

بررسی و جداسازی میکروارگانیسم های جدا شده از اتاق تمیز یک کارخانه داروسازی و بررسی برخی از عوامل فیزیکی-شیمیایی بر بقای آن ها

عباس اخوان سپهی^{۱*}، امیر مسعود دانشور^۲

۱. استاد، گروه میکروب شناسی دانشکده علوم زیستی تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه میکروب شناسی دانشکده علوم زیستی تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: اتاق تمیز نقشی کلیدی در صنایع مختلف از جمله صنایع داروسازی دارد. فضای تمیز مبنا و اساس فضای تولیدی در صنعت داروسازی و برخی از صنایع دیگر است. به همین علت این فضا باید دارای شرایطی پایدار باشد و برای اطمینان از این پایداری به صورت دائمی پایش گشته، تغییرات آن رصد گردد.

مواد و روش ها: در این تحقیق به مدت ۸۴ روز (۷ هفته) از کلاس های مختلف اتاق تمیز در یک شرکت داروسازی بر طبق استانداردهای WHO، USP 46 (2024)، PIC/S (2023) با روش ها و تجهیزات استاندارد و بر اساس شاخص های ارزیابی ریسک و تحلیل ریسک نمونه گیری به عمل آمده، میکروارگانیسم های شاخص و دارای اهمیت در استانداردهای دارویی (بر اساس روش های مندرج در USP 46) تعیین جنسیت و گونه گردیدند و در نهایت اثرات برخی از عوامل شیمیایی و فیزیکی (۲) نوع ماده ضد عفونی کننده تجارتي و نور UV حاصل از لامپ نصب شده در فضای BSC) بر این میکروارگانیسم ها بررسی شد.

یافته ها: بررسی ها پس از ۸۴ روز نمونه گیری و تعیین پروفایل میکروبی مبین این بود که تعداد میکروارگانیسم ها (به خصوص در فضاهای با حساسیت بالاتر (ISO Class 5 & 6)) مطابق با استانداردهای دارویی می باشد و ارتباط بین برخی از پرسنل و ملزومات بسته بندی که اغلب در شرایط GMP تولید نمی شوند نشان داد که احتمالاً منشأ ورود میکروارگانیسم ها به این فضا، همین مسیرها باشند.

نتیجه گیری: نمونه گیری های میدانی و بررسی و تحلیل این نمونه ها نشان داد که تمام بخش های تولیدی مورد بررسی مطابق با الزامات فضای تمیز بر اساس استانداردهای WHO و استانداردهای سه گانه ISO 14644، تدوین شده در سالهای ۲۰۱۵ و ۲۰۱۹ و فارماکوپه های مورد استناد صنایع داروسازی و سازمان های نظارتی بوده است و به کار بردن راهکارهایی ساده میتواند سطح آلودگی میکروبی را در این فضاها کاهش دهد.

کلمات کلیدی: میکروارگانیسم، دارو، سلامت، کنترل کیفیت، اتاق تمیز

Investigating and identification of microorganisms isolated from the cleanrooms of a pharmaceutical factory and the effect of some physico-chemical factors on their survival

Abbas Akhavan Sepahy ^{1*}, Amir Masoud Daneshvar ²

1. Professor, Department of Microbiology, Faculty of Biological Science, North Tehran Islamic Azad University
2. MS degree student, Department of Microbiology, Faculty of Biological Science, North Tehran Islamic Azad University

Abstract

Introduction: Clean room plays a key role in various industries including pharmaceutical industries. Clean space or in more precise terms, clean room is the basis of the production space in the pharmaceutical industry and some other industries. For this reason, this space must have stable conditions and to ensure this stability, it must be constantly monitored and its changes monitored. In this research, using standard methods approved by sources and pharmaceutical standards, the clean room in different classes was microbiologically examined and the main microorganisms isolated were identified and sourced.

Methods: In this research, for 84 days (7 weeks), different classes of clean room in a pharmaceutical company according to WHO standards, USP 46 (2024), PIC/S (2023) with standard methods and equipment and Based on the risk assessment indicators and risk analysis of sampling, the indicator and important microorganisms in pharmaceutical standards were determined by sex and species, and finally the effects of some chemical and physical factors (2 types of commercial disinfectants and special UV light) from the lamp installed in the space of BSC) was investigated on these microorganisms. It should be noted that the determination of the type of microorganisms was done by biochemical method based on the classical methods included in the reference pharmacopoeias.

Results: After 84 days of sampling and determining the microbial profile, the investigations showed that the number of microorganisms (especially in high sensitivity spaces (ISO Class 5 & 6) is in accordance with pharmaceutical standards and the relationship between some personnel and supplies The packaging, which are often not produced under GMP conditions, showed that the origin of the entry of microorganisms into this space is likely to be these routes.

Discussion and conclusion: Field sampling and the analysis of these samples showed that all the investigated production sectors comply with the clean space requirements based on WHO standards, ISO Standard 14664-1 (2019) and pharmacopoeias cited by the pharmaceutical industry. and regulatory organizations, and using simple solutions can reduce the level of microbial contamination in these spaces.

Keywords: microorganism, medicine, health, quality control, clean room

مقدمه

سلامتی جامعه مصرف کننده، موجب ایجاد ضررهای هنگفت مالی برای تولید کنندگان دارو و متصدیان امور سلامت جامعه خواهد شد. برای جلوگیری از چنین پیشامدهای ناگوار و ناخواسته ای، ضمن کنترل نهایی کیفیت داروهای تولید شده در آزمایشگاه های کنترل کیفیت میکروبی^۴، لازم است در طی فرایند تولید نیز بر اساس روش های ارزیابی و تحلیل ریسک، کنترل های مناسبی اعمال گردند تا هم امکان بروز و ظهور آلودگی مهیا نگردد و هم در اولین مرحله با تشخیص آلودگی احتمالی از توسعه آن و ادامه روند تولید محصولات آلوده جلوگیری به عمل آید. یکی از این کنترل های بنیادی، بررسی وضعیت فضاهای تولید دارو، تعیین کلاس فضاهای تمیز، تعیین میزان مجاز آلودگی، جداسازی و شناسایی میکروارگانیسم ها، عوامل موثر بر رشد، بقا و مرگ میکروارگانیسم ها و ... می باشد.

اتاق تمیز

اساس کنترل آلودگی در صنعت داروسازی بر پایه اتاق تمیز مناسب و با عملکرد مکفی استوار است. به فضایی که تعداد ذرات^۵ و شرایط محیطی^۶ آن تحت کنترل باشد اتاق تمیز گویند. به عبارت دیگر، اتاق تمیز، فضایی مهندسی شده است که غلظت ذرات را در مقادیری اندک و قابل کنترل حفظ می کند. چنین فضایی به خوبی ایزوله شده و آلودگی آن به صورت فعال^۷ زوده می گردد. اتاق تمیز یک محیط پویا است. به کلیه عواملی که ناخواسته وارد محیط می

امروزه طب^۱ نوین بر ۲ اصل اساسی بنا نهاده شده است که عبارتند از: تشخیص^۲ و درمان^۳. درمان موثر بیماریهای مختلف با استفاده از داروهای صورت می پذیرد که پس از دستیابی انسان به دانش نوین در شاخه های مختلف علوم کشف، فرموله و یا طراحی شده اند. درمان کار آمد و استفاده از داروهای مختلف، خود نباید موجبات بروز مشکلات دیگری برای سلامت مصرف کننده را فراهم آورند. یکی از شایع ترین این مشکلات، عفونت ها و آلودگی های ثانویه ناشی از مصرف داروهای است که، استانداردهای لازم را کسب ننموده اند. علیرغم پیشرفت های شگرف در صنعت داروسازی، متأسفانه سالانه موارد متعددی از عفونت های میکروبی ناشی از مصرف داروهای آلوده گزارش می گردد که حتی مرگ مصرف کنندگان - به ویژه کودکان - را موجب می شوند. تولید داروهای با آلودگی های میکروبی علاوه بر ایجاد مشکلاتی در

نویسنده ی مسئول: استاد، دانشکده ی علوم
زیستی تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران،
ایران

آدرس الکترونیک:

akhavansepahi@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۱/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۶/۲۳

⁴ Microbial Quality Control Laboratory (MQCL)

⁵ Particles

⁶ Enviromental Condition

⁷ Dynamic

¹ Medicine

² Diagnosis

³ Treatment

استفاده از پانسمان های آغشته به کربولیک اسید^۷ (فنل) عفونت پس از جراحی را کنترل کند (T.Sandle, 2016). اتاق تمیز به معنای امروزی آن توسط فیزیکدان آمریکایی ویلیس ویتفیلد^۸ در آزمایشگاه ملی سانديا^۹ در سال ۱۹۶۰ میلادی طراحی و ساخته شد (Naughton, 2019).

اهمیت آلودگی میکروبی و پایش اتاق تمیز در صنعت داروسازی

صنعت داروسازی از جمله صنایعی است که از امکانات اتاق تمیز استفاده می کند. تولید داروی سلامت از ارکان مهم تامین سلامت پایدار جامعه است وجود آلودگی در اتاق تمیز مورد مصرف در صنایع دارویی می تواند موجبات بروز انواع بیماری ها و واکنش های آلرژیک در مصرف کننده گردد.

سالانه، وجود آلودگی های میکروبی که توسط آزمایشگاه های کنترل کیفیت میکروبی صنایع داروسازی تشخیص داده نشده است و موجب ورود داروی آلوده به بازار مصرف گردیده است عاملی است بر بازخوانی^{۱۰} محصول از بازار و در نتیجه ضررهای هنگفت مالی برای تولید کنندگان دارو (Roy et al, 2023). عوامل موثر در کیفیت اتاق تمیز عبارتند از طراحی اتاق تمیز، نقش مصالح ساختمانی یا سطوح، سیستم هواساز (HVAC^۹)، تجهیزات مرتبط با فرایند تولید و پرسنل. پس از استفاده از اتاق تمیز در صنایع داروسازی، توجه به حفظ شرایط میکروبی این فضا و پایش میکروبی آن جلب گردید و برخی از محققین با جدا سازی میکروارگانیسم ها

گردند و موجب بروز مشکلات متعددی در فرایندهای جاری در یک محیط می شوند، آلودگی^۱ اطلاق می شود. وظیفه کلیه اجزاء یک اتاق تمیز کنترل آلودگی و به حداقل رساندن آن است (Naughton, 2019). تعداد ذرات مجاز در این فضا بر اساس کاربرد اتاق تمیز تعیین میگردد تا تاثیر آلودگی بر فرایندها، تجهیزات و افراد را کاهش دهد (ASHREA Handbook, 2018).

کاربرد اتاق تمیز

اتاق تمیز در بسیاری از صنایع تحقیقاتی و تولیدی مدرن مانند ساخت نیمه هادی ها^۲، صنایع الکترونیک و کامپیوتر، صنایع هوا و فضا، صنایع ابزار دقیق، کالیراسیون، تولید میکروماشین ها و همچنین فرآیند تولید انواع داروها، تجهیزات پزشکی و علوم زیستی، بیوتکنولوژی، صنایع نظامی، غذاهای آماده و بسیاری محصولات دیگر کاربرد دارند (Naughton, 2019).

گذری بر پیشینه اتاق تمیز

سربازان رومی اولین کسانی بودند که جهت بستری بیماران خود به فکر استفاده از اتاق تمیز افتادند (Naughton, 2019). قدم بعدی. در طی جنگ داخلی آمریکا، بین سال های ۱۸۶۰ تا ۱۸۶۵، برداشته شد (T.Sandle, 2016). ژوزف لیستر^۳ پیشگام در استفاده از روش های آسپتیک^۴ در جراحی بود. او با الهام از کشفیات موثر لویی پاستور^۵ در ارتباط با روش های از بین بردن میکروب ها تلاش کرد تا با استفاده از پخش و پاشش مواد ضد عفونی کننده^۶ در فضا و

¹ Contamination

² Semiconductors

³ Joseph Lister

⁴ Aseptic

⁵ Louis Pasteur

⁶ Disinfectant

⁷ Carbolic Acid

⁸ Willis Witfield

⁹ Sandia National Laboratories (SNL)

¹⁰ Recall

جایگاه نمونه گیری از روشی موسوم به Risk Analysis استفاده گردید. بدین صورت که بر اساس دستور العمل مندرج در USP 46 و فرمول ($n=\sqrt{A}$) ، که در آن A سطح اتاق تمیز است و جداول Military تعداد نهایی نمونه های لازم تعیین گردید. سپس به میزان حداقل ۳ برابر این تعداد، مکانهایی تحت عنوان محل نمونه گیری اولیه یا PSP^۴ مشخص شد. این نقاط بر اساس سرعت جریان هوا که توسط دستگاه Anemometer و میزان CFM^۵ خروجی از HVAC که توسط Hood Accubalance اندازه گیری می گردد، تعیین شدند. سپس به مدت ۲۱ روز کاری نمونه گیری از تمام نقاط به عمل آمد و در انتها نقاطی را که بالاترین میزان آلودگی میکروبی در طی این ۳ هفته را دارا بودند، به عنوان نقاط نهایی یا TSP^۶ یا بدترین حالت^۷ انتخاب شدند. در نهایت نمونه گیری از نقاط نهایی به مدت ۸۴ روز مطابق با ۱۲ هفته (بر اساس تواتر و کلاس) انجام گردید. تعداد و نقشه نقاط نهایی نمونه گیری به شرح ذیل است. این نقاط جهت نمونه گیری از هوا و سطوح مورد استفاده واقع گردیدند. * تعداد نقاط نهایی در Grade A (ISO Class 5) : ۹ نقطه با تواتر نمونه برداری روزانه

* تعداد نقاط نهایی در Grade B (ISO Class 6) : ۶ نقطه با تواتر نمونه گیری روزانه

* تعداد نقاط نهایی در Grade C (ISO Class 7) : ۱۳ نقطه با نمونه گیری هفتگی

موجود در اتاق تمیز مورد استفاده در صنایع داروسازی نشان، به این مهم پرداختند. مطالعه دامنه، انواع و الگوهای میکروارگانیسم ها یافت شده در اتاق های تمیز یا Microflora می تواند اطلاعات ضروری را برای میکروبیولوژیست ها فراهم کند و به پرسنل بخش کنترل کیفیت در درک اتاق تمیز و کمک به کنترل آلودگی یاری رساند (Park et al, 2013). با وجود اهمیت چنین اطلاعاتی، مطالعات بسیار کمی در زمینه داروسازی انجام شده است و مقالات اندکی درباره میکرو فلور اتاق تمیز در سال های اخیر منتشر شده است (T.Sandle, 2011) و همکارانش از پیشروان بررسی کیفیت میکروبی اتاق تمیز بودند. تحقیقات در مورد میکروبیوم اتاق تمیز در ISO Class 5 & 6 از سال ۲۰۲۰ بیشتر مورد توجه قرار گرفت (Hamdi, 2018 و Kawaei et al, 2019) و (Pacchioni et al, 2018). در ایران تقریباً تمامی مطالعات در مورد اتاق تمیز، مربوط به حوزه مهندسی این اتاق بوده است و در حوزه میکروبیولوژی اتاق تمیز تحقیق مدونی در دست نیست.

نمونه برداری

در این تحقیق نمونه برداری از هوای اتاق تمیز، سطوح موثر (شامل دیوارها، کف و دستگاه های تولیدی)، پرسنل (شامل انگشتان دست^۱، بخش های مختلف لباس مخصوص^۲ اتاق تمیز) و مواد و ملزومات بسته بندی^۳ مطابق تواتر و کلاس هر بخش انجام گرفت. در ابتدا ۴ کلاس مختلف ISO Class 5 & 6 & 7 & 8 (Grade A & B & C & D) در بخش های ساخت محصولات تزریقی جهت این مطالعه انتخاب گردید. سپس برای تعیین تعداد نمونه ها و

⁴ Primary Sampling Point

⁵ Cubic Feet per Minute

⁶ Terminal Sampling Point

⁷ Worst Case

¹ Gloves Test

² Overall Gown

³ Packing Materials

گذاری ۴ ساعت و قطر پلیت مورد استفاده ۹۰ mm است.

در نمونه گیری از هوا، روش غیر فعال دارای الویت است و روش نمونه گیری فعال به عنوان روش تاییدی مورد استناد قرار می گیرد. در کلاس Grade A & B نمونه گیری غیر فعال به صورت پیوسته^۶ و در تمام مدت فعالیت تولیدی باید در بازه های ۴ ساعته و با تعویض محیط کشت انجام گردد. برای مثال اگر فعالیت تولیدی به مدت ۱۲ ساعت ادامه داشته باشد، باید در ۳ دوره ۴ ساعته پلیت های حاوی محیط کشت تجدید شوند. نمونه برداری از سطوح به دو روش انجام می یابد. استفاده از Swab های با جنس Dacron: با استفاده از شابلون بر روی سطح مورد بررسی، یک محوطه با ابعاد ۱۰ یا ۲۵ سانتی متر مربع را مشخص کنید. Swab را از تیوب آن خارج کرده و به گونه ای بر روی سطح قرار دهید تا تمام بخش داکرونی آن بر روی سطح قرار گیرد. سپس Swab را در یک لوله حاوی محیط کشت TSB استریل فرو برده و سپس با فشردن آن به دیواره لوله مایع اضافی آن را حتی المقدور کاهش می دهیم. با توجه به الگوی مشخص شده در شکل زیر سواب را در ۴ جهت بر روی سطح می کشیم تا حداکثر مقدار برداشت از روی سطح حاصل آید. سپس Swab را در محیط کشت TSB اولیه قرار داده و با انتقال به آزمایشگاه و به روش Pour Plate تعداد میکروارگانیسم های جدا شده را شمارش می نماییم. استفاده از پلیت تماسی^۷: در روش نمونه گیری با استفاده از Contact Plate یک پلیت مخصوص با قطر ۵/۵ سانتی متر را که به گونه ای از محیط کشت پر شده است که سطحی محدب ایجاد نماید، به مدت ۳ دقیقه بر روی سطح مورد نظر قرار

* تعداد نقاط نهایی در ISO (Grade D Class 8 : ۲۹ نقطه با نمونه گیری ماهانه

نمونه برداری از هوا به دو روش زیر انجام گرفت:

الف- فعال^۱

در نمونه گیری فعال از دستگاه نمونه گیر هوا^۲ استفاده می گردد. در این دستگاه ها هوای مکیده شده از روی یک پلیت حاوی محیط کشت TSA یا SDA عبور کرده و میکروارگانیسم ها موجود در آن بر روی سطح محیط کشت قرار میگیرند و سپس این ظرف در دمای مناسب انکوبه شده و رشد میکروارگانیسم ها در آن بررسی می شود. در این مطالعه از دستگاه Impactor SAS 360 که دارای دو سر^۳ با زاویه ۹۰ درجه نسبت به هم می باشند استفاده شد. این دستگاه قادر است ۱۰۰۰ لیتر هوا را در مدت ۱۰ دقیقه از روی ۲ عدد پلیت حاوی محیط کشت عبور دهد. برای بررسی میکروارگانیسم ها موجود در هوای اتاق های تمیز کلاس های مختلف، از محیط TSA و دمای ۳۲/۵ ± ۲/۵ °C جهت بررسی رشد باکتری ها و از محیط SDA و دمای ۲۲/۵ ± ۲/۵ °C جهت بررسی رشد قارچ ها و مخمر ها استفاده گردید.

ب- غیر فعال^۴

در این نمونه گیری از پلیت های حاوی محیط کشت TSA در محل های نهایی مشخص شده بر روی سایت هایی خاص از جنس استیل ۳۰۴ و با زاویه ۴۵ ° نسبت به سطح، استفاده می گردد. به این روش پلیت گذاری^۵ هم گفته می شود. زمان لازم برای پلیت

¹ Active

² Air Sampler

³ Head

⁴ Passive

⁵ Settling Plate

⁶ Continius

⁷ Contact Plate

داده و سپس به انکوباتور منتقل می نماییم و رشد میکروارگانیسم ها بر روی آن بررسی می نماییم.

نمونه گیری از پرسنل

الف- Finger Test یا Gloves Test

در این روش پرسنل شاغل در هر بخش انگشتان هر دو دست خود را به مدت ۳۰ ثانیه بر روی سطح محیط کشت TSA نگهداشته و همانند روش اخذ اثر انگشت در ادارات پلیس با حرکت انگشتان و دوران آن ها امکان تماس تمام سطوح انگشتان با محیط کشت را فراهم می آورند. سپس محیطهای کشت در دمای ۳۷-۳۵ به مدت ۵ روز درجه انکوبه می گردند. و در نهایت از نظر تعداد و نوع مورد بررسی قرار می گیرند.

ب - آزمون لباس^۱

یکی از موارد مهم در بروز آلودگی، آلودگی البسه پرسنل است، چرا که با توجه به تماس مستقیم این پوشش ها با پوست، تجهیزات و ملزومات بسته بندی، امکان آلودگی البسه و پیرو آن نشت آلودگی میکروبی به محصول وجود دارد. بنابراین با استفاده از پلیت های تماسی از ۳ نقطه پوشش کارکنان نمونه گیری میکروبی به عمل می آید. این سه نقطه عبارتند از : قفسه سینه^۲، آرنج^۳ و زانو^۴ (آزمون های به نام نقاط نمونه برداری هم شناخته می شوند). سپس محیطهای کشت در دمای ۳۷-۳۵ به مدت ۵ روز درجه انکوبه می گردند. و در نهایت از نظر تعداد و نوع مورد بررسی قرار می گیرند.

نمونه برداری از ملزومات بسته بندی

الف - فیلم PVC^۵ و PVDC^۶

برای انجام آزمون میکروبی این اقلام، قطعه ای به اندازه ۱۰ × ۱۰ cm را بر روی محیط TSA و SDA قرار داده و پس از گذشت ۵ روز محتوای میکروبی آن را بررسی می نماییم.

ب - Aluminium Foil همانند PVC و PVDC تحت آزمون قرار میگیرد.

پ - Bottle & Cap ظرف تحت آزمون توسط محیط های کشت TSB و SDB پر شده و به مدت ۷۲ ساعت در دمای مناسب انکوبه می گردد، سپس از نظر وجود میکروارگانیسم های بیماریزا مورد بررسی قرار می گیرند.

نوبت های نمونه برداری و تواتر آن بر اساس Classification هر فضای تولیدی، متفاوت است. بدین منظور از استاندارد مندرج در USP 46,2023 که در جدول ذیل آمده است، استفاده می گردد.

¹ Cloth Test

² Chest

³ Elbow

⁴ Knee

⁵ Polyvinil Chloride

⁶ Polyvinilidene Chloride

جدول شماره ۱. توانر نمونه برداری در فضاهای تمیز بر اساس کلاس بندی

Classification	Volumetric	Settle plate	Contact plate	Glove print
Grade A (ISO Class 5)	Once per shift	Continius	Once per shift	Once per shift
Grade B (ISO Class 6)	Daily	Continius	Daily	Daily
Grade C (ISO Class 7)	Weekly	Weekly	Weekly	Weekly
Grade D (ISO Class 8)	Monthly	Monthly	Monthly	Monthly

قائل نبوده و تمام میکروارگانیسم ها را فارغ از نوع نمونه برداری (Swab و Air Sampler ، Settle Plate) به صورت کلی بررسی می کنند.

در این مطالعه تعداد نمونه ها بر اساس کلاس مطابق جدول ذیل انجام گرفت. با توجه به اهمیت یکسان نمونه برداری از سطوح و هوا در اتاق تمیز، مراجع مختلف تفاوتی در نوع نمونه برداری

جدول شماره ۲. تعداد روز و نقاط نمونه گیری در کلاس های مختلف و میکروارگانیسم های جدا شده

Class	A	B	C	D
No. Of Sampling Time	۸۴	۸۴	۱۲	۳
No. Of Sampling Points	۷۵۶	۵۰۴	۱۵۶	۸۷

بررسی گردید. در مورد محیط های کشت SDA صرفا تعیین Mold و Yeast با استفاده از روش چسب اسکاچ صورت پذیرفت.

از تک تک کلنی های رشد یافته بر روی محیط های کشت اولیه TSA ، کشت خالص تهیه گردید و سپس با استفاده از رنگ آمیزی گرم، مورفولوژی و واکنش گرم این میکروارگانیسم ها

جدول شماره ۳. تعداد میکروارگانیسم های جدا شده بر اساس Domain به تفکیک فضای تمیز

Class	A	B	C	D
Bacteria	۷۴	۳۵۹	۱۷۲۸	۲۰۱۶
Fungi	۱	۱	۱۴	۲۳

نتایج

صورت ذیل تقسیم بندی گردیدند، سپس بر اساس دستورالعمل مندرج در USP 46 تعیین جنس و گونه شده و نتایج در جداول زیر مرتب گردیدند.

پس از انجام نمونه برداری و استحصال نتایج اولیه ، میکروارگانیسم های جدا سازی شده بر اساس نمونه مورد آزمون در دو گروه عمده (۱) نمونه های حاصل از پرسنل و ملزومات بسته بندی و (۲) نمونه های حاصل از هوا و سطوح اتاق تمیز به

جدول شماره ۴. تعداد و درصد از کل میکروارگانیسم های جدا شده بر اساس خانواده به تفکیک فضای تمیز

Class	A	B	C	D
<i>Staphylococci</i>	۲۷ ٪.۳۶/۴۹	۱۷۸ ٪. ۴۹/۵۸	۱۰۰۴ ٪. ۵۸/۱۰	۱۰۷۳ ٪. ۵۳/۲۲
<i>Micrococci</i>	۲۶ ٪.۳۵/۱۴	۱۴۳ ٪.۳۹/۸۳	۴۰۷ ٪. ۲۳/۵۵	۵۲۹ ٪. ۲۶/۲۴
<i>Bacillus</i>	۱۱ ٪.۱۴/۸۶	۳۸ ٪. ۱۰/۵۸	۳۱۶ ٪. ۱۸/۲۹	۴۱۱ ٪. ۲۰/۳۹
<i>Corynebacterium</i>	۰ ٪.۰/۰۰	۰ ٪. ۰/۰۰	۱ ٪. ۰/۰۶	۳ ٪. ۰/۱۵

جدول شماره ۵. ترکیب مورفولوژیک (تعداد و درصد از کل) میکروارگانیسم های جدا شده به تفکیک فضای تمیز

Class	A	B	C	D
Gram-Positive Cocci	۵۳ ٪. ۷۱/۶۲	۳۲۱ ٪. ۸۹/۴۲	۱۴۱۱ ٪. ۸۱/۶۶	۱۶۰۲ ٪. ۷۹/۴۶
Gram-Positive Non-Spore Forming Rods	۰ ٪. ۰/۰۰	۰ ٪.۰/۰۰	۱ ٪. ۰/۰۶	۳ ٪. ۰/۱۵
Gram-Positive Sporing Rods	۱۱ ٪.۱۴/۸۶	۳۸ ٪. ۱۰/۵۸	۳۱۶ ٪. ۱۸/۲۹	۴۱۱ ٪. ۲۰/۳۹
Gram-negative Rods	۰ ٪. ۰/۰۰	۰ ٪. ۰/۰۰	۰ ٪. ۰/۰۰	۰ ٪. ۰/۰۰
Fungi	۱ ٪. ۱/۳۳	۱ ٪. ۰/۲۸	۱۴ ٪. ۰/۸۰	۲۳ ٪. ۱/۱۳

جدول شماره ۶. گونه استافیلوکوک های جدا سازی شده به تفکیک فضای تمیز

Class	A	B	C	D
<i>St.aureus</i>	۴	۴۶	۲۱۵	۲۴۴
<i>St.epidermidis</i>	۲۱	۱۳۱	۷۴۱	۸۱۲
Other Staphylococci	۲	۱	۴۸	۱۷

جدول شماره ۷. گونه میکروکوک های جدا سازی شده به تفکیک فضای تمیز

Class	A	B	C	D
<i>M.luteus</i>	۲۵	۱۳۴	۳۸۲	۴۸۶
<i>M.roseus</i>	۱	۶	۱۴	۳۷
Other Micrococci	۰	۳	۱۱	۶

جدول شماره ۸. گونه های باسیلوس جدا شده به تفکیک کلاس فضای تمیز

Class	A	B	C	D
<i>B.megaterium</i>	۸	۲۲	۲۸۴	۳۰۹
<i>B.licheniformis</i>	۱	۷	۲۱	۴۳
<i>B.subtilis</i>	۲	۹	۱۱	۵۹

نتایج تاثیر برخی از عوامل مورد استفاده در اتاق تمیز جهت کنترل جمعیت میکروارگانیسم ها

درج شده است. نتایج نشان میدهد، که جدایه های از محیط در برابر نمونه های استاندارد تهیه شده از کلکسیون میکروبی سازمان پژوهش های علمی و صنعتی ایران در برابر ماده ضد عفونی کننده، آسیب پذیرتر هستند. این نتیجه در ارتباط با تاثیر نور UV بر روی میکروارگانیسم ها نیز قابل تعمیم است.

در فضای تمیز عموماً از ۲ روش برای کنترل آلودگی میکروبی استفاده می گردد که عبارتند از مواد ضد عفونی کننده و نور حاصل از لامپ UV. البته از روش های دیگری مانند ازن تراپی هم استفاده میگردد که به دلیل مشکلاتی کمتر مورد استفاده واقع می شود. در ذیل نتایج حاصل از تاثیر دادن این عوامل بر روی برخی از جدایه های پژوهش و میکروارگانیسم استاندارد

جدول شماره ۹. بررسی تاثیر رقت های مختلف ۱/۲، ۵/۵ و ۱۰/۱۰ از ضد عفونی کننده بر روی *St.aureus* استاندارد (ATCC : 1112) و جدا شده از محیط (Wild) Type

Disinfectant						
Strain	<i>St aureus</i> (ATCC: 1112)			<i>St aureus</i> (Wild Type)		
Dilution	۱%					
Time (min)	۵	۱۰	۱۵	۵	۱۰	۱۵
Primary Population (cfu/ml)	۱۰۰					
Final Population (cfu/ml)	۹۷	۹۴	۹۴	۹۴	۷۲	۵۹
Rest of Population (cfu/ml)	۳	۶	۶	۶	۲۸	۴۱
Performance (%)	۳%	۶%	۶%	۶%	۲۸%	۴۱%
Dilution	۲%					
Time (min)	۵	۱۰	۱۵	۵	۱۰	۱۵
Primary Population (cfu/ml)	۱۰۰					
Final Population (cfu/ml)	۸۸	۵۴	۱۴	۸۰	۵۱	۱۶
Rest of Population (cfu/ml)	۱۲	۴۶	۸۶	۲۰	۴۹	۸۴
Performance (%)	۱۲%	۴۶%	۸۶%	۲۰%	۴۹%	۸۴%
Dilution	۵%					
Time (min)	۵	۱۰	۱۵	۵	۱۰	۱۵
Primary Population (cfu/ml)	۱۰۰					
Final Population (cfu/ml)	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱
Rest of Population (cfu/ml)	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱
Performance (%)	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%

جدول شماره ۱۰. بررسی تاثیر رقت های مختلف ۱/۲، ۵/۵ و ۱۰/۱۰ از ضد عفونی کننده بر روی *St.epidermidis* استاندارد

(ATCC : 12228) و جدا شده از محیط (Wild Type)

Disinfectant						
Strain	<i>St epidermidis</i> (ATCC: 12228)			<i>St epidermidis</i> (Wild Type)		
Dilution	۱%					
Time (min)	۵	۱۰	۱۵	۵	۱۰	۱۵

Primary Population (cfu/ml)	۱۰۰					
Final Population (cfu/ml)	۹۲	۶۹	۵۴	۸۸	۵۸	۳۴
Rest of Population (cfu/ml)	۸	۳۱	۴۶	۱۲	۴۲	۶۶
Performance (%)	۸%	۳۱%	۴۶%	۱۲%	۴۲%	۶۶%
Dilution	۲%					
Time (min)	۵	۱۰	۱۵	۵	۱۰	۱۵
Primary Population (cfu/ml)	۱۰۰					
Final Population (cfu/ml)	۸۴	۵۱	۱۰	۷۹	۴۷	۸
Rest of Population (cfu/ml)	۱۶	۴۹	۹۰	۲۱	۵۳	۹۲
Performance (%)	۱۶%	۴۹%	۹۰%	۲۱%	۵۳%	۹۲%
Dilution	۵%					
Time (min)	۵	۱۰	۱۵	۵	۱۰	۱۵
Primary Population (cfu/ml)	100					
Final Population (cfu/ml)	< ۱	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Rest of Population (cfu/ml)	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱	< ۱
Performance (%)	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%	۱۰۰%

جدول شماره ۱۱. مطالعه اثر نور UV بر *St.aureus*

UV Radiation (Type C)	
Strain:S.aureus (ATCC:1112)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۲۰
Final Population (cfu/cm ²) : ۱	Efficiency : ۹۹%
Strain:S.aureus (Wild Type)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۲۰
Final Population (cfu/cm ²) : .	Efficiency : ۱۰۰%
UV Radiation (Type C)	
Strain:S.aureus (ATCC:1112)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۳۰
Final Population (cfu/cm ²) : .	Efficiency : ۱۰۰%
Strain:S.aureus (Wild Type)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۳۰
Final Population (cfu/cm ²) : .	Efficiency : ۱۰۰%

جدول شماره ۱۲. مطالعه اثر نور UV بر *St.epidermidis*

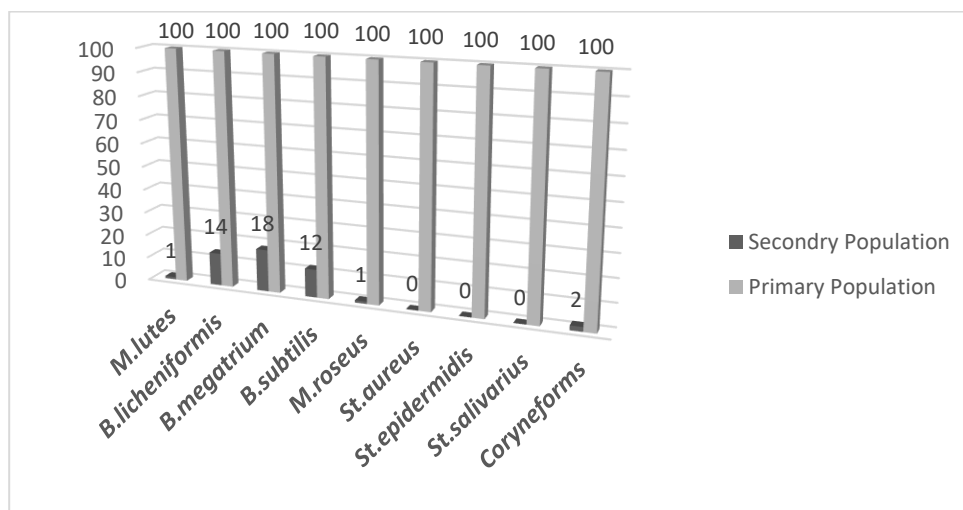
UV Radiation (Type C)	
Strain: <i>S.epidermidis</i> (ATCC:12228)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۲۰
Final Population (cfu/cm ²) : ۱	Efficiency : ۹۹%
Strain: <i>S.epidermidis</i> (Wild Type)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۲۰
Final Population (cfu/cm ²) : ۰	Efficiency : ۱۰۰%
UV Radiation (Type C)	
Strain: <i>S.epidermidis</i> (ATCC:1112)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۳۰
Final Population (cfu/cm ²) : ۱	Efficiency : ۱۰۰%
Strain: <i>S.epidermidis</i> (Wild Type)	
Primary Population (cfu/cm ²) : ۱۰۰	Time (min) : ۳۰
Final Population (cfu/cm ²) : ۰	Efficiency : ۱۰۰%

این بررسی نشان میدهد که نور UV تاثیر تقریبا مشابهی بر روی میکروارگانیسم های جدا شده از محیط دارد.

در نهایت اثر تابش UV به مدت ۲۰ دقیقه بر روی میکروارگانیسم های جدا شده از کلاس های مختلف اتاق تمیز بررسی گردید که نتایج حاصله به شرح جدول ذیل است . نتایج

جدول شماره ۱۳. مطالعه اثر نور UV بر میکروارگانیسم های جدا شده

UV Radiation after 20 minute			
Name of Bacteria	Secondary Population	Primary Population	Death Percentage
<i>M.lutes</i>	۱	۱۰۰	۹۹%
<i>B.licheniformis</i>	۱۴	۱۰۰	۸۶%
<i>B.megatrium</i>	۱۸	۱۰۰	۸۲%
<i>B.subtilis</i>	۱۲	۱۰۰	۸۸%
<i>M.roseus</i>	۰	۱۰۰	۹۹%
<i>St.aureus</i>	۰	۱۰۰	۱۰۰%
<i>St.epidermidis</i>	۰	۱۰۰	۱۰۰%
<i>St.salivarius</i>	۰	۱۰۰	۱۰۰%
<i>Coryneforms</i>	۲	۱۰۰	۹۸%



نمودار ۱. میزان باقیمانده جمعیت میکروبی جدا شده پس از تابش نور UV به مدت ۲۰ دقیقه

Micrococcus ، *Staphylococcus epidermidis*
Bacillus ، *Micrococcus roseuse* ، *luteus*
Bacillus ، *Bacillus megaterium* ، *licheniformis*
subtilis

میکروارگانیزم های جدا شده در فرایند تحقیق (از منظر
 USP 47) عبارتند از: *Staphylococcus aureus*

جامعه و بررسی آماری

در این پژوهش در مجموع از ۵۷ نقطه در چهار Iso Class
 مختلف نمونه برداری گردید.

جدول شماره ۱۴. تعداد نقاط نمونه برداری و درصد به تفکیک فضای تمیز

No. Of Sampling Date				
Class	A	B	C	D
No. Of Sampling Time	۸۴	۸۴	۱۲	۳
No. Of Sampling Points	۷۵۶	۵۰۴	۱۵۶	۸۷
Percentage Of Sampling Points	۱۵/۷۹%	۱۰/۵۳%	۲۲/۸۱%	۵۰/۸۸%

(همبستگی بین برخی از سویه های شناسایی شده و کلاس
 اتاق تمیز وجود دارد. در ذیل آنالیز توصیفی، آنالیز واریانس و
 بررسی ضریب همبستگی کلاس اتاق تمیز و میکروارگانیزم های
 جدا شده درج گردیده است

بررسی آماری داده ها با استفاده از نرم افزار (Version 27)
 SPSS انجام گردید و در نهایت مشخص شد به دلیل تفاوت
 شرایط و خصوصیات هر کلاس از اتاق تمیز نمونه های نهایی
 استحصالی فاقد توزیع نرمال هستند. همچنین ضریب (Pearson

جدول شماره ۱۵. آنالیز واریانس تاثیر کلاس اتاق تمیز بر حضور جنس میکروکوکوس

	Dependent Variables	Posterior			95% Credible Interval	
		Mode	Mean	Variance	Lower Bound	Upper Bound
Micrococcus	M.luteus	۲۸۸/۱۱۵۴	۲۸۸/۱۱۵۴	۶۴۲/۶۷۱	۲۳۸/۴۲۸۴	۳۳۷/۸۰۲۴
	M.roseus	۱۶/۷۳۰۸	۱۶/۷۳۰۸	۶۴۲/۶۷۱	۳۲/۹۵۶۲-	۶۶/۴۱۷۷
Bacillus	B.subtilis	۲۳/۵۷۶۹	۲۳/۵۷۶۹	۲۶۰/۴۷۸	۸/۰۵۵۶-	۵۵/۲۰۴۹
	B.megaterium	۱۷۸/۱۵۳۸	۱۷۸/۱۵۳۸	۲۶۰/۴۷۸	۱۴۶/۵۲۱۳	۲۰۹/۷۸۶۳
	B.licheniformis	۲۰/۶۹۲۱	۲۰/۶۹۲۳	۲۶۰/۴۷۸	۱۰/۹۴۰۲-	۵۲/۳۲۴۸
Staphylococcus	St.aureus	۱۴۴/۳۴۶۲	۱۴۴/۳۴۶۲	۲۵۲۴/۷۱۷	۴۵/۸۶۴۷	۲۴۲/۸۲۷۶
	St.epidermidis	۴۸۳/۶۱۵۴	۴۸۳/۶۱۵۴	۲۵۲۴/۷۱۷	۳۸۵/۱۳۳۹	۵۸۲/۰۹۶۸

جدول شماره ۱۶. بررسی ضریب همبستگی (پیرسون) بین کلاس اتاق تمیز و جنس استافیلوکوکوس

		Class	St.aureus	St.epidermidis
Class	Pearson Correlation	۱	.957 [†]	.944
	Sig. (2-tailed)		.043	.056
	N	۴	۴	۴
St.aureus	Pearson Correlation	/۹۵۷ [†]	۱	/۹۹۹ ^{††}
	Sig. (2-tailed)	/۰۴۳		/۰۰۱
	N	۴	۴	۴
St.epidermidis	Pearson Correlation	/۹۴۴	/۹۹۹ ^{††}	۱
	Sig. (2-tailed)	/۰۵۶	/۰۰۱	
	N	۴	۴	۴
†. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).				
††. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).				

جدول شماره ۱۷. بررسی ضریب همبستگی (پیرسون) بین کلاس اتاق تمیز و جنس میکروکوکوس

		Class	M.luteus	M.roseus
Class	Pearson Correlation	۱	/۹۸۵ [†]	/۹۴۰
	Sig. (2-tailed)		/۰۱۵	/۰۶۰
	N	۴	۴	۴
M.luteus	Pearson Correlation	/۹۸۵ [†]	۱	/۹۰۸
	Sig. (2-tailed)	/۰۱۵		/۰۹۲
	N	۴	۴	۴

M.roseus	Pearson Correlation	/۹۴۰	/۹۰۸	۱
	Sig. (2-tailed)	/۰۶۰	/۰۹۲	
	N	۴	۴	۴
†. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).				

جدول شماره ۱۸. بررسی ضریب همبستگی (پیرسون) بین کلاس اتاق تمیز و جنس باسیلوس

		Class	B.subtilis	B.megaterium	B.licheniformis
Class	Pearson Correlation	۱	/۸۵۵	/۹۲۳	/۹۶۹†
	Sig. (2-tailed)		/۱۴۵	/۰۷۷	/۰۳۱
	N	۴	۴	۴	۴
B.subtilis	Pearson Correlation	/۸۵۵	۱	/۷۰۱	/۹۴۱
	Sig. (2-tailed)	/۱۴۵		/۲۹۹	/۰۵۹
	N	۴	۴	۴	۴
B.megaterium	Pearson Correlation	/۹۲۳	/۷۰۱	۱	/۸۹۹
	Sig. (2-tailed)	/۰۷۷	/۲۹۹		/۱۰۱
	N	۴	۴	۴	۴
B.licheniformis	Pearson Correlation	/۹۶۹†	/۹۴۱	/۸۹۹	۱
	Sig. (2-tailed)	/۰۳۱	/۰۵۹	/۱۰۱	
	N	۴	۴	۴	۴
†. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					

میکروارگانیزم و طبقه اتاق تمیز دو فرض زیر مورد توجه قرار گرفت.

فرض H_0 : رابطه معناداری بین کلاس اتاق تمیز و جنس خاصی از میکروارگانیزم وجود دارد ($P < 0.5$)

فرض H_1 : رابطه معناداری بین کلاس اتاق تمیز و جنس خاصی از میکروارگانیزم وجود ندارد ($P > 0.5$).

سپس میزان P-Value یا Sign. با استفاده از نرم افزار SPSS محاسبه گردید.

جهت بررسی همبستگی دو متغیر از ضریب پیرسون استفاده می گردد. این ضریب بین +۱ و -۱ در حرکت است. در صورتی که مقدار به دست آمده مثبت باشد، به این معنی است که تغییرات دو متغیر به صورت هم جهت اتفاق می افتد. به عبارت دیگر، با افزایش در هر متغیر، متغیر دیگر نیز افزایش می یابد. در مقابل، اگر مقدار آن منفی شد، به این معنی است که دو متغیر در جهت عکس هم عمل می کنند. در جداول فوق دیده می شود که ضریب پیرسون، مثبت است و باید با افزایش کلاس اتاق تمیز، تعداد میکروارگانیزم ها هم افزایش یابد که در واقع هم چنین اتفاقی می افتد. جهت بررسی ارتباط بین حضور نوع خاصی از

میکروکوکوس (و اتاق تمیز کلاس ISO Class Grade 1 & 2 وجود دارد.

بررسی آماری بر روی میکروارگانیسم های جدا شده از اتاق های تمیز با درجات متفاوتی از تمیزی نشان دادند که رابطه معنا داری بین میکروارگانیسم های موجود (جنس استافیلوکوکوس و

- بین حضور *Micrococcus roseus* و اتاق تمیز رابطه معنا داری به دست نیامد ($P > 0.5$)

جدول شماره ۱۹. مقادیر P-Value در جنس های استافیلوکوکوس و میکروکوکوس

Bacteria	P-Value
<i>Micrococcus luteus</i>	۰/۰۱۵
<i>Micrococcus roseus</i> *	۰/۰۰۶
<i>Staphylococcus aureus</i>	۰/۰۴۳
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	۰/۰۵۶

همچنین نتایج نشان دادند که رابطه معناداری بین میکروارگانیسم های موجود (جنس باسیلوس) و اتاق تمیز ISO Class Grade 8 وجود دارد.

جدول شماره ۲۰. مقادیر P-Value در جنس باسیلوس

Bacteria	P-Value
<i>Bacillus subtilis</i>	۰/۱۴۵
<i>Bacillus megaterium</i>	۰/۰۷۷
<i>Bacillus licheniformis</i>	۰/۰۳۱

جدول شماره ۲۱. آزمون T-Test (بررسی رابطه بین جنس های باسیلوس، استافیلوکوکوس و میکروکوکوس)

	Paired Differences				t	df	P-Value Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference			
				Lower Upper			

Pair 1	Staphylococcus / Micrococcus	۲۹۴/۲۵۰	۳۲۰/۰۲۰	۱۶۰/۰۱۰	۲۱۴/۹۷۴	۸۰۳/۴۷۴	۱/۸۳۹	۳	۰/۱۶۳
Pair 2	Staphylococcus / Bacillus	۳۷۶/۵۰۰	۳۴۸/۵۳۷	۱۷۴/۲۶۹	۱۷۸/۱۰۱	۹۳۱/۱۰۱	۲/۱۶۰	۳	۰/۱۲۰
Pair 3	Micrococcus / Bacillus	۸۲/۲۵۰	۴۶/۱۶۹	۲۳/۰۸۵	۸/۷۸۵	۱۵۵/۷۱۵	۳/۵۶۳	۳	۰/۰۳۸

آزمون T بیانگر تفاوت معنادار بین دو گروه متفاوت وابسته به یک متغیر می باشد.

بحث

ماهی بنابر برنامه آموزشی سازمان (موجب شده است که میزان آلودگی در نقاط مورد بررسی فراتر از شرایط استاندارد نباشد.

۴. استفاده مداوم و چرخشی از مواد ضدعفونی کننده موجود در بازار نیز باعث گردیده است که میزان آلودگی میکروبی فراتر از میزان استاندارد مندرج در منابع مورد استفاده نباشد.

۵. استفاده مناسب از لامپ UV و دوزیمتری دائمی نور حاصل از این لامپ ها، توسط مسئولین ذیربط باعث گردیده است که به خصوص در شرایط تحت لامینار^۵ میزان آلودگی میکروارگانیسم های تولید کننده اسپور به نزدیک صفر میل کند.

۶. در نهایت به این نتیجه می رسیم که کنترل محیطی میکروبی در بخش آمپول سازی سازمان مورد بررسی هیچ گونه نشانه ای دال بر عدم رعایت استانداردهای مرجع را نشان نمی دهد و به همین علت است که در طی ۲۲ سال گذشته هیچ کدام از محصولات تزریقی تولیدی آن که از نظر آزمون های Sterility ، Bacterial Endotoxins و Particulate Matter توسط آزمایشگاه میکروبیولوژی مورد تایید واقع گردیده است، توسط سازمان غذا و داروی جمهوری اسلامی ایران و وزارت بهداشت کلیه کشورهای مقصد صادراتی Recall (بازخوانی از بازار) نگردیده است.

۱. در مناطق حضور پرسنل کوکوس هایی که فلور طبیعی انسان هستند دارای جمعیت غالب هستند، اگر چه در این فضاها به دلیل استفاده از HVAC با فیلترهای H13 و H14 و حضور حداکثر ۲ نفر در این قبیل فضاها، بار میکروبی بسیار اندکی وجود دارد و در تمام ایام این پژوهش مواردی به صورت OOS^۱ یا OOT^۲ یا OOR^۳ مشاهده نگردید.

۲. در مناطقی که بارانداز ملزومات بسته بندی است بار غالب میکروبی باسیل ها هستند و ترکیب جمعیتی این خانواده از باکتری ها ارتباط معنا داری با محل تولید آن ها دارد. با توجه به محدوده پذیرش آلودگی میکروبی در فضاهای با Grade D، میزان آلودگی در این مناطق هم به صورت OOS ، OOT یا OOR مشاهده نگردید. نکته دیگری که در این قبیل فضاها در ارتباط با بالا بودن میزان آلودگی میکروبی در مقایسه با Grade A & B مورد توجه است، عدم محدودیت حضور پرسنل و تجهیزاتی جابجایی ملزومات (مانند جک پالت های متعدد) است.

۳. تاثیر مثبت پرسنل در رعایت اصول GMP که ناشی از آموزش های مداوم آزمایشگاه میکروبیولوژی سازمان و بخش تضمین کیفیت^۴ آن بود (دوره های مروری^۳

¹ Out of Specification

² Out of Trend

³ Out of Range

⁴ Quality Assurance

⁵ Laminar Air Flow

انتشار یافت مشابهت دارد. لازم به ذکر است بررسی آقای Sandle و همکارانش در یک دوره ۹ ساله و با جدا کردن بیش از ۹۰۰۰ نمونه انجام گردیده است.

جالب است که نتایج این پژوهش، به لحاظ ترکیب میکروارگانیسم های یافت شده با نتایج ۲ پژوهش مهم دیگر که در سال های ۲۰۱۶ توسط آقای Sandle و همکارانش و ۲۰۱۹ توسط آقای Tršan و همکارانش

منابع

1. Useller JW. CLEAN ROOM TECHNOLOGY. In: ADMINISTRATION OOTUNAAS, editor. Washington, D.C.1969. p. 1-71.
2. FDA. FEDERAL STANDARD 209E FOR CLEANROOM AN OBSOLETE DOCUMENT. USA1992. p. 15.
3. Li C-S, Hao M-L, Lin W-H, Chang C-W, Wang C-S. Evaluation of Microbial Samplers for Bacterial Microorganisms. Aerosol Science and Technology. 1999;30:9.
4. Howard J. Guidance for Filtration and Air-Cleaning Systems to Protect Building Environments from Airborne Chemical, Biological, or Radiological Attacks. NIOSH DoHaHS, editor. USA: NIOSH Publications Dissemination; 2003. 78 p.
5. Organization WH. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. Annex 4. Geneva: World Health Organization; 2005. p. 35.
6. Whyte W. Collection efficiency of microbial methods used to monitor cleanrooms. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences. 2005;10:3-7.
7. Caselli-Fernández LM, Terkola DR. Clean room environment, personnel, quality assurance and their monitoring. PracticeResearch & Innovation. 2006;12:1-7.
8. Sandle T. Environmental Monitoring Risk Assessment. Journal of GXP Compliance. 2006;27.
9. Holbrook D. Controlling contamination: the origins of clean room technology. History and Technology. 2009;25:21.
10. Kitain M. CLEANROOMS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION: Mikkeli University; 2010.
11. Sandle T. Cleaning cleanrooms. Cleanroom Technology. 2010;18:22-4.
12. Ashour MSE-D, Mansy MS, Eissa ME. Microbiological Environmental Monitoring in Pharmaceutical Facility. Egyptian Academic Journal of Biological Science. 2011;3:12.
13. O'Donoghue K. Validating and Monitoring the Cleanroom. In: Kanegsberg B, Kanegsberg E, editors. Handbook for Critical Cleaning: Applications, Processes, and Controls. USA: CRC Press; 2011. p. 14.
14. Sandle T. A Review of Cleanroom Microflora: Types, Trends, and Patterns. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2011;65:392-403.
15. (WHO) WHO. Environmental Monitoring of Clean Rooms Vaccine Manufacturing Facilities. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2012.
16. Bhatia A. HVAC Design for Pharmaceutical Facilities. CED Engineering. 2012;57.
17. Gayán E, Álvarez I, Condón S. Inactivation of bacterial spores by UV-C

- light. Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2013;19:6.
18. Park HK, Han J-H, Joung Y, Cho S-H, Kim S-A, Kim SB. Bacterial diversity in the indoor air of pharmaceutical environment. Journal of Applied Microbiology. 2013;116:718-27.
19. EATON T, WARDLE C, WHYTE W. Use of a Real-Time Microbial Air Sampler for Operational Cleanroom Monitoring. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2014;68:15.
20. Sandle T. People in Cleanrooms: Understanding and Monitoring the Personnel Factor | IVT ResearchGate; 2014]
21. Organization IS. ISO 14644-1. Switzerland2015.
22. Organization IS. ISO 14644-2. Switzerland2015.
23. Sandle T. Settle plate exposure under unidirectional airflow and the effect of weight loss upon microbial growth. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences. 2015;20:7.
24. Sandle T. The development of cleanrooms: an historical review-From civil war to safe surgical practice. ResearchGate Publication. 2016:2-8.
25. Sandle T. The development of cleanrooms: anhistorical review – The path towards international harmonisation. ResearchGate Publication. 2016:1-6.
26. Sandle T. Cleanrooms and environmental monitoring. Pharmaceutical Microbiology2016.
27. Gupta A, Kaur M, Kaur A. Cleanroom Technology , Chapter 1. Cleanroom Technology. India: New India Publishing Agency; 2017.
28. Mehdi A, Mehmood MD, Ghani MU, Ismail M, Ameen F, Saud-ul-Hassan. Environmental Monitoring and Risk Assessment of Cleanrooms within Pharmaceutical Industry. International Journal of Pharmacy. 2018;8:33.
29. Sandle T. The human microbiome and the implications for cleanroom control. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences. 2018;23:17.
30. Naughton P. History of Cleanrooms. A S H R A E J O U R N A L. 2019;November 2019:38-54.
31. Organization IS. ISO 14644-3. Switzerland2019.
32. Sandle T. Cleanroom Microbiota. Biocontamination Control for Pharmaceuticals and Healthcare2019. p. 199-212.
33. Sandle T. Study of contact plates recovery from pharmaceutical cleanroom surfaces across three-time ranges. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences. 2020;25:16.
34. ANSI/ASHRAE Standard 62.1-2022. 2022. p. 1-90.
35. Andreoli MRdS. Importance of Environmental Monitoring in Clean Room. Acta Scientific MICROBIOLOGY. 2022;5:5.
36. Sandle T. Best practices in Environmental Monitoring. RSSL. 2022:1-20.
37. Pharmacopeia US. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS. <60>. USA: United States Pharmacopeia; 2024. p. 3.
38. Pharmacopeia US. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS. <61>. USA: United States Pharmacopeia; 2024. p. 6.

39. Pharmacopeia US. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS. <62>. USA: United States Pharmacopeia; 2024. p. 9.
40. Pharmacopeia US. MICROBIAL CHARACTERIZATION, IDENTIFICATION, AND STRAIN TYPING. <1113>. USA: United States Pharmacopeia; 2024. p. 5.
41. Pharmacopeia US. MICROBIOLOGICAL CONTROL AND MONITORING OF ASEPTIC PROCESSING ENVIRONMENTS. <1116>. USA: United States Pharmacopeia; 2024.
42. Pharmacopeia US. MICROBIOLOGICAL BEST LABORATORY PRACTICES. <1117>. USA: United States Pharmacopeia; 2024. p. 6.
43. Pharmacopeia US. VALIDATION OF ALTERNATIVE MICROBIOLOGICAL METHODS. <1223>. USA: United States Pharmacopeia; 2024.
44. Pharmacopeia US. VALIDATION OF MICROBIAL RECOVERY FROM PHARMACOPEIAL ARTICLES . <1227>. USA: United States Pharmacopeia; 2024.

