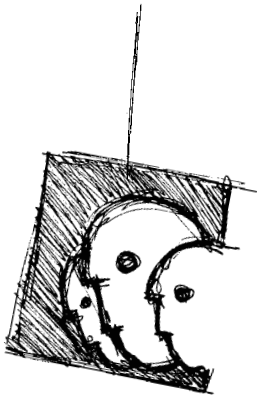


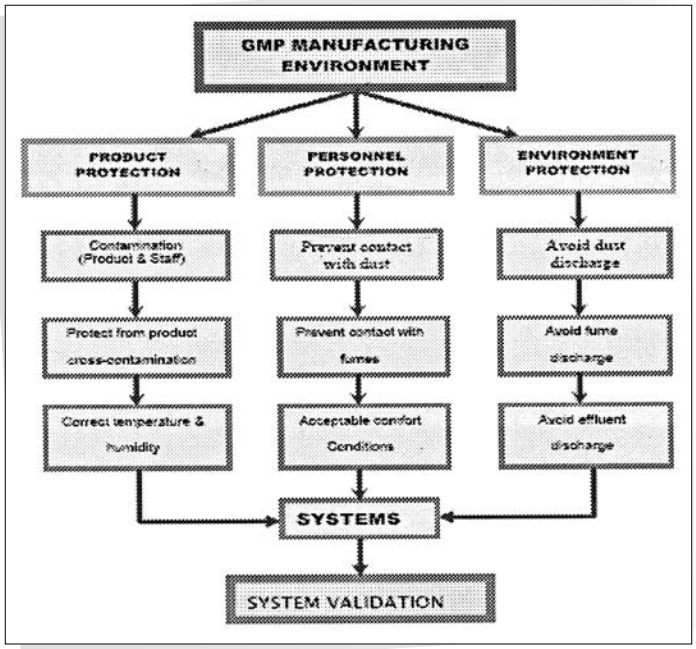
رعایت اصول GMP در شرکت‌های داروسازی تولیدکننده پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها

دکتر محبوبه فروحی
شرکت داروسازی جابرابن‌حیان

GMP یا تولید بهینه محصول، ارتباط تنگاتنگی با محیط تولید دارد. محیط‌های تولید محصولات دارویی، محیط‌هایی هستند که مواد اولیه دارویی محصولات، تجهیزات و ملزومات در آن قرار داده شده، فرآیندهای مرتبط با تولید در آن محیط انجام گرفته و به‌عنوان محیط‌های تمیز شناخته می‌شوند.

الزامات GMP، براساس نوع محصولات تولیدی متفاوت می‌باشند، محصولات دارویی به دو دسته عمده استریل و غیراستریل تقسیم‌بندی شده که هر کدام خود نیز شامل گروه‌های مختلفی می‌باشد به‌عنوان مثال محصولات دارویی استریل، به محصولات استریل با روش‌های Filtration و Terminal sterilization و Aseptic processes تقسیم‌بندی می‌شوند و محصولات غیراستریل نیز مشتمل بر گروه‌های جامدات، نیمه جامدات و مایعات می‌باشند.

الزامات کلی GMP براساس حفاظت محصول محیط و پرسنل می‌باشد. محصول باید از هرگونه آلودگی شیمیایی، میکروبی و آلودگی ناشی از محصولات دیگر (Cross-contamination) محافظت شود، علاوه بر حفاظت محصول از نقطه نظر آلودگی‌ها، محصول باید از روند تغییرات نامطلوب ناشی از شرایط دمایی و رطوبتی محیط محفوظ باقی بماند. پرسنل نیز باید به‌صورت مطلوب و در شرایط مطلوب محیطی فعالیت داشته



شکل ۱ ـ ارکان GMP در محیط‌های تولیدی

باشند و فرآیندهای تولید نباید بر روی محیط‌های پیرامونی تأثیرگذار باشند. مجموعه عوامل فوق می‌تواند منجر به ایجاد یک سیستم معتبر و مطابق با اصول GMP گردد (شکل ۱).

بر این اساس، GMP الزامات محیط تولید در قالب درجه تمیزی اتاق‌ها و الزامات پرسنلی برای اپراتورهای شاغل در این محیط‌ها و الزامات نوع فرآیندهای مجاز در این محیط‌ها را مشخص و تعریف نموده است.

GMP چهار درجه تمیزی A، B، C و D برای

جدول ۱ ـ شرایط پارتیکلی هوا در محیط‌های با درجه تمیزی (GMP Annex 1 Revision 2008) PIC/S 2010, A-D

Cleanliness grade	At rest		At operation	
	0.5μm/m³	5.0μm/m³	0.5μm/m³	5.0μm/m³
A	3500	20	3500	20
B	3500	20	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	not defined	not defined

جدول ۲ ـ محدوده‌های مجاز میکروبی در محیط‌های تمیز A-D (PIC/S)

Cleanliness grade	Glove (5fingers)	Contact plate (55mm) [CFU/Plate]	Settling plate (90mm) [CFU/4hours]	Air [CFU/m3] (in operation)
A	<1	<1	<1	<1
B	5	5	5	10
C	__	25	50	100
D	__	50	100	200

تولید محصولات دارویی مشخص کرده است. استانداردهای PIC/S و WHO نیز چهار درجه تمیزی فوق را برای محیط‌های تمیز تولیدی در نظر گرفته‌اند.

تمیزی محیط‌های تولیدی به منظور کاهش خطر آلودگی میکروبی و پارتیکلی محصولات یا مواد در محیط‌های تولیدی می‌باشد. به منظور کنترل درجه تمیزی محیط‌ها، اندازه‌گیری پارتیکلی و میکروبی در محیط‌های تولیدی انجام می‌گیرد. اندازه‌گیری پارتیکلی با استفاده از دستگاه‌های پارتیکل کانتر هوا صورت می‌پذیرد. در محیط‌های با درجه تمیزی A، باید یک سیستم اندازه‌گیری پارتیکلی به‌صورت

جدول ۳ ـ درجه تمیزی محیط‌ها در فرآیندهای تولید محصولات استریل (WHO, PIC/S)

فرآیند	Terminally sterilized		Aseptically processed
	خطر بالا	خطر پایین	
انتقال مواد اولیه استریل	—	—	کلاسD اگر فیلتراسیون استریل انجام می‌گیرد. کلاس A اگر فیلتراسیون استریل انجام نمی‌گیرد.
آماده‌سازی محلول‌ها	کلاس C	کلاس D	کلاس C اگر فیلتراسیون استریل انجام می‌گیرد. کلاس A اگر فیلتراسیون استریل انجام نمی‌گیرد.
انتقال تجهیزات پس از شستشو	کلاس D با Local protection	کلاس D	کلاس D
پرکردن	کلاس A با Background C	کلاس C	کلاس A با Background B
آماده سازی و پرکردن پماد، کرم سوسپانسیون و امولسیون	کلاس C	کلاس C	کلاس A با Background B
انتقال بخش‌هایی از ظروف دارویی که بسته شده‌اند	—	—	کلاس A با Background B

جدول ٤ ـ درجه تمیزی محیط‌ها در فرآیندهای تولید محصولات استریل (WHO)

فرآیند	Aseptic processing		Terminal sterilization	
	Exposure	Backgrond	Exposure	Backgroun
توزیع مواد اولیه	Local protection	C	C	C
فیلتراسیون	B	C	C	C
فیلتراسیون استریل	A	B	A	C
آماده‌سازی و شستشو	D	D	D	D
شستشوی نهایی	C	C	C	D
بارگذاری برای استریلیزاسیون	C	C	C	D
تخلیه بار بعد از استریلیزاسیون	A or wrapped	B	A or wrapped	C
پرکردن و رابرزنی	A	B	A	C
لیوفیلیزاسیون	Closed system	—	—	—
مرحله انتقال در لیوفیلیزاسیون	A	B	—	—
سیل‌زنی	Local protection (A)	D	Local protection (A)	D
بازرسی	D	D	D	D
لیبل‌زنی و بسته‌بندی	D	D	D	D

مستمر، غلظت پارتیکلی محیط را پایش نماید. در محیط‌های با درجه تمیزی B، پایش مستمر پارتیکلی هوا توصیه می‌شود (PIC/S).

شرایط اندازه‌گیری پارتیکلی باید در دو حالت At rest و Operation باشد. معمولاً پس از توقف کامل فعالیت Operation و در یک فاصله زمانی ۲۰-۱۵ دقیقه (Clean-up)، شرایط بخش در حالت At rest قرار می‌گیرد (PIC/S, WHO).

هرچند PIC/S و WHO در محیط‌هایی که محصول در معرض مستقیم با محیط می‌باشند حفظ شرایط پارتیکلی را الزام دانسته‌اند ولی این مساله نیز پذیرفته شده که تایید سطح پارتیکلی در

نقاطی که پرکردن انجام می‌شود (Point of fill) به علت ایجاد پارتیکل‌ها و قطرک‌ها با ماهیت محصول همیشه امکان‌پذیر نمی‌باشد. در جدول (۱) شرایط پارتیکلی هوا در محیط‌های تمیز نشان داده شده است.

در محیط‌های با درجه تمیزی تعریف شده باید کنترل میکروبی سطوح و هوا نیز انجام شود. کنترل میکروبی سطوح و پرسنل باید پس از پایان فعالیت‌های بحرانی در آن قسمت‌ها صورت می‌پذیرد (PIC/S). در جدول (۲) محدوده‌های مجاز میکروبی براساس استاندارد PIC/S نشان داده شده است.

فرآیندهای مختلف تولید، باید در شرایط تمیزی تعریف شده صورت پذیر هستند. به‌عنوان مثال، جداول (۳) و (۴) الزامات محیطی برای فرآیندهای مختلف تولیدی را نشان می‌دهد (WHO, PIC/S).

منظور از محصولات خطردار، آن دسته از محصولاتی است که به علت ماهیت محصول قابلیت رشد میکروبی بیشتری دارند و یا این‌که قبل از استریلیزاسیون، به مدت طولانی‌تر نگهداری می‌شوند و یا سرعت پرکردن بسیار کند است و یا این‌که ظروف دارویی دهان گشاد هستند و مدت زمانی قبل از Sealing باقی می‌مانند، به عبارت دیگر خطر غیرمعمول آلودگی، در آن‌ها بیشتر می‌باشد.

کلاس A مناطق خاصی از محیط تمیز است که برای کارهایی با میزان بالای خطر آلودگی در نظر گرفته شده است (مانند محل پرکردن). معمولاً شرایط این محل‌ها با استفاده از جریان هوای لامینار فلو تامین می‌شود. کلاس B محیطی است که به‌عنوان پس زمینه کلاس A در نظر گرفته می‌شود. کلاس C، D محیط‌هایی هستند که برای انجام مراحلی از تولید محصولات استریل که از حساسیت کمتری برخوردار می‌باشند، به کار گرفته می‌شوند. در محیط‌های A، B نظارت بر تعداد ذرات بالای ۵ میکرون از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا می‌تواند به‌عنوان ابزاری جهت تشخیص به موقع معایب به کار گرفته شود.

در محیط‌های تمیز کلیه سطوح باید صاف غیرقابل نشت و بدون شکستگی باشند تا خطر انباشته‌شدن ذرات یا میکروب‌ها و آزادسازی آن‌ها به حداقل برسد و امکان استفاده مکرر از لوازم نظافت و ضدعفونی وجود داشته باشد.

به منظور کاهش تجمع گرد و غبار و آسان شدن نظافت باید فرورفتگی‌های غیرقابل تمیز کردن وجود نداشته باشد و برآمدگی‌ها و وسایل اضافی و کابینت‌ها در حداقل ممکن باشد.

سقف‌های کاذب کاملا عایق‌بندی شوند تا امکان هیچ‌گونه آلودگی از میان آن‌ها وجود نداشته باشد.

لوله و کانال‌ها به‌طور مناسب نصب شوند تا سبب آلودگی ثانوی نگردند.

سینک‌های شستشو و خروجی فاضلاب باید به‌گونه‌ای تعبیه گردند تا از برگشت فاضلاب جلوگیری کنند.

اتاق‌های تعویض لباس باید دارای ایر لاک‌های مناسب باشند تا بین مناطق مختلف تعویض لباس، جداسازی ایجاد شده و از آلودگی لباس‌ها به میکروب‌ها و ذرات خارجی جلوگیری به عمل آید.

ذکر این نکته ضروری است که دو درب مربوط به

ایرلاک نباید همزمان باز شوند و سیستم اینترلاک باید وجود داشته باشد.

حفظ فشار مثبت در شرایط عملیاتی ضروری است جریان هوا را نیز باید از اتاق تمیزتر به اتاق با کلاس تمیزی پایین‌تر برقرار نمود. اختلاف فشار باید به‌طور مرتب ثبت شده و مدارک مربوط به آن در دسترس باشد.

تجهیزات، اتصالات و سرویس‌های پشتیبانی باید طوری طراحی و نصب شوند که عملیات تعمیر و نگه‌داری در خارج از محوطه تمیز انجام گیرد و هرگاه نیاز به استریل کردن داشته باشد، این کار تا آن‌جا که ممکن است پس از اتمام کار و نصب مجدد وسایل صورت پذیرد.

هرچند Annex1 EUGMP و استانداردهای PIC/S و WHO، محیط‌های دارویی را در چهار کلاس A-D تقسیم‌بندی نموده ولی GMP manual محیط‌های E، F و G را نیز به‌صورت Own definition کلاس‌بندی و تعریف نموده است. بر این اساس GMP manual گروه‌بندی کلاس تولیدی محصولات غیراستریل براساس خطر و پتانسیل آلودگی میکروبی محصول در نظر گرفته است. محصولات غیراستریل مایع و آبی با توجه به رطوبت بالاتر در محیط و وجود یک محیط مناسب‌تر برای رشد و تکثیر میکروبی، بیشتر در معرض آلودگی میکروبی می‌باشند از این‌رو، این گروه از محصولات در کلاس‌های تولیدی D و E گروه‌بندی شده‌اند و محصولات غیراستریل پودری (Oral Solid dosage) با توجه به ماهیت پودری و رطوبت پایین و محیط خشک، قابلیت رشد و تکثیر میکروبی کمتری دارند و در این محیط‌ها به‌طور چشمگیری کاسته می‌شود. بنابراین، پتانسیل آلودگی میکروبی در این محیط‌های تولیدی کمتر از محیط‌های آبی بوده و کلاس F برای تولید محصولات OSD در نظر گرفته شده است. جدول (۵) نشان‌دهنده محدوده‌های مجاز میکروبی براساس GMP manual می‌باشد.

جدول ۵ ـ محدوده‌های مجاز میکروبی در محیط‌های کلاس‌بندی شده A-G بر اساس GMP manual

Cleanliness grade		Microbiological load	Air [CFU/m³] (in operation)	Settling plate (90mm) [CFU/4hours]	Contact plate (55mm) [CFU/Plate]	Glove (5fingers)
A	Annex 1 EU GMP Guide-line		<1	<1	<1	<1
B			10	5	5	5
C			100	50	25	n.d.
D			200	100	50	n.d.
E	Own defini-tion		200	100	100	n.d.
F			500	200	150	n.d.
G			n.d.	n.d.	(300)	n.d.

جدول ۶ ـ الزامات پوشش پرسنلی در محیط‌های تمیز (GMP manual)

کلاس	A/B	C	D	E
لباس	تمام بدن را بپوشاند آستین‌ها و پاپوش‌ها داخل دستکش و کفش قرار گیرد	یک یا دو تکه، با یقه‌ها و سرآستین‌های کاملاً بسته	یک یا دو تکه، توصیه می‌شود با یقه‌ها و سرآستین‌های بسته	یک یا دو تکه، توصیه می‌شود با یقه‌ها سرآستین‌های بسته
جنس	الیاف مصنوعی مثل پلی‌آمید و قابل استریل	کتانی و بدون پارتیکل‌زایی	کتانی	کتانی
جیب	مجاز نیست	توصیه نمی‌شود	توصیه نمی‌شود	توصیه نمی‌شود
تعویض لباس	حداقل یک بار در روز یا هر ورود و خروج	۲-۱ بار در هفته	۲-۱ بار در هفته	یک بار در هفته
کلاه	پوشش کامل سر و گردن	پوشش کامل مو و تعویض با هر ورود و خروج	پوشش کامل مو و روزانه تعویض شود	پوشش کامل مو و روزانه تعویض شود
ماسک و ریش‌بند	استریل، استفاده به‌صورت دایم و چندبار تعویض در شیفت، بدون ریش	توصیه می‌شود دایم استفاده شود	توصیه می‌شود دایم استفاده شود. مردان ریش‌دار استفاده کنند	ماسک صورت فقط زمان کار با محصولات باز، توصیه به ریش‌بند
دستکش	قابل ضدعفونی استفاده دایم، تعویض شیفت کاری	قابل ضدعفونی، توصیه به استفاده دایم، تعویض هر شیفت کاری	زمان کار با محصولات باز	زمان کار با محصولات باز
کفش	قابل استریل و ضدعفونی	کفش اختصاصی تولید	کفش اختصاصی تولید	کفش اختصاصی تولید
آرایش	مجاز نیست	توصیه نمی‌شود	توصیه نمی‌شود	توصیه نمی‌شود
ساعت و زیورآلات	مجاز نیست	مجاز نیست	مجاز نیست	مجاز نیست

الزامات پرسنلی و پوشش پرسنل برای اپراتورها در اتاق‌های تمیز در جدول (۶) ذکر شده است.

علاوه بر این‌که GMP براساس ماهیت مصرف دارو قوانینی در نظر گرفته است، الزامات و قوانین سختگیرانه‌ای نیز براساس ماهیت و فعالیت مولکولی دارو ایجاد کرده، در این میان تولید محصولات خاص شامل هورمون‌ها، سیتوتوکسیک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به‌عنوان محصولات Potent از شرایط و قوانین خاصی پیروی می‌کند. قوانینی که تولید محصولات Potent را هم در انواع استریل و هم در انواع غیراستریل، از تولید دیگر محصولات دارویی مجزا نموده است.

پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها در اشکال استریل و غیراستریل (Oral Solid Dosage forms) از مهم‌ترین محصولات دارویی و آنتی‌بیوتیکی می‌باشد که در گروه محصولات Potent و تابع الزامات خاص GMP است.

بخش 211 از CFR[1] در بندهای 211.42 و 211.46 و 211.176 جداسازی پنی‌سیلین‌ها از غیرپنی‌سیلین‌ها را الزام دانسته است. متن صریح بندهای فوق بدین صورت می‌باشد:

(211.42) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

(211.46) Air-handling systems for the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be completedly separate from those for other drug products for human use.

(211.176) If a reasonable possibility exists that a non-penicillin drug product has been exposed to cross-contamination with penicillin, the non-penicillin drug product shall be tested for the presence of penicillin. Such drug product shall not be marketed if detectable levels are found when tested according to procedures specified in Procedures for Detecting and Measuring penicillin Contamianation in Drugs, which is incorporated by reference.

بند 211.42 و 211.46 جداسازی محیط‌های فرآیندی پنی‌سیلین‌ها از غیرپنی‌سیلین‌ها را به معنای جداسازی کامل فعالیت‌های تولیدی این دو گروه دانسته است. فعالیت‌های تولیدی دو گروه محصولات فوق می‌تواند در یک ساختمان ولی به‌صورت کاملا تفکیک شده، مجزا و بدون قابلیت نفوذ، (Sealing off) انجام پذیرد. جداسازی‌های فیزیکی، مجزا بودن سیستم‌های هواساز، پرسنل مشخص و تعریف شده و تجهیزات مورد استفاده برای تولید پنی‌سیلین‌ها باید به‌گونه‌ای طراحی شوند تا تداخلی با محیط‌های غیرپنی‌سیلینی نداشته باشند. این جداسازی‌ها باید مورد بازرسی قرارگرفته، کاملا تحت کنترل باشند و در صورت لزوم کاملا ارزیابی گردند.

سفالوسپورین‌ها نیز همانند پنی‌سیلین‌ها با ساختار شیمیایی بتالاکتام می‌باشند و شواهد نیز نشان می‌دهد که بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت

جدول ۷ ـ کلاس‌بندی و درجه تمیزی براساس نوع محصولات تولیدی

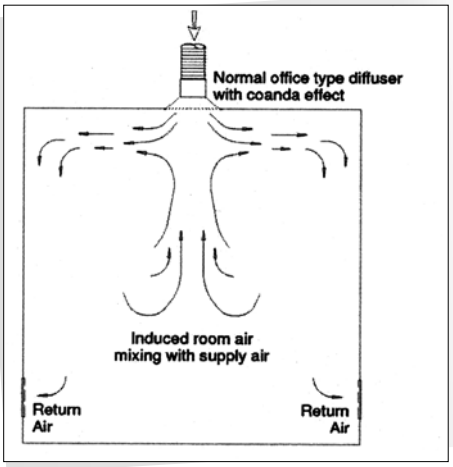
Assignment of the cleanliness grades to production areas	
A	Sterile preparations aseptic processing and filling
B	Sterile preparations surrounding area in sterile rooms of A
C	Steril preparations weigh-in for sterile preparations, preparation of solution (subsequent sterile filtration)
D	Sterile preparations preparation of solution (subsequent sterilization) with additional measures to minimize contamination, e.g. closed containers Non-sterile products inhalation preparations
E	Non-sterile products production and primary packaging area for ointments, liquids
F	Non-sterile products production and primary packaging area for solid oral dosage forms
G	Surrounding area of F

دارند، ممکن است به سفالوسپورین‌ها نیز حساسیت داشته باشند که ممکن است منجر به انافیلاکسی در بیمار گردد، شواهدی نیز وجود دارد که بیمارانی هستند که به پنی‌سیلین‌ها حساسیت نداشته ولی در مقابله با سفالوسپورین‌ها دچار حساسیت شده‌اند، بر این اساس اگرچه در بندهای CFR21 الزامی وجود ندارد، توصیه شده است که تولید سفالوسپورین‌ها پنم‌ها و سفم‌ها مجزا از غیربتالاکتام‌ها و از دیگر بتالاکتام‌ها باشد.

الزامات GMP، استفاده از سایت‌های تولیدی پنی‌سیلین برای تولید غیرپنی‌سیلین را پس از Decontamination و نوسازی غیرمجاز ندانسته به شرطی که فرآیند مربوط به‌صورت موثری انجام شده باشد. به عبارتی، اگرچه فرآیند Decontamination، بسیار پیچیده و مشکل می‌باشد، سایت‌هایی که تولیدکننده پنی‌سیلین بوده‌اند، پس از Decontamination و نوسازی می‌توانند برای تولید محصولات جامد غیرپنی‌سیلینی مورد استفاده قرار گیرند و در صورتی که احتمال وجود پنی‌سیلین‌ها در محصولات غیرپنی‌سیلینی وجود دارد، باید آزمون‌هایی مبنی بر شناسایی پنی‌سیلین در محصولات غیرپنی‌سیلینی انجام گیرند و در صورتی که مقادیر قابل تشخیص وجود داشته باشند، از فروش آن‌ها ممانعت به عمل آید.

موارد ذیل از الزامات مهم GMP در تولید محصولات OSD همراه با الزامات خاص برای تولید پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌های خوراکی می‌باشد:

- GMP manual کلاس محیط‌های تولیدی برای محصولات غیراستریل را D تا F و برای محصولات OSD، درجه تمیزی F تعریف نموده است. هرچند



شکل ۲ ـ استفاده از دریچه‌های نامطلوب مدل اداری جهت هوای ورودی

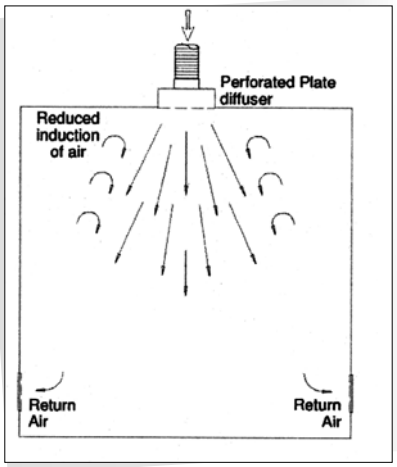
بعضی منابع همچون ISPE کلاس مشخص و تعریف شده‌ای برای OSD در نظر نگرفته است. جدول (۷) کلاس‌بندی محیط‌های تولیدی را براساس نوع محصولات نشان می‌دهد.

■ سیستم اختلاف فشار آبشاری یک روش موثر در جلوگیری از آلودگی متقاطع (cross contamination) می‌باشد. در محیط‌های تولید محصولات OSD، اختلاف فشارها به‌گونه‌ای می‌باشند که جهت جریان هوا از کریدور تمیز به سمت اتاق‌های تولید باشند. بنابراین، اختلاف فشار هوای کریدور تمیز باید بیشتر از محیط‌های تولید باشد.

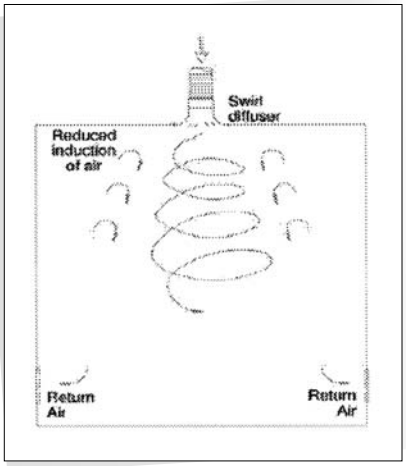
■ میزان تعویض هوا در محیط‌های تولید غیراستریل معمولاً ۲۰-۶ بار در ساعت می‌باشد.

■ WHO سه سطح ۱، ۲ و ۳ برای محیط‌های تولیدی در نظر می‌گیرد. در سطح ۱ یا General، که شامل انبارها و محیط‌های بسته‌بندی نهایی می‌باشد. سطح ۲ یا Protected که شامل محیط‌های ساخت، بسته‌بندی اولیه و یا توزیع می‌باشد و سطح ۳ یا Controlled محیط‌هایی با شرایط خاص و تعریف شده می‌باشند که به‌عنوان مثال، از هوای برگشتی نیز استفاده می‌شود. در این حالت باید از آلودگی محصول یا Cross contamination جلوگیری شود. نوع فیلترهای لازم، براساس هوای مورد استفاده، هوای برگشتی و میزان تعویض هوا در نظر گرفته می‌شود. به‌عنوان مثال، در محیط سطح ۱ فیلترهای G4 کافی می‌باشند ولی در محیط‌های سطح ۲ و ۳ علاوه بر G4، فیلتر F8 و در صورتی که از هوای برگشتی نیز استفاده شود علاوه بر فیلترهای G4 و F8، از فیلتر H13 نیز استفاده می‌شود.

■ فیلترهای به کار رفته در سیستم HVAC باید به‌گونه‌ای انتخاب شوند که خود منبع آلودگی



شکل ۳ ـ استفاده از دریچه‌های Perforated Plate جهت هوای ورودی



شکل ٤ ـ استفاده از دریچه‌های توصیه شده Swirl جهت هوای ورودی

نباشند و یا در صورتی که قابلیت ایجاد آلودگی میکروبی یا پارتیکلی را دارند، باید قبل از فیلتر نهایی استفاده شود.

■ دریچه‌های ورود هوا به اتاق باید به‌گونه‌ای باشند که از اختلاط مجدد هوای اتاق با هوای ورودی جلوگیری شود. بدین منظور از دریچه‌های perforated plate یا swirl استفاده می‌شود و نباید از دریچه‌های مدل ساختمان‌های اداری استفاده گردد (شکل‌های ۴، ۳ و ۲).

■ سیستم اختلاف فشار کم/سرعت جریان هوا بالا (Displacement concept)، این سیستم جهت جلوگیری از آلودگی متقاطع در مورد محصولاتی که مقادیر بالایی dust ایجاد می‌شود کاربرد دارد ولی در مورد محصولاتی که Dust کمی ایجاد می‌شود، سیستم اختلاف فشار بالا/سرعت جریان هوا کم (pressure differential concept) پیشنهاد می‌گردد.

■ معمولاً اختلاف فشار بین دو محیط مجاور را 15 pas در نظر می‌گیرند ولی محدوده مورد قبول 5-20pas می‌باشد. در اختلاف فشار کم احتمال بروز پدیده Flow reversal می‌باشد. شکل (۵) نمونه‌ای از اختلاف فشارها را نشان می‌دهد.

■ دما و رطوبت نسبی باید ارزیابی، کنترل و ثبت شوند.

■ در انتخاب پوشش پرسنل باید عامل دمای اتاق نیز در نظر گرفته شود.

■ اتاق‌هایی که میزان رطوبت آن‌ها پایین نگه داشته می‌شوند، باید سقف و دیوارهای آن کاملا سیل شده و با واسطه ایرلاک‌هایی از محیط‌های مرطوب مجزا شوند.

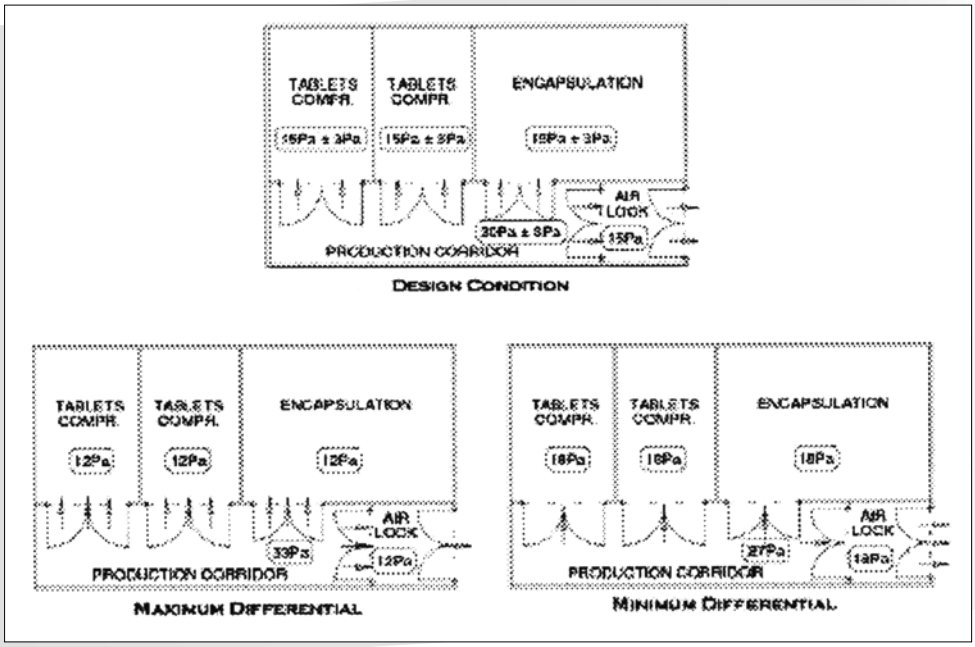
■ سیستم HVAC باید کارآیی کنترل رطوبت هوا را داشته باشد، روش‌های کنترل رطوبت می‌تواند به طریق Refrigeration یا Chemical باشند. به‌عنوان مثال، استفاده از سلیکاژل یا کلریدلیتیوم یا مخلوط Cooled chilled water/ glycol.

■ دریچه‌های برگشت هوا تا حد ممکن باید در ارتفاع پایین باشد.

■ معمولاً هوای خروجی از دریچه‌هایی در سطوح پایین اتاق خارج می‌شود ولی برای مواردی که ذرات ایجاد شده سبک‌تر از هوا می‌باشند، باید دریچه‌های خروج هوا از سقف باشند.

■ میزان هوای تازه در سیستم HVAC بستگی به شرایط آب و هوایی منطقه و میزان افت فشار ناشی از Leakage و کنترل اختلاف فشار دارد.

■ فیلتر نهایی در سیستم اگزاست هواساز به محیط خارج، باید حداقل هپافیلتر کلاس H12 باشد.



شکل ۵ ـ الگوی اختلاف فشار هوا و جهت جریان هوا در محیط‌های تولید OSD

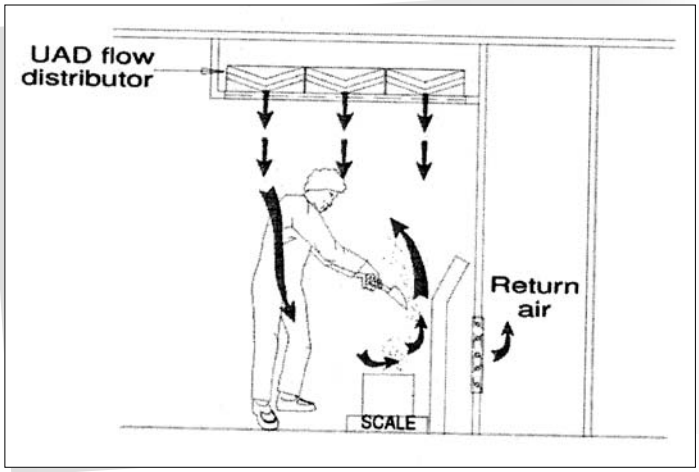
■ تمام نقاطی که از فیلتر استفاده شده باید مجهز به گیج‌های اختلاف فشار باشد تا گرفتگی فیلترها را نشان دهد. ضمن این‌که در سیستم هواسازها باید آلارم‌هایی برای فن هوای تازه، فن هوای برگشتی فن هوای اگزاست وجود داشته باشد.

■ براساس شرایط اقلیمی منطقه باید پیش‌بینی‌های لازم در نظر گرفته شود. شرایط اقلیمی خیلی سرد مرطوب، برفی و غبارآلود نیاز به پیش‌بینی‌های خاص خود دارد. هم‌چنین میزان هوای برگشتی، میزان هوای تازه و سرعت جریان هوای مورد استفاده نیز در سیستم‌های هواساز تأثیرگذار می‌باشند.

■ دریچه‌های برگشت هوا در ارتفاع پایین مناسب‌تر از دریچه‌های برگشت هوا در سقف می‌باشند. با این وجود، در صورتی که این امر امکان‌پذیر نباشد میزان تعویض هوا باید بیشتر شود.

■ به‌طور کلی، در یک سیستم HVAC پارامترهای زیر مهم و باید تحت کنترل باشند: دما، رطوبت نسبی، میزان هوای ورودی، میزان هوای برگشتی، میزان تعویض هوا، اختلاف فشارها، الگوی جریان هوا، سرعت دمش هوا شمارش پارتیکلی اتاق، Clean-up rate شمارش میکروبی هوا و سطوح، سیستم‌های Warning /Alarm و Penetration test فیلترهای هپا.

■ تمامی دریچه‌های برگشتی یا اگزاست‌ها باید مجهز به فیلترهای Dust stop (کارآیی ۳۰



شکل ۶ ـ جریان نامطلوب هوا ناشی از قرارگیری نادرست تجهیزات در اتاق

درصد) باشند.

■ در صورتی که از حلال استفاده می‌شود سیستم Re-circulate توصیه نمی‌شود. در صورتی که حلال به ندرت استفاده می‌گردد، باید سیستم مجهز به سنسورهای هیدروکربنی باشد تا در مواقع احساس حلال، ۱۰۰ درصد هوا به بیرون اگزاست شود.

■ سیستم‌های جمع‌آوری Dust به‌گونه‌ای طراحی شوند تا بتوان آلودگی‌ها را بدون تماس با آن حذف کرد (مانند هپا فیلترهای Bag in/Bag out).

■ سیستم‌های Diffuser باید به‌گونه‌ای باشند که تلاطم و جریان‌های نامنظم هوا و متعاقباً پراکنده‌سازی Dustها را به حداقل کاهش دهند.

■ حداقل فیلتر با ASHRAE ۸۵ درصد برای هوای ورودی لازم می‌باشد، در صورتی که از هوای ۱۰۰ درصد Fresh استفاده می‌شود.

■ اولین روش در کنترل این گونه محصولات استفاده از سیستم Closed containment می‌باشد. تحت این شرایط هوای Re-circulated باید هپا فیلتر گردد.

■ در نقاطی که باز می‌باشند و امکان شرایط آلودگی وجود دارد، باید از اگزاست‌های موضعی استفاده شود (Local Exhaust Vent).

■ در صورتی که در پروسه تولید از حلال استفاده شود، LEV[2] برای حلال‌ها نیز باید استفاده گردد. محل نصب هپا فیلتر در LEV باید نزدیک اتاق باشد.

■ Isolation از طریق یک سیستم کنترل جهت جریان هوا (با استفاده از اختلاف فشار یا سنسورهای سرعت دمش) از محیط‌های اطراف به محیط‌های با غلظت بالاتر آلودگی شدیداً توصیه می‌شود.

■ جهت جریان هوا باید براساس موقعیت اپراتور در نظر گرفته شود، به‌گونه‌ای که آلودگی محصول ناشی از پرسنل در حداقل ممکن باشد یا این‌که

اپراتور از استنشاق ذرات محافظت شود.

■ ارزیابی و آلارم برای سیستم کنترل جهت جریان هوا نیز لازم می‌باشد.

■ Alert سمعی و بصری کاهش جریان هوا باید به واحدهای کنترلی ارسال شود.

■ برای محیط‌هایی که Handling پودر دارند ایرلاک‌هایی توصیه می‌شود که جهت جریان هوا از ایرلاک به سمت کریدور و اتاق فرآیند می‌باشد.

■ در اتاق تعویض لباس (DE-gowning) جریان هوا از کریدور تمیز و اتاق فرآیند به این اتاق می‌باشد.

■ سیستم کنترلی ثانوی برای جلوگیری از انتشار پودر، جهت جریان هوا در اتاق می‌باشد. جهت جریان هوا باید از درب ورودی به سمت اپراتور و سپس Source of dust و در نهایت دریچه‌های برگشتی هوا باشد (شکل ۷).

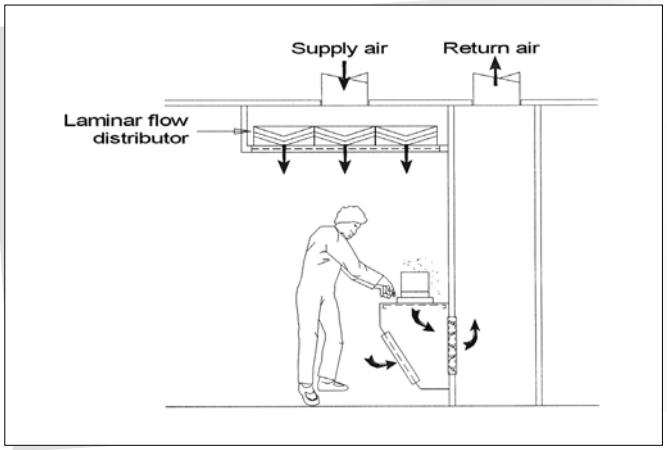
■ سیستم هواساز برای محیط‌های کنترل شده مجزا از محیط‌های دیگر باشد.

■ توصیه اکید می‌شود هوایی که از اتاق فرآیند خارج می‌گردد، Re-circulate نشود و طراحی براساس ۱۰۰ درصد اگزاست باشد ولی اگر هوای Re-circulate نیاز باشد از دابل هپا فیلتر استفاده شود (هپا برای هوای ورودی و هوای برگشتی). آزمون‌های Integrity شش ماهه نیز لازم می‌باشد.

■ Re-circulation هوا از محیط‌های کنترل شده به محیط‌های دیگر مجاز نمی‌باشد.

■ توصیه می‌شود فیلترهای هوای برگشتی یا اگزاست نزدیک به محیط فرآیند نصب شود تا آلودگی کانال‌ها به حداقل ممکن کاهش یابد.

■ در مواردی که فیلترهای هپای اگزاست / برگشتی در اتاق تولید و نزدیکی محیط فرآیند نصب نشده یا در مواردی که پودر در هوا می‌باشد، باید از فیلترهای Bay in/Bag out نوع Safe change و Bubble tight dampers استفاده گردد.



شکل ۷ ـ جریان مناسب هوا از دریچه‌های دمش به سمت اپراتور، محل دستکاری اپراتور و در نهایت دریچه خروجی

برای محصولات تزریقی پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها نیز GMP الزامات خاصی مقرر کرده است:

- نصب و آزمون فیلترهای هپای ترمینال (Ceiling moungted terminal HEPA filter) جهت حذف و کنترل آلودگی‌ها الزامی می‌باشد.
- فرآیند باید با در نظر گرفتن HVAC اختصاصی در سیستم‌های ایزولاتور انجام گیرد.
- در مواردی که نشتی‌هایی از فرآیند به داخل اتاق ایجاد می‌شود، جهت محافظت HVAC و اتاق‌ها از ترکیبات Potent، از هوای non-recirculated استفاده شود.
- با ایجاد اختلاف فشارها و ایرلاک‌ها بین اتاق‌های با درجه تمیزی متفاوت، نفوذ آلودگی‌ها از محیط‌های خارجی به محیط‌های تمیز داخلی کاسته می‌شود.
- ارزیابی دایم اختلاف فشارها با سیستم آلارم و ثبت داده‌ها توصیه می‌شود.
- کنترل‌های فشار هوا به‌صورت اتوماتیک برای محیط‌هایی که بیشتر در معرض تغییرات فشار هوا هستند، در نظر گرفته شود.
- سیستم‌های HVAC به‌صورت ۲۴ ساعته و ۷ روز هفته باید فعال باشد.
- کانال‌ها می‌توانند گالوانیزه باشند مگر در مواردی که در معرض محیط‌های تولیدی قرار می‌گیرند که باید از S.S.304 استفاده شود و Silencerها به دلیل این‌که احتمال آلودگی میکروبی را افزایش می‌دهند نباید استفاده گردند.
- هوای ورودی از سقف باید با واسطه فیلترهای ۳۰ درصد ASHRAE و ۹۵-۸۵ درصد Bag filter و از ارتفاع پایین برگشت داده شود.
- اگزاست و هوای برگشتی مجهز به هپا فیلتر و پری فیلتر شود. فیلترها باید در اتاقی نصب شوند که پرسنل بتوانند با پوشش مخصوص سرویس‌های مربوط را انجام دهند.
- فیلترها باید به‌صورت Bag in/Bagout filter housing نصب شوند که در صورت توقف فن هواساز، پدیده Fall back در حداقل ممکن باشد.
- اتاق تعویض لباس (Gowning area) باید با واسطه یک ایرلاک و اختلاف فشار هوا از اتاق پرکنی مجزا باشد. اختلاف فشار هوا نسبت به اتاق پرکنی منفی و نسبت به محیط‌های بیرونی مثبت باشد.
- اتاق De-gowning area باید با یک ایرلاک و اختلاف فشار هوا از اتاق پرکنی مجزا باشد. اختلاف فشار هوا نسبت به محیط‌های همجوار باید منفی باشد.

زیرنویس‌ها

1. Code of Federal Regulation
2. Local Exhaust Ventilation

منابع

1. GMP manual, Good manufacturingPractice and Implementation, Anita Mass, Barbara Piether, Thomas Peither, 2010.
2. ISPE, Good Practice Guide; 2008.
3. CFR, Code of Federal Regulations 21, Parts 210 and 211 Pharmaceutical and Bulk Chemicals cGMP; 2005.
4. WHO, Good Manufacturing Practices for heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems for non-sterile dosage forms; 2005.
5. WHO, Technical report series.
6. Microbiological contamination control in pharmaceutical clean rooms, CRD press, Edited by Nigel Halls; 2004.