اصول و استراتژی طراحی فرآیند تمیزی در تولید فرآورده‌های بیولوژیک

سارا زالی*

عضو هیات علمی (استادیار) موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

نویسنده مسئول: سارا زالی S.zali@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵-۰۲-۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵-۰۶-۱۱

چکیده

تمیزی و شستشوی صحیح تجهیزات تولید، یکی از ارکان اساسی در تضمین کیفیت و ایمنی فرآورده‌های بیولوژیک است. عدم طراحی صحیح فرآیندهای شستشو می‌تواند منجر به آلودگی متقاطع، بروز عوارض جانبی در مصرف‌کنندگان، کاهش اثربخشی محصول و در نهایت عدم انطباق با استانداردهای بین‌المللی شود. با توجه به پیچیدگی فرآورده‌های بیولوژیک و حساسیت بالای آن‌ها به آلودگی، طراحی و توسعه فرآیندهای تمیزی از ضروریات صنعت تولید این فرآورده‌ها محسوب می‌شود. هدف از این مقاله، ارائه اصول و استراتژی‌های طراحی فرآیندهای تمیزی بر اساس رویکرد مبتنی بر ریسک و استانداردهای GMP می باشد. در این مطالعه، پارامترهای بحرانی فرآیند شستشو شامل دما، زمان، حجم، فشار و غلظت مواد شوینده بررسی و روش‌های مختلف شستشو (CIP [1] و COP [2]) مقایسه شده است. همچنین، نحوه شناسایی نقاط بحرانی و ارزیابی ریسک آلودگی توضیح داده می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که طراحی صحیح فرآیند تمیزی بر اساس اصول علمی و شناسایی نقاط بحرانی، نقش کلیدی در تضمین ایمنی و کیفیت فرآورده‌های بیولوژیک دارد.

کلمات کلیدی

فرایند شستشو، تمیزی تجهیزات، آلودگی متقاطع، اعتبارسنجی، GMP

1. Clean In Place.
2. Clean Out of Place.

بیان مساله و اهمیت موضوع

صنایع تولید فرآورده‌های بیولوژیک در دهه‌های اخیر رشد چشمگیری داشته‌اند و نقش حیاتی در تأمین سلامت انسان‌ها و دام‌ها ایفا می‌کنند. واکسن‌ها، داروهای بیولوژیک، پروتئین‌های نوترکیب، آنتی‌بادی‌های منوکلونال و سایر فرآورده‌های بیولوژیک به دلیل پیچیدگی ساختاری و حساسیت بالا به شرایط محیطی، نیازمند فرآیندهای تولید و کنترل کیفیت دقیق هستند (۱). این فرآورده‌ها از سیستم‌های زنده مانند سلول‌های باکتریایی، مخمری یا پستانداری تولید می‌شوند و ساختار مولکولی پیچیده‌ای دارند که آن‌ها را در برابر عوامل محیطی آسیب‌پذیر می‌کند (۲).

یکی از چالش‌های اساسی در این صنعت، جلوگیری از آلودگی متقاطع (Cross Contamination) است. آلودگی متقاطع به انتقال آلودگی از یک محصول یا ماده به محصول یا ماده دیگر اطلاق می‌شود و در تأسیسات تولید چندمحصولی، به‌ویژه در صورت استفاده از تجهیزات مشترک، می‌تواند خطر قابل‌توجهی برای کیفیت و ایمنی محصول ایجاد کند (۳).

این نوع آلودگی می‌تواند عواقب جدی شامل عوامل ذیل به دنبال داشته باشد:

- خطرات ایمنی: واکنش‌های آلرژیک، سمیت و عوارض جانبی ناخواسته در مصرف‌کنندگان
- کاهش اثربخشی: تغییر در قدرت، خلوص و کیفیت محصول نهایی
- مشکلات قانونی: عدم انطباق با استانداردهای سازمان غذا و دارو (FDA[3]) و آژانس دارویی اروپا (EMA[4])
- ضررهای اقتصادی: فراخوانی محصولات، از دست دادن اعتماد مشتریان و هزینه‌های قانونی

در صنایع دارویی، اعتبارسنجی تمیزی(Cleaning validation) به عنوان یکی از الزامات Good Manufacturing Practice (GMP) شناخته می‌شود و تولیدکنندگان موظف به اثبات قابلیت فرآیند شستشو و حذف آلودگی‌ها هستند (۴). با این حال، طراحی فرآیندهای شستشو اغلب مورد غفلت قرار می‌گیرد و توجه بیشتر معمولاً معطوف به اعتبارسنجی است. این در حالی است که بدون طراحی صحیح و علمی فرآیندهای تمیزی، اعتبارسنجی نمی‌تواند به تنهایی تضمین‌کننده مناسب باشد. طراحی اولیه، پایه‌ای است که اعتبارسنجی بر اساس آن انجام می‌شود و خطاهای طراحی می‌توانند اثربخشی فرایند تمیزی و بالتبع آن اعتبارسنجی فرایند را تحت تأثیر قرار دهند. فرآورده‌های بیولوژیک به دلیل ماهیت پروتئینی و حساسیت به دما و pH، نیازمند رویکرد متفاوتی در طراحی فرآیندهای تمیزی هستند. برخلاف داروهای شیمیایی که معمولاً پایدارترند و ساختار ساده‌تری دارند، این فرآورده‌ها می‌توانند در اثر شستشوی نامناسب دناتوره شده، تجمع یابند یا به سطوح تجهیزات بچسبند. همچنین، بقایای پروتئینی می‌توانند محیط مناسبی برای رشد میکروارگانیسم‌ها فراهم کنند. از این رو، طراحی فرآیند شستشو باید با درک کامل از ویژگی‌های محصول، تجهیزات و فرآیند تولید انجام شود.

یکی از مشکلات رایج در صنایع بیولوژیک، عدم توجه کافی به نقاط بحرانی (Critical Points) در طراحی فرآیند شستشو است. نقاطی مانند اتصالات، درزها، سطوح داخلی لوله‌ها و نقاط مرده (Dead Legs) می‌توانند محل تجمع آلودگی باشند و در صورت طراحی نامناسب، تمیز نشوند (۵). همچنین، انتخاب نادرست مواد شوینده یا پارامترهای نامناسب شستشو می‌تواند منجر به باقیماندن آلودگی یا آسیب به تجهیزات شود.

با توجه به اهمیت این موضوع و کمبود منابع فارسی جامع در زمینه طراحی فرآیندهای تمیزی برای فرآورده‌های بیولوژیک، هدف از این مقاله، ارائه اصول و استراتژی‌های علمی برای طراحی و توسعه این فرآیندها است. این مقاله می‌تواند راهنمای عملی مناسبی برای متخصصان، مدیران کنترل کیفیت و مدیران تولید در صنایع فرآورده‌های بیولوژیک باشد و به بهبود استانداردهای تمیزی در این صنعت کمک کند.

دستاورد

عوامل مؤثر بر اثربخشی فرآیند تمیزی عبارتند از: شناخت فرآیند تولید، شناسایی آلودگی‌های بالقوه، تعیین سطح تمیزی مورد نیاز، روش‌های شستشو، پارامترهای بحرانی فرآیند شستشو، ارزیابی ریسک، شناسایی نقاط بحرانی و انتخاب مواد شوینده که توجه به اجرای صحیح این عوامل به طراحی فرآیندهای تمیزی مؤثر، قابل اجرا و قابل اعتبارسنجی و در نهایت کاهش خطر آلودگی و آلودگی متقاطع و حفظ کیفیت و ایمنی فرآورده‌های بیولوژیک منجر خواهد شد.

الف) درک فرآیند تولید

طراحی فرآیند تمیزی بدون درک کامل از فرآیند تولید امکان‌پذیر نیست. این درک شامل شناسایی تمام تجهیزات، مواد اولیه، محصولات تولیدی و مسیرهای جریان فرآیند می‌شود. هر تجهیزی که با محصول در تماس است باید

3. Food and Drug Administration.
4. European Medicines Agency.

به دقت بررسی شود. این بررسی شامل تعرف تجهیز، محصولات، مواد اولیه و فرآیند می‌باشد. در ابتدا باید نوع تجهیزات (تانک‌ها، راکتورها، فیلترها، لوله‌کشی‌ها) و جنس مواد سازنده (استیل ضدزنگ 316L، پلاستیک‌های مقاوم) و ساختار داخلی آن‌ها (سطوح صاف یا دارای شیار) شناسایی گردد. در ادامه محصولات تولیدی و ویژگی‌های آن‌ها شامل ترکیب شیمیایی، pH، دمای نگهداری و حساسیت‌های خاص تعریف می‌شود. مواد اولیه ورودی و احتمال آلودگی آن‌ها بررسی می‌شوند. در نهایت تعریف کامل مسیر فرآیند منجر به تکمیل درک مراحل تولید از ورود مواد تا خروج محصول نهایی خواهد شد (۶).

ب) شناسایی آلودگی‌های بالقوه

انواع آلودگی‌هایی که ممکن است در فرآیند تولید ایجاد شوند باید شناسایی شوند. این آلودگی‌ها شامل باقیمانده محصول قبلی، مواد شوینده و ضدعفونی‌کننده، روغن‌های روانکاری، ذرات معلق و میکروارگانیسم‌ها می‌شوند. در تولیدات چند محصولی، باقیمانده محصول قبلی می‌تواند وارد محصول جدید شود. این مسئله به‌ویژه در فرآورده‌های بیولوژیک اهمیت دارد زیرا پروتئین‌ها می‌توانند به سطوح چسبیده و در شستشوی بعدی آزاد شوند (۵). همچنین، باقیمانده مواد شوینده و ضدعفونی‌کننده در صورت عدم شستشوی کامل می‌تواند موجب آلودگی محصول یا ایجاد اثرات نامطلوب شود. روغن‌های مورد استفاده در تجهیزات مکانیکی نیز می‌توانند در اثر تماس نامناسب وارد فرآیند شوند. علاوه بر این، ذرات فلزی، پلاستیکی یا فیبری ممکن است از تجهیزات یا محیط وارد محصول شوند. در نهایت، آلودگی ناشی از میکروارگانیسم‌ها، از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و مخمرها، می‌تواند در نقاط مرده و مناطق با جریان کم ایجاد یا تجمع یابد.

از نظر ماهیت، آلودگی‌های فوق را می‌توان به سه گروه فیزیکی، شیمیایی و میکروبی تقسیم کرد. باقیمانده محصول، مواد شوینده و روان‌کننده‌ها عمدتاً در گروه آلودگی‌های شیمیایی قرار می‌گیرند، در حالی که ذرات و مواد خارجی در گروه آلودگی‌های فیزیکی و میکروارگانیسم‌ها در گروه آلودگی‌های میکروبی قرار می‌گیرند. بنابراین، شناسایی آلاینده و انتخاب روش نمونه‌برداری و آزمون باید متناسب با ماهیت و منشأ آلودگی انجام شود.

ج) تعیین سطح تمیزی مورد نیاز

بر اساس نوع محصول و حساسیت آن، سطح تمیزی مورد نیاز تعیین می‌شود. برای فرآورده‌های بیولوژیک به دلیل حساسیت بالا به آلودگی، استانداردهای سخت‌گیرانه‌تری اعمال می‌شود. سطح تمیزی بر اساس عوامل زیر تعیین می‌شود: نوع محصول؛ محصولات تزریقی نیاز به تمیزی بالاتری نسبت به محصولات موضعی دارند (۷). مسیر مصرف؛ محصولات تزریقی داخل وریدی حساس‌ترین هستند. جمعیت هدف؛ محصولات انسانی و دامپزشکی

جدول ۱- مقایسه روش‌های شستشوی درمحل (CIP) و خارج ازمحل (COP) (۹).

معیار	شستشوی درمحل (CIP)	شستشوی خارج ازمحل (COP)
تعریف	شستشو بدون جداسازی تجهیزات	جداسازی قطعات و شستشوی جداگانه
تکرارپذیری	بسیار بالا	متوسط تا پایین
خطای انسانی	کم	زیاد
هزینه اولیه	بالا	پایین
هزینه عملیاتی	پایین	بالا
زمان انجام	کوتاه‌تر	طولانی‌تر
بازرسی	دشوار	آسان
تجهیزات مناسب	تانک‌ها، لوله‌ها، راکتورها	پمپ‌ها، شیرآلات، اتصالات
نیاز به طراحی	نیاز به طراحی خاص	بدون نیاز به طراحی خاص

ممکن است استانداردهای متفاوتی داشته باشند. الزامات قانونی؛ استانداردهای سازمان‌های نظارتی مانند FDA, EMA, WHO [5] باید رعایت شوند. در تعیین معیار پذیرش باقیمانده، اگرچه در گذشته معیار ۱۰ ppm مورد استفاده قرار می‌گرفت، رویکرد مبتنی بر ارزیابی خطر و حدود سلامت‌محور مانند Acceptable Daily Exposure (ADE) یا Permitted Daily Exposure (PDE)، مبنای علمی مناسب‌تری فراهم می‌کند. بنابراین، برای فرآورده‌های بیولوژیک، در صورت امکان تعیین ADE/PDE، استفاده از این حدود بر یک معیار ثابت مانند ۱۰ ppm ترجیح دارد و معیار پذیرش باید متناسب با ویژگی‌های محصول و ارزیابی ریسک تعیین شود. این معیارها می‌توانند برای باقیمانده محصول، مواد شوینده و سایر آلاینده‌های مرتبط با فرآیند تعریف شوند (۸). انتخاب روش اندازه‌گیری نیز باید متناسب با ماهیت آلاینده و سطح پذیرش تعیین‌شده انجام گیرد. روش‌هایی مانند کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)، آزمون کربن آلی کل (TOC) و آزمون ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA)، بسته به نوع آلاینده، می‌توانند برای ارزیابی باقیمانده‌ها مورد استفاده قرار گیرند. روش تحلیلی انتخاب‌شده باید از حساسیت و اختصاصیت کافی برخوردار باشد؛ به‌گونه‌ای که حد تشخیص [6] (LOD) و به‌ویژه حد تعیین کمّی [7] (LOQ) آن برای اندازه‌گیری باقیمانده در محدوده معیار پذیرش مناسب باشد.

د) روش‌های شستشو

دو روش اصلی شامل شستشوی درمحل (Clean In Place CIP) و شستشوی خارج از محل (Clean Out of Place COP) برای شستشوی تجهیزات وجود دارد که هر کدام مزایا و معایب خاص خود را دارند. شستشوی درمحل به روشی اطلاق می‌شود که در آن تجهیزات بدون نیاز به جداسازی یا باز شدن، در محل خود شسته می‌شوند. این روش یکی از پیشرفته‌ترین روش‌های شستشو در صنایع بیولوژیک است. سیستم CIP از یک شبکه لوله‌کشی، پمپ‌ها، مخازن مواد شوینده و نازل‌ها تشکیل شده است. محلول شوینده از طریق نازل‌ها به تمام سطوح داخلی تجهیزات پاشیده می‌شود و پس از مدت معینی تخلیه می‌گردد. سپس مراحل شستشو با آب تمیز و در صورت نیاز، آب با کیفیت مناسب برای فرآیند، انجام می‌شود. یکی از مهم‌ترین مزایای این روش، تکرارپذیری بالا است. از آنجا که تمام پارامترها (دما، زمان، فشار، غلظت) توسط سیستم، کنترل می‌شوند، نتایج شستشو در هر بار تکرار یکسان خواهد بود. همچنین، کاهش خطای انسانی از دیگر مزایای این روش است زیرا نیاز به دخالت اپراتور کمتر است. این روش برای تجهیزات بسته که دسترسی به داخل آن‌ها دشوار است، بسیار مناسب است. از نظر اقتصادی نیز، علی‌رغم هزینه اولیه بالا، در بلندمدت هزینه‌های عملیاتی کمتری دارد. از جمله معایب این روش می‌توان به نیاز به طراحی خاص تجهیزات اشاره کرد. تجهیزات باید به گونه‌ای طراحی شوند که امکان شستشوی کامل تمام سطوح وجود داشته باشد. همچنین، نقاط مرده و مناطق با جریان کم می‌توانند مشکل‌ساز باشند. هزینه اولیه نصب سیستم CIP بالا است. این روش برای تانک‌های کشت، راکتورها، سیستم‌های لوله‌کشی، فیلترهای تحت فشار و سیستم‌های توزیع آب استریل مناسب است. COP یا شستشوی خارج ازمحل به روشی اطلاق می‌شود که در آن قطعات تجهیزات از محل اصلی خود جدا شده و در محل جداگانه شسته می‌شوند. در این روش، قطعات قابل جداسازی مانند پمپ‌ها، شیرآلات، اتصالات و قطعات کوچک از تجهیزات اصلی جدا شده و در وان‌های شستشو یا دستگاه‌های شستشوی اولتراسونیک قرار می‌گیرند. پس از شستشو، قطعات شسته، خشک و مجدداً نصب می‌شوند. یکی از مزایای اصلی این روش، کنترل بهتر نقاط پیچیده است. قطعات پیچیده را می‌توان به صورت دستی یا در دستگاه‌های مخصوص شست. همچنین، بازرسی آسان‌تر امکان‌پذیر است زیرا اپراتور می‌تواند مستقیما سطوح را بررسی کند. این روش برای قطعات کوچک و پیچیده که دسترسی به آن‌ها در محل دشوار است، مناسب‌تر است. هزینه اولیه این روش نیز کمتر از CIP است. از معایب این روش می‌توان به زمان‌بر بودن اشاره کرد زیرا نیاز به جداسازی، شستشو، خشک کردن و نصب مجدد دارد. همچنین، وابستگی به اپراتور بیشتر است و نتایج ممکن است یکنواخت نباشند. خطر آسیب به قطعات در هنگام جداسازی و نصب نیز وجود دارد. این روش برای پمپ‌ها، شیرآلات نمونه‌برداری، اتصالات سریع، سنسورها و قطعات کوچک مناسب است (۹). در کنار تجهیزات قابل استفاده مجدد، استفاده از سیستم‌های یکبارمصرف (Single-Use Systems) نیز در تولید فرآورده‌های بیولوژیک گسترش یافته است. برخلاف تجهیزات استیل که معمولاً با روش‌های CIP یا

5. World Health Organization.
6. Limit of Detection.
7. Limit of Quantification.

COP تمیز می‌شوند، در این سیستم‌ها تمرکز بر انتخاب اجزای مناسب، حفظ یکپارچگی و پیشگیری از آلودگی است و معمولاً پس از استفاده تعویض می‌شوند. بنابراین، CIP به معنای متداول برای سیستم‌های یکبارمصرف کاربرد ندارد. انتخاب این سیستم‌ها باید با توجه به سازگاری مواد، یکپارچگی سیستم و شرایط فرآیند انجام شود. در جدول ۱ دو روش با هم مقایسه شده‌اند. در بسیاری از صنایع بیولوژیک، ترکیب هر دو روش توصیه می‌شود. به این صورت که تجهیزات اصلی با روش CIP و قطعات کوچک با روش COP شسته می‌شوند. در موارد استفاده از سیستم‌های یکبارمصرف، رویکرد تمیزی متفاوت بوده و به جای طراحی چرخه شستشوی مجدد، بر انتخاب مناسب سیستم، پیشگیری از آلودگی و حفظ یکپارچگی آن در طول فرآیند تمرکز می‌شود.

ه) پارامترهای بحرانی فرآیند شستشو

پارامترهای بحرانی (Critical Process Parameters) متغیرهایی هستند که باید کنترل‌شده و در محدوده مشخص نگه داشته شوند تا تمیزی مناسب تضمین شود. این پارامترها تأثیر مستقیم بر اثربخشی فرآیند شستشو دارند و تغییر در هر یک می‌تواند نتیجه نهایی را تحت تأثیر قرار دهد. مهم‌ترین پارامترها شامل دما، زمان تماس، غلظت، عمل (نوع شستشو)، فشار و حجم و pH می‌باشند. دمای محلول شوینده یکی از مهم‌ترین پارامترهای بحرانی است. افزایش دما معمولاً اثربخشی شوینده را افزایش می‌دهد زیرا واکنش‌های شیمیایی در دماهای بالاتر سریع‌تر انجام می‌شوند، ویسکوزیته آلودگی‌ها کاهش یافته و حذف آن‌ها آسان‌تر می‌شود و حلالیت مواد آلی در دماهای بالاتر بیشتر است. با این حال، دمای خیلی بالا می‌تواند باعث دناتوره شدن پروتئین‌ها و چسبیدن آن‌ها به سطوح شود. همچنین، برخی مواد شوینده در دماهای بالا تجزیه می‌شوند. به‌طور کلی، هرچه دمای محلول تمیزکننده بالاتر باشد، تمیزکاری مؤثرتر وسریع‌تر انجام می‌شود. باید توجه داشت، میان عواملی مانند دما، زمان و غلظت یک «موازنه» وجود دارد، به این معنا که می‌توان سهم نسبی هر یک از این عوامل را طوری تنظیم کرد که فرایند تمیزکاری با اهداف یک مجموعه تولیدی هماهنگ باشد. زمان تماس محلول شوینده با سطح، پارامتر مهم دیگری است. رعایت زمان کافی برای واکنش شیمیایی بین شوینده و آلودگی ضروری است. زمان ناکافی منجر به حذف ناقص آلودگی و زمان بیش از حد باعث افزایش هزینه و مصرف انرژی می‌شود. غلظت ماده شوینده نیز باید بهینه باشد. غلظت کم باعث کاهش اثربخشی و غلظت زیاد باعث باقیماندن شوینده روی سطوح و هدررفت منابع می‌شود. همچنین، غلظت‌های بسیار بالای برخی شوینده‌ها می‌توانند به سطوح تجهیزات آسیب برسانند. محدوده‌ها باید بر اساس سازگاری با تجهیزات و اثربخشی در حذف آلودگی تعیین شوند. حجم محلول شوینده باید به اندازه کافی باشد تا تمام سطوح را پوشش دهد. فشار پاشش نیز باید مناسب باشد، فشار کم باعث عدم حذف آلودگی و فشار زیاد می‌تواند باعث آسیب به تجهیزات یا پاشیدن محلول به بیرون شود. pH محلول شوینده بر اثربخشی آن تأثیر دارد. محلول‌های قلیایی برای حذف آلودگی‌های آلی و محلول‌های اسیدی برای حذف رسوبات معدنی مناسب‌ترند. به طور کلی زمان، عمل، غلظت و دما معمولاً تا حدی قابل کنترل هستند و باید به‌عنوان بخشی از پارامترهای کنترل بحرانی در فرایند تمیزکاری در نظر گرفته شوند. زمان، غلظت و دما معمولاً می‌توانند در بازه‌ی گسترده‌ای تغییر کنند، درحالی‌که عمل ممکن است فقط در محدوده‌ی مشخصی قابل تغییر باشد (یعنی کمترین میزان انعطاف‌پذیری را دارد). حداقل کاری که باید انجام شود این است که زمان، دما و غلظت ماده‌ی شوینده در فرایند تمیزکاری بهینه و سپس اندازه‌گیری شود تا از یکنواختی و ثبات فرایند اطمینان حاصل گردد. اندازه‌گیری مستقیم عمل (ضربه، برخورد، جریان شستشو) دشوار است، اما می‌توان میزان یکنواختی آن را به‌صورت غیرمستقیم از طریق اندازه‌گیری فشار پاشش و نرخ جریان و حجم ارزیابی کرد.

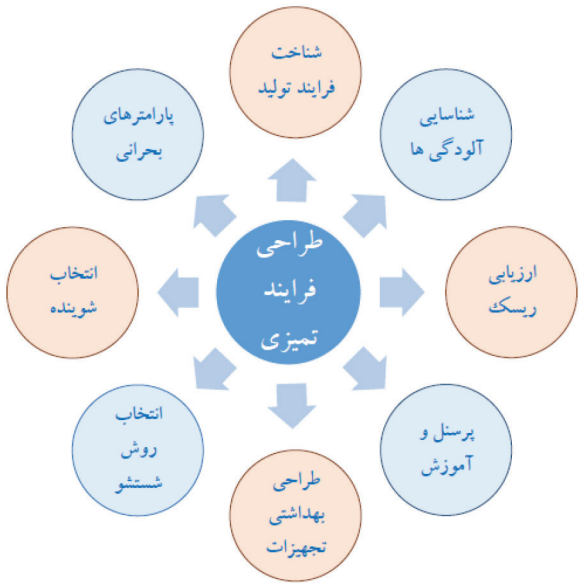
و) ارزیابی ریسک و شناسایی نقاط بحرانی

یکی از اصول اساسی در طراحی فرآیند تمیزی، رویکرد مبتنی بر ریسک (Risk Based Approach) است. این رویکرد که در چارچوب مدیریت ریسک کیفیت ICH Q۹ (۱۰) مورد تأکید قرار گرفته است، به تولیدکنندگان کمک می‌کند تا منابع محدود را بر روی نقاط بحرانی متمرکز کنند(۶). ارزیابی ریسک فرآیندی سیستماتیک برای شناسایی، تحلیل و کنترل ریسک‌هایی است که می‌توانند بر کیفیت محصول تأثیر بگذارند. در زمینه تمیزی، هدف، شناسایی نقاطی است که بیشترین احتمال آلودگی را دارند. در مرحله اول باید نقاط در تماس با محصول (Product Contact Points) تعیین شوند. تمام سطوحی که با محصول در تماس مستقیم یا غیرمستقیم هستند باید شناسایی و فهرست شوند. این نقاط شامل سطوح داخلی تانک‌ها و راکتورها، لوله‌های انتقال محصول، فیلترها و غشاها، شیرآلات و اتصالات و سنسورها و ابزارهای اندازه‌گیری می‌شود. سپس ریسک نقاط شناسایی‌شده ارزیابی می‌گردد. برای هر نقطه، ریسک آلودگی بر اساس سه معیار اصلی شدت (Severity)، احتمال وقوع (Occurrence)و قابلیت تشخیص (Detectability) ارزیابی می‌شود. یکی از ابزارهای مورد استفاده برای این ارزیابی، تحلیل حالات خرابی و آثار آن یا (Analysis

FMEA Failure Mode and Effects) است. شدت به تأثیر بالقوه آلودگی بر ایمنی و کیفیت محصول اشاره دارد. آلودگی در نقاطی که با محصول نهایی در تماس هستند، شدت بالاتری نسبت به نقاطی که فقط در تماس با مواد اولیه می‌باشند، دارد. همچنین، آلودگی در محصولات تزریقی خطرناک‌تر از محصولات موضعی است. برای سنجش شدت، باید در نظر گرفت اگر آلودگی در این نقطه باقی بماند، چه تأثیری بر محصول نهایی دارد؟ و یا آیا این آلودگی می‌تواند باعث واکنش آلرژیک و یا کاهش اثربخشی محصول گردد. احتمال وقوع به احتمال تجمع آلودگی در آن نقطه اشاره دارد. نقاطی که جریان کمتری دارند یا دسترسی سخت‌تری دارند، احتمال تجمع آلودگی بیشتری دارند. عوامل افزایش‌دهنده احتمال وقوع شامل نقاط مرده (Dead Legs) که جریان ندارند، سطوح افقی که امکان تجمع آلودگی وجود دارد، اتصالات و درزها که تمیز کردن آن‌ها دشوار است و مناطق با دمای پایین که امکان رسوب وجود دارد، می‌باشد. قابلیت تشخیص به سهولت شناسایی آلودگی در آن نقطه اشاره دارد. نقاطی که نمونه‌برداری از آن‌ها دشوار است یا آلودگی در آن‌ها با چشم قابل مشاهده نیست، قابلیت تشخیص پایین‌تری دارند. برای سنجش قابلیت تشخیص، باید امکان نمونه‌برداری، قابلیت مشاهده آلودگی با چشم و حساسیت کافی روش‌های آنالیتیکال، را درنظر داشت. برای مثال، یک نقطه مرده (Dead Leg) در مسیر انتقال محصول به دلیل احتمال بیشتر تجمع آلودگی و دشواری نمونه‌برداری و تشخیص، می‌تواند ریسک بالاتری داشته باشد و در نتیجه در اولویت طراحی و ارزیابی فرآیند تمیزی قرار گیرد. پس از شناسایی نقاط در تماس با محصول و ارزیابی ریسک نقاط شناسایی‌شده، تعیین اولویت انجام می‌گردد. نقاط با ریسک بالا اولویت بیشتری در طراحی فرآیند تمیزی دارند و باید با دقت بیشتری بررسی شوند. نهایتا تمام مراحل ارزیابی ریسک باید مستند شوند. این مستندات شامل فهرست نقاط تماس، نتایج ارزیابی هر نقطه، دلایل تصمیم‌گیری و اقدامات کنترلی می‌شود.

ز) انتخاب مواد شوینده

انتخاب ماده شوینده مناسب یکی از تصمیمات کلیدی در طراحی فرآیند تمیزی است. ماده شوینده باید بتواند انواع مختلف آلودگی را به‌طور مؤثر حذف کند و در عین حال به تجهیزات آسیب نرساند. معیارهای انتخاب ماده شوینده شامل سازگاری با مواد، اثربخشی، قابلیت شستشو، ایمنی و هزینه می‌باشد. ماده شوینده نباید به سطوح تجهیزات آسیب برساند. برای تجهیزات استیل ضدزنگ، باید از موادی استفاده شود که باعث خوردگی نشوند. برای قطعات پلاستیکی و لاستیکی نیز باید سازگاری بررسی شود. ماده شوینده باید توانایی حذف انواع آلودگی را داشته باشد. برای فرآورده‌های بیولوژیک، آلودگی‌های اصلی شامل پروتئین‌ها، چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و



شکل ۱ - اجزای کلیدی طراحی فرایند تمیزی (۹).

نمک‌ها هستند. آلودگی‌های پروتئینی از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند، زیرا ممکن است در اثر شرایط فرآیندی دناتوره شده و به سطوح تجهیزات متصل شوند و حذف آن‌ها را دشوار کنند. در این شرایط، شوینده‌های قلیایی، به‌ویژه شوینده‌های حاوی هیدروکسید سدیم (NaOH)، می‌توانند برای حذف بقایای پروتئینی مؤثر باشند. با این حال، غلظت شوینده و دمای شستشو باید متناسب با ماهیت آلودگی و جنس تجهیزات انتخاب شوند تا ضمن تأمین اثربخشی، از افزایش چسبندگی آلودگی جلوگیری شود. ماده شوینده باید به‌راحتی با آب شسته شود و باقیمانده‌ای روی سطوح باقی نگذارد. ماده شوینده نباید سمی باشد و نباید خطری برای محصول یا محیط زیست داشته باشد. ماده شوینده باید از نظر اقتصادی مقرون‌به‌صرفه باشد.

مواد شوینده شامل انواع مواد قلیایی، مواد اسیدی، آنزیم‌ها و ترکیبات ضدعفونی‌کننده می باشند. هیدروکسید سدیم (NaOH) و هیدروکسید پتاسیم (KOH) از رایج‌ترین مواد شوینده هستند. این مواد برای حذف آلودگی‌های آلی و چربی‌ها بسیار مؤثرهستند. در فرآیندهای تولید فرآورده‌های بیولوژیک، انتخاب شوینده‌های قلیایی باید با توجه ویژه به آلودگی‌های پروتئینی و شرایط فرآیند انجام شود. مواد اسیدی مانند اسید فسفریک، اسید نیتریک و اسید سیتریک برای حذف رسوبات معدنی و نمک‌ها استفاده می‌شوند. این مواد معمولاً پس از شستشوی قلیایی برای شستشوی نهایی استفاده می‌گردند. آنزیم‌ها مانند پروتئازها برای تجزیه پروتئین‌ها و لیپازها برای تجزیه چربی‌ها استفاده می‌شوند. این مواد به‌ویژه برای فرآورده‌های بیولوژیک مناسب‌اند زیرا به‌طور اختصاصی آلودگی‌های پروتئینی را حذف می‌کنند (۹). برای از بین بردن میکروارگانیسم‌ها نیز از ترکیبات ضدعفونی‌کننده مانند الکل‌ها، ترکیبات کلره و ترکیبات آمونیوم چهارگانه استفاده می‌شود. شکل ۱، اجزای کلیدی و مهم را که در طراحی فرآیند شتشو و تمیزی باید به آنها توجه ویژه گردد، به‌صورت شماتیک نشان می‌دهد.

راهنمای عملی طراحی فرآیند تمیزی

بر اساس اصول بیان‌شده، راهنمای خلاصه و کاربردی طراحی فرآیند تمیزی در تولید فرآورده‌های بیولوژیک به ترتیب زیر پیشنهاد می‌شود:

الف) اولین گام، مستندسازی کامل فرآیند تولید است. این مستندسازی شامل تهیه نمودار جریان فرآیند،(Process Flow Diagram) فهرست تجهیزات و مشخصات آن‌ها، شناسایی نقاط تماس با محصول و تهیه نقشه تجهیزات و لوله‌کشی‌ها است.

ب) درگام دوم آلودگی‌های بالقوه شامل بقایای محصول، مواد شوینده و ضدعفونی‌کننده، مواد کمکی، ذرات و آلودگی‌های میکروبی شناسایی و طبقه‌بندی می‌شوند.

ج) گام سوم ارزیابی ریسک است. در این مرحله، نقاط تماس با محصول شناسایی و بر اساس شدت، احتمال وقوع و قابلیت تشخیص ارزیابی و اولویت‌بندی می‌شوند.

د) در گام چهارم روش مناسب شستشو بر اساس نوع تجهیزات، پیچیدگی ساختار و نتایج ارزیابی ریسک انتخاب می‌شود. بسته به شرایط، CIP، COP یا ترکیبی از آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ه) گام پنجم انتخاب مواد شوینده است. در این مرحله، اثربخشی شوینده در حذف آلودگی هدف، سازگاری با مواد سازنده تجهیزات و شرایط مناسب مصرف آن بررسی می‌شود.

و) درگام ششم پارامترهای بحرانی فرآیند شستشو، شامل دما، زمان، غلظت و شرایط مکانیکی شستشو تعیین و در مستندات فرآیند ثبت می‌شوند.

ز) گام هفتم، طراحی نقاط نمونه‌برداری است. این نقاط باید با توجه به نتایج ارزیابی ریسک، دشواری دسترسی و احتمال تجمع آلودگی انتخاب شوند و روش مناسب نمونه‌برداری برای هر نقطه تعیین گردد.

ح) درگام هشتم، اثربخشی فرآیند طراحی‌شده با استفاده از معیارهای پذیرش تعیین‌شده ارزیابی و در صورت نیاز، پارامترهای فرآیند بازنگری و اصلاح می‌شوند.

توصیه ترویجی

اجرای موفق فرآیند تمیزی، علاوه بر طراحی صحیح، مستلزم فراهم بودن زیرساخت‌های مناسب، تجهیزات قابل تمیزشدن و نیروی انسانی آموزش‌دیده است. توصیه می‌شود در زمان خرید یا طراحی تجهیزات، اصول طراحی بهداشتی مدنظر قرار گیرد و تجهیزاتی انتخاب شوند که امکان اجرای مؤثر روش‌های شستشوی در محل یا خارج از محل را داشته باشند، حداقل نقاط مرده را ایجاد کنند و دسترسی مناسبی برای شستشو و نمونه‌برداری فراهم سازند. همچنین استفاده از تجهیزات تولیدشده توسط شرکت‌های معتبر و دارای مستندات فنی مناسب، می‌تواند طراحی و اعتبارسنجی فرآیند تمیزی را تسهیل کند. علاوه بر این نکات، موفقیت برنامه تمیزی تا حد زیادی به دانش و تجربه کارکنان وابسته است. بنابراین، آموزش مستمر اپراتورها، کارشناسان تولید، تضمین کیفیت و اعتبارسنجی در زمینه اصول تمیزی، ارزیابی ریسک، نحوه اجرای صحیح فرآیندهای شستشو و مستندسازی، باید به‌عنوان بخشی از برنامه تضمین کیفیت مورد توجه قرار گیرد. انتخاب مواد شوینده و در صورت نیاز مواد ضدعفونی‌کننده باید بر اساس نوع آلودگی، جنس تجهیزات، سازگاری با محصول و نتایج مطالعات اعتبارسنجی انجام شود. علاوه بر این، باید از حذف کامل

باقیمانده این مواد از سطوح تجهیزات اطمینان حاصل شود تا خطری برای کیفیت و ایمنی محصول ایجاد نگردد. در محیط‌های حساس تولید، بازنگری دوره‌ای در روش‌ها یا مواد ضدعفونی‌کننده، در صورت نیاز و بر اساس ارزیابی ریسک و نتایج پایش محیطی، می‌تواند به حفظ اثربخشی برنامه‌های کنترل آلودگی کمک کند. در نهایت، بازنگری مستمر فرآیند تمیزی بر اساس نتایج اعتبارسنجی، تغییرات تجهیزات و تجربه‌های عملی، زمینه‌ساز بهبود مستمر و تضمین کیفیت فرآورده‌های بیولوژیک خواهد بود.

فهرست منابع

1- Walsh G. Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology. John Wiley & Sons; 2026.

2- World Health Organization. WHO good manufacturing practices for biological products. Annex 2. In: WHO Technical Report Series, No. 999. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-999-WHO-gmp-for-biological-products

3- Food and Drug Administration. Field compliance program: Inspections of licensed biological therapeutic drug products, 7356.002M. Silver Spring, MD: FDA; 2003. Available from: FDA – Field Compliance Program 7356.

4- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PE 009-17. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2023. Available from: https://picscheme.org/docview/pi-009-17-guide-to-good-manufacturing-practice.

5- Tanyous JN. Cleaning validation: complete guide for health-based approach in chemical cross-contamination risk assessment. PDA J Pharm Sci Technol. 2019;73(2):204-210. doi:10.5731/pdajpst.2018.008946.

6- Food and Drug Administration. Guidance for industry: Process validation: general principles and practices. Center for Biologics Evaluation and Research. US Department of Health and Human Services: Rockville, MD. 2011 Jan 26. Available from: https://www.fda.gov/media/97123/download.

7- United States Pharmacopeia. <1> Injections and implanted drug products. In: United States Pharmacopeia. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2023.

8- World Health Organization. Good manufacturing practices: guidelines on validation. Annex 3. In: WHO Technical Report Series, No. 1019. Geneva: World Health Organization; 2019. Appendix 3: Cleaning validation. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/trs1019-annex3.

9- LeBlanc DA. Validated cleaning technologies for pharmaceutical manufacturing. CRC press; 2000 Feb 28.

10- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Q9: Quality risk management. Geneva: ICH; 2005. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9 Guideline.pdf. 10.