودگی (Contamination)

آلودگی در زمینه دارویی و بیوتکنولوژی به‌طور کلی به حضور هر ماده یا عامل ناخواسته‌ای گفته می‌شود که در محصول، مواد اولیه، محیط تولید، تجهیزات یا بسته‌بندی وجود داشته و از پیش تعریف نشده است. این ماده یا عامل ممکن است میکروبی،

ذره‌ای، شیمیایی، اندوتوکسین، یا حتی باقی‌مانده مواد قبلی باشد. نکته مهم این است که آلودگی، الزاماً به معنای وجود میکروارگانیسم زنده نیست؛ هر چیزی که در پروفایل مورد انتظار محصول و محیط تولید تعریف نشده و بالقوه زیان‌آور باشد، آلودگی محسوب می‌شود.

آلودگی می‌تواند در هر مرحله از چرخه تولید - از دریافت مواد اولیه تا بسته‌بندی نهایی - وارد سیستم شود. منابع آلودگی شامل انسان، هوا، تجهیزات، مواد بسته‌بندی، سیستم‌های تهویه و حتی روش‌های نظافت نامناسب هستند. تفاوت اصلی بحث آلودگی در صنایع دارویی/بیوتک با صنایع معمولی این است که سطح تحمل آلودگی بسیار پایین و در بسیاری موارد تقریباً صفر است؛ زیرا مخاطب نهایی محصول، انسان بیمار یا فرآورده‌های زیستی بسیار حساس است.

برای مدیریت مؤثر آلودگی، ابتدا باید آن را به‌درستی تعریف و طبقه‌بندی کرد و سپس برای هر دسته، استراتژی کنترل مناسب طراحی نمود. اتاق تمیز دقیقاً بر همین اساس شکل می‌گیرد: کاهش احتمال ورود و پایداری انواع آلودگی در محیطی که محصول در آن ساخته یا دستکاری می‌شود.

آشنایی با مفاهیم پایه: آلودگی میکروبی، ذره‌ای، شیمیایی، اندوتوکسین

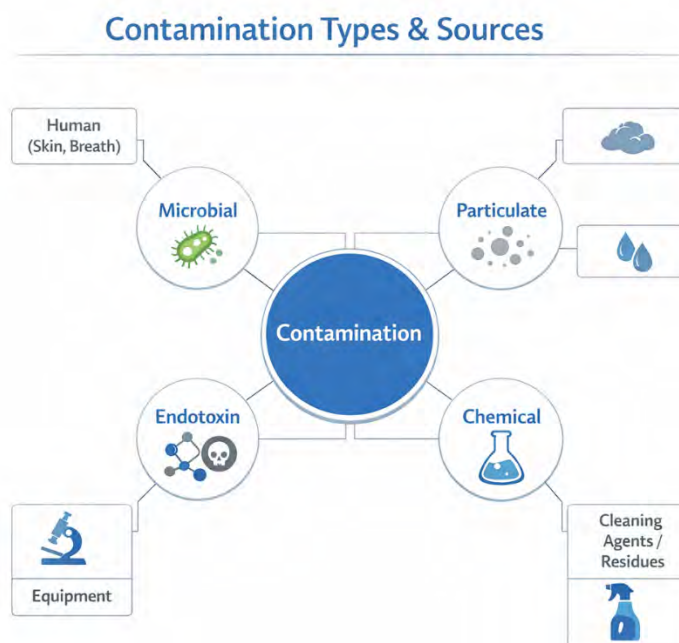
آلودگی میکروبی به حضور میکروارگانیسم‌های زنده ناخواسته در محصول، محیط یا تجهیزات گفته می‌شود. این میکروارگانیسم‌ها شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها، مخمرها و در برخی موارد ویروس‌ها هستند. در تولید فرآورده‌های استریل یا محصولات تزریقی، حضور حتی تعداد بسیار کم میکروارگانیسم می‌تواند غیرقابل قبول باشد. در محصولات غیر استریل نیز سطح میکروبی باید در محدوده مشخصی باقی بماند و برخی میکروارگانیسم‌های پاتوژن یا اندیکاتور مطلقاً نباید حضور داشته باشند. منابع اصلی آلودگی میکروبی، انسان (پوست، تنفس، مو)، هوا، آب، سطوح و مواد اولیه است. به‌همین دلیل، کنترل رفتار پرسنل، طراحی صحیح جریان هوا و برنامه‌های نظافت و ضدعفونی، پایه اصلی مدیریت آلودگی میکروبی هستند.

آلودگی ذره‌ای (Particulate Contamination) به حضور ذرات جامد یا مایع غیرزنده در هوا یا روی سطوح گفته می‌شود؛ مانند گرد و غبار، الیاف، ذرات ناشی از سایش تجهیزات، قطرات ریز روغن یا آب، و ذرات ناشی از پوست و لباس انسان. این ذرات اگرچه زنده نیستند، اما چند مشکل ایجاد می‌کنند: اول، می‌توانند خود به‌صورت فیزیکی در محصول باقی بمانند و کیفیت ظاهری و عملکردی آن را مخدوش کنند (مثلاً ذرات قابل مشاهده در آمپول یا ویال). دوم، بسیاری از میکروارگانیسم‌ها روی همین ذرات سوار می‌شوند و جابه‌جا می‌گردند؛ بنابراین کنترل ذرات، به‌طور غیرمستقیم به کنترل آلودگی میکروبی نیز کمک می‌کند. استانداردهای کلین روم، طبقه‌بندی را دقیقاً بر اساس تعداد و اندازه این ذرات در هوا انجام می‌دهند.

آلودگی شیمیایی (Chemical Contamination) به حضور مواد شیمیایی ناخواسته در محصول یا محیط تولید گفته می‌شود. این مواد می‌توانند ناشی از حلال‌ها و واکنشگرهای فرایند، مواد شوینده و ضدعفونی‌کننده، روان‌کننده‌ها و روغن‌های تجهیزات، گازهای مورد استفاده یا حتی مواد آزاد شده از متریال ساختمانی و بسته‌بندی باشند. در تولید دارویی، مقادیر بسیار ناچیز برخی مواد شیمیایی نیز می‌تواند مشکل‌ساز باشد؛ مثال‌های مهم آن باقی‌مانده‌های حلال‌های آلی، مواد تمیزکننده قوی، یا carry-over مواد مؤثره از بیج‌های قبلی است. برای کنترل این نوع آلودگی، انتخاب صحیح مواد، طراحی مناسب فرایند Cleaning، شست‌وشوی کافی و اعتبارسنجی (Validation) شست‌وشو اهمیت ویژه‌ای دارد.

اندوتوکسین نوع خاصی از آلودگی است که از دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی آزاد می‌شود. اندوتوکسین خود میکروارگانیسم زنده نیست، اما یک سم بسیار پایدار است که می‌تواند حتی پس از نابودی باکتری (مثلاً در اثر استریل‌سازی) در محصول باقی بماند. حضور اندوتوکسین در فرآورده‌های تزریقی و برخی محصولات بیولوژیک به شدت محدود است؛ چرا که می‌تواند واکنش‌های شدید تب‌زا (Pyrogenic Reactions) و عوارض خطرناک ایجاد کند. منبع اصلی اندوتوکسین، آب، محیط‌های آبی و سیستم‌های مرطوب است؛ به همین دلیل کنترل کیفی سیستم‌های آب و خطوط مربوطه و جلوگیری از تشکیل Biofilm اهمیت حیاتی دارد. اتاق تمیز و طراحی تجهیزات باید به گونه‌ای باشد که امکان تجمع آب را کاهش داده و نظافت و ضدعفونی کامل را تسهیل کند.

شناخت تفاوت‌ها و ویژگی‌های هر یک از این انواع آلودگی، پایه طراحی استراتژی‌های کنترلی در محیط‌های تمیز است. هر نوع، منبع، رفتار و روش پایش مختص خود را دارد و اتاق تمیز باید بتواند به‌طور هم‌زمان در برابر همه آنها سطح قابل قبولی از حفاظت ایجاد کند.



آشنایی با مفاهیم پایه: آلودگی متقاطع (Cross Contamination)

آلودگی متقاطع زمانی رخ می‌دهد که یک ماده، محصول، میکروارگانیسم یا ترکیب شیمیایی از یک فرایند، بچ یا خط تولید به فرایند یا محصول دیگر منتقل شود؛ در حالی که در آن محصول دوم، حضور این ماده مجاز یا مورد انتظار نیست. نمونه‌های کلاسیک آن عبارت‌اند از: انتقال ذرات ماده مؤثره یک دارو به داروی دیگر، انتقال میکروارگانیسم از یک محصول بیولوژیک به محصول دیگر، یا وارد شدن بقایای مواد شوینده به بچ بعدی. در عمل، آلودگی متقاطع می‌تواند ناشی از هوا، تجهیزات مشترک، پرسنل، لباس، ابزار، یا سیستم‌های انتقال مواد باشد.

این نوع آلودگی در محیط‌هایی که چند محصول با مواد مؤثره متفاوت تولید می‌شوند یا فرایندهای High-Potency، سیتوتوکسیک، هورمونی و بیولوژیک انجام می‌شود، اهمیت دوچندان دارد. برای مثال، اگر در یک سایت، هم داروهای حاوی

پنی‌سیلین و هم سایر محصولات تولید شوند، حتی مقادیر بسیار ناچیز انتقالی پنی‌سیلین می‌تواند برای بیماران حساس، واکنش آلرژیک شدید ایجاد کند. به همین دلیل، در بسیاری از مقررات، برای برخی گروه‌ها الزام جداسازی فیزیکی کامل خطوط یا حتی ساختمان‌ها مطرح شده است.

کنترل آلودگی متقاطع ترکیبی از طراحی مناسب (Segregation)، جریان‌های مجزا برای مواد و پرسنل، سیستم‌های تهویه مناسب، فشارهای تفاضلی و کنترل‌های اجرایی (SOPهای دقیق، Cleaning Validation، مدیریت ورود و خروج مواد و تجهیزات، گانینگ صحیح) است. اتاق تمیز، اگر به‌درستی طراحی و بهره‌برداری شود، یکی از مهم‌ترین ابزارها برای کاهش شدید ریسک Cross Contamination است. از سوی دیگر، ضعف در طراحی یا اجرای اصول کاری در کلین روم، می‌تواند آلودگی متقاطع را حتی تشدید کند؛ زیرا در این محیط‌ها معمولاً محصولات حساس‌تر و فرایندهای پیچیده‌تر انجام می‌شوند.

در ارزیابی‌های رگولاتوری، آلودگی متقاطع جزو موضوعاتی است که به‌دقت بررسی می‌شود. هرگاه حد غلظت مواد مؤثره یا آلودگی‌ها در محصول نهایی غیرقابل‌توجیه باشد، یکی از اولین فرضیات، وجود Cross Contamination در محیط یا تجهیزات است. به همین دلیل، هم در طراحی کلین روم و هم در تدوین روش‌های کاری، باید از ابتدا به‌عنوان یک ریسک کلیدی دیده و برای آن راهکارهای مشخص تعریف شود.

2-1- تفاوت محیط‌های معمولی، اتاق تمیز، و محیط‌های کنترل‌شده (CNC)

محیط معمولی (Non-Controlled Environment) همان فضای عمومی است که کنترل نظام‌مند و مداومی بر ذرات، میکروارگانیسم‌ها و سایر پارامترهای محیطی آن انجام نمی‌شود؛ مانند اتاق‌های اداری، انبارهای عمومی یا فضاهای غیرتخصصی. در این محیط‌ها، میزان ذرات و بار میکروبی هوا و سطوح، وابستگی مستقیم به تعداد افراد، فعالیت‌ها و وضعیت نظافت دارد و تغییرات آن قابل پیش‌بینی یا اندازه‌گیری مستمر نیست. این سطح از کنترل برای بسیاری از فعالیت‌های عادی کافی است، اما برای تولید دارو و محصولات بیوتک، به‌ویژه فرآورده‌های استریل، به‌هیچ‌وجه قابل قبول نیست.

اتاق تمیز (Clean Room) محیطی است که در آن تعداد ذرات در هوا، سطح آلودگی میکروبی، و معمولاً پارامترهایی مانند دما، رطوبت، فشار و جریان هوا، براساس استاندارد مشخصی طراحی، کنترل و پایش می‌شوند. کلین روم‌ها براساس کلاس یا گرید (مثلاً 5، 7، 8 یا ISO Class یا Grade A, B, C, D) تعریف می‌شوند و هر کلاس حد مشخصی برای تعداد ذرات در اندازه‌های مختلف دارد. در این فضاها، هوا از طریق فیلترهای کارآمد (HEPA یا ULPA) تصفیه می‌شود، تعداد تعویض هوای ساعتی (ACH) بالا است، جریان هوا و الگوی فشار به‌گونه‌ای طراحی می‌شود که آلودگی از نواحی تمیزتر به نواحی کثیف‌تر نرود، و ورود پرسنل و مواد به‌شدت کنترل‌شده و همراه با گانینگ و روش‌های خاص است. اتاق تمیز در صنایع دارو و بیوتک به‌ویژه برای مراحل حساس مانند فرمولاسیون استریل، فیلتراسیون نهایی، عملیات آسپتیک و پرکنی ضروری است.

در میان این دو، محیط‌های کنترل‌شده (Controlled Not Classified – CNC یا Controlled Area) قرار می‌گیرند. این فضاها به‌اندازه یک کلین روم «کلاس‌بندی‌شده» سخت‌گیرانه نیستند، اما برخی پارامترها در آنها کنترل و پایش می‌شود. برای مثال، ممکن است فضا دارای سیستم تهویه با فیلترهای مناسب، فشار مثبت نسبت به بیرون و برنامه نظافت و ضدعفونی مدون باشد، اما الزاماً به‌عنوان ISO Class 7 یا 8 طبقه‌بندی نشده باشد. این نوع محیط‌ها برای فعالیت‌هایی که نیاز

به کاهش نسبی آلودگی دارند، اما به سطح سخت‌گیری اتاق تمیز نیاز ندارند، کاربرد دارند؛ مانند برخی مراحل آماده‌سازی مواد، بسته‌بندی ثانویه، یا تولید برخی محصولات غیر استریل.

تفاوت کلیدی این سه نوع محیط در میزان «قابلیت پیش‌بینی و کنترل» شرایط است. در محیط معمولی، سطح آلودگی و شرایط محیطی بدون طرح مشخص تغییر می‌کند. در CNC، سطحی از کنترل ایجاد شده، اما در قالب کلاس‌های رسمی و دقیق نیست. در کلین روم، شرایط بر اساس استانداردهای مشخص طراحی شده و سیستم‌های مهندسی، روش‌های کاری و پایش محیطی به‌گونه‌ای تنظیم شده‌اند که محیط در محدوده مشخص و قابل تأیید باقی بماند. انتخاب اینکه برای یک فرایند از محیط معمولی، CNC یا کلین روم استفاده شود، باید براساس تحلیل ریسک، نوع محصول و الزامات رگولاتوری صورت گیرد.

1. NORMAL ENVIRONMENT (NON-CONTROLLED)	2. CNC – CONTROLLED NOT CLASSIFIED	3. CLEAN ROOM (ISO-CLASSIFIED)
		
 PARTICLE & MICROBIAL CONTROL Low control High variability	 PARTICLE & MICROBIAL CONTROL Moderate control Reduced variability	 PARTICLE & MICROBIAL CONTROL Strict control Low variability Meets ISO particle limits
 PRESSURE CONTROL No pressure control Ambient conditions	 PRESSURE CONTROL Positive pressure Slightly above ambient	 PRESSURE CONTROL Pressure cascade Maintained differential between areas
 MONITORING Minimal monitoring Infrequent checks	 MONITORING Occasional monitoring Periodic checks	 MONITORING Continuous monitoring Real-time alerts & data logging
 OVERALL CONTROL Uncontrolled environment Higher risk of contamination	 OVERALL CONTROL Controlled environment Lower risk of contamination	 OVERALL CONTROL Highly controlled environment Minimal risk of contamination ISO-classified compliance
 Uncontrolled Higher risk	 Controlled Moderate risk	 Highly Controlled Minimal risk

زنجیره ارزش در صنعت دارو و بیوتک و جایگاه کلین‌روم در آن

زنجیره ارزش در صنعت دارو و بیوتکنولوژی از مراحل اولیه تحقیق و توسعه (D&R) و طراحی مولکول یا محصول آغاز می‌شود و تا تحویل محصول نهایی به بیمار ادامه می‌یابد. این زنجیره شامل مراحل اصلی مانند توسعه فرمولاسیون، طراحی فرایند، تولید آزمایشی (Pilot)، تولید مقیاس صنعتی، کنترل کیفیت، تضمین کیفیت، بسته‌بندی، نگهداری، توزیع و در نهایت

استفاده بالینی است. در هر یک از این مراحل، میزان حساسیت محصول به آلودگی و نیاز به محیط کنترل شده متفاوت است؛ اما هرچه به سمت تولید صنعتی و عملیات استریل نزدیک می‌شویم، نقش کلین روم پررنگ‌تر و حیاتی‌تر می‌شود.

در مراحل تحقیقاتی اولیه، اغلب از آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی، سلولی و مولکولی استفاده می‌شود که خود دارای الزامات خاص تمیزی و ایمنی (مانند سطوح ایمنی زیستی) هستند. با حرکت از مقیاس آزمایشگاهی به مقیاس پایلوت و تولید صنعتی، نیاز از یک محیط «آزمایشگاهی ایمن» به یک محیط «صنعتی قابل اعتبارسنجی و تحت نظارت» تغییر می‌کند. در این نقطه، کلین روم وارد زنجیره ارزش می‌شود؛ یعنی جایی که فرایند باید به گونه‌ای اجرا شود که نه تنها علمی و فنی درست باشد، بلکه مطابق با الزامات GMP و قابل بازبینی و ممیزی نیز باشد.

در بخش تولید، به‌ویژه برای فرآورده‌های استریل و محصولات پیچیده بیوتکنولوژیک، کلین روم در قلب عملیات قرار دارد. فرمولاسیون استریل، فیلتراسیون نهایی، شارژ مخازن استریل، عملیات آسپتیک، پرکنی ویال و سرنگ، و بسیاری از مراحل Downstream در تولید محصولات بیولوژیک، در محیط‌های کلاس‌بندی شده انجام می‌شود. در این مرحله، عملکرد درست اتاق تمیز مستقیماً روی کیفیت بچ‌های تولیدی، نرخ Rejection، نتایج پایش محیطی و در نهایت روی قابلیت عرضه محصول تأثیر می‌گذارد. هر وقفه یا مشکل جدی در عملکرد کلین روم (مثلاً شکست در فشارهای تفاضلی، آلودگی غیرقابل قبول محیطی، نقص در فیلترها) می‌تواند تولید را متوقف کرده و هزینه‌های قابل توجهی ایجاد کند.

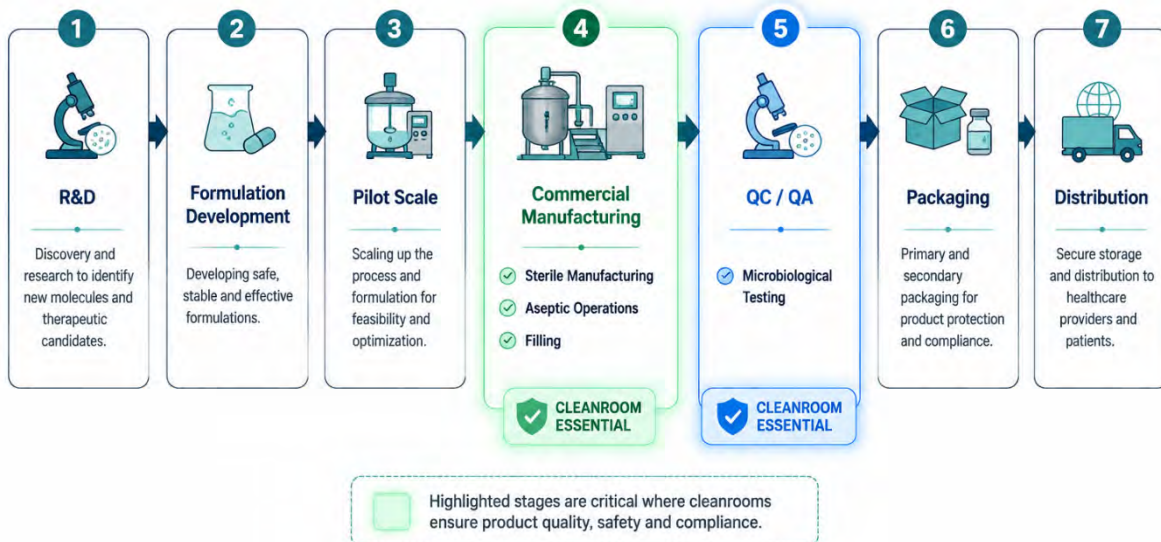
در بخش‌های کنترل کیفیت (QC) و تضمین کیفیت (QA) نیز، کلین روم نقشی غیرمستقیم ولی تعیین‌کننده دارد. بسیاری از آزمون‌های میکروبیولوژی، آزمون استریلیتی و برخی آزمون‌های مربوط به محصولات بیوتک نیازمند انجام در محیط‌های تمیز یا کابینت‌های اختصاصی هستند. علاوه بر آن، داده‌های حاصل از پایش محیطی کلین روم (Environmental Monitoring) یکی از ورودی‌های اصلی تصمیم‌گیری QA در مورد قبول یا رد یک بچ، بررسی انحرافات و طراحی CAPA است. بنابراین، وضعیت و عملکرد کلین روم، خود بخشی از «کیفیت محصول» محسوب می‌شود، نه فقط یک عامل جانبی.

در انتهای زنجیره ارزش، زمانی که محصول بسته‌بندی شده و وارد زنجیره توزیع می‌شود، ردپای کلین روم همچنان همراه آن است؛ در قالب مستندات تولید، سوابق پایش محیطی، گزارش‌های Qualification و Validation و سایر مدارکی که برای ردیابی و پاسخ‌گویی به نهادهای نظارتی و مشتریان نیاز است. هرچه طراحی، بهره‌برداری و مدیریت کلین روم در طول زنجیره ارزش حرفه‌ای‌تر باشد، ریسک بازگشت محصول، شکایت، و خسارت اعتباری کاهش می‌یابد.

از منظر نیروی انسانی، تخصص در حوزه کلین روم نیز خود بخشی از زنجیره ارزش است. مهندسان تاسیسات، کارشناسان میکروبیولوژی، متخصصان QA/QC و اپراتورهای خطوط استریل، با درک عمیق از عملکرد و الزامات اتاق تمیز، به افزایش بهره‌وری، کاهش خطا و بهبود پایدار کیفیت در کل زنجیره کمک می‌کنند. به این ترتیب، کلین روم فقط یک فضا یا تجهیز نیست؛ یک گره کلیدی در زنجیره ارزش صنعت دارو و بیوتکنولوژی است که عملکرد درست آن، بر ارزش نهایی محصول و اعتماد بازار اثر مستقیم دارد.

Value Chain in the Pharmaceutical and Biotech Industry

From Innovation to Patient Impact



3-1- زنجیره ارزش در صنعت دارو و بیوتک و جایگاه کلین روم در آن

زنجیره ارزش در صنعت دارو و بیوتکنولوژی از لحظه شکل‌گیری ایده یک مولکول یا محصول تا رساندن آن به بیمار امتداد دارد. هر مرحله از این زنجیره، فعالیت‌هایی را شامل می‌شود که بر ارزش نهایی محصول، از منظر اثربخشی، ایمنی، پایداری و پذیرش رگولاتوری، اثر می‌گذارد. جایگاه کلین روم در این زنجیره زمانی بهتر درک می‌شود که مسیر حرکت محصول را از ابتدا تا انتها به‌صورت پیوسته نگاه کنیم.

در مرحله تحقیق و توسعه (D&R)، هدف اصلی شناسایی مولکول‌های کاندید، توسعه روش‌های تولید آزمایشگاهی و ارزیابی اولیه اثربخشی و ایمنی است. در این مرحله معمولاً از محیط‌های آزمایشگاهی و سطوح ایمنی زیستی متناسب (مثلاً BSL-2 برای بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیک) استفاده می‌شود. اگرچه این فضاها الزاماً به‌عنوان کلین روم صنعتی تعریف نمی‌شوند، اما بسیاری از اصول پایه‌ای کنترل آلودگی، نظم و مستندسازی در آنها تمرین می‌شود و نوع نگاه به تمیزی و کنترل محیط در همین سطح شکل می‌گیرد.

با حرکت به سمت توسعه فرایند و مقیاس‌سازی (Scale-up)، فرمولاسیون محصول و شرایط فرایندی (مانند دما، pH، زمان، نوع بیوراکتور، روش‌های Downstream) بهینه‌سازی می‌شود. در این مرحله، سوال اصلی این است که آیا فرایندی که در مقیاس آزمایشگاهی جواب داده، در مقیاس پیلوت و سپس صنعتی هم قابل اجرا و کنترل است یا نه. در اینجا اولین پیوند جدی با مفهوم کلین روم شکل می‌گیرد: بسیاری از فرایندهای استریل و بیولوژیک باید از همین مرحله به‌گونه‌ای طراحی شوند که بعداً بتوان آنها را در محیط‌های کلاس‌بندی‌شده اجرا و Validated کرد. تصمیم‌های مربوط به استفاده از تکنولوژی‌هایی مثل Single-Use Systems، نوع تجهیزات آسپتیک، و سطح کلاس اتاق در همین نقطه روی کل زنجیره ارزش اثر می‌گذارند.

مرحله تولید پایلوت و نیمه‌صنعتی، حلقه واسط بین D&R و تولید صنعتی است. در اینجا بچ‌های محدود اما با کیفیت نزدیک به محصول نهایی تولید می‌شوند تا هم برای مطالعات بالینی و هم برای بررسی‌های پایدارسازی و بهینه‌سازی مورد استفاده قرار گیرند. اگر محصول از نوع استریل، تزریقی، بیولوژیک یا با ریسک بالا باشد، بخش عمده این تولید در کلین روم یا حداقل در نواحی کنترل‌شده انجام می‌شود. این نخستین باری است که عملکرد واقعی یک اتاق تمیز (از نظر Layout، جریان مواد و پرسنل، فشارهای تفاضلی، برنامه‌های Cleaning و EM) مستقیماً روی امکان ادامه پروژه و ورود به فازهای بالینی و رگولاتوری اثر می‌گذارد.

در تولید صنعتی (Commercial Manufacturing)، کلین روم به نقطه مرکزی زنجیره ارزش تبدیل می‌شود. فرایندهایی مانند فرمولاسیون استریل، فیلتراسیون نهایی، اسمبل کردن سیستم‌های استریل، عملیات آسپتیک، پرکنی ویال، سرنگ و کارتریج، و بسته‌بندی اولیه بسیاری از محصولات بیوتک در اتاق‌های تمیز با کلاس مشخص انجام می‌شوند. در این سطح، وابستگی تولید به عملکرد پایدار کلین روم بسیار بالاست؛ هر توقف سیستم HVAC، مشکل در فشارهای اتاق‌ها، شکست فیلتر HEPA یا افزایش غیرقابل قبول بار میکروبی محیط می‌تواند چندین بچ را تحت تأثیر قرار دهد، تولید را متوقف کند و هزینه مستقیم و غیرمستقیم قابل توجهی ایجاد کند. از این منظر، اتاق تمیز نه فقط یک «هزینه سرمایه‌ای» بلکه یک «دارایی عملیاتی» است که بهره‌وری آن در سودآوری کل زنجیره منعکس می‌شود.

پس از تولید، بخش کنترل کیفیت (QC) و تضمین کیفیت (QA) قرار دارد که بخشی از زنجیره ارزش را به خود اختصاص می‌دهد. بسیاری از آزمون‌های میکروبیولوژی (مثل تست استریلیتی، شمارش میکروبی، آزمون‌های مربوط به محیط‌های کشت)، آزمون‌های بیولوژیک و حتی بخشی از آزمون‌های فیزیکوشیمیایی در فضاهایی انجام می‌شوند که سطح مشخصی از کنترل محیطی دارند. برخی از این آزمون‌ها در کابینت‌های کلاس II یا LAF، و برخی در اتاق‌های کنترل‌شده انجام می‌شوند. داده‌های حاصل از پایش محیطی کلین روم، نتایج آزمون‌های میکروبی و ذره‌ای، گزارش‌های Qualification و Validation، همگی ورودی تصمیم‌گیری QA برای Release محصول هستند. به این ترتیب، کیفیت عملکرد کلین‌روم در گزارش‌های کیفی و رگولاتوری انعکاس مستقیم می‌یابد.

در مراحل بسته‌بندی، ذخیره‌سازی و توزیع نیز نقش کلین روم به‌صورت غیرمستقیم ادامه می‌یابد. بسته‌بندی اولیه محصولات استریل و بیولوژیک معمولاً در داخل کلین روم یا نواحی Grade مناسب انجام می‌شود؛ بسته‌بندی ثانویه می‌تواند در محیط‌های کنترل‌شده (CNC) انجام شود. هرگونه نقص در شرایط کلین روم در مراحل قبل، ممکن است در پایش‌های Stability یا در شکایات بازار خود را نشان دهد و باعث ریکال محصول شود. در چنین مواردی، دوباره نگاه‌ها به سوابق عملکرد اتاق تمیز، انحرافات ثبت‌شده و CAPA‌های مرتبط برمی‌گردد.

از زاویه کسب‌وکار، مکان‌یابی کلین روم در زنجیره ارزش به معنای آن است که سرمایه‌گذاری روی طراحی صحیح، Qualification دقیق، نگهداری مناسب و آموزش پرسنل اتاق تمیز، مستقیماً روی هزینه نهایی تولید، سرعت عرضه به بازار، کاهش ضایعات و کاهش ریسک‌های رگولاتوری اثرگذار است. در پروژه‌های توسعه سایت‌ها یا راه‌اندازی خطوط جدید، تصمیم در مورد اینکه چه کلاس‌هایی، با چه ظرفیت و چه سطح اتوماسیونی برای کلین روم انتخاب شود، یکی از مهم‌ترین تصمیم‌های استراتژیک در کل زنجیره ارزش است. برای فردی که قصد ورود حرفه‌ای به حوزه کلین روم را دارد، درک این نقش سیستمی به او کمک می‌کند تا فعالیت روزمره خود را نه به‌عنوان یک کار جزئی، بلکه به‌عنوان بخشی از یک زنجیره متصل و ارزش‌ساز ببیند.

7. پروفایل شغلی در حوزه کلین روم: اپراتور - سوپروایزر - واحد کیفیت (QA/QC) - مهندس

تاسیسات/تجهیزات - مشاور، ممیز، Validation Engineer

در حوزه کلین روم، نقش‌ها و مسئولیت‌های شغلی متعدد و متنوعی وجود دارد که هر کدام بخشی از بار عملیاتی و نظارتی سیستم را بر عهده دارند. شناخت دقیق این پروفایل‌ها برای کسانی که قصد ورود یا رشد در این حوزه را دارند اهمیت زیادی دارد؛ زیرا کمک می‌کند مسیر حرفه‌ای خود را آگاهانه‌تر انتخاب کنند و مهارت‌های مناسب را هدف بگیرند.

اپراتور کلین روم نقطه تماس مستقیم با فرایند است. او کسی است که بخش زیادی از فعالیت‌های روزمره مانند آماده‌سازی تجهیزات، شارژ مواد، انجام مراحل فرمولاسیون، مونتاژ سیستم‌های استریل، انجام عملیات آسپتیک، پرکنی، نمونه‌برداری محیطی (در برخی سازمان‌ها)، و Cleaning و Disinfection را به‌صورت عملی انجام می‌دهد. اپراتور باید با اصول Gowning و رفتار در کلین روم کاملاً آشنا باشد، SOPها را دقیق اجرا کند و اهمیت مستندسازی را درک کند. در بسیاری از خطوط دارویی و بیوتکی، عملکرد خوب یا بد اپراتور مستقیماً در نتایج تولید و پایش محیطی منعکس می‌شود. این نقش برای بسیاری از افراد، نقطه شروع ورود به صنعت است و زمینه‌ای مناسب برای یادگیری عمیق فرایندها از نزدیک فراهم می‌کند.

سوپروایزر کلین روم (یا سرپرست تولید/بهره‌برداری در محیط تمیز) معمولاً مسئول هماهنگی، نظارت و هدایت فعالیت اپراتورها است. او برنامه تولید را می‌شکند، منابع انسانی و تجهیزاتی را سازمان‌دهی می‌کند، در مورد شروع و توقف بچ‌ها تصمیم‌گیری می‌نماید و در صورت بروز انحرافات اولیه، اقدامات اصلاحی کوتاه‌مدت را مدیریت می‌کند. سوپروایزر باید علاوه بر آشنایی عملی با فرایند، درک بهتری از الزامات GMP، معیارهای پذیرش، مدیریت زمان و مدیریت تیم داشته باشد. او پل ارتباطی بین واحد تولید، واحد کیفیت، و در برخی موارد مهندسی و تاسیسات است. در محیط‌های بیوتک، سوپروایزر ممکن است در برنامه‌ریزی و نظارت بر عملیات پیچیده‌ای مثل Harvest, Inoculation, Chromatography و Filtration نقش جدی داشته باشد.

واحد کیفیت (QA/QC) در حوزه کلین روم نقش نظارتی و تحلیلی بر عهده دارد، اما خود این واحد هم به دو بخش اصلی تقسیم می‌شود. بخش QC (کنترل کیفیت) بیشتر روی آزمون‌ها و اندازه‌گیری‌ها متمرکز است؛ یعنی نمونه‌برداری از محیط (هوا، سطوح، دست پرسنل)، انجام آزمون‌های میکروبی و فیزیکوشیمیایی مرتبط، بررسی نتایج، شناسایی روندهای غیرمعمول و پیشنهاد اقدامات اولیه. کارشناسان QC میکروبیولوژی که با کلین روم کار می‌کنند، باید با روش‌های Environmental Monitoring، حدهای پذیرش برای گریدهای مختلف، و تفسیر نتایج آشنا باشند.

بخش QA (تضمین کیفیت) بیشتر روی سیستم‌ها و تصمیم‌های نهایی تمرکز دارد. تصمیم‌گیری در مورد قبول یا رد بچ تولیدی، بررسی Deviationهای مربوط به اتاق تمیز، تأیید و بازبینی SOPها و Logbookها، بررسی داده‌های EM، هدایت Root Cause Analysis و تعریف CAPAها برای مشکلات مرتبط با کلین روم، از جمله وظایف واحد QA است. در بسیاری از سازمان‌ها، QA در فعالیت‌هایی مثل Qualification کلین روم، بازبینی و تأیید نتایج Requalification، و حضور در ممیزی‌های داخلی و خارجی نقش کلیدی دارد. فردی که در QA حوزه کلین روم فعالیت می‌کند باید دید سیستمی، توان تحلیل داده‌ها و آشنایی خوب با استانداردها و راهنماهای رگولاتوری داشته باشد.