

سر شناسه	: مهدی زاده، امیر، ۱۳۳۹-
عنوان و نام پدیدآور	: اصول و مبانی داروسازی صنعتی/ ج. ۵ / فارمامیکروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی) قسمت اول ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده و احسان جاسبی
مشخصات نشر	: تهران: ناشر/مؤلف امیر مهدی زاده، ۱۳۹۳-
مشخصات ظاهری	: ج: ۲۲*۲۹ س م.
شابک	: شابک دوره: 978-622-93148-0-7
	: ج. ۱: 978-622-98149-8-7; ج. ۲: 978-600-04-1331-1; ج. ۳: 978-622-98149-7-0
	: ج. ۴: 978-600-04-4725-0; ج. ۵: 978-622-00-0511-7
وضعیت فهرست نویسی	: فایا
یادداشت	: ج. ۱. (چاپ اول: ۱۳۹۳) (فایا).
یادداشت	: ج. ۲. (چاپ اول: ۱۳۹۳) (فایا).
یادداشت	: ج. ۳. (چاپ اول: ۱۳۹۴) (فایا).
یادداشت	: ج. ۴. (چاپ اول: ۱۳۹۵) (فایا).
یادداشت	: ج. ۵. (چاپ اول: ۱۳۹۷) (فایا).
یادداشت	: نمایه.
مندرجات	: ج. ۱. آزمایشهای پایداری برای محصولات دارویی و مواد موثر دارویی/ ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده، ویراستار علمی سولماز غفاری.-
	: ج. ۲. استقرار سیستم تضمین کیفیت در شرکت های داروسازی/ ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده.-
	: ج. ۳. مستندات و سوابق GMP در شرکت های داروسازی/ ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده.-
	: ج. ۴. عملیات خوب آزمایشگاهی GLP و نحوه مدیریت آزمایشگاه های کنترل کیفیت دارویی و میکروبیولوژی/ ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده.-
	: ج. ۵. فارمامیکروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی): اصول تضمین کیفیت و کنترل کیفیت با توجه به جنبه های میکروبیولوژی / ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده و احسان جاسبی
موضوع	: داروسازی -- تکنولوژی
شناسه افزوده	: جاسبی، احسان، ۱۳۶۲، مترجم
رده بندی کنگره	: RS ۱۹۲
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۱۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۴۵۴۰۳۶

نام کتاب: اصول و مبانی داروسازی صنعتی: جلد پنجم
فارمامیکروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی) قسمت اول
اصول تضمین کیفیت و کنترل کیفیت با توجه به جنبه های میکروبیولوژی

ترجمه و تالیف: دکتر امیر مهدی زاده

ناشر: ناشر مؤلف (امیر مهدی زاده)

نوبت چاپ: اول / بهار ۱۳۹۷

تعداد صفحات: ۸۵۹

شمارگان: ۵۰۰ جلد

شابک: 978-622-00-0511-7

طراح جلد: دکتر جواد گودرزی

قیمت: ۵۸۵/۰۰۰ تومان

آدرس ایمیل ناشر مؤلف: a_mehdizadeh@yahoo.com

همه حقوق برای ناشر مؤلف محفوظ است

هر گونه کپی برداری از این کتاب پیگرد قانونی دارد



اصول و مبانی داروسازی صنعتی: جلد پنجم

فارمamikروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی) قسمت اول

اصول تضمین کیفیت و کنترل کیفیت با توجه به جنبه‌های میکروبیولوژی



ترجمه و تالیف:

مهندس احسان جاسبی

کارشناس ارشد میکروبیولوژی

دکتر امیر مهدی زاده

متخصص PhD داروسازی صنعتی



موسسه آموزشی افق فارم

ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
 تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹ نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم

ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
 تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹ شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم

ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:

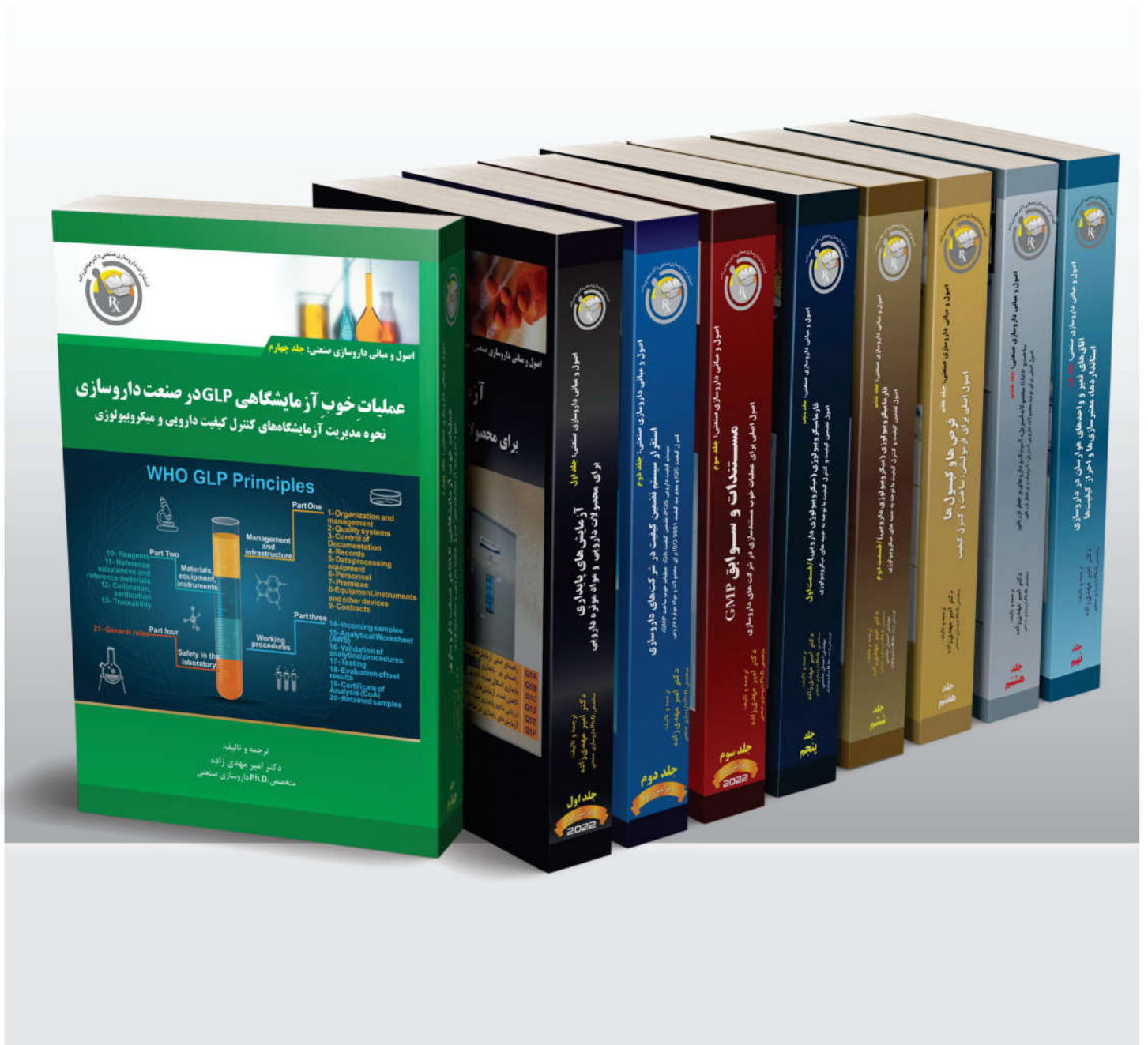


مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
 تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹ شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم

ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
 تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹ شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶ شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۴۵۵۷۸ شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
تلفن: ۶۶۷۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۴۵۵۷۸ نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب‌های داروسازی صنعتی منتشر کرده:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶ شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۴۵۵۴۵۶ نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸

به نام خدا

پیشگفتار استاد

کتابی که در پیش رو دارید تحت عنوان میکروبیولوژی دارویی (فارمamikروبیولوژی) نگارش میکروبیولوژیست معروف Tim Sandle می‌باشد. انتخاب این کتاب مرجع به آن دلیل بوده است که تمامی نیازهای آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی در صنعت داروسازی را تامین می‌نماید. از طرف دیگر فصل‌های کتاب بترتیبی قرار گرفته است که کلیه قوانین و مقررات سازمان‌های تنظیم مقررات دارویی جهت اداره امور آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی را شامل می‌شود فصول کتاب به گونه زیر آورده شده‌اند:

- فصل اول: مقدمه‌ای بر فارمamikروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی)؛
- فصل دو: میکروبیولوژی و صنعت داروسازی؛
- فصل سه: عملیات خوب ساخت GMP و مقررات؛
- فصل چهار: مدیریت و طراحی آزمایشگاه میکروبیولوژی؛
- فصل پنج: محیط‌های کشت میکروبی؛
- فصل شش: تکنیک‌های آزمایشگاه میکروبیولوژی؛
- فصل هفت: تعیین بار میکروبی؛
- فصل هشت: میکروارگانسیم‌های مشخص شده Specified و غیر قابل قبول Objectionable؛
- فصل نه: شناسایی میکروبی؛
- فصل ده: ارزیابی سیستم‌های آب‌های دارویی؛
- فصل یازده: آزمایش اندوتوکسین و پایروژن؛
- فصل دوازده: استرلیزیشن و تضمین استریل بودن
- فصل سیزده: نشانگرهای بیولوژیک: سنجش استریلیزیشن
- فصل چهارده: عملیات خوب برای آزمایشگاه‌های میکروبی‌شناسی دارویی بر اساس راهنمای WHO.
- فصل پانزده: مستندات آزمایشگاه میکروبیولوژی

در فصل دوازدهم عملیات خوب برای آزمایشگاه‌های میکروبی‌شناسی دارویی بر اساس راهنمای WHO کلیه نیازهای علمی برای پرسنل مدیریتی Managerial personnel و برای پرسنل تکنیکال Technical

personnel توضیح داده شده است. بعبارت دیگر میکروبیولوژیست‌ها باید بخوبی با این مبانی آشنا بوده و مهمتر، التزام، تقید و تبعیت از این دستورالعمل‌ها شرط حصول به اصول GLP در آزمایشگاه میکروبیولوژی است.

کتاب حاضر که توسط همکاران ارجمند و فرهیخته‌ی اینجانب جناب آقای دکتر امیر مهدی‌زاده و جناب آقای سید احسان سیدان جاسبی نگاشته شده است، اصول و استانداردهای لازم برای هدایت و مدیریت آزمایشگاه میکروبیولوژی را بصورت روان و شفاف ترجمه نموده‌اند و در مواردی برای تفسیر بیشتر از پاراگراف‌هایی تحت عنوان "توضیح" برای روشن شدن بیشتر مطلب استفاده شده است.

لازم بذکر است "کتاب‌های اصول و مبانی داروسازی صنعتی" بصورت سریالی یا ادامه‌دار توسط مترجمین در حال انتشار است و تاکنون بقرار زیر منتشر شده است:.

- ۱- جلد اول تحت عنوان "مطالعات پایداری Stability study محصولات و مواد موثره دارویی" در بهار ۱۳۹۳؛
- ۲- جلد دوم تحت عنوان "استقرار سیستم تضمین کیفیت در شرکت‌های داروسازی در تابستان ۱۳۹۳"؛
- ۳- جلد سوم تحت عنوان "مستندکردن، مستندات و سوابق GMP در شرکت‌های داروسازی" در بهار ۱۳۹۴؛
- ۴- جلد چهارم تحت عنوان "عملیات خوب آزمایشگاهی Good Laboratory Practices, GLP و نحوه مدیریت آزمایشگاه‌های کنترل کیفیت و میکروبیولوژی در شرکت‌های داروسازی" در بهار ۱۳۹۵؛
- ۵- و اینک، در بهار ۱۳۹۷ جلد پنجم تحت عنوان "میکروبیولوژی دارویی (فارمامیکروبیولوژی)".

این کتاب همچون جلد‌های دیگر از سری انتشارات موسسه آموزشی افق فارمد می‌باشد که به رشته‌ی تحریر در آمده است همانطور که توضیح داده شد این کتاب کاملاً برای صنعت داروسازی کاربردی بوده و استفاده آن بخصوص برای همکاران در آزمایشگاه میکروبیولوژی راه‌گشا می‌باشد و می‌تواند راهنمای مناسبی برای تمامی دست‌اندرکاران صنایع داروسازی بوده و خلاء فعلی در این زمینه را جبران نماید.

دکتر فرزاد کبارفرد

استاد گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی شهید بهشتی

رئیس آزمایشگاه‌های جامع تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهار ۱۳۹۷

به نام خدا

مقدمه مترجم

سپاس خداوند بزرگ را که توفیق ترجمه و تالیف کتاب پنجم از سری انتشارات "اصول و مبانی داروسازی صنعتی" تحت عنوان "میکروبیولوژی دارویی (فارمامیکروبیولوژی)" را به بنده و همکار فارمامیکروبیولوژیست جوان و دانشمندم جناب آقای سید احسان سیدان جاسبی عطا فرمود. شکر مضاعف اینکه به انتهای نگارش کتاب یعنی نوشتن مقدمه رسیدم و کتاب پس از تصحیحات و رفع کم و کسری‌های کتاب اصلی آقای تیم سندل Tim Sandel که در کل متن کتاب بصورت توضیحات با ذکر دلیل و رفرانس آورده شده است و همچنین بازخوانی‌ها و ویرایش‌های عدیده آماده چاپ گردید.

کتابی که در پیش رو دارید میکروبیولوژی دارویی یا فارمامیکروبیولوژی، کاربرد میکروبیولوژی را در کارخانه‌های داروسازی، بهداشتی-آرایشی، و ملزومات پزشکی توضیح می‌دهد. دامنه رشته فارمامیکروبیولوژی وسیع می‌باشد اما نتیجه عملکرد اصلی آن تولید ایمن و بی‌خطر Safe این محصولات است. این موضوع یعنی تولید ایمن و بی‌خطر شامل ارزیابی ریسک (هم پیشگیرانه Proactive و هم واکنشی Reactive) به همراه انجام آزمایش میکروبی بر روی مواد، محصولات بینابینی و تمام شده، مانیتورینگ محیطی و تأسیسات (آب خالص، بخار خالص، هوای فشرده و...) می‌باشد.

همانطور که در پیشگفتار استاد ارجمند جناب آقای دکتر فرزاد کبارفرد ذکر شد این کتاب شامل بر ۱۲ فصل می‌باشد.

فصل اول: مقدمه‌ای بر فارمامیکروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی)؛ به معرفی کلیاتی از جنبه‌های فارمامیکروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی) می‌پردازد که در سرتاسر این کتاب بحث شده است. هدف این فصل فراهم کردن یک نگاه اجمالی بر توانمندی علم فارمامیکروبیولوژی در صنعت داروسازی جهت تولید ایمن محصولات دارویی است. در این فصل چگونگی تفسیر نتایج آزمایش‌های میکروبیولوژی در کنترل آلودگی Contamination control محصولات دارویی بحث می‌شود.

فصل دوم: میکروبیولوژی و صنعت داروسازی؛ در این فصل به اهمیت و پیچیدگی‌های موجود در توسعه دارویی و نقش علم میکروبیولوژی دارویی می‌پردازد. ارائه داروهای جدید هزینه و ریسک بالایی دارند و نقش و وظیفه مهم فارمامیکروبیولوژیست‌ها Pharmaceutical Microbiologists غالباً در روند توسعه و پیاده‌سازی روش‌های تست و تنظیم محدوده‌های قابل قبول، انکارناپذیر است. همچنین نقش میکروبیولوژیست در استراتژی کنترل آلودگی Contamination control strategies، مرور ریسک‌ها Risk review، ارزیابی مشکلات کنترل آلودگی، طراحی و انجام تست‌های میکروبی در فرآیند توسعه دارویی توضیح داده می‌شود.

فصل سوم: عملیات خوب ساخت GMP و مقررات؛ این فصل مباحث GMP، بازرسی، مستندسازی و امور مقررات را شامل می‌شود. هدف آن ارائه اطلاعات مقدماتی مثل چگونگی فعالیت یک کارخانه داروسازی می‌باشد. از اینرو این فصل مکمل فصل ۲ بوده و چارچوبی که فارمامیکروبیولوژیست باید در آن عمل کند را ارائه می‌کند. شناسایی و کاهش ریسک‌های میکروبی Microbiological risks در تولید محصولات دارویی ایمن مهم و با اهمیت می‌باشند و کنترل میکروبی Microbiological control بخش حیاتی از GMP می‌باشد.

فصل چهارم: مدیریت و طراحی آزمایشگاه؛ در این فصل آزمایشگاه میکروبیولوژی مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این راستا مدیریت آزمایشگاه که محور برنامه‌ریزی پرسنل و منابع، و طراحی مناسب آزمایشگاه میکروبیولوژی می‌باشد، برجسته می‌شود. طراحی آزمایشگاه میکروبیولوژی Design باید بر اساس اهداف ایمنی Safety و کارایی Efficiency باشد. مهمتر از همه، طراحی باید با عملیاتی Operations که درون آزمایشگاه میکروبیولوژی انجام می‌شود متناسب باشد. باید به فضا و اندازه آزمایشگاه میکروبیولوژی توجه خاص شود. گسترش فعالیت‌ها در آینده Future expansion of activities، شامل افزایش حجم کار و کارکنان می‌باشد. طراحی باید حداقل ۲۵٪ گسترش را تدارک دیده باشد. ساختار باید انعطاف پذیر باشد تا تغییرات عملکرد اتاق‌ها Room functional changes و تخصیص فعالیت‌های جدید Allocation of new activities را امکان‌پذیر سازد. در ضمیمه ۱ فصل چهارم به مبحث کلیدی انواع و طبقه‌بندی کابینت‌های زیست-ایمن یا کابینت‌های بیولوژیک-ایمن Bio-safety Cabinets or Biological Safety Cabinets, BSC بطور کامل پرداخته می‌شود.

فصل پنجم: محیط‌های کشت میکروبی؛ محیط‌های کشت میکروبی استفاده بسیار گسترده‌ای دارند و مسلماً از مهم‌ترین «ابزار» Tool فارمامیکروبیولوژیست است. با توجه به این درجه اهمیت، ضروری است که محیط

کشت ساخته شده یا خریداری شده، کیفیت بالا و مناسبی برای آزمایش مورد نظر داشته باشد. این فصل در باره ساخت، کنترل و آزادسازی محیط‌های کشت در آزمایشگاه میکروبیولوژیکی بحث می‌کند.

فصل ششم: تکنیک‌های آزمایشگاه میکروبیولوژی؛ در این فصل به مروری کلی برخی از روش‌های رایج موجود در آزمایشگاه میکروبی مانند عملیات خوب آزمایشگاهی و ایمنی آزمایشگاه، تکنیک آسپتیک، کشت دادن و شناسایی میکروب‌ها، کار با میکروسکوپ، فارماکوپه و آزمایش‌های میکروبی شامل موارد زیر پرداخته می‌شود.

USP <51> Antimicrobial preservative efficacy testing	USP <1113> Microbial characterization, identification, and strain typing
USP <55> Biological indicators	USP <1115> Bioburden control of nonsterile drug products
USP <61> Microbiological examination of nonsterile products: total viable aerobic count	USP <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments
USP <62> Microbiological examination of nonsterile products: tests for specified organisms	USP <1117> Microbiological best laboratory practice
USP <71> Sterility	USP <1211> Sterilization and sterility assurance of compendial articles
USP <81> Microbiological assay of antibiotics	USP <1223> Validation of alternative microbiological methods
USP <85> Bacterial endotoxin test (BET or LAL),	USP <1227> Validation of microbial recovery from pharmacopeial articles
USP <151> Rabbit Pyrogen Test	USP <2021> Microbial enumeration tests-nutritional and dietary supplements
USP <1111> Microbiological attributes of nonsterile pharmaceutical products	USP <2022> Microbiological procedures for absence of specified microorganisms nutritional and dietary supplements
USP <1112> Application of water activity determination to nonsterile pharmaceutical products	USP <2023> Microbiological attributes of nonsterile nutritional and dietary supplements

فصل هفتم: تعیین بار میکروبی؛ در این فصل موضوع بار میکروبی Bioburden (میزان آلودگی میکروبی Microbial contamination یا Microbial load؛ یعنی تعداد میکروارگانیسم‌های آلوده کننده یک جسم) و آزمایش آن، بررسی می‌شود. بار میکروبی مفهومی واضح و ساده نیست. در رابطه با ریکواری میکروارگانیسم‌ها پیچیدگی‌هایی وجود دارد و شمارش میکروبی صرفاً برآوردی از تعداد میکروارگانیسم‌های زنده و قابل رشد در شرایط آزمایش است. آزمایش بار میکروبی برای مواد و محصولات بر طبق سه فارماکوپه بین‌المللی و روش هماهنگ شده تحت عنوان شمارش میکروبی Microbial enumeration (آزمایش محدودیت میکروبی Microbial limit test) بکار می‌رود. در این فصل روش‌ها و محیط‌های کشت آگاردار همراه با شرایط انکوبیشن به دقت تعریف شده‌اند. فراتر از آزمایش فارماکوپه‌ای، باید ارزیابی بار میکروبی برای محصولات بینابینی (مواد

At the point (حین تولید) و در مورد محصولات استریل در نزدیک‌ترین نقطه قبل از مرحله استریلیزیشن closest to sterilization انجام شود. بنابراین، برآورد بار میکروبی بخشی مهم و ضروری فارما میکروبیولوژی است.

فصل هشتم: میکروارگانیسم‌های مشخص شده و غیر قابل قبول Specified and objectionable microorganisms؛ در این فصل در مورد میکروارگانیسم‌های خاص در محصولات دارویی مختلف بحث شده است. این فصل بر آن میکروارگانیسم‌هایی متمرکز شده است که در فارماکوپه به‌عنوان شاخص آلودگی تعریف شده‌اند. ضمناً هر شرکت داروسازی باید به‌طور جداگانه بسته به بیمار هدف و طول درمان، میکروارگانیسم‌هایی که "غیر قابل قبول" Objectionable می‌باشند را در نظر گیرد. گاهی اوقات میکروارگانیسم‌هایی که در فرایند خود-ارزیابی غیر قابل قبول شناخته می‌شوند همان گونه‌های فارماکوپه‌ای هستند و گاهی متفاوت می‌باشند.

فصل نهم: شناسایی میکروبی؛ در این فصل برخی از تکنیک‌های شناسایی میکروبی توضیح داده شده است. تکنیک‌های توصیف شده به دو روش فنوتیپی و ژنوتیپی تقسیم می‌شوند. این نکته مهم است که گروه‌بندی‌های ایجاد شده توسط سیستم فنیتیک Phenetic (مبتنی بر مورفولوژی و دیگر صفات قابل رویت) و فیلوژنتیک Phylogenetic (بر اساس مشخصات و روابط ژنتیکی) همیشه هم‌رأی نیستند و گاهی اوقات تفاوت متدولوژی و محتوای مختلف داده‌ها در گروه‌بندی‌ها منجر به آنالیزهای ناسازگار می‌شود. اکثر تست‌های روتین آزمایشگاهی جهت شناسایی میکروبی با استفاده از کیت‌های تست‌های فنوتیپی انجام می‌شوند و هر جا که تست ژنوتیپی لازم باشد از آزمایشگاه‌های قراردادی برای انجام چنین تست‌هایی استفاده می‌کنند.

فصل دهم: ارزیابی سیستم‌های آب‌های دارویی؛ سیستم‌های تولید آب‌های دارویی، سیستم انبارش Storage و سیستم توزیع Distribution آنها، پیامدهای میکروبی قابل توجه بر محصولات دارویی و سلامت بیماران می‌گذارند. این پیامدها به‌ویژه وقتی بارز می‌شوند که سیستم از طراحی صحیح برای تولید آب دارویی مورد نظر برخوردار نبوده، یا نصب این سیستم‌ها نادرست، یا نگهداری سیستم آب مطابق استانداردهای مناسب انجام نشود. از آنجا که آب به‌عنوان حامل برای میکروارگانیسم‌ها عمل کرده و با در دسترس قرار دادن مواد مغذی، زمینه تکثیر میکروبی را فراهم می‌کند، از اینرو ریسک میکروبی آب بالا است. در اغلب موارد، این

ریسک‌ها را می‌توان تا حد زیادی توسط فرآیند خالص‌سازی صحیح کنترل کرد. کنترل ریسک‌های میکروبی و شیمیایی آب در فرآیند خالص‌سازی بخشی اجتناب‌ناپذیر و مهم برای مصرف آب در ساخت دارو است.

فصل یازدهم: آزمایش اندوتوکسین و پایروژن؛ اندوتوکسین باکتریایی اجزا یا ترکیبات لیپوپلی‌ساکارید دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است. اندوتوکسین‌ها، پایروژن Pyrogen (تب‌زا) بوده و وجود آن در فرآورده‌های دارویی داخل وریدی و داخل عضلانی برای بیماران همراه با ریسک است. این فصل به تشریح پایروژنیسیته Pyrogenicity (قدرت تب‌زایی)، ساختار اندوتوکسین، تست Limulus amoebocyte lysate (LAL) (عصاره آمیبوسیت خرچنگ نعل اسبی) می‌پردازد.

فصل دوازدهم کتاب، راهنمای WHO در خصوص عملیات خوب برای آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی دارویی؛ این فصل خود شامل دوازده قسمت: کارکنان؛ محیط و ساختمان آزمایشگاه میکروب‌شناسی؛ معتبرسازی روش‌های آزمایش؛ دستگاه‌ها و تجهیزات؛ واکنشگرها و محیط‌های کشت؛ مواد مرجع و کشت‌های مرجع؛ نمونه‌برداری؛ کارکردن با نمونه‌ها و شناسایی نمونه‌ها؛ دور ریز و امحا ضایعات آلوده؛ تضمین کیفیت نتایج و کنترل کیفیت کارایی؛ روش‌های یا SOPهای آزمایش؛ و گزارش آزمایش‌ها می‌باشد.

اینجانب بر خود لازم می‌داند از زحمات بیدریغ جناب آقای جاسبی جهت ترجمه، بازخوانی و ویرایش متن کتاب، همچنین از جناب آقای دکتر جواد گودرزی جهت طراحی جلد کتاب، تشکر و قدردانی نمایم.

در پایان، امیدوارم این دست‌آورد، مورد قبول و استفاده مدیران آزمایشگاه‌های کنترل کیفیت، روسا و کارشناسان آزمایشگاه میکروبیولوژی، داروسازان و پرسنل تضمین کیفیت صنعت داروسازی؛ دانشجویان داروسازی، دستیاران تخصصی میکروبیولوژی دارویی، پژوهشگران و اساتید عالیقدر دانشکده‌های داروسازی؛ و همچنین همکاران محترم وزارت بهداشت قرار گیرد. ارائه اصلاحات و پیشنهادات همکاران و محققین گرامی در رفع نقایص موجود در کتاب حاضر، یاریگر مترجمین در چاپ‌های بعدی خواهد بود.

دکتر امیر مهدی‌زاده

متخصص داروسازی صنعتی

بهار ۱۳۹۷

به نام خدا

مقدمه مترجم

کتابی که در پیش رو دارید اثری در قالب تالیف و ترجمه است که ترجمه از کتاب دکتر Tim Sandle با عنوان Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control "میکروبیولوژی دارویی: ضرورت‌های تضمین کیفیت و کنترل کیفیت" است.

دکتر سندل از اساتید دانشکده داروسازی دانشگاه منچستر انگلستان در رشته میکروبیولوژی دارویی و رئیس میکروبیولوژی آزمایشگاه محصولات زیستی *Elstree* انگلستان می‌باشد که با بیش از سیصد کتاب و مقاله علمی، نزدیک به ۳۰ سال سابقه در صنعت داروسازی دارد. ایشان همچنین از مشاوران عالی صنعت داروسازی در اروپا تلقی می‌شود.

میکروبیولوژی دارویی Pharmaceutical microbiology (یا فارمامیکروبیولوژی) یکی از زیرشاخه‌های کاربردی میکروبیولوژی محسوب می‌شود. مسئولیت اصلی فارمامیکروبیولوژیست اطمینان از ایمنی، اثربخشی، پایداری و پیش‌بینی عملکرد محصولات دارویی، آرایشی و بهداشتی است. محصول نباید حاوی مقادیر زیان‌آور میکروبی مانند باکتری، مخمر و کپک باشد و این کار عمدتاً متمرکز بر روی تکنیک‌های ساخت، کنترل فرآیند و ویژگی‌های محصول نهایی است تا اینکه اثرات زیان‌آور میکروارگانیسم‌ها در محصول محدود شود.

وجود آلودگی میکروبی در محصولات دارویی می‌تواند اثر دارو را کم یا حتی از بین برد، و از طرفی مصرف چنین محصولی ممکن است باعث عفونت، عوارض جدی یا حتی مرگ بیمار شود. علاوه بر این، وجود آلودگی‌های میکروبی می‌تواند باعث ریکال‌های پرهزینه محصولات (جمع‌آوری یا فراخوان محصول مشکل‌دار از بازار) شود که متعاقباً منجر به زیان مالی و اعتباری، از دست رفتن فروش محصول، کاهش اعتماد مشتری، و در بسیاری موارد پیگردهای قانونی شرکت تولید کننده می‌گردد. بنابراین، تاثیرات آلودگی میکروبی بر محصولات دارویی اثرات مهم بر بیمار و نیز خود شرکت تولید کننده دارد.

فعالیت‌های میکروبیولوژیک بخشی جدایی ناپذیر از صنعت دارویی بوده و شامل موارد زیر است:

۱- تحقیق و توسعه محصولات جدید دارویی (واکسن‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها، عوامل ضد عفونی

کننده، مواد حاصل از تخمیر، داروهای بیوترنسفورمیشن میکروبی و نوترکیب):

- ۲- ساخت دارو (تولید آسپتیک، استریلیزیشن، معتبرسازی فرآیند، مانیتورینگ یا پایش محیطی)؛
- ۳- کنترل کیفیت (آزمایش شمارش میکروبی و شناسایی نوع آلودگی، سنجش زیستی قدرت اثر دارو، آزمایش استریل بودن محصول، آزمایش اندوتوکسین باکتریایی، پایش بینی سرطان‌زایی خود دارو در آزمایش ایمز، آزمایش حداقل غلظت مهارکنندگی مواد محافظ)؛
- ۴- انبارش و توزیع (آزمایش اثربخشی مواد نگهدارنده و زنجیره سرمایی).

علی‌رغم این که نقش میکروبیولوژی در ایمنی و اثربخشی دارو در کلاس فرآورده‌های شیمیایی پر اهمیت و پایدار است اما، فعالیت‌ها و فرآورده‌های دارویی جدید رفته رفته بیولوژیک‌تر و بعضاً بطور کامل بیولوژیک شده است. با پیشرفت‌های مهم در کلاس داروهای بیولوژیک Biologics (مثل واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌ها، سایتوکاین‌ها، خون و مشتقات خون، ژن درمانی، آنتی‌بیوتیک، سلول‌های سوماتیک، هورمون‌ها، فرآورده‌های میکروبی، پروتئین‌های نو ترکیب) و بالا بودن ویژگی‌های درمانی موثر این داروها بویژه برای درمان بیماری‌های صعب‌العلاج و همچنین اعتماد روز افزون متخصصان و مصرف‌کنندگان به این داروها، نقش فارما میکروبیولوژی را در مدیریت تحقیق و توسعه دارویی کلیدی نموده است. از طرفی بخاطر حساسیت به حرارت داروهای بیولوژیک استریل، تولید چنین داروهایی از طریق فرآیند ساخت استریلیزیشن میسر نبوده و توسط روش ساخت آسپتیک انجام می‌شود بدین ترتیب عملیات میکروبیولوژیک درگیر در فرآیند تولید نیز در حداکثر عملکرد خود قرار می‌گیرد. در ساخت آسپتیک، کنترل و مدیریت ریسک اتاق‌های تمیز در فرآوری و پُرکنی دارو اهمیت داشته و از عملیات‌های مهم میکروبیولوژیک می‌باشد. قابل ذکر است که در کنترل اتاق‌های تمیز صنایع دیگر مانند صنعت فضایی (سازمان ناسا)، صنعت انرژی هسته‌ای، صنعت الکترونیک و بخش جراحی بیمارستان‌ها نیز چنین عملیاتی وجود دارد.

کتابی که اکنون پیش رو دارید مروری بر وظایف فارما میکروبیولوژیست و دانش مورد نیاز او از عملیات خوب ساخت GMP و مقررات داروهای استریل و غیر استریل تا طراحی و مدیریت آزمایشگاه، آزمایش‌های فارماکوپه‌ای، و تکنیک‌ها و ابزار مدیریت ریسک است. این جنبه‌های کلیدی در مجموعه فصل‌های تخصصی مورد بحث قرار گرفته‌اند تا رویکردهای مدیریت کیفیت و آزمایشگاهی در این زمینه روشن شوند. از دیگر موضوعاتی که در این کتاب پوشش داده شده‌اند مشتمل بر معتبرسازی، ممیزی، آنالیز داده‌ها، بار میکروبی، اندوتوکسین‌ها، شناسایی میکروبی، محیط‌های کشت و کنترل آلودگی می‌شود.

نگارنده در چند سال اخیر بعنوان یک میکروبیولوژیست صنعت داروسازی، شاهد پیچیدگی‌ها و دشواری‌های مختلف میکروبیولوژیکی شرکت‌ها در مسائل آلودگی مواد اولیه و محصولات، تشکیل بیوفیلم میکروبی در سیستم آب دارویی، ریجکت شدن آزمایش محیط کشت پرکنی Media fill خطوط استریل و... بوده است که بعضا با کافی نبودن توان علمی لازم در تفسیر داده‌ها منجر به تصمیم‌گیری‌های غلط در سرنوشت محصول، انجام آزمون-خطاهای بی‌هدف و نهایتا تحمیل هزینه‌های هنگفت به شرکت و حتی پیگردهای قانونی شده است.

از اینرو، مترجمین بر آن شدند تا با توجه به نیاز، قدمی در جهت افزایش منابع دانش راهبردی فارمamikروبیولوژی بردارند. با تحقیق و بررسی مشخص گردید که منابع اصلی فارمamikروبیولوژی برای آموزش و راهنمای حرفه‌ای Professional guidance اصولا مربوط به دکتر تیم سندل (انگلیس) عضو کمیته علمی سازمان PharMIG و دکتر اسکات ساتن (آمریکا) عضو کمیته تخصصی فارماکوپه ایالات متحده آمریکا USP می‌باشد. بدین ترتیب با در نظرگیری بروز بودن منابع موجود، تصمیم بر ترجمه جدیدترین کتاب دکتر سندل اتخاذ شد. بخاطر آشنایی و حضور در محضر دکتر مهدی‌زاده، ایشان نیز در روند کار قرار گرفتند و قالب کار بصورت ترجمه و تالیف به حد اعلا رسانده شد. جای گفتگو ندارد که جناب آقای دکتر مهدی‌زاده عمری را مجدانه به پای علم در صنعت داروسازی گذاشته‌اند و از صاحب نظران این عرصه در کشور محسوب می‌شوند.

شیوه همکاری و شاگردی در محضر دکتر با ترجمه، ویرایش و نگارش علمی کتاب آغاز گردید بطوریکه بخش‌های تکمیل‌کننده با ارزش بسیاری به کتاب افزوده شد. به لطف حضور ایشان، اصلاحات و تغییرات جدید مقررات و الزامات نیز لحاظ گردید و بعضا اشکالات جدی علمی کتاب برطرف شد. متن آماده شده در این کتاب، حاصل چندین بار ویرایش بوده که بعلاوه به کرات مطالب علمی ویژه‌ای در آن تالیف شده است تا خواننده با سطحی عالی و کاملی از مطالب، غنی گردد. لازم به ذکر است که برخی از فصل‌های کتاب به دلیل نهایی نشدن ویرایش آنها در مرحله دوم به چاپ خواهند رسید.

این کتاب علاوه بر بررسی نکات برجسته مطالعات موردی و سناریوهای ارزیابی ریسک، مسائل کاربردی متعددی را در صنایع داروسازی، آرایشی و بهداشتی فراهم نموده است. همچنین سعی بر آن شده است تا دغدغه‌های اساسی پژوهشگران، اساتید و دانشجویان در مورد دسترسی به منابع و متون علمی روز را در آن مرتفع

نماییم و برای دانشجویان تحصیلات تکمیلی رشته‌های میکروبیولوژی، بیوتکنولوژی و داروسازی ارزشمند باشد. در پایان باید افزود که در طول مسیر پیشنهادات کلیدی و راهبردی نویسنده کتاب، دکتر سَندل، با نگارنده این سطور نیز مسیر را بر ما هموار کرد.

با توکل به خداوند مَنان، و با سپاس از دکتر مهدی‌زاده بزرگوار، امید است اثر حاضر در بازدهی هر چه بیشتر صنایع داروسازی، آرایشی و بهداشتی تاثیرگذار باشد و همچنین مورد استفاده دانشجویان، پژوهشگران و اساتید کشور عزیزمان قرار گیرد تا منفعت اصلی آن در جهت بهبود کیفیت تولید داخلی کشور و در نهایت به سود وضعیت سلامت همگانی جامعه باشد.

مهندس احسان جاسبی
کارشناس ارشد میکروبیولوژی

بهار ۱۳۹۷

فهرست مطالب

عنوان	شماره صفحه
مقدمه.....	i-xxiv
فصل یک: مقدمه بر فارمامیکروبیولوژی (میکروبیولوژی دارویی).....	۱
۱-۱ مقدمه.....	۵
۲-۱ نگاه کلی بر فارمامیکروبیولوژی.....	۸
۳-۱ روش‌های تست میکروبی.....	۹
۱-۳-۱ برنامه آزمایش‌های میکروبی مربوط به محصول.....	۱۰
۲-۳-۱ مواد اولیه.....	۱۱
۳-۳-۱ نمونه‌های حین تولید/محصول بینابینی.....	۱۴
۴-۳-۱ فرمولاسیون محصول نهایی.....	۱۵
۵-۳-۱ محصول نهایی.....	۱۷
۶-۳-۱ آزمایش یوتیلتی‌ها (آزمایش موارد تاسیساتی).....	۱۸
۷-۳-۱ پایش یا مانیتورینگ محیطی.....	۲۰
۸-۳-۱ سایر تست‌های آزمایشگاه میکروبیولوژی.....	۲۲
۴-۱ کاربردهای میکروبیولوژی دارویی (فارمامیکروبیولوژی).....	۲۳
۱-۴-۱ شمارش میکروبی یا کانت کردن.....	۲۳
۲-۴-۱ نمونه برداری.....	۲۵
۳-۴-۱ میکروارگانیزم‌های پیدا شده در محیط تولید دارویی.....	۲۶
۴-۴-۱ استراتژی کنترل آلودگی.....	۲۹
۵-۴-۱ پیشرفت‌های علم میکروبیولوژی در داروسازی.....	۲۹
۵-۱ نتیجه‌گیری.....	۳۱
فصل دو: میکروبیولوژی و محصولات دارویی.....	۳۵
۱-۲ مقدمه.....	۳۷
۲-۲ اصول اولیه در حوزه دارو.....	۳۸
۱-۲-۲ داروها.....	۳۹
۲-۲-۲ سیر تکامل محصول دارویی.....	۴۱

۴۲.....	۳-۲-۲ اهمیت تحقیق و توسعه R&D
۴۳.....	۴-۲-۲ توسعه
۴۴.....	۵-۲-۲ هزینه
۴۵.....	۶-۲-۲ محصولات دارویی ژنریک
۴۵.....	۷-۲-۲ بخش های دیگر
۴۹.....	۳-۲ نقش میکرو بیولوژیست
۵۳.....	۴-۲ نتیجه گیری
۵۵.....	فصل سه: عملیات خوب ساخت GMP و مقررات
۵۷.....	۱-۳ مقدمه
۵۸.....	۲-۳ عملیات خوب ساخت (GMP)
۶۱.....	۱-۲-۳ روش های خوب ساخت مربوط به اتحادیه اروپا (EU GMP)
۶۲.....	۲-۲-۳ سازمان غذا و دارو FDA و مقررات و قوانین کدگذاری شده فدرال CFR ها
۶۶.....	۳-۲-۳ جنبه های کلیدی انطباق با GMP
۶۸.....	۴-۲-۳ ده قانون GMP
۶۹.....	۵-۲-۳ مدیریت ریسک
۷۱.....	۳-۳ اهمیت داروها در سلامت عمومی
۷۲.....	۴-۳ نقش و توسعه ی فارماکوپه ها
۷۴.....	۵-۳ بازرسی در چرخه عمر داروها
۷۴.....	۱-۵-۳ فرآیند بازرسی
۷۵.....	۶-۳ نقش واحد امور مقررات در شرکت های داروسازی
۷۸.....	۱-۶-۳ فارماکوویزیلانس
۷۹.....	۷-۳ مستندسازی
۸۳.....	۱-۷-۳ انواع اسناد
۸۳.....	۱-۱-۷-۳ مشخصات
۸۴.....	۲-۱-۷-۳ دستورالعمل
۸۴.....	۸-۳ نتیجه گیری

۱۸۷.....	فصل چهار: مدیریت و طراحی آزمایشگاه.....
۱۸۹.....	۱-۴ مقدمه.....
۹۰.....	۲-۴ آزمایشگاه فارما میکروبیولوژی.....
۹۱.....	۳-۴ مدیریت آزمایشگاه.....
۹۲.....	۱-۳-۴ آموزش.....
۹۳.....	۲-۳-۴ کیفیت.....
۹۳.....	۳-۳-۴ روش تست.....
۹۶.....	۱-۳-۳-۴ ایمنی.....
۱۰۰.....	۲-۳-۳-۴ سیستم مدیریت اطلاعات آزمایشگاه (LIMS).....
۱۰۰.....	۴-۳-۴ آزمایشگاه ناب.....
۱۰۴.....	۴-۴ طراحی آزمایشگاه.....
۱۰۹.....	۱-۴-۴ طراحی عمومی.....
۱۱۰.....	۲-۴-۴ محل دریافت و نگهداری نمونه‌ها و فضاها و اتاق‌های انجام آزمایش.....
۱۱۰.....	۳-۴-۴ تجهیزات و دستگاه‌ها.....
۱۱۲.....	۴-۴-۴ خدمات تاسیساتی و سرویس‌ها.....
۱۱۴.....	۵-۴-۴ تأمین هوا.....
۱۱۴.....	۶-۴-۴ دستگاه‌های هوای تمیز و محصور بودن زیستی.....
۱۱۶.....	۵-۴ نتیجه گیری.....
۱۲۵.....	ضمیمه ۱ فصل ۴، انواع کابینت‌های زیست-ایمن یا کابینت‌های بیولوژیک-ایمن.....
۱۵۳.....	فصل پنج: محیط‌های کشت میکروبی.....
۱۵۵.....	۱-۵ مقدمه.....
۱۵۶.....	۲-۵ کشت Cultivation.....
۱۵۶.....	۳-۵ تاریخچه‌ای مختصر از محیط کشت.....
۱۶۱.....	۴-۵ انواع محیط‌های کشت.....
۱۷۰.....	۵-۵ کنترل کیفیت محیط‌های کشت.....
۱۷۱.....	۱-۵-۵ مشخصات فیزیکی.....
۱۷۱.....	۲-۵-۵ مشخصات میکروبیولوژی.....

۱۷۶.....	۳-۵-۵ روش آزمایش و معیارهای پذیرش.....
۱۷۶.....	۴-۵-۵ محیط‌های کشت جامد.....
۱۷۸.....	۵-۵-۵ محیط‌های مایع (براث).....
۱۷۸.....	۶-۵-۵ برنامه آزمایش محیط کشت.....
۱۷۹.....	۷-۵-۵ آزمایش محیط‌های کشت انتخابی.....
۱۷۹.....	۸-۵-۵ ارزیابی زمان انقضا محیط‌های کشت.....
۱۷۹.....	۶-۵ ساخت محیط‌های کشت.....
۱۸۰.....	۱-۶-۵ آماده‌سازی اولیه.....
۱۸۱.....	۲-۶-۵ آب دهی (حل کردن) Rehydration.....
۱۸۲.....	۳-۶-۵ استریلیزیشن.....
۱۸۳.....	۴-۶-۵ افزودن مکمل.....
۱۸۳.....	۵-۶-۵ پُر کردن.....
۱۸۴.....	۶-۶-۵ برچسب زدن.....
۱۸۴.....	۷-۶-۵ استریلیزیشن ثانویه.....
۱۸۵.....	۷-۵ آزادسازی و قرنطینه محیط کشت.....
۱۸۵.....	۸-۵ خلاصه.....
۱۹۱.....	فصل شش: تکنیک‌های آزمایشگاه میکروبیولوژی.....
۱۹۳.....	۱-۶ مقدمه.....
۱۹۵.....	۲-۶ عملیات خوب آزمایشگاهی و ایمنی آزمایشگاه.....
۱۹۶.....	۳-۶ تکنیک آسپتیک.....
۱۹۹.....	۴-۶ کشت دادن و شناسایی میکروب‌ها.....
۲۰۲.....	۵-۶ با میکروسکوپ کار کردن.....
۲۰۴.....	۶-۶ فارماکوپه و آزمایش‌های میکروبی.....
۲۰۹.....	۷-۶ آزمایش میکروبی محصولات غیراستریل.....
۲۰۹.....	۱-۷-۶ شمارش یا کانت کلی میکروارگانسیم‌های زنده هوازی.....
۲۱۰.....	۱-۱-۷-۶ تعیین بار میکروبی.....
۲۱۲.....	۲-۱-۷-۶ معتبرسازی روش.....

۲۱۳.....	۳-۱-۷-۶ ترویج رشد محیط کشت.....
۲۱۴.....	۴-۱-۷-۶ آماده‌سازی نمونه.....
۲۱۶.....	۵-۱-۷-۶ روش آزمایش.....
۲۱۸.....	۲-۷-۶ آزمایش میکروارگانیزم‌های مشخص شده (<Ph. Eur. 2.6.13, USP <62).....
۲۲۱.....	۳-۷-۶ حدود مشخصات (روش هماهنگ‌سازی شده).....
۲۲۳.....	۸-۶ اندازه‌گیری غلظت سلولی در سوسپانسیون بوسیله تعیین چگالی نوری.....
۲۲۴.....	۹-۶ آزمایش استریلیتی.....
۲۳۱.....	۱-۹-۶ معتبر کردن آزمایش استریلیتی.....
۲۳۲.....	۱۰-۶ آزمایش‌های برون تن In vitro و درون تن In vivo برای پایروژن‌ها و اندوتوکسین‌ها.....
۲۳۳.....	۱-۱۰-۶ تست پایروژن درون خرگوش (In vivo).....
۲۳۵.....	۲-۱۰-۶ بررسی اندوتوکسین باکتریایی با تست LAL.....
۲۳۶.....	۱۱-۶ سنجش میکروبی آنتی‌بیوتیک‌ها.....
۲۳۱.....	۱۲-۶ پایش یا مانیتورینگ محیطی.....
۲۳۲.....	۱۳-۶ آنالیز آب.....
۲۳۳.....	۱۴-۶ نتیجه‌گیری.....
۲۴۳.....	فصل هفت: تعیین بار میکروبی.....
۲۴۵.....	۱-۷ مقدمه.....
۲۴۶.....	۲-۷ شمارش کلی میکروبی.....
۲۴۷.....	۳-۷ واحدهای اندازه‌گیری بار میکروبی.....
۲۵۰.....	۴-۷ محصولات غیراستریل و آزمایش محدودیت میکروبی.....
۲۵۲.....	۱-۴-۷ فیلتریشن غشایی.....
۲۵۴.....	۲-۴-۷ روش مستقیم پلیتی.....
۲۵۴.....	۱-۲-۴-۷ روش پور پلیت (روش ریختن در پلیت).....
۲۵۴.....	۲-۲-۴-۷ روش گسترش در پلیت.....
۲۵۶.....	۳-۴-۷ روش بیشترین تعداد احتمالی (MPN).....
۲۵۶.....	۴-۴-۷ صحه‌گذاری روش.....
۲۵۷.....	۵-۷ ارزیابی بار میکروبی مواد حین تولید.....

۲۶۶.....	۶-۷ ارزیابی بار میکروبی قبل از استریلیزیشن
۲۶۰.....	۱-۶-۷ محصولات استریل شده در مرحله نهایی
۲۶۱.....	۲-۶-۷ محصولات پر شده به صورت آسپتیک
۲۶۲.....	۳-۶-۷ ملزومات پزشکی
۲۶۲.....	۷-۷ روش های جایگزین در ارزیابی بار میکروبی
۲۶۳.....	۸-۷ نتیجه گیری
۲۶۷.....	فصل هشت: میکروارگانیسم های مشخص شده و غیر قابل قبول
۲۶۹.....	۱-۸ مقدمه
۲۷۰.....	۲-۸ میکروارگانیسم های شاخص
۲۷۸.....	۱-۲-۸ روش فارماکوپه برای میکروارگانیسم های مشخص شده
۲۸۱.....	۲-۲-۸ احراز کیفیت (معتبرسازی) روش آزمایش
۲۸۲.....	۳-۸ تعیین میکروارگانیسم های غیر قابل قبول و ارزیابی ریسک
۲۸۷.....	۴-۸ پروژه میکروبیوم انسان
۲۸۸.....	۵-۸ نتیجه گیری
۲۹۳.....	فصل نه: شناسایی میکروبی
۲۹۵.....	۱-۹ مقدمه
۲۹۷.....	۲-۹ تاکسونومی میکروبی
۳۰۱.....	۳-۹ روش های شناسایی
۳۰۳.....	۴-۹ روش های فنوتیپی
۳۰۳.....	۱-۴-۹ مورفولوژی کلنی و سلول
۳۰۵.....	۲-۴-۹ تکنیک های رنگ آمیزی
۳۰۵.....	۱-۲-۴-۹ رنگ آمیزی گرم
۳۰۸.....	۲-۲-۴-۹ رنگ آمیزی اسپور باکتری
۳۱۱.....	۳-۲-۴-۹ رنگ آمیزی قارچ
۳۱۲.....	۴-۲-۴-۹ رنگ آمیزی زیل-نلسون
۳۱۳.....	۳-۴-۹ تست های مبتنی بر رشد و متابولیسم میکروارگانیسم
۳۱۵.....	۵-۹ روش های ژنوتیپی

۳۱۸.....	۶-۹ معتبرسازی روش
۳۲۱.....	۷-۹ نتیجه‌گیری
۳۲۵	فصل ده: ارزیابی سیستم‌های آب‌های دارویی
۳۲۷	۱-۱۰ مقدمه
۳۲۸.....	۲-۱۰ انواع آب در کارخانه‌های داروسازی
۳۲۹.....	۱-۲-۱۰ آب آشامیدنی، آب خوردنی، آب شرب، آب شهری، یا آب شبکه اصلی، آب شیر
۳۳۰.....	۲-۲-۱۰ آب خالص (PW)
۳۳۲.....	۳-۲-۱۰ آب بسیار خالص (HPW)
۳۳۲.....	۴-۲-۱۰ آب برای تزریق (WFI)
۳۴۱.....	۳-۱۰ اکولوژی میکروبی آب
۳۴۲.....	۴-۱۰ طراحی و کنترل سیستم‌های آب
۳۴۸.....	۵-۱۰ احراز کیفیت سیستم‌های آب
۳۵۰.....	۶-۱۰ آلودگی میکروبی
۳۵۰.....	۱-۶-۱۰ بیوفیلم
۳۵۴.....	۷-۱۰ نمونه‌برداری و آزمایش میکروبی
۳۶۰.....	۸-۱۰ حد هشدار و حد عمل (واکنش)
۳۶۰.....	۹-۱۰ میکروارگانیزم‌های نامطلوب (غیرقابل قبول یا غیرمجاز)
۳۶۴.....	۱۰-۱۰ روش‌های میکروبی سریع
۳۶۵.....	۱۱-۱۰ ارزیابی میکروبیولوژیکی
۳۶۶.....	۱۲-۱۰ خلاصه
۳۷۱	فصل یازده: آزمایش اندوتوکسین و پایروژن
۳۷۳.....	۱-۱۱ مقدمه
۳۷۴.....	۲-۱۱ پایروژنیسته (توانایی ایجاد تب)
۳۷۶.....	۳-۱۱ اندوتوکسین باکتریایی
۳۸۱.....	۴-۱۱ تعیین مقدار اندوتوکسین
۳۸۳.....	۵-۱۱ تست عصاره آمیبوسیت لیمولوس (تست LAL)

۳۸۹.....	۶-۱۱ روش‌های آزمایش LAL
۳۹۰.....	۱-۶-۱۱ ژل-کلات (ژل-لخته)
۳۹۱.....	۲-۶-۱۱ توربیدیمتریک (کدورت سنجی)
۳۹۱.....	۳-۶-۱۱ کروموژنیک (رنگ‌زایی)
۳۹۲.....	۷-۱۱ کاربردهای تست LAL
۳۹۲.....	۸-۱۱ تداخل در تست LAL
۳۹۷.....	۹-۱۱ تست‌های جایگزین
۳۹۸.....	۱۰-۱۱ نتیجه‌گیری

فصل دوازده: استرلیزیشن و تضمین استریل بودن ۴۰۳

۴۰۵.....	۱-۱۲ مقدمه
۴۰۶.....	۲-۱۲ استریلیتی (استریل بودن، استریل)
۴۰۷.....	۳-۱۲ تضمین استریلیتی و سطح تضمین استریلیتی
۴۱۰.....	۴-۱۲ انجام تست استریلیتی
۴۱۲.....	۵-۱۲ آزادسازی پارامتریک
۴۱۳.....	۶-۱۲ محصولات استریل
۴۱۴.....	۱-۶-۱۲ استرلیزیشن انتهایی
۴۱۵.....	۲-۶-۱۲ پر کردن آسپتیک (یا پرکنی آسپتیک)
۴۱۶.....	۳-۶-۱۲ تکنولوژی دمیدن و قالب‌گیری = پر کردن = درب‌بندی (BFS)
۴۱۷.....	۷-۱۲ استرلیزیشن
۴۲۳.....	۸-۱۲ عوامل موثر بر اثربخشی استرلیزیشن
۴۲۳.....	۱-۸-۱۲ تعداد و موقعیت میکروارگانیسم‌ها
۴۲۳.....	۲-۸-۱۲ مقاومت ذاتی میکروارگانیسم
۴۲۴.....	۳-۸-۱۲ عوامل فیزیکی و شیمیایی
۴۲۳.....	۴-۸-۱۲ مواد آلی و معدنی
۴۲۵.....	۵-۸-۱۲ طول مدت مواجهه
۴۲۵.....	۶-۸-۱۲ نگهداری و انبارش
۴۲۵.....	۹-۱۲ روش‌های خوب ساخت (GMP)

۴۲۶.....	۱۰-۱۲ ارزیابی ریسک
۴۲۷.....	۱۱-۱۲ نتیجه‌گیری
۴۳۱.....	فصل ۱۳: نشانگرهای بیولوژیک: سنجش استریلیزیشن
۴۳۳.....	۱-۱۳ مقدمه
۴۳۵.....	۲-۱۳ منشا
۴۳۶.....	۳-۱۳ انواع اندیکاتورهای بیولوژیک
۴۳۸.....	۴-۱۳ مشخصات اندیکاتورهای بیولوژیک
۴۳۹.....	۱-۴-۱۳ خلوص
۴۳۹.....	۲-۴-۱۳ تعداد جمعیت
۴۴۰.....	۳-۴-۱۳ ارزش D
۴۴۳.....	۴-۴-۱۳ ارزش Z
۴۴۶.....	۵-۴-۱۳ نتایج ارزیابی
۴۴۶.....	۵-۱۳ موارد مربوط به انجام آزمایش اندیکاتورهای بیولوژیک
۴۴۷.....	۶-۱۳ موارد نگرانی و اشتباهات در انجام آزمایش اندیکاتورهای بیولوژیک
۴۵۱.....	۷-۱۳ خلاصه
۴۵۵.....	فصل ۱۴: عملیات خوب برای آزمایشگاه‌های میکروبی شناسی دارویی بر اساس راهنمای WHO
۴۵۷.....	تاریخچه
۴۶۱.....	مقدمه و دامنه کاربرد راهنما Introduction and scope of document
۴۶۲.....	واژه‌نامه Glossary
۴۶۷.....	۱- کارکنان Personnel
۴۷۱.....	۲- محیط Environment و ساختمان آزمایشگاه میکروبیولوژی
۴۷۲.....	۱-۲ ساختمان Premises
۴۷۵.....	۲-۲ پایش محیطی در آزمایشگاه Environmental monitoring in the laboratory
۴۷۶.....	۳-۲ تمیزکاری، ضد عفونی و بهداشت Cleaning, disinfection and hygiene
۴۷۶.....	۴-۲ فضای ساختمانی و امکانات آزمایش استریلیتی Sterility test facilities

۴۸۱.....	Validation of test methods	۳- معتبرسازی روش‌های آزمایش
۴۸۵.....	Equipment	۴- دستگاه‌ها و تجهیزات
۴۸۶.....	Maintenance of equipment	۴-۱ نگهداری دستگاه‌ها و تجهیزات
۴۸۶.....	Qualification	۴-۲ احراز کیفیت دستگاه‌ها و تجهیزات
۴۸۶.....	Calibration	۴-۳ کالیبراسیون، صحت‌گذاری کارآیی و پایش استفاده از دستگاه‌ها
۴۹۵.....	Reagents and culture media	۵- واکنشگرها و محیط‌های کشت
۴۹۶.....	Reagents	۵-۱ واکنشگرها
۴۹۶.....	Media	۵-۲ محیط‌های کشت
۴۹۹.....	Labelling	۵-۳ برچسب‌ها و برچسب‌زنی
۴۹۹.....	Organism resuscitation	۵-۴ امکان مجدد حیات میکروارگانیسم‌ها
۵۰۱.....	Reference materials and reference cultures	۶- مواد مرجع و کشت‌های مرجع
۵۰۲.....	Reference materials	۶-۱ استانداردهای بین‌المللی و استانداردهای مرجع فارماکوپه‌ای
۵۰۲.....	Reference cultures	۶-۲ کشت‌های مرجع
۵۰۵.....	Sampling	۷- نمونه‌برداری
۵۰۷.....	Sample handling and identification	۸- کارکردن با نمونه‌ها و شناسایی نمونه‌ها
۵۱۱.....	Disposal of contaminated waste	۹- دور ریز و امحا ضایعات آلوده
۵۱۳.....	Quality control	۱۰- تضمین کیفیت نتایج و کنترل کیفیت کارآیی
۵۱۴.....	Internal quality control	۱۰-۱ کنترل کیفیت داخلی
۵۱۵.....	Testing procedures	۱۱- روش‌ها یا SOPهای آزمایش
۵۱۷.....	Test reports	۱۲- گزارش آزمایش‌ها
۵۱۹.....	References	منابع
۵۲۱.....		ضمیمه ۱: چند مثال برای کلاس تمیزی مناطقی که عملیات میکروبی شناسی در آن مکان‌ها انجام می‌شود
۵۲۳.....		ضمیمه ۲: چند مثال برای نگهداری دستگاه‌ها و تجهیزات
۵۲۶.....		ضمیمه ۳: چند مثال برای چک کردن کالیبراسیون‌ها و فواصل کالیبراسیون‌ها برای دستگاه‌های آزمایشگاه

۵۲۸.....	ضمیمه ۴: چند مثال برای احراز کیفیت و پایش دستگاه‌ها و تجهیزات
۵۳۳.....	ضمیمه ۵: مصارف عمومی کشت‌های مرجع General use of reference cultures
۵۳۵.....	فصل ۱۵ مستندات آزمایشگاه میکروبیولوژی
۵۳۷.....	لیست روش‌های استاندارد کاری و مستندات آزمایشگاه میکروبیولوژی
۵۳۹.....	۱ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای ورود و خروج در آزمایشگاه میکروبیولوژی
۵۴۷.....	۲ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای آزمایش ترویج رشد GPT
۵۵۷.....	۳ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه اتوکلاو
	۴ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کنترل اتوکلاو با استفاده از اندیکاتورهای بیولوژیک و شیمیایی
۵۷۱.....	۵ روش استاندارد کاری (SOP) پایش آلودگی میکروبی در آزمایشگاه میکروبیولوژی
۵۸۳.....	۶ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای برنامه کلی تمیزکاری آزمایشگاه میکروبی
۵۹۷.....	۷ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای تمیزکاری و ضد عفونی آزمایشگاه میکروبی
۶۰۷.....	۸ روش استاندارد کاری (SOP) برای آزمایش شمارش میکروبی و تعیین عدم حضور میکروارگانیسم‌های مشخص شده
۶۱۷.....	۹ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای ورود و خروج در اتاق هود لامینار ۱ و ۲
۶۳۳.....	کابینت‌های بیولوژیک-ایمن
۶۳۹.....	۱۰ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای تهیه و انبارش محیط‌های کشت میکروبیولوژیک
۶۴۹.....	۱۱ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای نمونه‌برداری و آزادسازی مواد اولیه
۶۵۹.....	۱۲ روش استاندارد کاری (SOP) برای رنگ آمیزی گرم
۶۶۹.....	۱۳ روش استاندارد کاری (SOP) برای کار با دستگاه انکوباتور
۶۷۷.....	۱۴ روش استاندارد کاری (SOP) برای کار با دستگاه pH متر آهایوس-مدل استارتر ۳۱۰۰
۶۹۳.....	۱۵ روش استاندارد کاری (SOP) برای کار با دستگاه کابینت زیست ایمن
۷۰۵.....	۱۶ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای تمیز کردن ظروف شیشه ای آزمایشگاه
۷۱۷.....	۱۷ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه میکروسکوپ
۷۳۱.....	۱۸ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه شمارشگر کلنی
۷۴۱.....	۱۹ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه نمونه بردار هوا

- ۲۰ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه طیف سنج مرئی و فرابنفش ۷۵۱
- ۲۱ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه انکوباتور ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد ۷۶۷
- ۲۲ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای دفع پسماند میکروبی و شیمیایی آزمایشگاه ۷۷۷
- ۲۳ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برنامه نمونه برداری و آزمایش میکروبی سیستم آب دارویی ۷۹۱
- ۲۴ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) چگونه استفاده کردن از دوش و چشم شوی اضطراری ۸۰۷
- ۲۵ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه انکوباتور ۶۰-۵۵ درجه سانتی‌گراد ۸۱۷
- ۲۶ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه آون (فور) ۸۲۵
- ۲۷ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه حمام آب (بن ماری) ۸۳۵
- ۲۸ روش استاندارد کاری (راک یا SOP) برای کار با دستگاه ترازوی متلر با قدرت خوانش 0.1 g ۸۴۵