

บทคัดย่อ

Decontamination system เป็นระบบที่ทำให้ปราศจากเชื้อหรือกระบวนการทำลายจุลินทรีย์ โดยระบบนี้ประกอบด้วยเครื่อง Autoclave ซึ่งเป็นการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนชื้นหรือไอน้ำ และเครื่อง Hot air oven การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน เป็นเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา ต้องมีการทำการตรวจสอบความถูกต้อง และการตรวจรับรองต่างๆ เพื่อยืนยันให้แน่ใจว่าเครื่องมือหรืออุปกรณ์มีความน่าเชื่อถือ จึงมีการดำเนินงานโครงการตรวจสอบประสิทธิภาพของระบบ Decontamination system ในระดับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ มีความเหมาะสมกับกระบวนการทำงาน และสามารถรับประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ ขั้นตอนดำเนินงานจึงต้องเริ่มจากการประเมินความเสี่ยงของกระบวนการ การทำงาน และลักษณะเฉพาะของระบบ Decontamination system เพื่อระบุขั้นตอนวิกฤติ และหัวข้อที่จำเป็นต้องทำการตรวจรับรอง พบว่าผลการประเมินความเสี่ยงของระบบ Decontamination system สามารถนำไปออกแบบโปรแกรมการบำรุงรักษาและการสอบเทียบ รวมถึงจัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification) ของระบบการทำให้ปราศจากเชื้อ Decontamination system ประกอบด้วยเครื่อง Autoclave และ Hot Air Oven ในระดับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ จากผลการศึกษาตามโปรโตคอล พบว่าการทดสอบ Heat Distribution แบบ Empty Chamber และ Load Chamber, Heat Penetration และ Microbiological Challenge ด้วย Biological Indicator ผลทดสอบที่ได้ผ่านตามเกณฑ์การยอมรับทุกการทดสอบ จากการดำเนินโครงการนี้ยังขยายผลออกไปถึงการพัฒนาระบบเอกสารตามมาตรฐาน GMP เพื่อการควบคุมคุณภาพ สำหรับการผลิตยาชีววัตถุและโปรตีนเพื่อการแพทย์ ทั้งในแง่ของการพัฒนาระบบ และการพัฒนาบุคลากรที่ยังมีจำกัด จากประโยชน์ที่ได้รับนี้ สามารถพัฒนาต่อเนื่องไปสู่การใช้เป็นต้นแบบการสร้างองค์ความรู้ในการประเมินความเสี่ยง และการตรวจรับรองความถูกต้องของเครื่องจักรให้กับเอกชนและองค์กรภาครัฐอื่น เพื่อรองรับความต้องการของอุตสาหกรรมยา

คำสำคัญ: ระบบการทำให้ปราศจากเชื้อจุลินทรีย์, การตรวจสอบประสิทธิภาพเครื่องมือ, การประเมินความเสี่ยง

Abstract

Decontamination system is a system that sterilization or disinfecting process. This system comprises Autoclave which is sterilized by Moist Steam Sterilization or Moist Heat Sterilization and Hot air oven which is sterilized Dry Heat Sterilization, which Tools and equipment is used in analysis for quality control of medicinal products must be performance qualification and verification to confirm that tools and equipment is reliable. There is performance qualification of decontamination system for quality control laboratory that is appropriate to the process and can guarantee the product quality. The procedures must start from the risk assessment of working process and the identity of the decontamination system to identify steps crisis. The result of risk assessment can be designed preventive maintenance plan, calibration plan and prepared performance qualification of decontamination system (autoclave & hot air oven) for quality control laboratory protocol. The results study of the empty chamber heat distribution and load chamber heat distribution, heat penetration and microbiological challenge with Biological Indicator showed all tests complied with acceptance criteria. This project has expanded to include the development of GMP compliant documentation for quality control that the production of biopharmaceutical and proteins for medical, both in terms of development system and personnel are scarce. The benefits from these developers can continue to use as the model for creating new knowledge in risk assessment and performance qualification of the machines these given the other private and public sector organizations, to accommodate the needs of the pharmaceutical industry.

Keywords: Decontamination system, Performance Qualification (PQ), Risk Assessment

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรีที่ได้สนับสนุนงบประมาณสำหรับการดำเนินงานวิจัย ซึ่งเป็นทุนวิจัยหมวดเงินอุดหนุนที่ได้รับการจัดสรรจากรัฐ และขอขอบคุณห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ โรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุแห่งชาติ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ที่ได้อำนวยความสะดวกในการใช้พื้นที่และเครื่องมือต่างๆ สำหรับการศึกษาวิจัย สุดท้ายนี้ขอขอบคุณพนักงานของห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ โรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุแห่งชาติ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ทุกท่านสำหรับความร่วมมือ คำแนะนำและข้อเสนอแนะในการทำงานวิจัย รวมถึงให้การสนับสนุนในการจัดทำรูปเล่มรายงาน จนทำให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จสิ้นสมบูรณ์

คณะผู้วิจัย
30 กันยายน 2558

สารบัญ (Table of Contents)

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อ (Abstract) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	ก-ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ (Table of Contents)	ง-ช
สารบัญตาราง (List of Tables)	ซ-ญ
สารบัญภาพ (List of Illustrations)	ฎ-ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Abbreviations)	ฐ
บทที่ 1 บทนำ (Introduction)	
1.1 ที่มาของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ	2
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย	2
1.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
บทที่ 2 ทฤษฎีและ/หรือแนวความคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย (Literature Review)	
2.1 ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือและอุปกรณ์	6
2.2 ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการประเมินความเสี่ยง	7
2.3 ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับระบบ Decontamination system	9
2.3.1 ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเครื่อง Autoclave	9
2.3.2 ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเครื่อง Hot air oven	20
2.3.3 กระบวนการทำลายจุลินทรีย์ (Process of microbial destruction)	34
2.3.4 การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนชื้นหรือไอน้ำ (Steam Sterilization or Moist Heat Sterilization)	38
2.3.5 การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้ง (Dry Heat Sterilization)	48
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย (Materials and Method)	
3.1 เครื่องมือวิเคราะห์ วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้	
3.1.1 เครื่องมือวิเคราะห์	51
3.1.2 เครื่องแก้ว / วัสดุอุปกรณ์ / วัสดุสิ้นเปลือง	51
3.1.3 สารเคมี / รีเอเจนต์	
3.1.3.1 เชื้อจุลินทรีย์มาตรฐาน (Microbiological standard)	52
3.1.3.2 สารเคมีที่ใช้ (Chemical, Reagent, Media and Biological Indicator)	53
3.2 การประเมินความเสี่ยงระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot air oven) ในระดับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ	53

สารบัญ (Table of Contents)

เรื่อง	หน้า
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย (Materials and Method)	
3.3 การตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนชื้นโดยใช้เครื่อง Autoclave	
3.3.1 การจัดเตรียม	54
3.3.2 Heat Distribution Studies	54
3.3.3 Heat Penetration Studies	57
3.3.4 Microbiological Challenge Studies	58
3.3.5 จัดทำการสรุปผล	61
3.4 การตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งโดยใช้เครื่อง Hot Air Ovens	
3.4.1 การจัดเตรียม	61
3.4.2 Heat Distribution Studies	62
3.4.3 Heat Penetration Studies	64
3.4.4 Microbiological Challenge Studies	65
3.4.5 จัดทำการสรุปผล	67
บทที่ 4 อภิปรายผล (Results and Discussion)	
4.1 ผลการประเมินความเสี่ยงระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot air oven) ในระดับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ	68
4.2 การตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนชื้นโดยใช้เครื่อง Autoclave	71
4.3 การตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้งโดยใช้เครื่อง Hot Air Ovens	77
บทที่ 5 สรุปและขอเสนอแนะ (Conclusions and Recommendations)	85
เอกสารอ้างอิง (References)	86
ภาคผนวก (Appendix)	
ภาคผนวก ก. วิธีวิเคราะห์และการคำนวณทางสถิติ	90
ภาคผนวก ข. การเตรียมเครื่องมือ เครื่องแก้ว วัสดุอุปกรณ์ วัสดุสิ้นเปลือง สารละลายมาตรฐาน สารละลายที่ใช้ทดสอบและอาหารเลี้ยงเชื้อ	94
ภาคผนวก ค. ข้อมูลดิบ	98
ภาคผนวก ง. ใบ Certificate ของเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจสอบประสิทธิภาพ ของระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot air oven)	127
ภาคผนวก จ. ใบ Certificate ของห้องปฏิบัติการที่ทำการทดสอบ	142

สารบัญ (Table of Contents)

เรื่อง	หน้า
ภาคผนวก (Appendix)	
ภาคผนวก ฉ. ใบ Certificate ของ Biological indicator	144
ภาคผนวก ช. โพรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อด้วย ความร้อนขึ้นโดยใช้เครื่อง Autoclave	150
ภาคผนวก ช. โพรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อด้วย ความร้อนแห้งโดยใช้เครื่อง Hot air oven	160

สารบัญตาราง (List of Tables)

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 คุณสมบัติของเทอร์มอคัปเปิลชนิดต่าง ๆ	26
ตารางที่ 2 ปัญหาและสาเหตุที่อาจพบในตู้อบลมร้อน	33
ตารางที่ 3 การกำหนดระดับของความรุนแรง (Severity) โอกาสการเกิด (Probability) และความสามารถในการตรวจพบ ความเสี่ยงต่างๆ (Detection) และกำหนดระดับความเสี่ยง (Risk level)	68
ตารางที่ 4 ผลการประเมินความเสี่ยงเครื่อง Autoclave	69
ตารางที่ 5 ผลการประเมินความเสี่ยงเครื่อง Hot air oven	70
ตารางที่ 6 ผลการศึกษา Empty Chamber Temperature Distribution ของเครื่อง Autoclave	72
ตารางที่ 7 ผลการศึกษา Load Chamber Temperature Distribution ของเครื่อง Autoclave	73
ตารางที่ 8 ผลการศึกษา Heat Penetration ของเครื่อง Autoclave	74
ตารางที่ 9 ผลการศึกษา Microbiological Challenge Studies ของเครื่อง Autoclave	75
ตารางที่ 10 ผลการศึกษา Empty Chamber Temperature Distribution ของเครื่อง Hot air oven	78
ตารางที่ 11 ผลการศึกษา Load Chamber Temperature Distribution ของเครื่อง Hot air oven	80
ตารางที่ 12 ผลการศึกษา Heat Penetration ของเครื่อง Hot air oven	81
ตารางที่ 13 ผลการศึกษา Microbiological Challenge Studies ของเครื่อง Hot air oven	83
ตารางที่ 14 การเจือจางตัวอย่างด้วยวิธี serial dilution ของ spore strip	90
ตารางที่ 15 แสดงการเจือจางตัวอย่างด้วยวิธี serial dilution ของ spore suspension	91
ตารางที่ 16 การเจือจาง microbiological stock suspension ด้วยวิธี serial dilution	96

สารบัญภาพ (List of Illustrations)

รูป	หน้า
รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินงานการตรวจสอบประสิทธิภาพของระบบ Decontamination system	3
รูปที่ 2 ขั้นตอนการประเมินความเสี่ยง	8
รูปที่ 3 ขั้นตอนการทำ FMEA	9
รูปที่ 4 Autoclave ระบบ Gravity แบบเก่าและแบบใหม่	11
รูปที่ 5 Autoclave แบบมีระบบดูดให้เป็นสุญญากาศ	12
รูปที่ 6 ตะกร้าใส่ของและรางใส่หลอดทดลองสำหรับการนึ่งฆ่าเชื้อ	12
รูปที่ 7 Autoclave แบบมีฝาปิดด้านหน้าและด้านบน	14
รูปที่ 8 ตัวอย่างของเหลวในพลาสติก	14
รูปที่ 9 ตัวอย่างวัสดุแห่งที่สามารถนึ่งฆ่าเชื้อได้	15
รูปที่ 10 Biohazard bag และ biohazard tape	17
รูปที่ 11 ชุดทดสอบสปอร์ ประกอบด้วย Spore strips และ Spore suspension	18
รูปที่ 12 เครื่อง Autoclave รุ่นใหม่ กับ เครื่อง Autoclave รุ่นเก่า	19
รูปที่ 13 Safety Interlock System	19
รูปที่ 14 องค์ประกอบพื้นฐานของตู้อบลมร้อน	20
รูปที่ 15 ตู้อบลมร้อนแบบอบแห้งขนาดใหญ่ (A) ขนาดกลาง (B) ตู้เผา (C, D) แบบอบแห้งร่วมกับระบบสุญญากาศ (E) และตู้เพาะเชื้อ(F)	22
รูปที่ 16 การถ่ายเทความร้อนในตู้อบลมร้อนแบบอาศัยแรงโน้มถ่วง (ก,ข) และแบบใช้พัดลม (ค,ง)	24
รูปที่ 17 การต่อวงจรบริดจ์ชุดเซนเซอร์การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของรอยต่อเย็น	25
รูปที่ 18 การตอบสนองและการต่อวงจรเพื่อใช้งานของซิลิกอนไดโอด	27
รูปที่ 19 ตัววัดความร้อนชนิดอาศัยการขยายตัวของของแข็ง (ก,ข) และอาศัยการ ขยายตัวของของเหลว (ค)	28
รูปที่ 20 วงจรควบคุมความร้อนแบบสัดส่วน (ก) และแบบควบคุมเฟส (ข)	30
รูปที่ 21 D Value	34
รูปที่ 22 Hypothetical Survival Curve at Constant Temperature	35
รูปที่ 23 BIER VESSELS	36
รูปที่ 24 Temperature chart for BIER / steam vessel	36
รูปที่ 25 Z Value	37
รูปที่ 26 การเปรียบเทียบวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ	39

สารบัญภาพ (List of Illustrations)

รูป	หน้า
รูปที่ 27 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ที่มีลักษณะเป็นสี่เหลี่ยม	43
รูปที่ 28 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber รูปทรงกระบอก	44
รูปที่ 29 Container mapping	45
รูปที่ 30 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Autoclave เมื่อทำการศึกษา Empty Chamber Temperature Distribution	55
รูปที่ 31 ดำเนินการทำให้ปราศจากเชื้อในช่วง sterilization cycle คือ 121 องศาเซลเซียสเป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที เมื่อทำการศึกษา Empty Chamber Temperature Distribution	56
รูปที่ 32 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Autoclave เมื่อทำการศึกษา Load Chamber Temperature Distribution	57
รูปที่ 33 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Autoclave เมื่อทำการศึกษา Heat Penetration	58
รูปที่ 34 Biological Indicators (BI) คือ spore strip และ spore suspension ของ <i>Geobacillus stearothermophilus</i>	59
รูปที่ 35 การใส่ spore strip และ spore suspension ในวัสดุอุปกรณ์ที่ต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ	59
รูปที่ 36 การวาง spore strips ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Autoclave เมื่อทำการศึกษา Microbiological challenge	60
รูปที่ 37 การบ่มตัวอย่าง spore strip, spore suspension, positive และ negative control	60
รูปที่ 38 ผลที่ได้จากการตรวจสอบของตัวอย่าง spore strip, spore suspension, positive และ negative control	61
รูปที่ 39 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Hot air oven เมื่อทำการศึกษา Empty Chamber Temperature Distribution	62
รูปที่ 40 ดำเนินการทำให้ปราศจากเชื้อในช่วง sterilization cycle คือ 180 องศาเซลเซียสเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ชั่วโมง เมื่อทำการศึกษา Empty Chamber Temperature Distribution	63
รูปที่ 41 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Hot air oven เมื่อทำการศึกษา Load Chamber Temperature Distribution	64

สารบัญภาพ (List of Illustrations)

รูป	หน้า
รูปที่ 42 การวางเครื่องมือวัดอุณหภูมิ ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Hot air oven เมื่อทำการศึกษา Heat Penetration แบบ Maximum load	64
รูปที่ 43 Biological Indicators (BI) คือ spore strip ของ <i>Bacillus atrophaeus</i>	65
รูปที่ 44 การใส่ spore strip ในวัสดุอุปกรณ์ที่ต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ	65
รูปที่ 45 การวาง spore strip ตามตำแหน่งต่างๆใน chamber ของเครื่อง Hot air oven เมื่อทำการศึกษา Microbiological challenge	66
รูปที่ 46 การบ่มตัวอย่าง spore strip, positive และ negative control	67
รูปที่ 47 ผลที่ได้จากการตรวจสอบของตัวอย่าง spore strip, positive และ negative control	67
รูปที่ 48 ผลการศึกษา Microbiological Challenge Studies ของเครื่อง Autoclave	76
รูปที่ 49 ผลการศึกษา Microbiological Challenge Studies ของเครื่อง Hot air oven	84

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Abbreviations)

1. BB : Bioburden
2. BI : Biological Indicator
3. BIER : Biological Indicator Evaluator Resistometer
4. BP : British Pharmacopoeia
5. D : Deep
6. DQ : Design Qualification
7. EQ : Equipment Qualification
8. FMEA : Failure Modes Effects Analysis
9. FTA : Fault Tree Analysis
10. GMP : Good Manufacturing Practice
11. H : Height
12. HACCP : Hazards Analysis and Critical Control Point
13. HAZOP : Hazard operability analysis
14. IQ : Installation Qualification
15. LVP : Large Volume Parenteral
16. OQ : Operational Qualification
17. PQ : Performance Qualification
18. PM : Preventive Maintenance
19. PNSU : Probability of Non Survival Unit
20. RA : Risk Assessment
21. RPN : Risk Priority Number
22. RTD : Resistance Thermometer Detector
23. SAL : Sterility Assurance Level
24. SLR : Spore Log Reduction
25. SOP : Standard Operating Procedure
26. USP : United States Pharmacopeia
27. W : Width