



پوشش بهینه در فضاهای تمیز صنایع داروسازی

دکتر سیدحسام‌الدین تفرشی

عضو هیئت علمی انستیتو پاستور ایران

■ پیشگفتار

فضای تمیز، مکانی است که در آن ذرات، میکروارگانیسم‌ها و دیگر عوامل محیطی در حد مورد نیاز، تحت کنترل باشند. این فضاها در صنایع مختلفی از جمله صنایع دارویی و تولید فرآورده‌های بیولوژیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای حفظ شرایط استاندارد و مطلوب در این فضاها، اقدامات متفاوتی از جمله پوشاندن کف فضاها با کف‌پوش مخصوص، تأمین جریان هوای هدایت شده و با فشار مثبت، چرخش و تصفیه مجدد هوا، استفاده از وسایل و دستگاه‌هایی که با حداقل ایجاد ذره همراه هستند، صورت می‌گیرد. این موضوع، وسایل نظافت و پاک‌سازی را نیز شامل می‌شود. همچنین کارکنان از دوش هوا که در محل ورود به فضا تعبیه شده است، می‌گذرند و همواره از لباس‌های ویژه

این فضاها مانند لباس سراسری، سرپوش، ماسک، دستکش، روکشی، پاپوش و ... استفاده می‌کنند. مقاله‌ای که پیش‌رو دارید به پوشش مناسب و صحیح در فضاهای تمیز صنایع داروسازی پرداخته است.

■ تعریف فضای تمیز

فضای تمیز، فضایی است که در آن تراکم ذرات موجود در هوا (تعداد ذرات در واحد حجم)، تعداد میکروارگانیسم‌ها و همچنین دیگر عوامل محیطی مانند دما، رطوبت و فشار در حد مورد نیاز، تحت کنترل باشند. فضاهای تمیز در سطح وسیعی در صنایع نیمه‌هادی، صنایع تولید فرآورده‌های بیولوژیکی و دارویی، صنایع نظامی و موارد دیگری که به آلودگی‌های محیطی حساس هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. این فضاها محیط پاکیزه‌ای

سازمان بین‌المللی استاندارد (ISO 14644-1) و در نظر گرفتن تعریف‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO) و استاندارد فدرال آمریکا (209E)، در جدول (۱) آمده است.

هر چند طبقه‌بندی فضاهای تمیز براساس تعداد ذرات در حجم مشخصی از آن‌ها انجام می‌شود، ولی در صنایع دارویی علاوه بر تعداد ذرات، تعداد میکروارگانیسم‌ها نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و دارای محدوده‌های بسیار باریکی بوده و باید تحت کنترل قرار گیرد. در جداول (۲) و (۳) محدوده‌های قابل قبول میکروبی، در هوا و سطوح فضاهای تمیز و همچنین روش‌های پایش محیطی مرتبط با این محدوده‌ها آمده است. باید توجه داشت که در بروز آلودگی میکروبی

را ایجاد می‌کنند که به کاربر آن‌ها اجازه می‌دهد به دور از عوامل مداخله‌کننده، فرآیند مورد نظر خود را با اطمینان انجام دهند و محصولی با کیفیت و کارایی مناسب تولید نمایند. این فضاها انواع مختلفی دارند و به کلاس‌های مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند. انتخاب کلاس یک فضای تمیز به کاربرد و میزان حساسیت مواد تولیدی در آن بستگی دارد. در فضاهای تمیز هیچ‌گاه تعداد ذرات صفر نیست و همچنین این فضاها استریل نمی‌باشند بلکه همان‌طور که ذکر شد، تنها تعداد ذرات و میکروارگانیسم‌ها و دیگر شرایط محیطی تحت کنترل است. سازمان‌ها و نهادهای مختلف فضاهای تمیز را با اسامی متفاوتی نام‌گذاری می‌کنند که خلاصه‌ای از آن با معادل‌سازی با

جدول ۱ - طبقه‌بندی فضاهای تمیز براساس ذرات

ISO 14644-1 Class	Maximum Particles/m ³						FED STD 209E Equivalent	WHO GMP Equivalent
	≥0.1 μm	≥0.2 μm	≥0.3 μm	≥0.5 μm	≥1 μm	≥5 μm		
ISO 1	10	2						
ISO 2	100	24	10	4				
ISO 3	1,000	237	102	35	8		Class 1	
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83		Class 10	
ISO 5	100,000	23,700	102,000	3,520	8,320	293	Class 100	Grade A Grade B
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	2,930	Class 1,000	
ISO 7				352,000	83,200	2,930	Class 10,000	Grade C
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300	Class 100,000	Grade D
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000	Room Air	

جدول ۲ - محدوده‌های قابل قبول و توصیه شده برای میکروارانیزرها در هوای فضاهای تمیز

Classification	EU GMP operation	Air Sample CFU/m ³ US cGMP	Settle Plates (Dia. 90 mm) CFU/4 hours US cGMP	Air Sample CFU/m ³ EU GMP	Settle Plates (Dia. 90 mm) CFU/4 hours EU GMP	USP (1116) CFU/m ³
ISO 5/100	A	1	1	< 1	< 1	< 3
ISO 6/1000	-	7	3	-	-	-
ISO 7/10,000	B	10	5	10	5	< 20
ISO 8/100,000	C	100	50	100	50	< 100
-	D	-	-	200	100	-

و افزایش تعداد ذرات در فضاهای تمیز (به‌ویژه در فضاهای تمیز مورد استفاده در فرآیندهای آسپتیک) عوامل مختلفی از جمله چگونگی طراحی این فضاها، فرآیند تولید، کیفیت تجهیزات و وسایل به‌کار رفته (مانند عملکرد و کیفیت فیلترهای HEPA)، نحوه پاک‌سازی فضای تمیز و مواد ضدعفونی‌کننده مورد استفاده، چگونگی پایش فضاهای تمیز (روش به‌کار رفته) و کارکنانی که در این فضاها مشغول به‌کار هستند، بستگی دارد.

از بین عوامل یاد شده، کارکنان (منبع انسانی) مهم‌ترین عامل در بروز آلودگی میکروبی و ایجاد ذره در فضاهای تمیز هستند. به همین منظور در صنایع دارویی برای کارکنان آموزش‌هایی مانند: بهداشت فردی، اصلاح و بهبود رفتار، انجام درست و صحیح فرآیندها و همچنین روش‌های صحیح پوشیدن و انتخاب پوشش مناسب برای هر فضای تمیز، در نظر گرفته می‌شود. در اهمیت موضوع همین‌قدر اشاره می‌شود که تحقیقات نشان می‌دهد

جدول ۳ - محدوده‌های قابل قبول و توصیه شده برای میکروارانیزرها در سطوح فضاهای تمیز

Classification	EU GMP operation	Contact Plates (Dia. 55 mm) CFU/plate EU GMP	USP (1116) CFU/contact plate (24–30 cm ²) Surfaces	USP (1116) CFU/contact plate (24–30 cm ²) Floor
ISO 5/100	A	< 1	3	3
ISO 6/1000	-	-	-	-
ISO 7/10,000	B	5	5	10
ISO 8/100,000	C	25	-	-
-	D	50	-	-

الف - ۲ - تمام زیورآلات مانند حلقه، انگشتر، ساعت، گردنبند و ... را بیرون آورید.

الف - ۳ - هر نوع آرایش و یا مواد آرایشی مانند رژ لب، کرم‌های ضدآفتاب یا مرطوب‌کننده، لاک ناخن، مژه مصنوعی، ناخن مصنوعی و ... را پاک کرده، شستشو داده و یا بر حسب مورد، بردارید.

الف - ۴ - زیر ناخن‌ها باید با مسواک، برس مناسب و یا ناخن پاک‌کن (Fingernail Scraper) شسته و تمیز شوند.

الف - ۵ - موپوش (Bouffant/Hair Cover) را به‌طوری که تمام موی سر را بپوشاند روی سر بگذارید (شکل ۱ - A).

الف - ۶ - روکشی‌ها (Shoe Covers) را بپوشید (شکل ۱ - B).

الف - ۷ - وارد قسمت پوشیدن لباس فضای تمیز ناحیه تعویض شوید. اصولاً این قسمت توسط یک در از ناحیه رخت‌کن اولیه جدا شده است.

ب - ناحیه تعویض

ب - ۱ - سمت تعویض لباس (Changing Side)
ب - ۱ - ۱ - دست‌ها را با یک دترژنت مناسب (مایع دست‌شویی) تا انتهای آرنج بشویید و خشک کنید (شکل ۱ - C).

از یک فرد، در هر دقیقه ۳۰/۰۰۰ تا ۴۰/۰۰۰ سلول پوستی مرده جدا می‌شود که تقریباً ۱۰ درصد از این ذرات حامل میکروارگانیسم‌ها نیز هستند.

■ نحوه صحیح پوشیدن لباس برای ورود به فضای تمیز کلاس A

آنچه در پی می‌آید، توصیه بوده و الزام‌آور نیست و بنابراین، ممکن است پروتکل نحوه پوشیدن لباس در کارخانه‌های مختلف داروسازی با یکدیگر تفاوت داشته باشد.

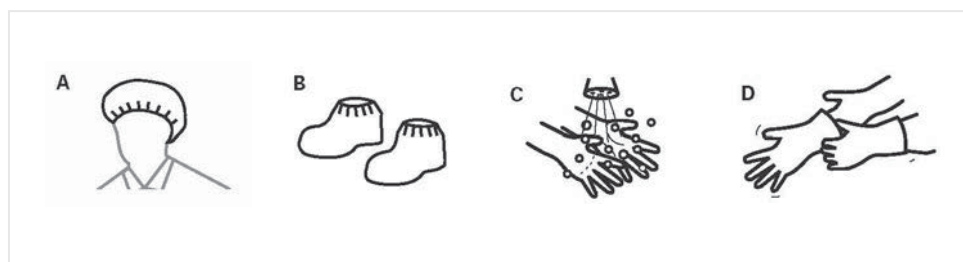
در فضاهای تمیز، ۲ ناحیه (Zone) کلی برای تعویض لباس وجود دارد.

الف - رخت‌کن اولیه یا ناحیه پیش تعویض (Pre-Change Zone)

ب - ناحیه تعویض (Changing Zone) که خود شامل دو سمت تعویض لباس (Changing Side) و فضای تمیز (Cleanroom Side) یا Cleanroom Entrance می‌شود.

الف - رخت‌کن اولیه

الف - ۱ - تا حد امکان لباس‌های معمولی را در بیاورید مگر این که برای حفظ گرما و یا رعایت مسایل اخلاقی مورد نیاز باشند.

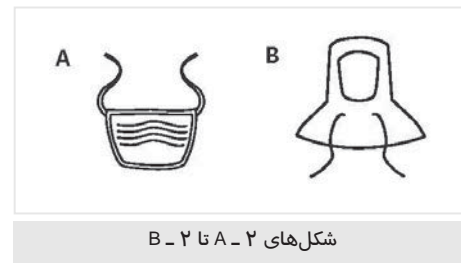


شکل‌های ۱ - A تا ۱ - D

ب-۱-۲- با رعایت کامل شرایط آسپتیک و حداقل تماس با سطح خارجی، اولین سری دست‌کش‌های استریل را به دست کنید (شکل ۱-D). جنس و اندازه این دست‌کش‌ها باید مناسب باشند.

ب-۱-۳- این دست‌کش‌ها را در هر مرحله پوشیدن لباس فضاهای تمیز، در صورت نیاز ضد عفونی کنید.

ب-۱-۴- ماسک صورت (Facial Mask) را بزنید (شکل ۲-۲-۸).



ب-۱-۵- بسته لباس فضاهای تمیز را از قفسه مربوط برداشته و آن را از نظر نظافت ظاهری، کامل بودن وضعیت بسته‌بندی، داشتن شناساگر فرآیند استریلیزاسیون و تاریخ اعتبار استریلیتی کنترل کنید.

ب-۱-۶- سرپوش (Hood) را به طوری که کاملاً ناحیه سر و گردن را بپوشاند، به سر کنید (شکل ۲-۲-B).

ب-۱-۷- لباس سراسری (Coverall) را از بسته لباس بیرون آورده و به طوری که به نیمکت، کف زمین یا پوشش‌های دیگر تماس پیدا نکند و با رعایت کامل شرایط آسپتیک به تن کنید.

ب-۲- سمت فضای تمیز (Cleanroom Side) **ب-۲-۱-** پاپوش (Boot Covers) را با رعایت

کامل شرایط آسپتیک بپوشید و همین پا را در سمت ناحیه فضای تمیز قرار دهید (پاچه‌های لباس سراسری باید داخل پاپوش قرار بگیرند). این عمل را برای پای دیگر نیز تکرار کنید (شکل ۳-۲-۸).

ب-۲-۲- عینک مناسب را به چشم بزنید.

ب-۲-۳- سری دوم دست‌کش‌های استریل را به دست کنید. آستین‌های لباس سراسری باید به طور کامل در دست‌کش‌ها قرار بگیرند (شکل ۳-۲-B).

ب-۲-۴- یکپارچگی پوشش به تن شده را جلوی آینه ناحیه ورودی فضای تمیز کنترل کنید و سپس وارد فضای تمیز شوید.

■ چگونگی و ترتیب درآوردن پوشش‌های فضاهای تمیز

برای این کار باید به اتاق خروجی (Exit Gown Room) وارد شد و به ترتیب زیر عمل نمود (شکل ۴).

در جدول (۴) حداقل پوشش توصیه شده برای فضاهای تمیز دیده می‌شود.





شکل ۴ - ترتیب درآوردن پوشش‌ها در فضاهای تمیز

- A: درآوردن دست کش رویی
B: برداشتن عینک
C: از پا درآوردن پاپوش
D: از تن درآوردن لباس سراسری
E: برداشتن سرپوش
F: برداشتن ماسک صورت
G: درآوردن دست کش باقیمانده
H: برداشتن موپوش
I: درآوردن روکشی‌ها

جدول ۴ - حداقل پوشش توصیه شده برای ورود به فضاهای تمیز

نوع پوشش	کلاس فضای تمیز	کلاس ۱۰۰ (A و B)	کلاس ۱۰/۰۰۰ (C)	کلاس ۱۰۰۰/۰۰۰ (D)
سرپوش (Hood) (با پوشش کامل ناحیه سر و گردن)		✓		
پوشش ریش و سبیل ۱		✓	✓	✓
موپوش (Hair Cover)		✓	✓	✓
ماسک صورت		✓	-	-
دستکش استریل ۲		✓	✓	-
عینک محافظ		✓	-	-
لباس سراسری (Coverall)		✓	✓	✓
رولباسی (Frock)		-	✓	✓
روکشی (Shoe Covers)		✓	✓	✓
پاپوش (Covers Boot)		✓	✓	✓

- ۱ - تفاوت ماسک صورت با پوشش ریش و سبیل در پوشاندن ناحیه بینی تا زیر چشم‌ها است. به تصاویر مراجعه شود.
۲ - دستکش‌های مورد استفاده نباید پودر داشته باشند.

■ نکات مهم و قابل توصیه

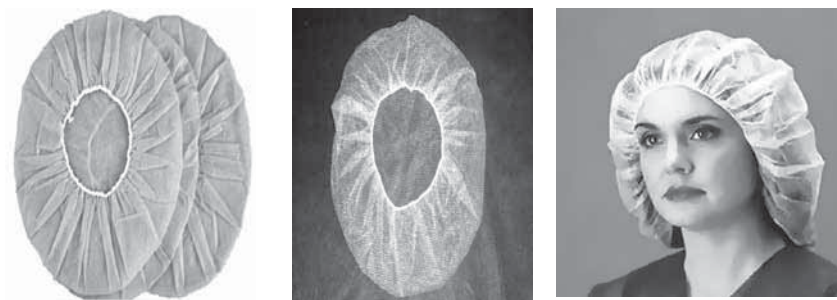
۱- تمام مراحل تعویض لباس را به صورت مصور تهیه و در ورودی رخت‌کن اولیه نصب کنید.
۲- قبل از ورود به فضای تمیز دوش بگیرید.
۳- بعد از دست کردن دست‌کش‌های استریل، این دست‌کش‌ها باید در فواصل زمانی مناسب، ضدعفونی و یا بر حسب مورد تعویض شوند.
۴- کارکنان حتی با داشتن پوشش و دست‌کش استریل نباید به طور مستقیم به اجزای استریل شده مانند ظروف فرآورده‌های دارویی، رابراستاپر و یا سطوح بحرانی در فرآیندهای تولید، دست بزنند.
۵- کارکنان حتی با داشتن پوشش و دست‌کش استریل نباید در مسیر جریان هوای لامینار ایرفلوها قرار بگیرند.

۶- قبل از ورود به فضای تمیز از کلاس آن فضا و نحوه پوشش در آن، اطلاعات کافی کسب کنید. به عبارت دیگر، برای ورود به هر فضای تمیز باید از پوشش مناسب آن فضا استفاده و برابر روش نوشته شده مصوب، باید این پوشش‌ها را به تن کرد.
۷- برابر یک برنامه مصوب و مکتوب، باید توانایی کارکنان فضاهای تمیز برای حفظ کیفیت و سترونی پوشش‌های فضاهای تمیز بعد از پوشیدن آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته و کارایی آنان در این زمینه به اثبات برسد (برای مثال از طریق نمونه‌برداری از دست‌کش‌ها، ماسک صورت، نواحی ساعد و سینه پوش‌های مورد استفاده). این برنامه ارزیابی باید به طور دوره‌ای به منظور حصول اطمینان از حفظ کیفیت پوشش‌ها، تکرار شود.
۸- برای تعویض پوشش، کارکنان نباید هرگز روی نیمکت‌های اتاق‌های تعویض بنشینند.

۹- اگر پوشش فضاهای تمیز را به تن کرده‌اید، هرگز برای برداشتن اشیای مختلف از جمله خودکار و یا دیگر وسایل به اتاق تعویض برنگردید.
۱۰- رفتارهای صحیح در فضاهای تمیز را باید به کارکنان آموزش داد. برای نمونه نباید از ساعت و یا زیورآلات در این فضاها استفاده نمود. در موارد متعددی دیده شده است که کارکنان برای دیدن ساعت، دست‌کش را از روی آستین برداشته‌اند.
۱۱- پوشش‌های پاره و آسیب‌دیده (حتی اگر استریل باشند) در فضاهای تمیز قابل استفاده نیستند.
۱۲- تا حد امکان پوشش‌های استریل یک‌بار مصرف استفاده کنید.
برای آشنایی بیشتر با اصطلاح‌های به کار رفته در این مقاله، در تصاویر زیر به مهم‌ترین انواع این پوشش‌ها اشاره شده است.

■ انواع پوشش‌های مورد استفاده در فضاهای تمیز

- ۱- پوشش سر (Hair Cover)
- ۲- سرپوش (Hood) با پوشش کامل ناحیه سر، صورت و گردن
- ۳- ماسک صورت (Facial Mask)
- ۴- عینک (Goggles)
- ۵- روکشی (Shoe Covers)
- ۶- پاپوش کفش (Boot Covers)
- ۷- پوشش ریش و سبیل به همراه موپوش
- ۸- لباس سراسری (Coverall)
- ۹- رولباسی (Frock)



۱ - پوشش سر (Hair Cover)



۲ - سرپوش (Hood) با پوشش کامل ناحیه سر، صورت و گردن



۳ - ماسک صورت (Facial Mask)



۴ - عینک (Goggles)



۵ - روکشی (Shoe Covers)



۷ - پوشش ریش و سبیل به همراه موپوش



۶ - پاپوش کفش (Boot Covers)



۹ - رولباسی (Frock)



۸ - لباس سراسری (Coverall)

منابع

1. ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments-Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration.
2. CFR (Code of Federal Regulations): Title 21. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Chapter I-Subchapter C: Drugs: General. April 2015. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Retrieved December 24, 2015 from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>.
3. Guidance for industry. Sterile drug products produced by aseptic processing. Current Good Manufacturing Practice. September 2004. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Retrieved December 24, 2015 from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070342.pdf>.
4. Standard operating procedure: Class 10 through 100,000 cleanroom gowning. USC Environmental Health and Safety. October 2011. Retrieved December 24, 2015 from: http://capsnet.usc.edu/sites/default/files/all_departments/EHS/CHPSOPcleanroomgowning.pdf.
5. Non-Sterile and sterile cleanroom gowning procedure. DuPont controlled environments. Retrieved December 24, 2015 from: http://www2.dupont.com/Personal_Protection/en_US/assets/downloads/cleanroom/2010/DCC10_16304_Don-Doff_Poster_rd1.pdf.
6. Sandle T. People in cleanrooms: Understanding and monitoring the personnel factor. Published on Institute of Validation Technology Network. December 2014. Retrieved December 24, 2015 from: <http://www.ivtnetwork.com/article/people-cleanrooms-understanding-and-monitoring-personnel-factor>.
7. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. Annex 6. WHO Technical Report Series. No. 961. 2011. World Health Organization. Retrieved December 24, 2015 from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex6.pdf.
8. United States Pharmacopeia (USP 37). 2015. Chapter <1116>.
9. Whyte, W. Setting and impaction of particles into containers in manufacturing pharmacies. J Paren Sci Technol 1981; 36: 255-268.
10. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Annex 1. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. November 2008. Retrieved December 24, 2015 from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.
11. Quinto A, Menezes JC. Design, validation, and control of sterile manufacturing facilities: a brief overview from the perspective of risk management and existing regulations. Pharma Eng (online exclusive). 2010; 30(2): 1-9.

