

## ประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม

ฉบับที่ ๔๖๑๐ (พ.ศ. ๒๕๕๗)

ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

พ.ศ. ๒๕๑๑

เรื่อง กำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

การทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์สุขภาพ-เอทิลีนออกไซด์

เล่ม 1 ข้อกำหนดเพื่อการพัฒนา การสอบความใช้ได้ และการควบคุมประจำของกระบวนการ

การทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๑๕ แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. ๒๕๑๑ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรมออกประกาศกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม การทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์สุขภาพ - เอทิลีนออกไซด์ เล่ม 1 ข้อกำหนดเพื่อการพัฒนา การสอบความใช้ได้ และการควบคุมประจำของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์ มาตรฐานเลขที่ มอก. 2612 เล่ม 1-2556 ไว้ ดังมีรายการละเอียดต่อท้ายประกาศนี้

ทั้งนี้ ให้มีผลตั้งแต่วันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๑๒ มีนาคม พ.ศ. ๒๕๕๗

ประเสริฐ บุญชัยสุข

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรม

# มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

## การทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์สุขภาพ -

### เอทิลีนออกไซด์

#### เล่ม 1 ข้อกำหนดเพื่อการพัฒนา การสอบความใช้ได้ และการควบคุมประจำ ของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์

#### 1. ขอบข่าย

1.1 มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้กำหนด ข้อกำหนดเพื่อการพัฒนา การสอบความใช้ได้ และการควบคุมประจำของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์สำหรับเครื่องมือแพทย์

**หมายเหตุ 1** ถึงแม้ว่าขอบข่ายของมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้จะจำกัดไว้สำหรับเครื่องมือแพทย์ แต่มีข้อกำหนดและข้อแนะนำที่อาจนำไปใช้กับผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่นได้

กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ได้สอบความใช้ได้และควบคุมตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ได้คาดว่าจะมีผลทำให้สิ่งที่เป็นสาเหตุของโรคสมองเสื่อมเป็นฟองน้ำ (spongiform encephalopathy) เช่น โรคสแครปี (scrapie) โรควัวบ้า (bovine spongiform encephalopathy) และโรคครีอูเฟลด์จาค็อบ (Creutzfeldt Jacob) หมดฤทธิ ในบางประเทศมีข้อแนะนำเฉพาะในการดำเนินการกับวัสดุที่อาจปนเปื้อนกับสิ่งเหล่านี้

**หมายเหตุ 2** ดูตัวอย่างเช่น ใน ISO 22442-1 ISO 22442-2 และ ISO 22442-3

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมฉบับนี้ ไม่มีรายละเอียดข้อกำหนดที่ระบุสำหรับการระบุว่าเป็นเครื่องมือแพทย์ใดปราศจากเชื้อ

**หมายเหตุ 3** ให้พิจารณาข้อกำหนดระดับประเทศหรือระดับภูมิภาคที่ระบุว่าเป็นเครื่องมือแพทย์ใด “ปราศจากเชื้อ” (ตัวอย่าง เช่น EN 556-1 หรือ ANSI/AAMI ST 67)

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ระบุระบบการบริหารงานคุณภาพในการควบคุมการผลิตเครื่องมือแพทย์ทุกขั้นตอน

**หมายเหตุ 4** การปฏิบัติตามขั้นตอนดำเนินการที่ได้กำหนดไว้และจัดทำเป็นเอกสารอย่างมีประสิทธิภาพเป็นสิ่งจำเป็นในการพัฒนา การสอบความใช้ได้และการควบคุมประจำของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์ ขั้นตอนดำเนินการดังกล่าวนี้มักจะถือเป็นปัจจัยของระบบการบริหารงานคุณภาพ มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมฉบับนี้ ไม่มีข้อกำหนดเกี่ยวกับระบบการบริหารงาน

คุณภาพที่สมบูรณ์ที่ใช้ใน ระหว่างการทำหรือทำซ้ำ แต่ได้กำหนดปัจจัยในระบบการบริหารงาน  
คุณภาพที่จำเป็นขั้นต่ำสุด ในการควบคุมกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อไว้ในข้อต่างๆ  
(โดยเฉพาะข้อ 4.) กฎระเบียบระดับชาติและ/หรือระดับภูมิภาคที่เกี่ยวกับการจัดหาเครื่องมือแพทย์  
บางฉบับอาจกำหนดให้มีการใช้ระบบการบริหารงานคุณภาพที่สมบูรณ์และมีการประเมิน โดยบุคคล  
ที่ 3

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ระบุข้อกำหนดเกี่ยวกับความปลอดภัยทางชีวอนามัยที่เกี่ยวข้องกับ  
การออกแบบและการทำงานของสิ่งอำนวยความสะดวกในการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์

หมายเหตุ 5 สารสนเทศที่เกี่ยวกับความปลอดภัยเพิ่มเติม ให้ดูตัวอย่างในบรรณานุกรม หรืออาจดูจากกฎระเบียบ  
ระดับชาติหรือระดับภูมิภาค

หมายเหตุ 6 เอทิลีนออกไซด์เป็นสารพิษ ไวไฟ และระเบิดได้ ให้พิจารณาถึงกฎระเบียบเกี่ยวกับความปลอดภัย  
ในการเคลื่อนย้ายและสถานที่ที่ใช้เอทิลีนออกไซด์ที่อาจมีใช้อยู่ในบางประเทศ

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ครอบคลุมถึงการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการฉีดเอทิลีนออกไซด์หรือ  
สารผสมของเอทิลีนออกไซด์เข้าไปในภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์แต่ละอันโดยตรง หรือกระบวนการทำให้  
ปราศจากเชื้อแบบต่อเนื่อง

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ครอบคลุมถึงวิธีวิเคราะห์เพื่อการหาระดับเอทิลีนออกไซด์ที่ตกค้าง  
และ/หรือผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาของเอทิลีนออกไซด์

หมายเหตุ 7 ข้อมูลนอกจากนี้ ดู มอก.2395 เล่ม 7

หมายเหตุ 8 ให้พิจารณาถึงกฎระเบียบที่อาจมีอยู่ซึ่งระบุระดับสูงสุดของสารเอทิลีนออกไซด์ที่ตกค้างบนหรือ  
ที่ตกค้างในเครื่องมือแพทย์และผลิตภัณฑ์

## 2. เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิงดังต่อไปนี้เป็นเอกสารที่จำเป็นอย่างยิ่งในการนำมาตรฐานนี้ไปใช้ สำหรับเอกสารอ้างอิงที่ระบุ  
ปีที่ประกาศใช้ ให้ใช้เฉพาะฉบับปีที่ระบุไว้ในมาตรฐานนี้เท่านั้น กรณีที่ไม่ระบุปีที่ประกาศใช้ ให้ใช้ฉบับ  
ล่าสุด (รวมทั้งการแก้ไข) ในการอ้างอิง

*ISO 10012 Measurement management systems – Requirements for measurement processes and measuring  
equipment*

มอก.2395 เล่ม 1 การประเมินและทดสอบทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ เล่ม 1 การประเมินและการ  
ทดสอบ

มอก.2395 เล่ม 7 การประเมินและทดสอบทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ เล่ม 7 สารตกค้างจากการทำให้  
ปราศจากเชื้อด้วยก๊าซเอทิลีนออกไซด์

ISO 11138-1:2006 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 1: General requirements

ISO 11138-2:2006 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes

ISO 11140-1 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 1: General requirements

ISO 11737-1 Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Determination of a population of microorganisms on products

ISO 11737-2 Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 2 Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process

มอก.13485-2547 ระบบการบริหารงานคุณภาพสำหรับเครื่องมือแพทย์ : ข้อกำหนดเพื่อการกำกับดูแล

ISO 14161 Sterilization of health care products – Biological indicators – Guidance for the selection, use and interpretation of results

ISO 14937: 2000 Sterilization of health care products – General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

### 3. บทนิยาม

ความหมายของคำที่ใช้ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ มีดังต่อไปนี้

#### 3.1 การผ่านอากาศ (aeration)

ส่วนของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อระหว่างที่เอทิลีนออกไซด์และ/หรือผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาของเอทิลีนออกไซด์ที่คายออกจากเครื่องมือแพทย์จนกระทั่งถึงระดับที่กำหนดไว้ล่วงหน้า

หมายเหตุ การผ่านอากาศนี้อาจกระทำภายในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อและ/หรือในตู้แยกหรือห้องแยก

#### 3.2 พื้นที่การผ่านอากาศ (aeration area)

ตู้หรือห้องที่เกิดการผ่านอากาศ

#### 3.3 ไบโอบอร์ดเดน (bioburden)

ประชากรของจุลชีพที่มีชีวิตบนหรือในผลิตภัณฑ์และ/หรือระบบที่ป้องกันให้ปราศจากเชื้อ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.2)

#### 3.4 ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biological indicator)

ระบบทดสอบที่มีการจัดเตรียมจุลชีพที่มีชีวิตที่มีความต้านทานที่กำหนด ในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่ระบุ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.3)

3.5 การสอบเทียบ (calibration)

การปฏิบัติงานภายใต้เงื่อนไขที่ระบุ ซึ่งในขั้นแรกสร้างความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาณกับความไม่แน่นอน การวัดที่ได้จากมาตรฐานการวัด และค่าชี้บ่งที่สมนัยกับความไม่แน่นอนการวัดที่เชื่อมสัมพันธ์กับค่าชี้บ่งนั้น และในขั้นที่ 2 จะใช้สารสนเทศดังกล่าวสร้างความสัมพันธ์เพื่อให้ผลการวัดจากค่าชี้บ่ง

(มอก.235 เล่ม 15 นิยามข้อ 6.11)

3.6 ตัวชี้วัดทางเคมี (chemical indicator)

ระบบทดสอบซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงในตัวแปรกระบวนการที่กำหนดไว้ล่วงหน้าหนึ่งตัวแปรหรือมากกว่านั้น ขึ้นอยู่กับผลของการเปลี่ยนแปลงทางเคมีหรือทางกายภาพจากการสัมผัสกระบวนการ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.6)

3.7 การปรับสภาวะ (conditioning)

การปฏิบัติต่อผลิตภัณฑ์ภายในรอบการทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้เอทิลีนออกไซด์ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์อยู่ในสภาวะอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ตามที่กำหนดไว้แล้ว

**หมายเหตุ** รอบการทำให้ปราศจากเชื้อส่วนนี้อาจดำเนินการได้ทั้งที่ความดันบรรยากาศและภายใต้สุญญากาศ

ดู ข้อ 3.25 การเตรียมการปรับสภาวะ

3.8 ค่า  $D$  ( $D$  value)

ค่า  $D_{10}$  ( $D_{10}$  value)

เวลาหรือปริมาณรังสีที่ต้องใช้เพื่อทำให้ประชากรจุลชีพทดสอบ 90 % หดฤทธิ์ภายใต้สภาวะที่ระบุไว้

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.11)

**หมายเหตุ** ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ ค่า  $D$  อ้างถึงเวลาการสัมผัส

3.9 การพัฒนา (development)

กิจกรรมในการสร้างข้อกำหนดเฉพาะ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.13)

3.10 บัญญัติ (establish)

ได้มาโดยการประเมินทางทฤษฎีและยืนยันด้วยการทดลอง

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.17)

3.11 เวลาการฉีดเอทิลีนออกไซด์ (ethylene oxide injection time)

ระยะเวลาตั้งแต่การเริ่มต้นใส่เอทิลีนออกไซด์ครั้งแรกเข้าไปในตู้จนถึงสิ้นสุดการเติมก๊าซเอทิลีนออกไซด์หรือก๊าซผสมของเอทิลีนออกไซด์

3.12 เวลาการสัมผัส (exposure time)

คาบเวลาสำหรับพารามิเตอร์ของกระบวนการที่คงไว้ภายในเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนที่ระบุ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.18)

**หมายเหตุ** ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ หมายถึง คาบเวลาของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อตั้งแต่สิ้นสุดเวลาการฉีดเอทิลีนออกไซด์ถึงการเริ่มต้นนำเอทิลีนออกไซด์ออก

- 3.13 ความผิดปกติ (fault)  
พารามิเตอร์ของกระบวนการ 1 ตัวหรือมากกว่า ออกนอกกลุ่ม/เกณฑ์ความคลาดเคลื่อนที่ระบุ (ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.19)
- 3.14 การไล่ (flushing)  
การนำเอทิลีนออกไซด์ออกจากสิ่งบรรจุและตู้โดยวิธีใดวิธีหนึ่ง  
ก) ให้อากาศที่กรองแล้วหรือก๊าซเฉื่อยเข้าไปในตู้สลับกับการดูดออกจากตู้หลาย ๆ ครั้ง หรือ  
ข) ให้อากาศที่กรองแล้วหรือก๊าซเฉื่อยผ่านสิ่งบรรจุและตู้อย่างต่อเนื่อง
- 3.15 ไม่เต็มรอบ (fractional cycle)  
กระบวนการซึ่งเวลาการสัมผัสลดลงเมื่อเทียบกับเวลาที่ระบุไว้ในกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ
- 3.16 ครึ่งรอบ (half cycle)  
รอบการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งเวลาการสัมผัสลดลง 50 % เมื่อเทียบกับเวลาที่ระบุไว้ในกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ
- 3.17 ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (health care product)  
เครื่องมือแพทย์ซึ่งรวมถึงเครื่องมือแพทย์สำหรับวินิจฉัยในห้องปฏิบัติการ หรือผลิตภัณฑ์ทางยาซึ่งรวมถึงเภสัชชีวภาพ  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.20)
- 3.18 การตรวจรับรองการติดตั้ง (installation qualification, IQ)  
กระบวนการของการได้มาและการจัดทำเอกสารหลักฐานซึ่งเครื่องมือที่ได้จัดเตรียมและติดตั้งตามข้อกำหนด  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.22)
- 3.19 เครื่องมือแพทย์ (medical device)  
เครื่องมือ อุปกรณ์ เครื่องจักร เครื่องใช้ วัสดุฝังในร่างกาย รีเอเจนต์ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ หรือตัวสอบเทียบซอฟต์แวร์ วัสดุ หรือสิ่งที่เกี่ยวข้อง ที่ผู้ผลิตมีเจตนาทำเพื่อใช้กับมนุษย์ ไม่ว่าจะใช้โดยลำพังหรือใช้ร่วมกันเพื่อวัตถุประสงค์ข้อใดข้อหนึ่งหรือหลายข้อดังต่อไปนี้  
- วินิจฉัย ป้องกัน ติดตาม บำบัด หรือบรรเทาโรค  
- วินิจฉัย ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือ ชดเชยการบาดเจ็บ  
- ตรวจสอบ ทดแทน แก้ไข ดัดแปลง พยุง (support) ด้านกายวิภาคหรือกระบวนการทางสรีระของร่างกาย  
- คุ่มกำเนิด  
- ฆ่าเชื้อ (disinfection) ของเครื่องมือแพทย์

- ให้สารสนเทศจากการตรวจสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์ เพื่อจุดประสงค์ทางการแพทย์ และผลสัมฤทธิ์ตามความมุ่งหมายของสิ่งที่กล่าวถึงซึ่งเกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์ ต้องไม่เกิดจากวิธีทางเภสัชวิทยา วิทยาภูมิคุ้มกัน หรือปฏิกิริยาเผาผลาญให้เกิดพลังงานเป็นหลัก แต่อาจช่วยตามหน้าที่ของวิธีนั้น (มอก.13485 ข้อ 3.7)

3.20 จุลชีพ (microorganism)

สิ่งที่มีขนาดเล็กและไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ได้แก่ แบคทีเรีย รา โปรโตซัว และไวรัส

*หมายเหตุ* มาตรฐานเฉพาะอาจไม่จำเป็นต้องแสดงประสิทธิภาพของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อในการทำ ให้จุลชีพทุกชนิดที่ระบุในคำจำกัดความข้างต้นหมดฤทธิ์ เพื่อการสอบความใช้ได้และการควบคุมประจำ ของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.26)

3.21 การตรวจรับรองการดำเนินงาน (operational qualification, OQ)

กระบวนการของการได้มาและการจัดทำเอกสารหลักฐานซึ่งเครื่องมือที่ได้ติดตั้งแล้วทำงานภายใต้ขีดจำกัดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เมื่อนำมาใช้ตามขั้นตอนการทำงานของเครื่องมือ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.27)

3.22 ฆ่าเกิน (overkill)

กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งแสดงการลดลงแบบลอการิทึมของสปอร์ (Spore Log Reduction, SLR) อย่างน้อย 12 ลอการิทึม โดยตัวชี้วัดทางชีวภาพมีความต้านทานเท่ากับหรือมากกว่าไบโอเบอร์เดนของผลิตภัณฑ์

3.23 การแสดงเชิงพารามิเตอร์ (parametric release)

การยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เป็นผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อ ซึ่งขึ้นอยู่กับบันทึกที่แสดงว่าพารามิเตอร์ของกระบวนการได้ดำเนินงานภายในเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนที่ระบุ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.29)

*หมายเหตุ* กระบวนการปล่อย (process release) นี้ไม่รวมถึงการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ

3.24 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ (performance qualification, PQ)

กระบวนการของการได้มาและการจัดทำเอกสารหลักฐาน ซึ่งเครื่องมือที่ได้ติดตั้งและทำงานตามขั้นตอนการดำเนินงานสามารถทำงาน อย่างสม่ำเสมอตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้และผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นไปตามข้อกำหนด

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.30)

3.25 การเตรียมการปรับสภาวะ (preconditioning)

การปฏิบัติต่อผลิตภัณฑ์ในห้องหรือตู้ ก่อนรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์อยู่ภายใต้อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ตามขีดจำกัดที่ระบุไว้

- 3.26 อุปกรณ์ทดสอบกระบวนการ (process challenge device, PCD)  
 สิ่งที้ออกแบบเพื่อเป็นส่วนของความต้านทานที่กำหนดในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและใช้ในการประเมินสมรรถนะของกระบวนการ  
 (ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.33)
- 3.27 พารามิเตอร์ของกระบวนการ (process parameter)  
 ค่าที่ระบุไว้เพื่อเป็นตัวแปรกระบวนการ  
**หมายเหตุ** ข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อรวมถึงพารามิเตอร์ของกระบวนการและเกณฑ์ความคลาดเคลื่อน  
 (ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.34)
- 3.28 ตัวแปรกระบวนการ (process variable)  
 สถานะที่อยู่ภายในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงจะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการฆ่าจุลชีพ  
 ตัวอย่าง เช่น เวลา อุณหภูมิ ความดัน ความเข้มข้น และความชื้น  
 (ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.35)
- 3.29 ผลิตภัณฑ์ (product)  
 ผลลัพธ์ของกระบวนการ  
 (ISO 9000:2005 ข้อ 3.4.2)  
**หมายเหตุ** เพื่อวัตถุประสงค์ของมาตรฐานการทำให้ปราศจากเชื้อ ผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งที่จับต้องได้ และอาจเป็นวัตถุดิบ หรืออยู่ในกระบวนการ หรือเป็นส่วนประกอบ และเป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพ
- 3.30 ปริมาตรบรรจุผลิตภัณฑ์ (product load volume)  
 ที่วางที่กำหนดไว้ภายในปริมาตรที่ใช้ได้ของผู้ซึ่งถูกแทนที่ด้วยผลิตภัณฑ์
- 3.31 แหล่งเก็บรักษาจุลชีพที่ได้รับการยอมรับ (recognized culture collection)  
 หน่วยงานที่ได้รับมอบหมายอย่างเป็นทางการภายใต้สนธิสัญญาบูดาเปสต์ว่าด้วยการยอมรับระหว่างประเทศในการเก็บรักษาจุลชีพ เพื่อวัตถุประสงค์ของสิทธิบัตรและการกำกับดูแล (The Budapest Treaty on The International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent and Regulation)  
 (ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.38)
- 3.32 จุลชีพอ้างอิง (reference microorganism)  
 สายพันธุ์จุลชีพที่ได้จากแหล่งเก็บรักษาจุลชีพที่ได้รับการยอมรับ  
 (ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.39)



ISO 11135-1:2007

- 3.33 การตรวจรับรองซ้ำ (requalification)  
การทวนซ้ำส่วนของการสอบความใช้ได้ เพื่อยืนยันความสามารถในการยอมรับอย่างต่อเนื่องของกระบวนการที่ระบุ  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.40)
- 3.34 สิ่งบริการ (services)  
สิ่งที่มาจากแหล่งภายนอกที่จำเป็นสำหรับการทำงานอย่างถูกต้องของอุปกรณ์  
ตัวอย่าง เช่น ไฟฟ้า น้ำ อากาศอัด การระบายน้ำ  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.41)
- 3.35 ระบุ (specify)  
กำหนดเงื่อนไขในรายละเอียดในเอกสารที่ได้รับอนุมัติ  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.42)
- 3.36 การลดลงแบบลอการิทึมของสปอร์ (Spore Log Reduction, SLR)  
ปัจจัยที่แสดงในรูปของลอการิทึมฐาน 10 ซึ่งอธิบายการลดลงของจำนวนสปอร์ของตัวชี้วัดทางชีวภาพจากการสัมผัสตามสภาวะที่กำหนด  
**หมายเหตุ** SLR คำนวณได้จากลอการิทึมของประชากรเริ่มต้นของตัวชี้วัดทางชีวภาพลบด้วยลอการิทึมของประชากรสุดท้ายของตัวชี้วัดทางชีวภาพ ดังนี้
- $$SLR = \log N_0 - \log N_u$$
- เมื่อ  $N_u$  คือ ประชากรสุดท้ายของตัวชี้วัดทางชีวภาพ  
 $N_0$  คือ ประชากรเริ่มต้นของตัวชี้วัดทางชีวภาพ
- ถ้าไม่มีจุลชีพรอดชีวิต ค่าจริงของ SLR ไม่สามารถคำนวณได้ หากมีผลบวกหรือจุลชีพรอดชีวิต ให้รายงาน ว่า SLR “มากกว่า”  $\log N_0$
- 3.37 ปราศจากเชื้อ (sterile)  
ปราศจากจุลชีพที่มีชีวิต  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.43)
- 3.38 สภาพปราศจากเชื้อ (sterility)  
สถานะของการปราศจากจุลชีพที่มีชีวิต  
**หมายเหตุ** ในทางปฏิบัติ การปราศจากจุลชีพอย่างสมบูรณ์ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้  
ดูข้อ 3.40 การทำให้ปราศจากเชื้อ  
(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.45)

## 3.39 ระดับประกันคุณภาพสภาพปราศจากเชื้อ (sterility assurance level, SAL)

ความน่าจะเป็นของจุลชีพที่มีชีวิตเกิดขึ้นบนชิ้นงานภายหลังการทำให้ปราศจากเชื้อ

**หมายเหตุ** SAL เป็นค่าเชิงปริมาณ โดยทั่วไปเป็น  $10^{-6}$  หรือ  $10^{-3}$  เมื่อใช้ค่าเชิงปริมาณนี้ประกันคุณภาพสภาพปราศจากเชื้อ SAL ของ  $10^{-6}$  จะมีค่าต่ำกว่าแต่จะทำให้การประกันคุณภาพสภาพปราศจากเชื้อมากกว่า SAL ของ  $10^{-3}$

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.46)

## 3.40 การทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization)

กระบวนการที่ยังใช้ได้ที่ใช้ทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากจุลชีพที่มีชีวิต

**หมายเหตุ** ในกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ ธรรมชาติของการทำให้จุลชีพหมดฤทธิ์แสดงเป็นเลขชี้กำลัง จึงทำให้สามารถแสดงความอยู่รอดของจุลชีพในแต่ละชิ้นงานซึ่งสามารถปรากฏในรูปของความน่าจะเป็น ความน่าจะเป็นนี้สามารถลดลงสู่จำนวนที่ต่ำมาก แต่ไม่อาจลดลงจนเป็นศูนย์ได้

ดู ข้อ 3.39 ระดับประกันคุณภาพสภาพปราศจากเชื้อ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.47)

## 3.41 รอบการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization cycle)

การปฏิบัติในตู้ที่ปิดผนึกประกอบด้วย การนำอากาศออก การปรับสภาวะ (ถ้าใช้) การฉีดเอทิลีนออกไซด์ การสัมผัสเอทิลีนออกไซด์ การนำเอทิลีนออกไซด์ออก การไล่ (ถ้าใช้) และการนำอากาศก๊าซเฉื่อยเข้า

## 3.42 สิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization load)

ผลิตภัณฑ์ที่จะทำให้ปราศจากเชื้อหรือผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้วร่วมกัน ที่ใช้กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อตามที่กำหนด

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.48)

## 3.43 กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization process)

ขั้นตอนของการปฏิบัติ หรือการดำเนินงานที่จำเป็นเพื่อให้บรรลุถึงข้อกำหนดที่ระบุไว้สำหรับสภาพปราศจากเชื้อ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.49)

**หมายเหตุ** ขั้นตอนของการปฏิบัติหรือการดำเนินงานนี้ รวมถึงการปฏิบัติเบื้องต้น (ถ้าจำเป็น) การสัมผัสกับเอทิลีนออกไซด์ภายใต้สภาวะที่กำหนดและการปฏิบัติภายหลังที่จำเป็นใด ๆ ในการนำเอทิลีนออกไซด์และผลิตภัณฑ์พลอยได้ของเอทิลีนออกไซด์ออก แต่ไม่รวมถึงการทำความสะอาดใด ๆ การฆ่าเชื้อ หรือขั้นตอนการบรรจุซึ่งทำก่อนกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ

3.44 ตัวทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilizing agent)

สิ่งทางกายภาพหรือทางเคมี หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน ที่มีฤทธิ์เพียงพอในการฆ่าจุลชีพเพื่อให้บรรลุสภาพปราศจากเชื้อภายใต้สภาวะที่กำหนด

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.50)

*หมายเหตุ* ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ ตัวทำให้ปราศจากเชื้อ คือ เอทิลีนออกไซด์หรือสารผสมของเอทิลีนออกไซด์ และตัวทำเจือจาง

3.45 เส้นกราฟจุลชีพรอดชีวิต (survivor curve)

การแสดงเชิงกราฟของประชากรจุลชีพที่หมดฤทธิ์กับการเพิ่มการสัมผัสกับตัวฆ่าจุลชีพภายใต้สภาวะที่ระบุ

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.51)

3.46 การทดสอบสภาพปราศจากเชื้อ (test of sterility)

การดำเนินงานทางเทคนิคอันเป็นส่วนหนึ่งของการพัฒนา การสอบความใช้ได้ หรือการตรวจรับรองซ้ำ เพื่อหาว่ามีหรือไม่มีจุลชีพที่มีชีวิตบนผลิตภัณฑ์หรือส่วนผลิตภัณฑ์

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.53)

3.47 ปริมาตรตู้ที่ใช้งานได้ (usable chamber volume)

ที่ว่างที่กำหนดไว้ภายในตู้ที่ทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งไม่จำกัดว่าเป็นส่วนที่อยู่กับที่หรือส่วนที่เคลื่อนที่ และเป็นที่ยังหาได้สำหรับวางสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ

ตัวอย่าง ที่ว่างซึ่งหาได้บนแพลตฟอร์มซึ่งมีขนาดที่กำหนด

*หมายเหตุ* ปริมาตรที่ยอมให้เพื่อการหมุนเวียนภายในตู้ไม่รวมอยู่ในที่ว่างที่ใช้งานได้

3.48 การสอบความใช้ได้ (validation)

ขั้นตอนการดำเนินการที่จัดทำเป็นเอกสารเพื่อให้ได้มาซึ่งผลที่จะใช้บัญญัติว่ากระบวนการจะให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะตามที่กำหนดไว้ล่วงหน้าอย่างสม่ำเสมอ ทั้งนี้รวมถึงการบันทึกผลและการแปลผลด้วย

(ISO/TS 11139:2006 นิยามข้อ 2.55)

#### 4. ระบบการบริหารงานคุณภาพ

4.1 การจัดทำเอกสาร (documentation)

4.1.1 ต้องระบุขั้นตอนการดำเนินการสำหรับการพัฒนา การสอบความใช้ได้ การควบคุมประจำและการปล่อยผลิตภัณฑ์จากการทำให้ปราศจากเชื้อ

4.1.2 เอกสารและบันทึกที่กำหนดตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ต้องได้รับการทบทวนและอนุมัติโดยบุคลากรที่กำหนดไว้ (ดูข้อ 4.2.1) ต้องควบคุมเอกสารและบันทึกให้เป็นไปตามข้อกำหนดใน มอก.

13485

- 4.2 ความรับผิดชอบด้านการบริหาร (management responsibility)
- 4.2.1 ต้องระบุความรับผิดชอบและอำนาจหน้าที่สำหรับการนำไปใช้และการเป็นไปตามข้อกำหนดของมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ และต้องมอบหมายความรับผิดชอบแก่บุคลากรที่มีความสามารถตามข้อกำหนดใน มอก.13485
- 4.2.2 หากข้อกำหนดของมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้รับรองโดยองค์กรซึ่งมีระบบการบริหารงานคุณภาพแยกออกไป ต้องระบุความรับผิดชอบและอำนาจหน้าที่ของแต่ละฝ่าย
- 4.3 การดำเนินการเพื่อให้เกิดผลิตภัณฑ์ (product realization)
- 4.3.1 ต้องระบุขั้นตอนการดำเนินการสำหรับการจัดซื้อ ขั้นตอนการดำเนินการเหล่านี้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดใน มอก.13485
- 4.3.2 ต้องระบุการจัดทำเอกสารหลักฐานขั้นตอนการดำเนินการสำหรับการจัดซื้อและการสอบกลับได้ของผลิตภัณฑ์ ขั้นตอนการดำเนินการเหล่านี้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดใน มอก.13485
- 4.3.3 ต้องระบุระบบในการสอบเทียบอุปกรณ์ทั้งหมด รวมทั้งเครื่องมือที่ใช้เพื่อจุดประสงค์ในการทดสอบตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ ระบบดังกล่าวต้องเป็นไปตามข้อกำหนดใน มอก.13485 หรือ ISO 10012
- 4.4 การวัด การวิเคราะห์ และการปรับปรุง - การควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (measurement, analysis and improvement – control of nonconforming product)
- ต้องระบุขั้นตอนการดำเนินการเพื่อควบคุมผลิตภัณฑ์ที่เลือกไว้ว่าไม่เป็นไปตามข้อกำหนดและเพื่อแก้ไขรวมทั้งการปฏิบัติการแก้ไขและการปฏิบัติการป้องกัน ขั้นตอนการดำเนินการเหล่านี้ ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดใน มอก.13485

## 5. การระบุลักษณะเฉพาะของตัวทำให้ปราศจากเชื้อ

- 5.1 ตัวทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilizing agent)
- ต้องระบุองค์ประกอบ สภาวะการเก็บและอายุการใช้งานสำหรับตัวทำให้ปราศจากเชื้อ
- หมายเหตุ** ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ ตัวทำให้ปราศจากเชื้อ คือ เอทิลีนออกไซด์และสารผสมของเอทิลีนออกไซด์และตัวทำเจือจาง
- 5.2 ประสิทธิภาพการฆ่าจุลชีพ (microbicidal effectiveness)
- ถ้าต้องการใช้เอทิลีนออกไซด์นอกช่วงองค์ประกอบที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย หรือถ้าใช้ตัวเจือจางชนิดใหม่ ต้องพัฒนาข้อมูลประสิทธิภาพในการฆ่าจุลชีพ
- หมายเหตุ** การทำให้จุลชีพหมดฤทธิ์โดยเอทิลีนออกไซด์ ได้ทำไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วน เอกสารเหล่านี้ให้ความรู้เกี่ยวกับการที่ตัวแปรกระบวนการมีผลกระทบต่อการทำให้จุลชีพหมดฤทธิ์ มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ต้องการอ้างอิงการศึกษาทั่วไปในเรื่องการทำให้จุลชีพหมดฤทธิ์

5.3 ผลต่อวัสดุ (material effect)

ผลของเอทิลีนออกไซด์ต่อวัสดุหลากหลายชนิดที่ใช้ในการผลิตอุปกรณ์ทางการแพทย์ ได้ทำไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วน เอกสารนี้มีประโยชน์ในการออกแบบและพัฒนาอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อโดยเอทิลีนออกไซด์ มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ไม่ต้องการให้ศึกษาผลที่มีต่อวัสดุต่าง ๆ เป็นการเฉพาะ แต่ต้องการศึกษาเฉพาะผลของเอทิลีนออกไซด์ที่มีต่อผลิตภัณฑ์ (ดูข้อ 7) ต้องบันทึกวัสดุและผลที่ได้จากการทดสอบทั้งหมด รวมทั้งเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินสมบัติของวัสดุ

5.4 ข้อควรพิจารณาด้านสิ่งแวดล้อม (environmental consideration)

- 5.4.1 ต้องประเมินผลที่อาจเกิดขึ้นต่อสิ่งแวดล้อมจากกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ และต้องระดมมาตรการป้องกันสิ่งแวดล้อม การประเมินรวมถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการเพื่อการควบคุม ต้องจัดทำเป็นเอกสาร
- 5.4.2 ผู้ใช้เอทิลีนออกไซด์ต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดของท้องถิ่น ข้อกำหนดของประเทศ และระหว่างประเทศ ในเรื่องการปล่อยและการกำจัดเอทิลีนออกไซด์และตัวทำเจือจาง

## 6. การระบุลักษณะเฉพาะของกระบวนการและอุปกรณ์

6.1 การระบุลักษณะเฉพาะของกระบวนการ (process characterization)

- 6.1.1 ต้องกำหนดและจัดทำเอกสารพิสัยของตัวแปรกระบวนการและอุปกรณ์จำเป็นที่จะทำให้กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อมีความปลอดภัยและทำซ้ำได้
- 6.1.2 การระบุลักษณะเฉพาะของกระบวนการต้องรวมถึง
  - ก) การเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้)
  - ข) รอบการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ค) การผ่านอากาศ (ถ้าใช้)
- 6.1.3 การระบุลักษณะเฉพาะของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อต้องรวมถึง
  - ก) การนำอากาศออก
  - ข) การปรับสภาวะ (ถ้าใช้)
  - ค) การฉีดเอทิลีนออกไซด์
  - ง) การคงสภาวะที่ระบุสำหรับเวลาการสัมผัส
  - จ) การนำเอทิลีนออกไซด์ออก
  - ฉ) การไล่ (ถ้าใช้)
  - ช) การใช้อากาศก๊าซเฉื่อย

- 6.1.4 ต้องปฏิบัติและ/หรือปฏิบัติเบื้องต้นต่อผลิตภัณฑ์เพื่อให้ถึงอุณหภูมิและความชื้นที่ระบุภายในสิ่งบรรจุ โดยการเตรียมการปรับสภาวะและ/หรือการปรับสภาวะ ซึ่งต้องกระทำภายใต้สภาวะควบคุม ความชื้นที่ใช้ในการเตรียมการปรับสภาวะและ/หรือการปรับสภาวะผลิตภัณฑ์ต้องได้จากไอน้ำ
- 6.1.5 ต้องบัญญัติข้อปฏิบัติและระบุเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนสำหรับตัวแปรกระบวนการซึ่ง ได้แก่ อุณหภูมิ ความชื้น ความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ ความดัน/สุญญากาศ และเวลา เป็นต้น
- 6.1.6 ต้องกำหนดและระบุวิธีการเฝ้าสังเกตและการควบคุมตัวแปรกระบวนการ
- 6.2 การระบุลักษณะเฉพาะของอุปกรณ์ (equipment characterization)
- 6.2.1 ต้องพัฒนาข้อกำหนดเฉพาะของอุปกรณ์ที่ใช้ และจัดทำเป็นเอกสาร ข้อกำหนดเฉพาะนี้ต้องรวมถึงพื้นที่สำหรับการเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้) เครื่องทำให้ปราศจากเชื้อและสิ่งแวดล้อมของการผ่านอากาศ
- หมายเหตุ การออกแบบอุปกรณ์อาจมีกฎระเบียบหรือมาตรฐานระดับชาติหรือระดับภูมิภาคกำหนดไว้*
- 6.2.2 ข้อกำหนดเฉพาะต้องรวมถึง
- ก) รายละเอียดของอุปกรณ์พร้อมกับส่วนประกอบสนับสนุนที่จำเป็นรวมทั้งวัสดุ โครงสร้าง
  - ข) องค์ประกอบของตัวทำให้ปราศจากเชื้อและวิธีการนำส่งเข้าสู่
  - ค) รายละเอียดของก๊าซอื่น ๆ ที่ใช้ในกระบวนการและวิธีการนำส่งเข้าสู่
  - ง) ความบริสุทธิ์และคุณภาพของไอน้ำเพื่อให้มั่นใจว่าเหมาะสมสำหรับการใช้งานตามเจตนาเกี่ยวกับอุปกรณ์และผลิตภัณฑ์
  - จ) รายละเอียดของการใช้เครื่องมือเพื่อการเฝ้าสังเกต การควบคุม การบันทึกกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ รวมทั้งลักษณะเฉพาะของตัวตรวจจับและตำแหน่ง
  - ฉ) ความผิดพลาดที่ตรวจจับได้โดยอุปกรณ์ทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ช) มาตรการความปลอดภัย รวมถึงการป้องกันบุคลากรและสิ่งแวดล้อม
  - ซ) ข้อกำหนดการติดตั้ง รวมถึงข้อกำหนดเพื่อการควบคุมสิ่งที่ปล่อยออกมา (ถ้าใช้)
- 6.2.3 ต้องจัดเตรียมซอฟต์แวร์ที่ใช้ในการควบคุมและ/หรือการเฝ้าสังเกตในกระบวนการและต้องสอบความใช้ได้ตามข้อกำหนดของระบบคุณภาพที่จัดทำเป็นหลักฐานทางเอกสารซึ่งซอฟต์แวร์นี้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะในด้านการออกแบบ
- หมายเหตุ ข้อมูลนอกเหนือจากนี้ ให้ปฏิบัติตาม ISO/IEC 90003*
- 6.2.4 ต้องจัดเตรียมวิธีการเพื่อให้มั่นใจว่าความล้มเหลวในการทำหน้าที่ควบคุมไม่นำไปสู่ความล้มเหลวในการบันทึกพารามิเตอร์ของกระบวนการจนกระทั่งทำให้กระบวนการที่ไม่มีประสิทธิภาพปรากฏ เหมือนกับว่ามีประสิทธิภาพ
- หมายเหตุ วิธีการตรวจสอบอาจใช้ระบบอิสระเพื่อควบคุมและเฝ้าสังเกตหรือตรวจสอบไขว้ (cross-check) ระหว่างการควบคุมกับการเฝ้าสังเกตซึ่งระบุความไม่ตรงกันใด ๆ และชี้บ่งความผิดพลาด*

## 7. การกำหนดผลิตภัณฑ์ (product definition)

### 7.1 ทั่วไป

- 7.1.1 ต้องกำหนดผลิตภัณฑ์ ก่อนเริ่มผลิตภัณฑ์ใหม่ หรือผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์หรือแบบรูปสิ่งบรรจุที่ปรับเปลี่ยน
- 7.1.2 การพิจารณาการแสดงความเท่าเทียมกัน (อ้างอิงการทดสอบกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ) กับผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์หรือแบบรูปสิ่งบรรจุที่เคยผ่านการสอบความใช้ได้มาก่อนแล้ว ให้เป็นไปตามข้อกำหนดในข้อ 7.1.1 การแสดงความเท่าเทียมกันทั้งหมดต้องจัดทำเป็นเอกสาร
- 7.1.3 ต้องออกแบบผลิตภัณฑ์ที่ยอมให้ความชื้นและเอทิลีนออกไซด์แทรกซึมเข้าถึงตำแหน่งที่ทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุด
- 7.1.4 ต้องออกแบบบรรจุภัณฑ์ที่ยอมให้นำอากาศออกได้ และยอมให้ความชื้นและเอทิลีนออกไซด์แทรกซึมได้
- 7.1.5 ต้องแสดงว่ากระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ระบุมีประสิทธิภาพ ณ ตำแหน่งที่ทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุดในผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจทำได้โดยการแสดงความเท่าเทียมกันกับผลิตภัณฑ์ที่เคยผ่านการสอบความใช้ได้มาก่อนแล้ว หรืออุปกรณ์ทดสอบกระบวนการ (PCD) ซึ่งเคยใช้รับรองกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ นอกจากนั้นความเท่าเทียมกันอาจแสดงโดยกำหนดกระบวนการและการสอบความใช้ได้ของผลิตภัณฑ์ใหม่ได้ด้วย

### 7.2 ความปลอดภัยและสมรรถนะของผลิตภัณฑ์ (product safety and performance)

- 7.2.1 ต้องยืนยันว่าผลิตภัณฑ์และบรรจุภัณฑ์เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะด้านความปลอดภัย คุณภาพและสมรรถนะตามการใช้งานของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่กำหนดที่พารามิเตอร์ของกระบวนการที่เข้มงวดที่สุดของผลิตภัณฑ์และบรรจุภัณฑ์ ต้องพิจารณาอิทธิพลของเกณฑ์ความปลอดภัยเคลื่อนสำหรับพารามิเตอร์ของกระบวนการ

*หมายเหตุ การควบคุมการออกแบบเป็นประเด็นหนึ่งใน ISO 14971*

- 7.2.2 ถ้ายอมให้มีการทำให้ปราศจากเชื้อหลายรอบต้องประเมินผลของกระบวนการที่มีต่อผลิตภัณฑ์และบรรจุภัณฑ์

*หมายเหตุ ดู ISO 17664 เพิ่มเติม*

- 7.2.3 ความปลอดภัยด้านชีวภาพของผลิตภัณฑ์หลังจากผ่านกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อต้องเป็นไปตามที่บัญญัติใน มอก. 2395 เล่ม 1 และ มอก. 2395 เล่มอื่น ๆ

- 7.2.4 ปริมาณสูงสุดที่ยอมให้ (maximum allowable limit) สำหรับเอทิลีนออกไซด์ที่ตกค้างในเครื่องมือแพทย์จากการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์กำหนดไว้ใน มอก. 2395 เล่ม 7 ต้องบัญญัติวิธีปฏิบัติเพื่อลดระดับเอทิลีนออกไซด์ที่ตกค้างจากผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ ให้เป็นไปตามที่กำหนดใน มอก. 2395 เล่ม 7
- 7.3 คุณภาพด้านจุลชีววิทยา (microbiological quality)
- 7.3.1 ต้องระบุและคงไว้ซึ่งระบบเพื่อให้ความมั่นใจในคุณภาพด้านจุลชีววิทยาและความสะอาดของผลิตภัณฑ์ที่มาทำให้ปราศจากเชื้ออยู่ภายใต้การควบคุมและไม่ลดทอนประสิทธิภาพของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ
- 7.3.2 ต้องแสดงประสิทธิผลของระบบที่กำหนดในข้อ 7.3.1 สำหรับเครื่องมือแพทย์ใช้ครั้งเดียว การแสดงประสิทธิผลนี้ต้องรวมถึงการประมาณไบโอเบอร์ดนที่ช่วงที่กำหนดตาม ISO 11737-1 สำหรับเครื่องมือแพทย์ที่นำกลับมาใช้ใหม่ การแสดงประสิทธิผลต้องรวมถึงการประเมินประสิทธิผลของการทำความสะอาดที่ระบุไว้ และกระบวนการการฆ่าเชื้อ (ถ้าใช้) การแสดงประสิทธิผลนี้ต้องรวมถึงการประเมินการปนเปื้อนอินทรีย์และอนินทรีย์ด้วย
- หมายเหตุ* ข้อกำหนดสำหรับข้อมูลเพื่อทำกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อซ้ำของเครื่องมือที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อซ้ำได้มีกำหนดไว้ใน ISO 17664
- 7.4 การจัดทำเอกสาร (documentation)
- ผลของการกำหนดผลิตภัณฑ์ต้องจัดทำเป็นเอกสาร

## 8. การกำหนดกระบวนการ (process definition)

- 8.1 ต้องระบุกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่สอบความใช้ได้ก่อนนำไปใช้กับผลิตภัณฑ์ใหม่ หรือกับผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์หรือแบบรูปสิ่งบรรจุที่ปรับเปลี่ยน
- 8.2 ต้องดำเนินการกำหนดกระบวนการในด้านการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งผ่านกระบวนการการตรวจรับรองการติดตั้ง (IQ) และการตรวจรับรองการทำงาน (OQ) มาแล้ว (ดูข้อ 9.1 และข้อ 9.2)
- การกำหนดกระบวนการอาจปฏิบัติในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับวิจัยหรือใช้ผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อที่เท่าเทียมกัน
- 8.3 ต้องบัญญัติกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่กำหนดไว้
- 8.4 ต้องจัดทำเอกสารและบันทึกที่สนับสนุนการใช้ได้ของพารามิเตอร์ของกระบวนการและเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนที่กำหนดในข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการ
- 8.5 ต้องหาการใช้อัตราอบที่ทำให้หมดฤทธิ์ข้อใดข้อหนึ่ง ในภาคผนวก ก หรือ ข หรือ โดยใช้วิธีทางเลือกหนึ่งทางเลือกใดที่ยังใช้ได้ที่แสดงการบรรลุถึงระดับประกันคุณภาพสภาพปราศจากเชื้อ (SAL)



- 8.6 ตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ใช้เป็นส่วนในการบัญญัติข้อปฏิบัติกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อต้อง
- ก) เป็นไปตาม ISO 11138-2:2006 ข้อ 5. และ ข้อ 9.5
  - ข) แสดงว่าอย่างน้อยที่สุดมีความต้านทานต่อเอทิลีนออกไซด์ตามสภาพของไบโอเบอร์ดบนผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ค) วางไว้ในผลิตภัณฑ์ที่ตำแหน่งซึ่งสภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อบรรลุผลยากที่สุดหรือวางภายใน PCD
- ถ้าใช้ PCD ในการกำหนดกระบวนการ การสอบความใช้ได้หรือการเฝ้าสังเกตประจำและการควบคุม ต้องกำหนดความเหมาะสมของ PCD ซึ่ง PCD นี้ต้องเท่าเทียมกันหรือมีความท้าทายสูงกว่ากระบวนการ ส่วนที่ทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุดของผลิตภัณฑ์
- หมายเหตุ การเลือก การใช้ และการแปลผลตัวชี้วัดทางชีวภาพ ดู ISO 14161*
- 8.7 ตัวชี้วัดทางชีวภาพทางการค้าที่ใช้ในการกำหนดกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อควรเป็นไปตาม ISO 11138-1
- 8.8 ถ้าใช้ตัวชี้วัดทางเคมีเป็นส่วนของการกำหนดกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ตัวชี้วัดทางเคมีเหล่านี้ต้องเป็นไปตาม ISO 11140-1
- ต้องไม่ใช่ตัวชี้วัดทางเคมีเพียงวิธีเดียวในการบัญญัติกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่กำหนดไว้
- 8.9 ถ้ามีการทดสอบสภาพปราศจากเชื้อระหว่างการกำหนดกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อการทดสอบนี้ต้องเป็นไปตาม ISO 11737-2

## 9. การสอบความใช้ได้

- 9.1 การตรวจรับรองการติดตั้ง (installation qualification)
- 9.1.1 การตรวจรับรองการติดตั้ง (IQ) ต้องแสดงว่าอุปกรณ์การทำให้ปราศจากเชื้อและรายการเพิ่มเติมอื่น ๆ ที่ได้รับมอบและติดตั้งเป็นไปตามข้อกำหนดลักษณะเฉพาะ
  - 9.1.2 อุปกรณ์ทั้งหมดที่ใช้ส่งเอทิลีนออกไซด์รวมทั้งรายการเพิ่มเติมอื่น ๆ ต้องบัญญัติและระบุไว้
  - 9.1.3 ต้องระบุขั้นตอนดำเนินการสำหรับอุปกรณ์ (ดูข้อ 6.2) ขั้นตอนดำเนินการเหล่านี้อย่างน้อยต้องรวมถึงสิ่งต่อไปนี้
    - ก) ข้อเสนอแนะในการดำเนินการที่ละชั้น
    - ข) ภาวะผิพร่อง อากาศที่ภาวะผิพร่องเหล่านี้ถูกซีบ่ง และขั้นตอนการแก้ไข
    - ค) ข้อเสนอแนะในการบำรุงรักษาและการสอบเทียบ
    - ง) รายละเอียดการติดต่อเพื่อการสนับสนุนทางเทคนิค
  - 9.1.4 ต้องระบุตำแหน่งที่จะติดตั้งอุปกรณ์รวมถึงบริการใด ๆ ที่ต้องการ ต้องซีบ่งข้อควรระวังและเงื่อนไขพิเศษอื่น ๆ

ตัวอย่าง ทวนสอบว่าสถานะการเก็บเอทิลีนออกไซด์เป็นไปตามข้อกำหนดของผู้ส่งมอบ และข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องระดับประเทศ ระดับภูมิภาคหรือระดับท้องถิ่น

9.1.5 ข้อเสนอแนะสำหรับการติดตั้งต้องจัดทำเป็นเอกสารและต้องรวมถึงข้อเสนอแนะเกี่ยวกับสุขภาพและความปลอดภัยของบุคลากร

9.1.6 ผังของอุปกรณ์ที่ติดตั้ง ระบบท่อและอุปกรณ์เพิ่มเติมอื่น ๆ ต้องแล้วเสร็จระหว่าง IQ

## 9.2 การตรวจรับรองการทำงาน (operation qualification)

9.2.1 ก่อนการตรวจรับรองการทำงาน (OQ) ต้องยืนยัน (ดูข้อ 4.3.3) การสอบเทียบของสิ่งที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือทั้งหมด (รวมถึงเครื่องมือทดสอบ) ที่ใช้สำหรับการเฝ้าสังเกต การควบคุม การชี้บ่งหรือการบันทึก

9.2.2 การตรวจรับรองการทำงาน (OQ) ต้องแสดงว่าเครื่องมือที่ติดตั้งไว้มีความสามารถในการกระทำให้บรรลุถึงกระบวนการที่ระบุ (ดูข้อ 8.) ภายในเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนที่กำหนด ให้ดำเนินการ OQ กับอุปกรณ์ที่ไม่มีสิ่งบรรจุ หรือการใช้วัสดุทดสอบที่เหมาะสม

## 9.3 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ (performance qualification)

### 9.3.1 ทั่วไป

9.3.1.1 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ (PQ) ต้องกระทำเมื่อมีการนำผลิตภัณฑ์ใหม่ หรือผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์ แบบรูปสิ่งบรรจุ อุปกรณ์หรือพารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีการเปลี่ยนแปลง เว้นเสียแต่ได้มีการแสดงความเท่าเทียมกันกับผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์ หรือแบบรูปสิ่งบรรจุรวมกันที่ได้สอบความใช้ได้มาก่อน การแสดงความเท่าเทียมกันต้องจัดทำเป็นเอกสาร ให้กระทำ PQ ในอุปกรณ์ที่ใช้ทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

9.3.1.2 PQ จะใช้กับผลิตภัณฑ์เพื่อแสดงว่าอุปกรณ์ทำงานอย่างสม่ำเสมอเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อน ซึ่งทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อจากกระบวนการ

9.3.1.3 สิ่งบรรจุที่ใช้สำหรับ PQ ต้องเป็นตัวแทนของสิ่งที่จะทำให้ปราศจากเชื้ออยู่ประจำและต้องกำหนดบนพื้นฐานของสิ่งบรรจุประจำที่ยากที่สุดในการทดสอบ สิ่งบรรจุอาจประกอบด้วยผลิตภัณฑ์หรือวัสดุซึ่งมีลักษณะเฉพาะคล้ายคลึงกับสิ่งบรรจุที่ทำให้ปราศจากเชื้อประจำ

**หมายเหตุ** ถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ซึ่งใช้เพื่อการค้าในการสอบความใช้ได้ ให้ดูข้อ 7.2 และข้อ 11.3

ถ้าใช้วัสดุอื่นที่นอกเหนือจากผลิตภัณฑ์ อย่างน้อยที่สุดวัสดุนั้นต้องมีความยากในการทำ ให้ปราศจากเชื้อไม่น้อยกว่าผลิตภัณฑ์

ถ้าใช้สิ่งบรรจุซ้ำหลายรอบในการสอบความใช้ได้ ควรจัดให้มีการผ่านอากาศระหว่างการสัมผัส เพื่อให้แน่ใจว่าเอทิลีนออกไซด์ที่ตกค้างในสิ่งบรรจุไม่มีผลต่อตัวชี้วัดทางชีวภาพ

ต้องประเมินซ้ำสิ่งบรรจุตามความถี่ที่กำหนดไว้ก่อนเพื่อพิจารณาความเหมาะสม

9.3.1.4 ต้องระบุลักษณะที่ผลิตภัณฑ์แสดงการทำให้ปราศจากเชื้อรวมถึงแบบรูปสิ่งบรรจุของผลิตภัณฑ์

- 9.3.1.5 ถ้าใช้ตัวชี้วัดทางเคมีเป็นส่วนหนึ่งของ PQ ตัวชี้วัดเหล่านี้ต้องเป็นไปตาม ISO 11140-1 ต้องไม่ใช่ตัวชี้วัดทางเคมีเพียงวิธีเดียวในกระบวนการ PQ

9.3.2 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ – ทางจุลชีววิทยา

หมายเหตุ คูภาคผนวก ก ข้อ ค.13 และข้อ ค.14

- 9.3.2.1 PQ ทางจุลชีววิทยาสำหรับการใช้งานของกรรมวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องแสดงว่าเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุของการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการศึกษาในผู้ผลิตโดยใช้พารามิเตอร์ของกระบวนการที่กำหนดซึ่งเลือกไว้ เพื่อให้เกิดความสามารถทำให้ตายน้อยกว่าในกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ระบุ

ระหว่างที่ทำ PQ ทางจุลชีววิทยา การปฏิบัติทั่วไปเพื่อลดค่ากำหนด (set point) ของตัวแปรกระบวนการ 1 ตัว หรือมากกว่า (เช่น ความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ อุณหภูมิ ความชื้น) เทียบกับค่ากำหนดที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อประจำ พารามิเตอร์ที่กำหนดอาจจะเท่ากับหรือต่ำกว่าระดับต่ำสุดที่ระบุสำหรับการควบคุมประจำ

- 9.3.2.2 PQ ทางจุลชีววิทยาต้องยืนยันประสิทธิภาพของกระบวนการที่กำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์/สิ่งบรรจุซึ่งบรรจุรวมกันในเครื่องทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

- 9.3.2.3 ต้องกำหนดความสามารถทำให้ตายของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีใดวิธีหนึ่งตามที่ระบุไว้ในภาคผนวก ก. หรือ ภาคผนวก ข. หรือวิธีสอบความใช้ได้อื่นที่แสดงว่าบรรลุผลตามข้อกำหนดของ SAL

- 9.3.2.4 ถ้ากระทำการกำหนดกระบวนการในผู้ที่ใช้ในการพัฒนา PQ ทางจุลชีววิทยาต้องรวมถึงการทำให้เต็มรอบหรือครึ่งรอบอย่างน้อย 3 ครั้ง ในเครื่องทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ซึ่งยืนยันข้อมูลจากผู้ใช้ในการพัฒนา ต้องทำให้ตัวชี้วัดทางชีวภาพทั้งหมดเสื่อมฤทธิ์ โดยรอบการสอบความใช้ได้เหล่านี้ 1 รอบหรือมากกว่า

- 9.3.2.5 อุปกรณ์การทำให้ปราศจากเชื้อที่ให้พารามิเตอร์ของกระบวนการเดียวกัน ที่ผ่านการติดตั้ง IQ และ OQ แล้วต้องมีคุณสมบัติอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้

ก) มีลักษณะเหมือนตู้ตั้งต้น หรือ

ข) การใช้ PQ ที่มีการลดหย่อนลงของระดับความสามารถทำให้ตายทางจุลชีววิทยา (microbiological lethality) โดยต้องบันทึก และจัดทำเป็นเอกสารแสดงผลของการลดหย่อนคุณสมบัติ

ต้องหาอิทธิพลของความแตกต่างของตำแหน่งทางภูมิศาสตร์ที่มีต่อคุณสมบัติของสิ่งบรรจุด้วย

9.3.3 การรับรองทางสมรรถนะ – ทางกายภาพ

- 9.3.3.1 PQ ทางกายภาพต้องแสดง

ก) การทำซ้ำได้ (reproducibility) ของกระบวนการ และต้องรวมถึงการดำเนินการตรวจรับรองตามแผนอย่างน้อย 3 ครั้งติดต่อกัน และต้องเป็นไปตามเกณฑ์ที่ยอมรับตามที่ระบุไว้ทั้งหมด

- ข) สิ่งบรรจุต้องเป็นไปตามเกณฑ์ที่ยอมรับตามที่ระบุไว้โดยตลอดในระยะเวลาของข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการประจำที่เสนอไว้

องค์ประกอบของ PQ ทางกายภาพ อาจดำเนินการระหว่างกระบวนการ PQ ทางจุลชีววิทยาได้ ถ้า กระทำ ก) คู่ขนานกับ PQ ทางจุลชีววิทยาแล้วต้องมีการดำเนินการตรวจรับรองเพิ่มเติมอย่างน้อย 1 กระบวนการเพื่อแสดงว่าเป็นไปตามข้อกำหนดนี้ หากมีความล้มเหลวซึ่งอาจเป็นผลที่สืบเนื่องมาจากปัจจัยทั้งหลายที่ไม่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของกระบวนการซึ่งกำลังสอบความใช้ได้เกิดขึ้น อาจบันทึกไว้ว่าไม่เกี่ยวข้องกับสมรรถนะของกระบวนการ โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการตรวจรับรองอย่างเป็นผลสำเร็จ 3 ครั้งติดต่อกันอีก ตัวอย่างของความล้มเหลวประเภทนี้อาจรวมถึงกระแสไฟฟ้าตก การขาดสิ่งบริการอื่น ๆ หรือความล้มเหลวของอุปกรณ์ที่เฝ้าสังเกตภายนอก เป็นต้น

#### 9.3.3.2 PQ ทางกายภาพต้องยืนยันกระบวนการ ดังต่อไปนี้

- ก) เมื่อสิ้นสุดเวลาของการเตรียมการปรับสภาวะที่กำหนด (ถ้าใช้) สิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้ออยู่ภายในช่วงอุณหภูมิและความชื้นที่กำหนด
- ข) ช่วงเวลาสูงสุดที่ระบุไว้ระหว่างการทำให้การเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้) เสร็จสิ้น และการเริ่มต้นของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อมีความเหมาะสม
- ค) เติลีนออกไซด์ในสถานะก๊าซได้ผ่านเข้าสู่ทำให้ปราศจากเชื้อ
- ง) ความดันที่เพิ่มขึ้นและปริมาณเอทิลีนออกไซด์ที่ใช้ไป (ดูข้อ 9.5.4 ค) หรือความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ในตู้ทำให้ปราศจากเชื้อ (ดูข้อ 9.5.5 ข) อยู่ในพิสัยที่กำหนด
- จ) ระหว่างรอบของการทำให้ปราศจากเชื้อ อุณหภูมิและความชื้นของผู้และพารามิเตอร์ของกระบวนการอื่น ๆ (ถ้ามี) อยู่ภายในพิสัยที่เป็นลายลักษณ์อักษรในข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ
- ฉ) อุณหภูมิของสิ่งบรรจุผลิตภัณฑ์ระหว่างการสัมผัสอยู่ในพิสัยที่กำหนด
- ช) ระหว่างการผ่านอากาศสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้ออยู่ภายในช่วงอุณหภูมิที่ระบุ

#### 9.4 การจัดเรียงสิ่งบรรจุหลากหลายรูปแบบ (varying load configuration)

สำหรับการกำหนดกรรมวิธีการจัดเรียงสิ่งบรรจุที่มีหลากหลายรูปแบบ ต้องประเมินขอบเขตของผลของความหลากหลายที่มีต่อกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ทั้งนี้ ต้องแสดงว่าผลิตภัณฑ์ทั้งหมดที่ถูกทำให้ปราศจากเชื้อในหนึ่งรอบบรรจุระดับของการประกันคุณภาพปราศจากเชื้อที่กำหนดไว้

#### 9.5 การทบทวนและการอนุมัติการสอบความใช้ได้ (review and approval of validation)

- 9.5.1 จุดประสงค์ของกิจกรรมนี้ คือ การดำเนินการ และจัดทำเอกสาร การทบทวนข้อมูลการสอบความใช้ได้เพื่อยืนยันการยอมรับได้ตามเกณฑ์วิธีที่อนุมัติแล้วสำหรับกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและเพื่ออนุมัติข้อกำหนดของกระบวนการ

- 9.5.2 ต้องบันทึกและทบทวนเพื่อการยอมรับซึ่งสารสนเทศที่เก็บรวบรวมหรือเกิดขึ้นระหว่างการกำหนดกระบวนการ IQ OQ และ PQ รวมถึงผลที่ได้จากการบ่มเพาะเชื้อของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ดู ข้อ 4.1.2 ประกอบ) ต้องบันทึกผลของการทบทวนนี้ไว้
- 9.5.3 ต้องจัดเตรียมรายงานการสอบความใช้ได้ รายงานนี้ต้องมีการทบทวนและอนุมัติโดยบุคคลซึ่งมีหน้าที่รับผิดชอบและได้รับมอบหมาย
- 9.5.4 รายงานการสอบความใช้ได้ต้องมีรายละเอียดหรืออ้างอิงผลิตภัณฑ์ที่ได้สอบความใช้ได้ที่ระบุ แบบรูป สิ่งบรรจุที่กำหนดและข้อกำหนดเฉพาะที่จัดทำเป็นเอกสารสำหรับกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อโดยเอทิลีนออกไซด์ รายงานการสอบความใช้ได้นี้ต้องรวมถึงค่าและเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนดังต่อไปนี้ด้วย
- ก) การเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้)
- 1) เวลาในตู้/พื้นที่ อุณหภูมิและความชื้นของตู้/พื้นที่
  - 2) อุณหภูมิต่ำสุดของผลิตภัณฑ์ที่ยอมให้เข้าสู่การเตรียมการปรับสภาวะ
  - 3) อุณหภูมิและความชื้นของสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - 4) เวลาช่วงผ่านสูงสุดระหว่างการนำสิ่งบรรจุออกจากการเตรียมการปรับสภาวะกับการเริ่มต้นของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ
- ข) การปรับสภาวะ (ถ้าใช้)
- 1) ระดับสูญญากาศเริ่มต้น (ถ้าใช้) และเวลาที่ใช้จนถึงระดับสูญญากาศที่ต้องการ
  - 2) เวลาที่ใช้ภายใต้สูญญากาศ
  - 3) เวลาในตู้ อุณหภูมิ ความดันและความชื้นภายในตู้
  - 4) อุณหภูมิและความชื้นของสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ
- ค) การฉีดเอทิลีนออกไซด์และการสัมผัส
- 1) การเพิ่มขึ้นของความดันจากการฉีดเอทิลีนออกไซด์ ระยะเวลาการฉีดเอทิลีนออกไซด์ และความดันสุดท้าย
  - 2) ความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ที่กำหนดอย่างอิสระจากความดันที่เพิ่มขึ้น ใช้รายการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 รายการ
    - 2.1) มวลของเอทิลีนออกไซด์ที่ใช้
    - 2.2) ปริมาตรของเอทิลีนออกไซด์ที่ใช้
    - 2.3) การวัดความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ภายในตู้โดยตรง
  - 3) อุณหภูมิตู้ที่ทำให้ปราศจากเชื้อ
  - 4) เวลาการสัมผัส
  - 5) อุณหภูมิของสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ

- 6) ข้อชี้บ่งชี้ที่แสดงว่าระบบการหมุนเวียนของก๊าซ(ถ้าใช้) ระหว่างการสัมผัสในผู้มีความเพียงพอ
- ง) การผ่านอากาศ (ถ้าใช้)
- 1) เวลาและอุณหภูมิ
  - 2) การเปลี่ยนแปลงความดัน (ถ้ามี) ภายในตู้และ/หรือห้อง
  - 3) อัตราการเปลี่ยนแปลงของอากาศหรือก๊าซอื่น
  - 4) อุณหภูมิของสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ
- 9.5.5 ถ้าใช้การแสดงเชิงพารามิเตอร์ รายงานความใช้ได้ต้องระบุสิ่งต่อไปนี้ด้วย
- ก) ค่าและเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนของความชื้นในตู้จากการวัดโดยตรงระหว่างการปรับสภาวะ
  - ข) ค่าและเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนของความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ที่ได้จากการวิเคราะห์โดยตรงจากบรรยากาศตู้ในช่วงเวลาที่กำหนดมีความเพียงพอสำหรับการทวนสอบสภาวะตามข้อกำหนดตลอดระยะเวลาการสัมผัส
- 9.5.6 ต้องยืนยันข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการ รวมทั้งพารามิเตอร์ของกระบวนการและเกณฑ์ความคลาดเคลื่อน ข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการนี้ ต้องรวมถึงเกณฑ์ตัดสินว่ากระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่กำหนดแต่ละกระบวนการที่ใช้สำหรับสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อนี้เป็นไปตามข้อกำหนด

## 10. การเฝ้าสังเกตและการควบคุมประจำ

- 10.1 ต้องบันทึกและเก็บข้อมูลของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละรอบไว้ เพื่อแสดงว่ากระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะ ข้อมูลเหล่านี้อย่างน้อยต้องรวมถึง
- ก) หลักฐานที่แสดงว่าผลิตภัณฑ์ที่เข้าสู่การเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้) บรรลุถึงอุณหภูมิต่ำสุดที่กำหนด กรณีนี้อาจสำเร็จได้โดย ปล่อยให้สิ่งบรรจุปรับตัวเข้ากับสภาพแวดล้อมไม่น้อยกว่าระยะเวลาที่ระบุไว้
  - ข) อุณหภูมิและความชื้นภายในพื้นที่ที่มีการเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้) ที่ได้จากการเฝ้าสังเกตและบันทึกไว้ จากตำแหน่งที่ระบุไว้ชัดเจน
  - ค) เวลาเริ่มต้นและเวลานำสิ่งบรรจุออกจากการเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้) ของแต่ละสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ง) ข้อชี้บ่งชี้ที่แสดงว่าระบบการหมุนเวียนของก๊าซในตู้ (ถ้าใช้) เป็นที่น่าพอใจระหว่างการสัมผัส
  - จ) ช่วงเวลาระหว่างที่เคลื่อนย้ายสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อจากการเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้าใช้) กับการเริ่มต้นรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ฉ) อุณหภูมิและความดันในตู้ตลอดรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ช) ความชื้นในตู้ระหว่างการปรับสภาวะ โดยความดันและ/หรือการเฝ้าสังเกตโดยตรง

- ซ) หลักฐานที่แสดงว่าเอทิลีนออกไซด์ในสถานะก๊าซได้ผ่านเข้าสู่ทำให้ปราศจากเชื้อ
- ฅ) ความดันที่เพิ่มขึ้นและปริมาณเอทิลีนออกไซด์ที่ใช้ไป หรือความเข้มข้นของก๊าซเอทิลีนออกไซด์ในตู้ทำให้ปราศจากเชื้อ
- ญ) ระยะเวลาการปรับสภาวะ
- ฎ) ระยะเวลาการสัมผัส
- ฏ) เวลา อุณหภูมิ ความดันที่เปลี่ยนแปลง (ถ้ามี) และ/หรือ การทำงานของเครื่องจ่ายอากาศ (ถ้าใช้) ระหว่างการผ่านอากาศ

ถ้าใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพในการเฝ้าสังเกตประจำต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในข้อ 8.6

**หมายเหตุ 1** คู่มือ 8.7 ประกอบ

ถ้าใช้ตัวชี้วัดทางเคมีในการเฝ้าสังเกตประจำ ต้องเป็นไปตามที่กำหนดไว้ในข้อ 8.8

**หมายเหตุ 2** ตัวชี้วัดทางเคมีไม่มีเจตนาใช้แทนตัวชี้วัดทางชีวภาพ ในการปล่อยผลิตภัณฑ์จากการทำให้ปราศจากเชื้อ

- 10.2 ถ้าปฏิบัติการด้วยการแสดงเชิงพารามิเตอร์ต้องบันทึกและเก็บข้อมูลเพิ่มเติมต่อไปนี้
- ก) อุณหภูมิในตู้ที่ตำแหน่งต่ำสุด 2 ตำแหน่ง ตลอดรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ข) ความชื้นในตู้ระหว่างการปรับสภาวะที่ได้จากการวัดโดยตรง
  - ค) ความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ที่ได้จากการวิเคราะห์โดยตรงของบรรยากาศภายในตู้ในช่วงเวลาที่กำหนด มีความเพียงพอที่จะทวนสอบสภาวะที่กำหนดตลอดระยะเวลาการสัมผัส

## 11. การปล่อยผลิตภัณฑ์จากการทำให้ปราศจากเชื้อ

- 11.1 ต้องจัดทำเอกสารเกณฑ์ตัดสินเพื่อระบุความเป็นไปตามข้อกำหนดของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้สำหรับสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อใด ๆ เกณฑ์ตัดสินเหล่านี้ต้องรวมถึง
- ก) การยืนยันว่าข้อมูลที่บันทึกที่ระหว่างกระบวนการประจำเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ
  - ข) การยืนยันว่าไม่มีการเจริญเติบโตของจุลชีพที่ใช้ทดสอบจากตัวชี้วัดทางชีวภาพใด ๆ (ถ้าใช้)
- 11.2 ถ้าผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ตัดสินในข้อ 11.1 หนึ่งข้อหรือมากกว่า ให้ถือว่าผลิตภัณฑ์นั้นไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และต้องดำเนินการตามข้อกำหนดที่เกี่ยวข้องใน มอก.13485
- 11.3 ถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ซึ่งใช้เพื่อการค้าในการสอบความใช้ได้ ต้องจัดทำข้อกำหนดเพื่อการปล่อยผลิตภัณฑ์นี้สำหรับการจำหน่ายก่อนที่จะเริ่มกิจกรรมการสอบความใช้ได้

## 12. การดำรงประสิทธิผลของกระบวนการ

### 12.1 ทั่วไป

- 12.1.1 ต้องแสดงประสิทธิผลต่อเนื่องของระบบ เพื่อให้มั่นใจในสถานะของผลิตภัณฑ์ที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ (ดูข้อ 7.3.1) ตัวอย่างของการแสดงประสิทธิผลได้แก่ การเฝ้าสังเกตประจำของไป โอเบอร์เดนของผลิตภัณฑ์ และ/หรือการเฝ้าสังเกตประสิทธิผลของกระบวนการทำความสะอาด
- 12.1.2 ต้องทวนสอบความแม่นยำและความเชื่อถือได้ของเครื่องมือที่ใช้ควบคุมและการเฝ้าสังเกตกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อเป็นระยะตามข้อ 4.3.3

### 12.2 การบำรุงรักษาเครื่องมือ (maintenance of equipment)

- 12.2.1 ต้องวางแผนและดำเนินการการบำรุงรักษาเชิงป้องกันตามขั้นตอนการดำเนินการที่จัดทำเป็นเอกสาร วิธีดำเนินการทั้งหมดต้องเป็นไปตามข้อแนะนำของผู้ผลิตเครื่องมือรวมถึงข้อกำหนดระดับประเทศ ระดับภูมิภาค หรือระดับท้องถิ่น
- 12.2.2 ต้องไม่ใช่เครื่องมือในกระบวนการการผลิตจนกว่าการบำรุงรักษาที่ระบุไว้ทั้งหมดเสร็จสมบูรณ์เป็นที่น่าพอใจและได้บันทึกไว้แล้ว
- 12.2.3 ต้องเก็บบันทึกการบำรุงรักษา (ดูข้อ 4.1.2)
- 12.2.4 ต้องทบทวนผังการบำรุงรักษา ขั้นตอนการบำรุงรักษาและบันทึกการบำรุงรักษาตามเวลาที่ระบุไว้ โดยบุคคลที่ได้รับการมอบหมายและผลของการทบทวนต้องจัดทำเป็นเอกสาร

### 12.3 การตรวจรับรองซ้ำ (requalification)

- 12.3.1 ต้องทำการตรวจรับรองซ้ำกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเครื่องมือที่ระบุไว้ตามเวลาที่กำหนดเทียบกับเกณฑ์ตัดสินการยอมรับที่ระบุไว้และเป็นไปตามวิธีดำเนินการที่จัดทำเป็นเอกสาร ช่วงเวลาระหว่างการตรวจรับรองซ้ำนี้ต้องสมเหตุสมผล การตรวจรับรองซ้ำอาจรวมถึงการทวนสอบซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ยอมให้มีเอทิลีนออกไซด์ตกค้างเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุใน มอก. 2395 เล่ม 7
- 12.3.2 ต้องทบทวน IQ OQ PQ และการตรวจรับรองซ้ำที่ผ่านมา และต้องนำมาพิจารณาเพื่อกำหนดขอบเขตการตรวจรับรองซ้ำและจัดทำเป็นเอกสาร รวมถึงการยืนยัน SAL ที่ระบุไว้โดยการศึกษาด้านจุลชีววิทยา
- 12.3.3 ต้องยืนยันความเหมาะสมของตัวชี้วัดทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับไป โอเบอร์เดนของผลิตภัณฑ์ตามช่วงที่ระบุไว้ (ดูข้อ 8.6)
- 12.3.4 ต้องประเมินซ้ำสิ่งบรรจุและแบบรูปสิ่งบรรจุตามความถี่ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าตามความเหมาะสม และผลของการประเมินซ้ำต้องจัดทำเป็นเอกสารตามข้อ 4.1.2
- 12.3.5 ต้องทบทวนกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่สอบความใช้ได้แล้ว เมื่อใดก็ตามที่มีการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ทำให้ปราศจากเชื้อและ/หรือผลิตภัณฑ์ซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพของกระบวนการ



- 12.3.6 หากความล้มเหลวที่เกิดขึ้นระหว่างการตรวจรับรองซ้ำและ/หรือการเฝ้าสังเกตและการควบคุมประจำซึ่งบ่งว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้ออาจไม่สามารถบรรลุ SAL ที่กำหนดไว้ ต้องหาสาเหตุของความล้มเหลวนั้น หากสาเหตุนั้นแสดงให้เห็นว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อไม่เพียงพอ ต้องปรับแก้กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อเพื่อให้บรรลุ SAL ที่ระบุไว้ และต้องสอบความใช้ได้ด้วย
- 12.3.7 ต้องเก็บรักษาบันทึกการทบทวนข้อมูลการตรวจรับรองซ้ำ รายงานและการปฏิบัติการแก้ไขอันเป็นผลสืบเนื่อง (ถ้าจำเป็น) (ดู ข้อ 4.1.2)
- 12.3.8 ถ้าใช้การแสดงเชิงพารามิเตอร์ ต้องใช้ข้อกำหนดเพิ่มเติมต่อไปนี้
- ก) ต้องทำการตรวจรับรองซ้ำอย่างน้อยปีละครั้ง
  - ข) การตรวจรับรองซ้ำต้องรวมถึงการยืนยัน SAL ที่ระบุไว้ โดยการศึกษาด้านจุลชีววิทยา
- 12.4 การประเมินการเปลี่ยนแปลง (assessment of change)
- 12.4.1 ต้องประเมินผลกระทบต่อประสิทธิภาพของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ เมื่อมีการเปลี่ยนอุปกรณ์ผลิตภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์ การนำเสนอของผลิตภัณฑ์เพื่อการทำปราศจากเชื้อ หรือแบบรูปสิ่งบรรจุ หรือการดัดแปลงตัวทำให้ปราศจากเชื้อ และ/หรือ การแสดงการดัดแปลงตัวทำให้ปราศจากเชื้อ
- 12.4.2 ต้องพิจารณาขนาดของการเปลี่ยนแปลงในการกำหนดขอบเขตของการดำเนินการกำหนดกระบวนการ IQ หรือ OQ หรือ PQ
- 12.4.3 ต้องระบุขอบเขตของคุณลักษณะที่จำเป็น ต้องจัดทำเอกสารผลของการประเมินรวมถึงเหตุผลที่รองรับการตัดสินใจ

## ภาคผนวก ก.

(บังคับ)

## การหาอัตราการตายของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ – ด้วยวิธีตัวชี้วัดทางชีวภาพ/ไบโอเบอร์ด

## ก.1 ทั่วไป

วิธีการนี้รวมความรู้ในเรื่องความต้านทานของตัวชี้วัดทางชีวภาพต่อรอบที่กำหนดกับความรู้ในเรื่องประชากรของไบโอเบอร์ด และความต้านทานเพื่อบัญชีโรบพารามิเตอร์ (เวลาการสัมผัส)

ในการใช้วิธีนี้ต้องแสดงให้เห็นว่าระดับไบโอเบอร์ดในผลิตภัณฑ์มีความสม่ำเสมออย่างสัมพัทธ์กับเวลาและความต้านทานของไบโอเบอร์ด แสดงความเท่าเทียมกันหรือความต้านทานน้อยกว่า ความต้านทานของตัวชี้วัดทางชีวภาพ

ความต้านทานของตัวชี้วัดทางชีวภาพแสดงโดยการทำงานของรอบ ณ เวลาการสัมผัสตามลำดับขั้นและการหาอัตราการทำให้ตาย (อัตราการหมดฤทธิ์) ของรอบ ความรู้เกี่ยวกับอัตราการตายและประชากรและความต้านทานสัมพัทธ์ของไบโอเบอร์ดทำให้สามารถบัญชีเวลาการสัมผัสเพื่อสามารถพยากรณ์ SAL ได้

คำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการนี้มีอยู่ใน ISO 14161

## ก.2 ขั้นตอนการดำเนินการ

ก.2.1 บัญชีตำแหน่งภายในผลิตภัณฑ์ที่การทำให้ปราศจากเชื้อบรรลุได้ยากที่สุด

ก.2.2 สร้างสิ่งทดสอบกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ประกอบด้วยจุลชีพที่ทราบความต้านทานต่อเอทิลีนออกไซด์ที่ทราบจำนวน โดยวางตัวชี้วัดทางชีวภาพในผลิตภัณฑ์ที่ตำแหน่งที่สถานะทำให้ปราศจากเชื้อบรรลุได้ยากที่สุด ถ้าตำแหน่งของการทดสอบไม่ใช่ตำแหน่งที่การทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุด ต้องบัญชีความสัมพันธ์กับตำแหน่งที่ยากที่สุด

ตามข้อกำหนดนี้ PCD ที่ใช้ต้องแสดงความต้านทานต่อกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อมากกว่าผลิตภัณฑ์ ต้องระวังถึงผลกระทบต่อบรรจุภัณฑ์และการนำตัวทำให้ปราศจากเชื้อออกจาก PCD

ก.2.3 บรรจุสิ่งทดสอบที่ดำเนินการตามรายการข้างต้น ในลักษณะเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ดำเนินการประจำและรวมถึงภายในสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ

ก.2.4 สิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อสัมผัสกับเอทิลีนออกไซด์ภายใต้สถานะที่เลือกไว้เพื่อทำให้ความสามารถทำให้ตายน้อยกว่าสถานะที่ใช้ประจำ (ดูข้อ 8) เพื่อไม่ให้จุลชีพอ้างอิงหมดฤทธิ์ไปทั้งหมด

ก.2.5 หลังจากการสัมผัสตามลำดับเวลากับเอทิลีนออกไซด์โดยคงไว้ซึ่งพารามิเตอร์อื่นทั้งหมด สามารถหาความสามารถทำให้ตายของกระบวนการโดยใช้วิธีใดวิธีหนึ่งต่อไปนี้

ก) การเจนนับโดยตรง (ดูข้อ ก.3.1) หรือ

ข) วิธีเศษส่วนเชิงลบ (ดูข้อ ก.3.2 หรือ ก.3.3) หรือ

ค) ร่วมกันของวิธี ก) หรือ ข) ข้างต้น

**หมายเหตุ** วิธีเศษส่วนเชิงลบใช้ข้อมูลการเจริญเติบโต/การไม่เจริญเติบโตจากการทดสอบพบเชื้อ บน PCD หลังจากสัมผัสกับเวลาการสัมผัสก๊าซแบบไม่เต็มรอบ

จากผลนี้สามารถคำนวณอัตราการหมดฤทธิ์ของจุลชีพอ้างอิงได้

ก.2.6 จากความรู้เรื่องไบโอเบอร์เดนของผลิตภัณฑ์ (ดู ISO 11737-1) ความทนทานของไบโอเบอร์เดนต่อกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและอัตราการหมดฤทธิ์ของจุลชีพอ้างอิง นำไปกำหนดขอบเขตของการปฏิบัติที่จำเป็นเพื่อให้บรรลุ SAL ที่ระบุไว้

ก.3 การกำหนดความสามารถทำให้ตายของกระบวนการ

ก.3.1 การเจนนับโดยตรง

ก.3.1.1 ต้องกำหนดความสามารถทำให้ตายของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อโดยสร้างเส้นกราฟจุลชีพรอดชีวิต ใช้การเจนนับโดยตรงของจุลชีพรอดชีวิต

ก.3.1.2 รายละเอียดของวิธีนี้ให้ไว้ใน ISO 14161 และ ISO 11138-1:2006 ข้อ C.3

ISO 11138-1:2006 ข้อ C.3 ต้องมีจุดสัมผัสอย่างน้อย 5 จุด ซึ่งครอบคลุม

ก) การสัมผัสหนึ่งซึ่งตัวอย่างไม่สัมผัสกับตัวทำให้ปราศจากเชื้อ (เช่น เวลาการสัมผัสเป็น 0)

**หมายเหตุ** อาจไม่มีการใช้ตัวทำให้ปราศจากเชื้อหรืออาจใช้ก๊าซเฉื่อยหรือตัวกลางแทน

ข) อย่างน้อยที่สุดหนึ่งการสัมผัสซึ่งประชากรที่มีชีวิตลดลงเหลือ 0.01 % ของจำนวนเชื้อที่ใส่ตั้งต้น (การลดทอน  $4 \log_{10}$ )

ค) การสัมผัสสามจุดเป็นอย่างน้อยครอบคลุมระยะห่างระหว่างจุดสัมผัส ก) และจุดสัมผัส ข) ข้างต้น

ก.3.2 วิธีเศษส่วนเชิงลบโดยใช้กระบวนการโฮลคัมบ์-สเปียร์แมน-คาร์เบอร์ (Holcomb-Spearman-Karber procedure, HSKP)

ตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับการทำให้ปราศจากเชื้อโดยเอทิลีนออกไซด์ต้องสัมผัสกับเอทิลีนออกไซด์ตามลำดับเวลาโดยที่พารามิเตอร์อื่นทั้งหมดคงที่ หลังจากการสัมผัสให้ทดสอบตัวอย่างทดสอบโดยการจุ่มตัวอย่างทดสอบโดยตรงลงในอาหารเพาะเชื้อที่เหมาะสม ให้คะแนนตัวอย่างทดสอบเป็นสัดส่วนของตัวอย่างที่ไม่มีการเจริญเติบโตหลังการบ่มเพาะ รายละเอียดของวิธีนี้ให้ไว้ใน ISO 14161 และ ISO 11138-1:2006 ข้อ D.3.1

ISO 11138-1:2006 ข้อ D.3.1 ต้องมีสถานะการสัมผัสอย่างน้อย 5 สถานะ ซึ่งครอบคลุม

ก) อย่างน้อยที่สุดตัวอย่าง 1 ชุดของตัวอย่างที่ทดสอบแล้วทั้งหมดมีการเจริญเติบโต

ข) อย่างน้อยที่สุดตัวอย่าง 2 ชุดมีการเจริญเติบโตเต็มบางส่วน (quantal region)

ค) อย่างน้อยที่สุดตัวอย่าง 2 ชุดไม่มีการเจริญเติบโตที่สังเกตได้

อาจใช้วิธีลิมิตีคโสดคอมบ์-สเปียร์แมน-คาร์เบอร์ (LHSP) ซึ่งเป็นวิธีดัดแปลงของ HSKP หากจำนวนตัวอย่างที่เท่ากันถูกสัมผัสแต่ละเวลา (time point) และช่วงเวลาที่มีความคงที่ สำหรับข้อแนะนำเพิ่มเติมให้ดู ISO 11138-1:2006 ข้อ D.3.2

ก.3.3 วิธีเศษส่วนเชิงลบโดยใช้กระบวนการสัทัมโบ-เมอร์ฟี-ค็อกเครน (Stumbo Murphy Cochran procedure, SMCP)

สูตรสำหรับกระบวนการสัทัมโบ-เมอร์ฟี-ค็อกเครนต้องมีผลลัพธ์หนึ่งในช่วงเศษส่วนเชิงลบซึ่งประกอบด้วยเวลา ( $t$ ) จำนวนหน่วยที่ไม่มีการเจริญเติบโต ( $r$ ) จำนวนตัวอย่างทดสอบ ( $n$ ) ที่เวลาการสัมผัสหนึ่งภายในช่วงเศษส่วนเชิงลบและจำนวนของจุดชีพตั้งต้นในการทำซ้ำแต่ละครั้ง ( $N_0$ )

เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ยอมรับได้โดยการใช้ SMCP ตาม ISO 11138-1:2006 ข้อ D.3.3 ต้องมี ค่า  $D$  ซึ่งคำนวณจากค่าเฉลี่ยของการทำซ้ำอย่างน้อยสามครั้งในพิสัยของเศษส่วนเชิงลบเพื่อยืนยันการทำซ้ำได้

ข้อแนะนำเพิ่มเติมดู ISO 14161

## ภาคผนวก ข.

(บังคับ)

### การหาอัตราการตายเชิงอนุรักษ์ของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยวิธีฆ่าเกิน

#### ข.1 ทั่วไป

ข.1.1 วิธีการกำหนดกระบวนการนี้อาศัยการทำให้จุลชีพอ้างอิงหมดฤทธิ์และมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อแบบนี้มักจะกระทำในเชิงอนุรักษ์และใช้การปฏิบัติซึ่งอาจมากกว่าการปฏิบัติเพื่อให้บรรลุข้อกำหนดที่ระบุไว้สำหรับสภาพการทำให้ปราศจากเชื้อ  
ข้อแนะนำวิธีนี้ดูได้ใน ISO 14161

ข.1.2 การกำหนดกระบวนการเชิงอนุรักษ์ต้องใช้วิธีการ ก) หรือ ข) อย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

ก) วิธีการแบบครึ่งรอบ: ต้องทำการทดลองเพื่อให้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ประชากรไม่น้อยกว่า  $10^6$ ) หมดฤทธิ์อย่างสมบูรณ์จำนวน 3 ครั้งต่อเนื่องกันเพื่อการยืนยันเวลาการสัมผัสที่สั้นที่สุด เวลาสัมผัสที่ระบุอย่างน้อยต้องเป็น 2 เท่าของเวลาสัมผัสที่สั้นที่สุดนี้ ให้ดำเนินการการทำให้ปราศจากเชื้อหนึ่งรอบโดยใช้ช่วงเวลาสั้น ๆ อีกครั้ง แล้วสามารถพบจุลชีพที่รอดชีวิต เพื่อยืนยันให้เห็นว่าเทคนิคนี้ใช้ได้จริง

ข) วิธีการแบบคำนวณรอบ: ต้องบัญญัติพารามิเตอร์กระบวนการประจำซึ่งให้ค่าอย่างน้อยที่สุด 12 SLR ของตัวชี้วัดทางชีวภาพโดยใช้วิธีใดวิธีหนึ่งที่อธิบายไว้ในข้อ ก.3 วิธีที่ใช้จะเป็นตัวกำหนดจำนวนรอบ

ข.1.3 ต้องบัญญัติและจัดทำเอกสารการศึกษาการสอบความใช้ได้ของสภาวะที่ใช้เพื่อการตรวจหาตัวชี้วัดทางชีวภาพ รวมถึงช่วงเวลาการบ่มเพาะเชื้อ ระยะการบ่มเพาะเชื้อต้องคำนึงถึงความเป็นไปได้ของการเจริญเติบโตที่ช้าลงของสปอร์ที่สัมผัสกับเอทิลีนออกไซด์

ข.1.4 ต้องแสดงให้เห็นว่าความต้านทานของไบโอเบอร์เดนมีความเท่ากันหรือน้อยกว่าความต้านทานของตัวชี้วัดทางชีวภาพ

#### ข.2 ขั้นตอนการดำเนินการ

ข.2.1 ชีบ่งกรณีของผลิตภัณฑ์ที่ยากที่สุด หรือ PCD ซึ่งอย่างน้อยที่สุดมีความยากต่อการทำให้ปราศจากเชื้อเท่ากับสิ่งที่ยากที่สุดที่คาดไว้สำหรับกระบวนการ

ข.2.2 หาคำแนะนำภายในผลิตภัณฑ์ที่ทำให้บรรลุสภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อที่ยากที่สุด

ข.2.3 สร้างบททดสอบกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งประกอบด้วยจุลชีพซึ่งประกอบมีความต้านทานที่กำหนดต่อเอทิลีนออกไซด์ที่ทราบจำนวน โดยวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้

- ก) วางตัวชี้วัดทางชีวภาพภายในผลิตภัณฑ์ที่ตำแหน่งที่สภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อบรรจุผลยาที่ดีที่สุดหรือวางภายใน PCD หรือ
- ข) ใส่เชื้อที่ตำแหน่งภายในผลิตภัณฑ์ที่สภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อบรรจุผลยาที่ดีที่สุดด้วยจุลชีพอ้างอิงที่เหมาะสม

ดู ISO 14937:2000 Table A.1

ถ้าตำแหน่งของการทดสอบไม่ใช่ตำแหน่งที่การทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุด ต้องบัญญัติความสัมพันธ์ของตำแหน่งนั้นกับตำแหน่งที่ยากที่สุด

- ข.2.4 บรรจุหีบห่อสิ่งทดสอบที่ดำเนินการตามรายการข้างต้น ในลักษณะที่เท่าเทียมกันกับผลิตภัณฑ์ที่ดำเนินการประจำและรวมถึงภายในสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ
- ข.2.5 ให้สิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อสัมผัสกับเอทิลีนออกไซด์ภายใต้สภาวะที่ออกแบบไว้เพื่อให้ความสามารถให้ตายน้อยกว่ากระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ระบุไว้
- ข.2.6 ถ้าการทำให้หมดฤทธิ์ของจุลชีพที่ทราบจำนวนได้รับการยืนยันตามข้อ ก.3 ให้หาขอบเขตของการปฏิบัติการสำหรับกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยการคาดคะเนความน่าจะเป็นที่ได้คาดการณ์ไว้ล่วงหน้าที่ทราบแล้วของจุลชีพที่รอดชีวิต โดยคำนึงถึง SAL ที่ระบุไว้

ภาคผนวก ก.  
(ให้ไว้เป็นข้อมูล)

ข้อเสนอแนะทั่วไป

หมายเหตุ 1 ข้อเสนอแนะที่ให้ในภาคผนวกนี้ไม่มีเจตนาให้ใช้เป็นรายการตรวจสอบเพื่อการประเมินการเป็นไปตามข้อกำหนดในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ แต่มีเจตนาที่จะช่วยให้เกิดเพื่อความเข้าใจที่ตรงกันและการนำไปใช้ตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ โดยให้คำอธิบายและวิธีการที่ยอมรับได้เพื่อให้บรรลุถึงความสอดคล้องกับข้อกำหนดเฉพาะ และได้ยกประเด็นที่สำคัญและให้ตัวอย่างไว้ด้วย อาจนำวิธีการอื่นนอกเหนือจากที่ให้ไว้ในข้อแนะนำนี้มาใช้ได้ อย่างไรก็ตาม ในการใช้วิธีการอื่นจะต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีการนั้นมีประสิทธิภาพและเป็นไปตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้

หมายเหตุ 2 เพื่อความสะดวกในการอ้างอิง หัวข้อในภาคผนวกนี้จะสอดคล้องกับข้อบังคับของมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ (ข้อ 1. ถึง ข้อ 12.) ตัวอย่างเช่น ข้อเสนอแนะสำหรับข้อ 8. ให้ไว้ในข้อ ก.8 ของภาคผนวกนี้ ข้อเสนอแนะสำหรับภาคผนวก ก. และภาคผนวก ข. ให้ไว้ใน ข้อ ก.13 และข้อ ก.14 ตามลำดับ

ก.1 ขอบข่าย

ไม่มีข้อเสนอแนะ

ก.2 เอกสารอ้างอิง

ไม่มีข้อเสนอแนะ

ก.3 บทนิยาม

ไม่มีข้อเสนอแนะ

ก.4 ระบบการบริหารงานคุณภาพ

ก.4.1 การจัดทำเอกสาร

ข้อกำหนดสำหรับการควบคุมเอกสารและบันทึกระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 4.2.3 และ 4.2.4 ตามลำดับ ใน มอก.13485 ข้อกำหนดสำหรับการจัดทำเอกสารเกี่ยวข้องกับการจัดทำและควบคุมการจัดทำเอกสาร (รวมถึงข้อกำหนดเฉพาะและขั้นตอนการดำเนินการ) และบันทึก

ก.4.2 ความรับผิดชอบด้านการบริหาร

ข้อกำหนดสำหรับความรับผิดชอบและอำนาจหน้าที่ระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 5.5 และข้อกำหนดสำหรับทรัพยากรบุคคลระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 6.2

ใน มอก.13485 ข้อกำหนดสำหรับความรับผิดชอบด้านการบริหารเกี่ยวข้องกับการบริหาร (management commitment) การให้ความสำคัญกับลูกค้า นโยบายคุณภาพ การวางแผน ความรับผิดชอบอำนาจหน้าที่และการสื่อสาร และการทบทวนการบริหาร

การพัฒนา การสอบความใช้ได้และการควบคุมประจำของกระบวนการ การทำให้ปราศจากเชื้อสามารถเกี่ยวข้องกับหน่วยงานหลายแห่งที่แยกกัน ซึ่งแต่ละหน่วยงานมีหน้าที่เฉพาะเรื่อง มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้กำหนดให้ระบุหน่วยงานที่ดำเนินการในเรื่องใดเรื่องหนึ่งให้ชัดเจนและจัดทำหน้าที่ความรับผิดชอบเป็นเอกสาร การกำหนดอำนาจหน้าที่และความรับผิดชอบนี้ต้องจัดทำเป็นเอกสารไว้ในระบบการบริหารงานคุณภาพของหน่วยงานที่ระบุ หน่วยงานที่รับความรับผิดชอบตามที่ระบุต้องมอบหมายให้บุคคลที่มีความรู้ความสามารถซึ่งเป็นที่ประจักษ์โดยผ่านการฝึกอบรมและการรับรองคุณสมบัติที่เหมาะสม

บุคลากรที่มีหน้าที่รับผิดชอบควรได้รับการฝึกอบรมและมีคุณสมบัติที่จำเป็นต่อไปนี้

- ก) การทดสอบทางจุลชีววิทยา
- ข) การติดตั้งเครื่องมือ
- ค) การบำรุงรักษาเครื่องมือ
- ง) PQ ทางกายภาพ
- จ) การดำเนินงานการทำให้ปราศจากเชื้อประจำ
- ฉ) การสอบเทียบ
- ช) การออกแบบกระบวนการ
- ซ) ข้อกำหนดเฉพาะเครื่องมือ
- ฌ) อื่น ๆ ที่เหมาะสม

#### ค.4.3 การดำเนินการเพื่อให้เกิดผลิตภัณฑ์

**หมายเหตุ** ใน มอก.13485 ข้อกำหนดในการดำเนินการเพื่อให้เกิดผลิตภัณฑ์เกี่ยวข้องกับวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ตั้งแต่การกำหนดความต้องการของลูกค้า การออกแบบและการพัฒนา การจัดซื้อ การควบคุมการผลิตและการสอบเทียบเครื่องมือในการเฝ้าสังเกตและเครื่องมือวัด

- ค.4.3.1 ข้อกำหนดเพื่อการจัดซื้อระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 7.4 โดยเฉพาะควรสังเกตว่าข้อกำหนดใน มอก.13485 ข้อ 7.4.3 การทวนสอบการจัดซื้อผลิตภัณฑ์ใช้กับผลิตภัณฑ์และบริการทั้งหมดที่ได้จากภายนอกองค์การ
- ค.4.3.2 ข้อกำหนดเพื่อการชี้บ่งและความสามารถสอบกลับได้ระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 7.5.3
- ค.4.3.3 ข้อกำหนดเพื่อการสอบเทียบเครื่องมือตรวจติดตามและเครื่องมือวัดระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 7.6
- ค.4.4 การวัด การวิเคราะห์ และการปรับปรุง - การควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด  
ขั้นตอนดำเนินการในการควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดและการปฏิบัติการแก้ไขระบุไว้ใน มอก.13485 ข้อ 8.3 และข้อ 8.5.2 ตามลำดับ



ในมอก.13485 ข้อกำหนดเพื่อการวัด การวิเคราะห์ และการปรับปรุงมีความเกี่ยวข้องกับการเฝ้าสังเกต กระบวนการ การควบคุมผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด การวิเคราะห์ข้อมูล และการปรับปรุง (รวมถึงการปฏิบัติการแก้ไขและการปฏิบัติการป้องกัน)

ค.5 การระบุลักษณะเฉพาะของตัวทำให้ปราศจากเชื้อ

**หมายเหตุ** จุดประสงค์ของกิจกรรมนี้คือ กำหนดตัวทำให้ปราศจากเชื้อและแสดงประสิทธิผลเชิงฆ่าจุลชีพ ซึ่งบ่งชี้ถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อประสิทธิผลเชิงฆ่าจุลชีพ (*influence microbicidal effectiveness*) ประเมินผล กระบวนการของการสัมผัสของตัวทำให้ปราศจากเชื้อที่มีต่อวัสดุ และซึ่งบ่งชี้ข้อกำหนดเพื่อความปลอดภัย ของบุคลากรและการป้องกันสิ่งแวดล้อม กิจกรรมนี้อาจกระทำในการทดสอบหรือในระบบต้นแบบ ข้อกำหนดเฉพาะของอุปกรณ์ขั้นสุดท้าย (ดูข้อ 6.2) ควรมีความสัมพันธ์กับการทดลองศึกษาที่ ดำเนินการโดยใช้การทดสอบในลักษณะดังกล่าว หรืออุปกรณ์ต้นแบบ

ค.5.1 ตัวทำให้ปราศจากเชื้อ

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.5.2 ประสิทธิภาพการฆ่าจุลชีพ

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.5.3 ผลต่อวัสดุ

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.5.4 ข้อควรพิจารณาด้านสิ่งแวดล้อม

ค.5.4.1 หลักการของระบบการบริหารงานด้านสิ่งแวดล้อมสามารถใช้ได้กับกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อโดยเอทิลีนออกไซด์ ISO 14001 กำหนดให้มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับระบบการบริหารงาน สิ่งแวดล้อม ISO 14040 ให้ข้อแนะนำในการออกแบบรูปการศึกษาการประเมินวงจรชีวิต สำหรับข้อแนะนำที่นอกจากนี้ ให้ดู ISO 14937:2000 ข้อ E.3

ค.5.4.2 ไม่มีข้อแนะนำ

ค.6 การระบุลักษณะเฉพาะของกระบวนการและอุปกรณ์

**หมายเหตุ** จุดประสงค์ของกิจกรรมนี้คือ การระบุลักษณะเฉพาะของพิสัยตัวแปรต่าง ๆ ของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อและอุปกรณ์ที่จำเป็นเพื่อให้ได้ตัวแปรกระบวนการอย่างปลอดภัยและสามารถทำซ้ำได้

ค.6.1 การระบุลักษณะเฉพาะของกระบวนการ

การระบุลักษณะเฉพาะของกระบวนการประกอบด้วย

- การชี้แจงตัวแปรกระบวนการที่ควรรวมอยู่ในการกำหนดกระบวนการ
- การกำหนดพิสัยสำหรับแต่ละตัวแปรกระบวนการ
- การจัดทำเอกสารตัวแปรกระบวนการและพิสัยกำหนดของตัวแปรกระบวนการตามความรู้ทาง ทฤษฎี

การศึกษาที่ตามมาระบุไว้ในข้อ 8 และข้อ 9 เพื่ออย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้

- ยืนยันความใช้ได้ของข้อกำหนดเฉพาะสำหรับตัวแปรกระบวนการ หรือ
- แสดงว่าพิสัยของตัวแปรกระบวนการได้รับการทบทวนและกำหนดใหม่

#### ค.6.2 การระบุลักษณะเฉพาะของอุปกรณ์

##### ค.6.2.1 ไม่มีข้อแนะนำ

##### ค.6.2.2 ควรพิจารณารายการต่อไปนี้เมื่อจัดเตรียมข้อกำหนดเฉพาะของอุปกรณ์

หมายเหตุ ควรพิจารณาถึงกฎระเบียบที่มีอยู่ในบางประเทศที่เกี่ยวข้องกับเอทิลีนออกไซด์

- พื้นที่ที่ใช้เก็บท่อ ถังเก็บ คาร์บิเดจ (cartridge) ของเอทิลีนออกไซด์หรือก๊าซผสมของเอทิลีนออกไซด์ ควรมั่นคงปลอดภัยและมีการถ่ายเทอากาศที่ดี
- ในกรณีที่สภาวะโดยรอบมีอุณหภูมิแปรผันมากกว่าพิสัยที่ผู้ส่งมอบแนะนำ พื้นที่เก็บภาชนะบรรจุเอทิลีนออกไซด์ควรมีการควบคุมอุณหภูมิ
- ถ้าใช้เอทิลีนออกไซด์เพื่อการทำปฏิกิริยาจากเชื้อจากถังเก็บขนาดใหญ่ซึ่งมีการเติมเต็มเป็นระยะ ถังเก็บควรมีอุปกรณ์สำหรับเก็บตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์ รวมถึงวิธีการที่ทำให้ถังว่างเปล่าจากเอทิลีนออกไซด์อย่างสมบูรณ์ และมีการเตรียมอุปกรณ์ทำความสะอาดในกรณีที่ปนเปื้อนหรือเกิดการสะสมพอลิเมอร์มากเกินไป
- ระบบการบรรจุเอทิลีนออกไซด์เข้าในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อควรมีอุปกรณ์ทำให้เป็นไอเพื่อป้องกันมิให้เอทิลีนออกไซด์เหลวไหลเข้าสู่ตู้ทำให้ปราศจากเชื้อ
- ควรวัดอุณหภูมิของก๊าซเอทิลีนออกไซด์ที่ไหลจากอุปกรณ์ทำให้เป็นไอไปยังตู้ทำให้ปราศจากเชื้อ เพื่อแสดงว่ามีก๊าซเอทิลีนออกไซด์เกิดขึ้น
- ควรใช้โพรบอย่างน้อย 2 ตัว ในการวัดอุณหภูมิตู้

หมายเหตุ วัตถุประสงค์ในการใช้โพรบ 2 ตัว แยกกันเพื่อป้องกันความล้มเหลวของตัวตรวจจับตัวหนึ่ง จากสาเหตุของการไม่เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของสิ่งบรรจุอันเนื่องมาจากการยอมรับที่ผิดพลาด เมื่อเปรียบเทียบตัวตรวจจับอุณหภูมิ 2 ตัวที่แยกกันจะพบว่าตัวตรวจจับอุณหภูมิตัวหนึ่งล้มเหลว อาจใช้โพรบวัดอุณหภูมิที่ทำจากทวิธาตุ (dual element) เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์นี้ได้

- การทำให้บรรลุถึงความเป็นเนื้อเดียวกันของสภาวะนิยมใช้การหมุนเวียนแบบบังคับ (forced circulation) ควรติดตั้งอุปกรณ์เฝ้าสังเกตกับระบบหมุนเวียนก๊าซที่สามารถแสดงให้เห็นได้เมื่อระบบการหมุนเวียนไร้ประสิทธิภาพ อุปกรณ์เฝ้าสังเกตที่แสดงเพียงว่า พัดลมหรือปั๊ม “เปิดทำงาน” (“power on”) นั้น ไม่เพียงพอ จำเป็นต้องมีอุปกรณ์แสดงการรักษาระดับการไหลของก๊าซ

##### ค.6.2.3 ไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติม

##### ค.6.2.4 ไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติม

ค.7 การกำหนดผลิตภัณฑ์

**หมายเหตุ** จุดประสงค์ของกิจกรรมนี้ คือ การกำหนดผลิตภัณฑ์ที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ รวมถึงคุณภาพด้านจุลชีววิทยาของผลิตภัณฑ์ก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อและลักษณะการบรรจุผลิตภัณฑ์และการนำเสนอเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ

ค.7.1 ทั่วไป

ให้ดำเนินการดังต่อไปนี้เพื่อลดความเสี่ยงให้เหลือน้อยที่สุดของการนำผลิตภัณฑ์ใหม่หรือผลิตภัณฑ์ดัดแปลง (ผลิตภัณฑ์รอการคัดเลือก - candidate product) ซึ่งแสดงการทดสอบที่ยากกว่ารอบการทำให้ปราศจากเชื้อที่เคยยืนยันความใช้ได้มาก่อน

ค.7.1.1 ดำเนินการทบทวนทางเทคนิคของผลิตภัณฑ์รอการคัดเลือก เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ยังใช้ได้และ/หรือ PCD ที่เคยใช้ เพื่อยืนยันการใช้ได้ของกระบวนการ EO ที่กำลังใช้อยู่ การเปรียบเทียบนี้ควรมีความเกี่ยวข้องกับการตรวจสอบปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อไปโอเบอร์เดนในผลิตภัณฑ์ เช่น การผลิต วิธีการผลิต สิ่งอำนวยความสะดวก ที่ตั้ง ชนิด และแหล่งของวัตถุดิบที่อาจมีอิทธิพลต่อ SAL ที่ต้องการ

ค.7.1.2 หากการทบทวนทางเทคนิค พบว่าผลิตภัณฑ์รอการคัดเลือกนี้คล้ายกับผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการรับรองการใช้ได้มาก่อน และความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์เหล่านั้นไม่มีนัยสำคัญอย่างชัดเจน อาจยอมรับให้ผลิตภัณฑ์รอการคัดเลือกนั้นเข้าสู่กระบวนการ EO ที่ผ่านการรับรองการใช้ได้ โดยไม่ต้องศึกษาเพิ่มเติม หากการจัดเรียงผลิตภัณฑ์ ความหนาแน่นหรือการจัดเรียงสิ่งบรรจุของผลิตภัณฑ์ และบรรจุภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์รอการคัดเลือก แสดงการทดสอบที่ยากกว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่เคยยืนยันความใช้ได้มาก่อนแล้ว ควรทำการศึกษาเกี่ยวกับอุณหภูมิและการแทรกซึมของความชื้นสัมพัทธ์ และควรศึกษารอบความสามารถทำให้ตายด้วย

ค.7.1.3 โครงสร้างและการจัดเรียงผลิตภัณฑ์ และบรรจุภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์รอการคัดเลือก ควรได้รับการตรวจสอบอย่างระมัดระวังว่าจะมีบริเวณใด ๆ ที่อาจเป็นอุปสรรคต่อการแทรกซึมของ EO/ความร้อน/ความชื้นสัมพัทธ์

ค.7.1.4 ไม่มีคำแนะนำ

ค.7.1.5 ไม่มีคำแนะนำ

ค.7.2 ความปลอดภัยและสมรรถนะของผลิตภัณฑ์

ในระหว่างการออกแบบเครื่องมือแพทย์สำหรับการทำให้ปราศจากเชื้อควรให้ความสำคัญต่อความสามารถในการทำงาน เกณฑ์ความคลาดเคลื่อนของการออกแบบ การจัดเรียงผลิตภัณฑ์และองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์รวมถึงวัสดุที่เป็นบรรจุภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจว่าเอทิลีนออกไซด์สามารถเข้าถึงทุกส่วนของเครื่องมือได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อ ผลิตภัณฑ์อาจอยู่ภายใต้ความบีบคั้นทางสิ่งแวดล้อมที่หลากหลาย เช่น การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและความดัน อุณหภูมิที่สูงขึ้นและการเปลี่ยนแปลงความชื้น ผลิตภัณฑ์อาจทำปฏิกิริยากับเอทิลีนออกไซด์และ/หรือตัวทำเจือจางใดๆ ในการออกแบบผลิตภัณฑ์ควรมั่นใจว่าความสามารถในการทำงานและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์จะไม่ลดลงจากการสัมผัสในพิสัยที่คาดไว้ในสภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อ

**องค์ประกอบของวัสดุ:** สภาวะของกระบวนการบางสภาวะอาจมีอิทธิพลในทางลบต่อความน่าเชื่อถือของเครื่องมือแพทย์และบรรจุภัณฑ์ วัสดุบรรจุภัณฑ์และเครื่องมือบางชนิดอาจเป็นอุปสรรคต่อกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ ดังนั้น ต้องประเมินผลของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่มีต่อวัสดุและลักษณะเฉพาะของการออกแบบและการจัดเรียงบรรจุภัณฑ์และวัสดุ การประเมินนี้โดยทั่วไปกระทำระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์และควรจัดทำผลลัพธ์เป็นเอกสาร

การเลือกวัสดุที่แสดงความต้านทานอย่างเพียงพอต่อการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและทางกายภาพอันเกิดจากเอทิลีนออกไซด์และ/หรือตัวเจือจางใด ๆ ที่เกิดจากพิสัยของสภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อมีความสำคัญ ฉะนั้น เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าวัสดุเหล่านี้ยังคงเป็นที่ยอมรับได้สำหรับการใช้งาน หลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อต้องประเมินสมบัติของวัสดุที่กำหนด เช่น ความแข็งแรงทางกายภาพ ความสามารถซึมผ่านได้ มิติทางกายภาพและความยืดหยุ่น นอกจากนี้ควรมีการพิจารณาการเสื่อมสภาพอันเนื่องมาจากการสัมผัสกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ เช่น รอยร้าวและเปราะ ควรระบุวัสดุที่มีความต้านทานต่อการเสื่อมสภาพ วัสดุควรยอมให้เอทิลีนออกไซด์ผ่านหรือซึมผ่านได้อย่างพอเพียง เพื่อให้มั่นใจว่าผิวและวัสดุเป้าหมายได้รับการทำให้ปราศจากเชื้อ อนึ่ง วัสดุนี้ควรมีสมบัติอากาศผ่านได้ (ถ้าใช้) ภายในเวลาอันควรและคงไว้ซึ่งความปลอดภัยทางชีวภาพ ถ้าจำเป็นให้ประเมินผลของการสัมผัสกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อหลายครั้งด้วย

**การพิจารณาบรรจุภัณฑ์ :** หน้าที่หลักของบรรจุภัณฑ์ของเครื่องมือแพทย์ที่ปราศจากเชื้อ คือ การสร้างความเชื่อมั่นว่าผลิตภัณฑ์ยังคงปราศจากเชื้อจนกระทั่งใช้งาน ในระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อบรรจุภัณฑ์ต้องทนต่อสภาวะกระบวนการโดยไม่มีผลลบต่อคุณภาพโดยรวมของผลิตภัณฑ์ (เช่น การก่อให้เกิดอนุภาค)

ในการคัดเลือกบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิสำหรับผลิตภัณฑ์ที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ ให้พิจารณาการออกแบบหลักและปัจจัยในการผลิตให้สอดคล้องกับกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ ความสามารถซึมผ่านได้ของบรรจุภัณฑ์กับสิ่งแวดล้อมในระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อมีความสำคัญสูงสุด เพื่อให้มั่นใจว่าเอทิลีนออกไซด์แทรกซึมได้ หากการนำอากาศออกเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อบรรจุภัณฑ์ต้องยอมให้มีการนำอากาศออกได้โดยปราศจากความเสียหายหรือลักษณะ

ควรแสดงความสามารถของบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิและตติยภูมิ (ถ้าใช้) เพื่อป้องกันผลิตภัณฑ์ระหว่างการจัดการและการกระจายผลิตภัณฑ์โดยปกติ ถ้าบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิสัมผัสกับกระบวนการการทำให้

ปราศจากเชื้อ ต้องแสดงหลักฐานว่าบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ สามารถทนต่อกระบวนการโดยไม่สูญเสียความสามารถในการป้องกันผลิตภัณฑ์

การพิจารณาบรรจุภัณฑ์ดูรายละเอียดใน ISO 11607-1 และ ISO 11607-2

ค.7.3 คุณภาพด้านจุลชีววิทยา

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.7.4 การจัดทำเอกสาร

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.8 การกำหนดกระบวนการ

**หมายเหตุ** จุดประสงค์ของกิจกรรมนี้เพื่อให้ได้รายละเอียดของข้อกำหนดเฉพาะสำหรับกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้กับผลิตภัณฑ์ที่กำหนด (ดูข้อ 7.) โดยการทดสอบทางจุลชีววิทยา

**การเลือกกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ :** การพัฒนากระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์อย่างใดอย่างหนึ่งจำเป็นต้องบัญญัติให้มีกระบวนการที่มีทั้งประสิทธิภาพและความเข้ากันได้กับเครื่องมือแพทย์ ดังนั้นการสืบค้นเริ่มต้นในความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์พร้อมกับการทดลองเพื่อชี้บ่งและ/หรือทำให้กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ได้ผลสูงสุด ซึ่งอาจเกิดระหว่างผลิตภัณฑ์อยู่ในขั้นตอนการออกแบบ

การเลือกกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้กับเครื่องมือแพทย์ควรพิจารณาปัจจัยทั้งหมดที่มีอิทธิพลต่อประสิทธิภาพของกระบวนการ และควรคำนึงถึงสิ่งต่อไปนี้

- ก) อุปกรณ์การทำให้ปราศจากเชื้อที่หาได้
- ข) พิสัยของขีดจำกัดที่สามารถบรรลุผลของอุปกรณ์การทำให้ปราศจากเชื้อที่หาได้
- ค) กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้อยู่กับผลิตภัณฑ์อื่น
- ง) ข้อกำหนดสำหรับระดับของสารตกค้างเอทิลีนออกไซด์และ/หรือผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาของเอทิลีนออกไซด์
- จ) ผลของการทดลองในการพัฒนากระบวนการ

**การกำหนดกระบวนการ :** การกำหนดกระบวนการอาจประกอบด้วยองค์ประกอบจำนวนหนึ่ง

- ฉ) การกำหนดเวลาที่ต้องการเพื่อให้บรรลุถึงสถานะที่ระบุของอุณหภูมิและความชื้นระหว่างการเตรียมการปรับสภาวะ (ถ้ามีการเตรียมการการปรับสภาวะ)
- ช) การกำหนดขีดจำกัดสำหรับตัวแปรผันกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ

**หมายเหตุ** สำหรับข้อแนะนำในการศึกษาความสามารถทำให้ตายอาจกำหนดเป็นส่วนของการกำหนดกระบวนการ ดูข้อ ค.9.3.2

- ซ) ให้ประมาณจำนวนไบโอบอร์ดเคนในผลิตภัณฑ์เพื่อให้สามารถบัญญัติการทดสอบรอบการทำให้ปราศจากเชื้อโดยไบโอบอร์ดเคนและสามารถยืนยันความเหมาะสมของตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับ PQ

และการเผ่าสังเกตประจำ (ถ้าใช้) ควรกำหนดความเหมาะสมของตัวชี้วัดทางชีวภาพโดยการสัมผัสรอบ การทำให้ตายบางส่วน (sublethal) ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการหมดฤทธิ์ของตัวชี้วัด ทางชีวภาพและผลิตภัณฑ์สามารถเปรียบเทียบกันโดยการทดสอบ

*หมายเหตุ* ข้อกำหนดและข้อแนะนำในการประมาณไบโอเบอร์เดน ครอบคลุมใน ISO 11737-1

- ฅ) การกำหนดเวลาน้อยที่สุดในการผ่านอากาศที่สภาวะที่ระบุ เพื่อให้บรรลุถึงการนำก๊าซออกเพียงพอ เพื่อให้เอทิลีนออกไซด์และ/หรือผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาอยู่ที่ระดับหรือต่ำกว่าระดับที่บัญญัติโดย มอก.2395 เล่ม 7 กิจกรรมนี้ควรกระทำโดยมีสิ่งบรรจุเต็มพิกัดภายใต้สภาวะการผลิต

กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อสามารถกำหนดได้จากผลของกิจกรรมการพัฒนากระบวนการ ความเหมาะสมของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อนี้แสดงในการศึกษา PQ ในผู้การผลิต

*การเตรียมการปรับสภาวะและ/หรือการปรับสภาวะ* : เอทิลีนออกไซด์มีผลให้ความต้านทานของจุลชีพเสื่อม ฤทธิ์เนื่องจากปริมาณน้ำที่มีอยู่ในตัวมัน ด้วยเหตุนี้ในการปฏิบัติทั่วไปจึงมีการควบคุมและเผ่าสังเกต ความชื้นของบรรยากาศที่ผลิตภัณฑ์นั้นสัมผัสเพื่อที่จะให้มีความสมดุลของปริมาณน้ำในจุลชีพและ สิ่งแวดล้อมรอบข้าง ก่อนการเริ่มต้นรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยทั่วไปจะเตรียมการปรับสภาวะ ผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิและความชื้นที่กำหนด การเตรียมการปรับสภาวะเช่นนี้สามารถลดระยะเวลาของรอบ การทำให้ปราศจากเชื้อได้

โดยทั่วไปมักใช้ความชื้นสัมพัทธ์ของคู่มากกว่า 30 % เพื่อให้ความชื้นกับสิ่งบรรจุ ความชื้นสัมพัทธ์ที่ระบุ ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์ที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ ควรพิจารณาความเสียหายกับผลิตภัณฑ์และบรรจุภัณฑ์ อันเนื่องมาจากความชื้นสัมพัทธ์มากเกินไป

ในบางกรณีจำเป็นต้องบัญญัติระยะเวลาสูงสุดระหว่างการนำสิ่งบรรจุออกจากการเตรียมการปรับสภาวะและ การเริ่มต้นรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยทั่วไปใช้เวลา 60 min หรือน้อยกว่า

การให้ความร้อนและความชื้นแก่ผลิตภัณฑ์ใช้เพื่อบัญญัติการทำซ้ำได้ของอุณหภูมิและปริมาณความชื้นก่อน สัมผัสก๊าซ การศึกษาระยะเวลาน้อยที่สุดที่ผลิตภัณฑ์อยู่ในผู้เป็นการให้ความเชื่อมั่นว่าบรรลุภาวะที่บัญญัติ ควรระวัง มิให้เกิดการควบแน่นของน้ำบนสิ่งบรรจุการทำให้ปราศจากเชื้อ

ควรแสดงอุณหภูมิจริงและพิสัยความชื้นเมื่อสิ้นสุดการเตรียมการปรับสภาวะระหว่าง PQ

*การทำให้ปราศจากเชื้อ* : ควรพิจารณาปัจจัยสมรรถนะภายใต้กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งรวมถึง

- ฅ) ระดับและอัตราการเข้าสู่สุญญากาศ
- ฉ) อัตราการรั่วของตู้(กระทำภายใต้สุญญากาศที่รอบความดันต่ำกว่าความดันบรรยากาศ หรือภายใต้ สุญญากาศ และที่รอบความดันสูงกว่าความดันบรรยากาศ อย่างใดอย่างหนึ่ง)
- ค) ความดันที่เพิ่มขึ้นจากการฉีดไอน้ำในระหว่างขั้นตอนการปรับสภาวะ
- ฅ) ความดันที่เพิ่มขึ้นและอัตราการเข้าสู่ความดันที่กำหนดจากการนำเข้าเอทิลีนออกไซด์และความสัมพันธ์ ของวิธีการที่ใช้เผ่าสังเกตความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์

- ท) ระดับและอัตราการเข้าสู่สุญญากาศที่ใช้ในการนำเอทิลีนออกไซด์ออก
  - ฅ) ความดันที่เพิ่มขึ้นและอัตราการเข้าสู่ความดันที่กำหนดจากการนำเข้าของอากาศ(หรือก๊าซใด ๆ ที่ใช้ระหว่างขั้นตอนของรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ) นี้
  - ณ) จำนวนครั้งที่ทำซ้ำของสองขั้นตอนสุดท้ายและความแปรปรวนใดๆในระหว่างการทำให้ซ้ำที่ต่อเนื่องกัน
- เมื่อจำลองสถานการณ์โดยใช้ก๊าซเฉื่อยแทนตัวทำให้ปราศจากเชื้อระหว่างการสัมผัส ให้พิจารณาถึงผลกระทบของความเข้มข้นของก๊าซที่ใช้ระหว่างการบัพญญูติพารามิเตอร์รอบสุดท้ายเพื่อให้แน่ใจว่าบรรลุถึง SAL ที่ต้องการ

เพื่อให้เอทิลีนออกไซด์กระจายตัวอย่างทั่วถึงแบบทำซ้ำได้ในตัวทำให้ปราศเชื้อและสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ อาจมีความจำเป็นที่จะต้องควบคุมปริมาณอากาศที่ตกค้างในตู้ก่อนนำตัวทำให้ปราศจากเชื้อเข้าไปในตู้ หรือจัดให้ตู้มีการหมุนเวียนของอากาศ เพราะเอทิลีนออกไซด์และอากาศจะไม่ผสมกันดีถ้าอากาศอยู่นิ่ง

*การผ่านอากาศ:* เอทิลีนออกไซด์ตกค้างและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาอาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพ ผู้ที่ต้องตระหนักถึงโอกาสที่จะมีสารตกค้างในผลิตภัณฑ์

อุณหภูมิ เวลาที่ผลิตภัณฑ์อยู่ในตู้ แรงหมุนเวียนอากาศ ลักษณะเฉพาะของสิ่งบรรจุ ผลิตภัณฑ์และวัสดุบรรจุภัณฑ์ทั้งหมดนี้มีผลต่อประสิทธิภาพของการผ่านอากาศ

การผ่านอากาศอาจกระทำในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ หรือในพื้นที่แยกกัน หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน ผู้ทำต้องแสดงความต้านทานของ PCD โดยใช้การทำให้ปราศเชื้อแบบไม่เต็มรอบ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อแสดงว่า ความต้านทานของไบโอเบอร์ดในผลิตภัณฑ์ไม่มากกว่าความต้านทานของตัวชี้วัดทางชีวภาพ

**หมายเหตุ** การประเมินความต้านทานสัมพัทธ์สามารถทำได้โดยการทดสอบสภาพปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อทั้งหมดและบาง PCD ที่ให้ผลบวก

#### ก.9 การสอบความใช้ได้

**หมายเหตุ** จุดประสงค์ของการสอบความใช้ได้ คือ การแสดงว่ากระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่ได้กำหนดไว้ในข้อกำหนดกระบวนการ (คู่มือ 8) สามารถทำให้สิ่งบรรจุปราศจากเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ และทวนซ้ำได้ การสอบความใช้ได้ประกอบด้วยจำนวนขั้นตอนดังต่อไปนี้ คือ การตรวจรับรองการติดตั้ง การตรวจรับรองการดำเนินการ และการตรวจรับรองทางสมรรถนะ

##### ก.9.1 การตรวจรับรองการติดตั้ง

การตรวจรับรองการติดตั้ง (IQ) แสดงว่าอุปกรณ์การทำให้ปราศจากเชื้อและรายการเสริมอื่น ๆ ได้จัดหาและติดตั้งตามคุณลักษณะที่ระบุไว้

##### ก.9.2 การตรวจรับรองการดำเนินการ

การตรวจรับรองการดำเนินการ (OQ) แสดงความสามารถของเครื่องมือเพื่อให้ได้กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

*การเตรียมการปรับสภาวะ:* ในการเตรียมการปรับสภาวะให้ดำเนินการตามข้อแนะนำดังต่อไปนี้

- ก) การทำ IQ และ OQ บนพื้นที่ว่างเพื่อการเตรียมการปรับสภาวะ ให้เป็นไปตามเกณฑ์ที่ออกแบบไว้
- ข) ควรหาแบบรูปของการหมุนเวียนอากาศที่ผ่านทั่วพื้นที่ที่จะวางสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งอาจทำได้โดยการทดสอบด้วยควัน (smoke test) ร่วมกับการคำนวณอัตราการเปลี่ยนแปลงอากาศ และการหาความเร็วลม (anemometry)
- ค) ควรเฝ้าสังเกตอุณหภูมิและความชื้นที่ครอบคลุมทั่วพื้นที่สำหรับการเตรียมการปรับสภาวะ โดยใช้ระยะเวลาที่นานเพียงพอเพื่อแสดงว่าค่าอุณหภูมิและความชื้นอยู่ในพิสัยที่ต้องการ ควรแสดงว่าอุณหภูมิและความชื้นกระจายตัวอย่างทั่วถึงในตำแหน่งต่างๆ ตลอดพื้นที่สำหรับการเตรียมการปรับสภาวะ

*หมายเหตุ สำหรับข้อแนะนำเกี่ยวกับตัวตรวจจับอุณหภูมิและความชื้น ให้ดูตารางที่ ค.1 และตารางที่ ค.2*

*การทำให้ปราศจากเชื้อ:* ในแบบทดสอบ IQ/OQ ช่วงอุณหภูมิที่บันทึกได้ภายในปริมาตรตู้ที่ใช้งานได้ ระหว่างการสัมผัสก๊าซ ควรอยู่ในพิสัย  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  ของค่าเฉลี่ยอุณหภูมิตู้ที่บันทึกได้โดยข้อกำหนดของรอบ ช่วงอุณหภูมิที่บันทึกได้ควรอยู่ในข้อกำหนดของกระบวนการ erner การทำให้ปราศจากเชื้อให้ดำเนินการตามข้อแนะนำดังต่อไปนี้

- ง) ถ้าใช้ก๊าซเฉื่อยแทนเอทิลีนออกไซด์ ควรคำนึงถึงความแตกต่างของความร้อนสัมผัสเมื่อประเมินผลลัพธ์ที่ได้
- จ) ตัวตรวจจับอุณหภูมิควรอยู่ในตำแหน่งซึ่งน่าจะแสดงความแตกต่างของอุณหภูมิสูงสุด เช่น ตำแหน่งใกล้กับส่วนที่ไม่ถูกความร้อนของตู้หรือประตูและตำแหน่งใกล้กับท่อของไอน้ำหรือทางเข้าก๊าซ ตัวตรวจจับอุณหภูมิที่เหลือควรกระจายอย่างสม่ำเสมอทั่วปริมาตรตู้ที่ใช้งานได้

*หมายเหตุ สำหรับข้อแนะนำจำนวนตัวตรวจจับ ดูตารางที่ ค.1*

ควรหาปัจจัยสมรรถนะทางกายภาพของรอบการฆ่าเชื้อสำหรับตู้ว่างเพื่อบัญญัติขีดจำกัดการดำเนินการ ปัจจัยเหล่านี้รวมถึง

- ระดับและอัตราการเข้าสู่สุญญากาศ
- อัตราการรั่วของตู้ (กระทำภายใต้สุญญากาศที่รอบความดันต่ำกว่าความดันบรรยากาศ หรือภายใต้สุญญากาศ และที่รอบความดันสูงกว่าความดันบรรยากาศ ใดๆอย่างหนึ่ง)
- ความดันที่เพิ่มขึ้นจากการฉีดไอน้ำในระหว่างขั้นตอนการปรับสภาวะ
- อุณหภูมิของก๊าซที่ฉีดควรสูงกว่าค่าต่ำสุดที่กำหนดเพื่อให้มั่นใจว่าสิ่งที่ฉีดอยู่ในสถานะก๊าซไม่ใช่ของเหลว
- ความดันที่เพิ่มขึ้นและอัตราการเข้าสู่ความดันที่กำหนดจากการนำเอาเอทิลีนออกไซด์และความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ใช้เฝ้าสังเกตความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์
- ระดับและอัตราการเข้าสู่สุญญากาศที่ใช้ในการนำเอทิลีนออกไซด์ออก



- ความดันที่เพิ่มขึ้นและอัตราการเข้าสู่ความดันที่กำหนดจากการนำเข้าของอากาศ (หรือก๊าซอื่น)
  - จำนวนครั้งของสองขั้นตอนสุดท้ายที่เกิดขึ้นซ้ำและตัวแปรใดๆ ในระหว่างการทำซ้ำที่ต่อเนื่องกัน
- ใน OQ ควรหาสมรรถนะของระบบเสริมที่เกี่ยวข้องด้วย ตัวอย่างเช่น ควรแสดงคุณภาพของไอน้ำที่จ่ายให้ ความสามารถของเครื่องทำไอเอทิลีนออกไซด์เพื่อให้ได้อุณหภูมิต่ำสุดของก๊าซเข้า ความเชื่อถือได้ของอากาศที่กรองแล้วและน้ำที่จ่ายให้กับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ และความสามารถของเครื่องกำเนิดไอน้ำที่รักษาระดับคุณภาพที่ต้องการภายใต้สภาวะสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อสูงสุด ควรดำเนินการทำซ้ำหลายรอบเพื่อแสดงความสามารถในการทำซ้ำของการควบคุม
- เมื่อกระทำการผ่านอากาศควรกำหนดโพรไฟล์ของอุณหภูมิของพื้นที่การผ่านอากาศเช่นเดียวกันกับคำแนะนำสำหรับพื้นที่การเตรียมการปรับสภาวะและควรกำหนดอัตราการไหลของอากาศและรูปแบบการไหลของอากาศผ่านพื้นที่ อาจไม่จำเป็นต้องวัดความชื้นสัมพัทธ์ระหว่างการผ่านอากาศ

### ค.9.3 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ

#### ค.9.3.1 ทั่วไป

การตรวจรับรองทางสมรรถนะ (PQ) แสดงว่าเครื่องมือดำเนินงานสม่ำเสมอเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าและกระบวนการทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะ ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของ

- บรรจุภัณฑ์
- แบบของผลิตภัณฑ์
- การจัดเรียงสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อหรือความหนาแน่น (ดู ค.9.4)
- เครื่องมือทำให้ปราศจากเชื้อ
- กระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ

ควรกำหนดผลของการเปลี่ยนแปลงต่อขั้นตอนทั้งหมดของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ รวมถึงการเตรียมการปรับสภาวะและการผ่านอากาศ

#### ค.9.3.2 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ – ทางจุลชีววิทยา

**หมายเหตุ** การศึกษาการทำให้จุลชีพหมดฤทธิ์เพื่อแสดงว่าการสัมผัสก๊าซเอทิลีนออกไซด์ภายใต้สภาวะที่กำหนดจะบรรลุ SAL ที่ต้องการ

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ใน ข้อ 8. และ ข้อ 9. อ้างถึงการศึกษาเพื่อกำหนดรอบความสามารถทำให้ตาย นอกจากนี้ ภาคผนวก ก และภาคผนวก ข ให้คำแนะนำวิธีปฏิบัติในการศึกษาว่าจะทำให้จุลชีพหมดฤทธิ์สำหรับการกำหนดกระบวนการ หรือ PQ ทางจุลชีววิทยาได้อย่างไร และควรใช้ผลลัพธ์ที่มาจากกำหนัดกระบวนการ การติดตั้ง (หากมี) และ OQ เพื่อกำหนดพารามิเตอร์สำหรับ PQ ทางจุลชีววิทยา

ควรวางตัวชี้วัดทางชีวภาพบนส่วนที่ทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุดของผลิตภัณฑ์ แต่ถ้าแบบของผลิตภัณฑ์ไม่เอื้ออำนวยให้วางตัวชี้วัดทางชีวภาพบนส่วนที่ทำให้ปราศจากเชื้อยากที่สุด ควรใส่เชื้อของสารแขวนลอยสปอร์ที่ทราบจำนวนของสปอร์ที่มีชีวิตหรือวางตัวชี้วัดทางชีวภาพในตำแหน่งซึ่งสามารถบัญชีความสัมพันธ์กับส่วนที่ทำให้ปราศจากเชื้อที่ยากที่สุด

ตัวชี้วัดทางชีวภาพหรือผลิตภัณฑ์ที่ใส่เชื้อควรกระจายอย่างสม่ำเสมอในสิ่งบรรจุที่ทำให้ปราศจากเชื้อ แต่การกระจายควรรวมถึงตำแหน่งที่สภาวะการทำให้ปราศจากเชื้อบรรลุผลยากที่สุดไว้ด้วย PQ ทางจุลชีววิทยาควรแสดงความสามารถทำให้จุลชีพตาย (ทำให้หมดฤทธิ์) ตลอดสิ่งบรรจุที่ทำให้ปราศจากเชื้อทั้งหมด ตำแหน่งที่ใช้ควรรวมถึง ตำแหน่งที่ใช้ฝ้าสังเกตอุณหภูมิ อนึ่ง ความรู้เพิ่มเติมที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพของกระบวนการอาจได้จากการวางตัวชี้วัดทางชีวภาพ 2 ตัว ในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับตำแหน่งของตัวฝ้าสังเกตอุณหภูมิแต่ละตำแหน่ง

ความสามารถทำให้ตายในการนำก๊าซเข้าและออกจะมีผลกระทบต่อความเป็นเส้นตรงของเส้นกราฟจุลชีพรอดชีวิต

เมื่อจบรอบ ควรนำตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ดูตารางที่ ค.3) ออกจากสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อและนำไปเพาะเชื้อโดยทันทีเท่าที่จะทำได้ และควรประเมินผลการเติบโตซ้ำใดๆ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งผลอันเนื่องมาจากการสัมผัสเอทิลีนออกไซด์ที่ตกค้าง

**หมายเหตุ** ควรคำนึงถึงกฎระเบียบที่มีอยู่ในบางประเทศที่เกี่ยวกับการสัมผัสเอทิลีนออกไซด์ของบุคลากร

สำหรับข้อแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับขนาดตัวอย่างของตัวชี้วัดทางชีวภาพ ดูตารางที่ ค.3

### ค.9.3.3 การตรวจรับรองทางสมรรถนะ - ทางกายภาพ

#### ค.9.3.3.1 ไม่มีข้อแนะนำ

#### ค.9.3.3.2 การเตรียมการปรับสภาวะหรือการปรับสภาวะ ให้ดำเนินการดังต่อไปนี้

- PQ ควรดำเนินการด้วยแบบรูปการบรรจุและการแยกวางบนแพลตฟอร์มที่ระบุไว้ในเอกสารขั้นตอนดำเนินการ ควรสอบความใช้ได้ในการจัดวางสิ่งบรรจุกรณีที่เร็วสุด
- ควรประเมินโพรไฟล์อุณหภูมิและความชื้นภายในสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อตลอดคาบเวลาที่ต้องการเพื่อทำให้สิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อบรรลุถึงอุณหภูมิและความชื้นต่ำสุดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า ข้อแนะนำเกี่ยวกับจำนวนตัวตรวจจับให้ไว้ในตารางที่ ค.1 และตารางที่ ค.2
- ควรวางตัวตรวจจับอุณหภูมิและความชื้นภายในบรรจุภัณฑ์ที่จะวางในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ

การทำให้ปราศจากเชื้อ ให้ดำเนินการดังต่อไปนี้

- ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา PQ เหล่านี้ควรอยู่ที่อุณหภูมิที่กำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ที่กำลังนำเข้าไปในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการปรับสภาพมีความเพียงพอ อนึ่ง เมื่อใช้การเตรียมการปรับสภาพ ควรเตรียมการปรับสภาพผลิตภัณฑ์ตามเวลาที่กำหนด
- ควรจัดทำเอกสาร แบบรูปสิ่งบรรจุหรือแบบรูปสำหรับเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละเครื่อง ควรจัดทำเอกสารแบบรูปการบรรจุที่ยอมให้ผลิตภัณฑ์ต่างชนิดวางรวมกันได้
- ควรเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ใหม่กับ PCD ต้นแบบ ในสิ่งบรรจุอ้างอิงที่ใช้เพื่อสอบความใช้ได้ของกระบวนการ หากพบว่าผลิตภัณฑ์ใหม่ทำให้ปราศจากเชื้อยากกว่าการศึกษา PQ ของผลิตภัณฑ์เหล่านั้นอย่างเต็มรูปแบบ
- ควรกำหนดโพรไฟล์อุณหภูมิของสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อสำหรับแบบรูปสิ่งบรรจุแต่ละรูปแบบ หรือสำหรับแต่ละสิ่งบรรจุอ้างอิง ในการทำ PQ อุณหภูมิของสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้ออุณหภูมิควรถึงอุณหภูมิต่ำสุดและ/หรือเกินอุณหภูมิต่ำสุดอย่างเพียงพอเพื่อทำให้เกิดความสามารถทำให้ตายที่ต้องการและไม่ควรเกินอุณหภูมิสูงสุดซึ่งจะเป็นอันตรายต่อผลิตภัณฑ์หรือหน้าที่ของบรรจุภัณฑ์ตลอดเวลาที่มีการสัมผัสก๊าซ
- ควรวัดอุณหภูมิภายในสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อระหว่างกระบวนการผ่านอากาศตลอดระยะเวลาที่กำหนดของอุณหภูมิสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อจนกระทั่งคงที่

#### ก.9.4 การจัดเรียงที่หลากหลายของสิ่งบรรจุ

ในการสอบความใช้ได้ของสิ่งบรรจุที่หลากหลาย ควรกำหนดสิ่งบรรจุอ้างอิงกรณีตัวเลขที่สูงสุด ตัวอย่างสิ่งบรรจุอ้างอิงที่เลขที่สูงสุดอาจประกอบด้วย เครื่องมือแพทย์ที่มีช่องภายในท่อ ซึ่งมีขนาดและความยาวที่หลากหลาย ทำด้วยวัสดุและมีบรรจุภัณฑ์ที่แตกต่างกัน และมีขนาดทางกายภาพที่หลากหลาย ซึ่งเป็นตัวแทนของกรณีตัวเลขที่สูงสุดสำหรับทดสอบกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ ดังนั้น ควรพิจารณาการประเมินผลของปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ซึ่งอย่างน้อยต้องรวมถึงสิ่งต่อไปนี้

- ก) ความสามารถดูดซึมเอทิลีนออกไซด์
- ข) ทางผ่านที่คดเคี้ยว
- ค) โพรไฟล์ทางเทอร์มอดินามิกส์

#### ก.9.5 การทบทวนและการอนุมัติการสอบความใช้ได้

*หมายเหตุ จุดประสงค์ของกิจกรรมนี้ คือ การทบทวนข้อมูลของการสอบความใช้ได้ รวมถึงจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันการยอมรับได้ของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อและเพื่ออนุมัติข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการ*

ก.9.5.1 ไม่มีข้อเสนอแนะ

ก.9.5.2 ไม่มีข้อเสนอแนะ

ค.9.5.3 ไม่มีข้อแนะนำ

ค.9.5.4 เมื่อสิ้นสุดโปรแกรมการสอบความใช้ได้ ควรรวบรวมผลการทดสอบไว้ในรายงานการสอบความใช้ได้ รายงานผลการสอบความใช้ได้นี้ควรรวมถึงหรืออ้างอิงถึงสิ่งต่อไปนี้

- รายละเอียดของผลิตภัณฑ์ที่จะทำให้ปราศจากเชื้อ (รวมถึงบรรจุภัณฑ์และแบบรูปสิ่งบรรจุในเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ)
- ข้อกำหนดเฉพาะของเครื่องทำให้ปราศจากเชื้อ
- ข้อมูล IQ/OQ
- บันทึกทางกายภาพและทางชีวภาพของ PQ ที่ดำเนินการทั้งหมด
- การชี้บ่งกว่าเกจและเครื่องบันทึก ทั้งหมด ฯลฯ อยู่ภายในการสอบเทียบขณะที่ดำเนินการ PQ
- การเตรียมการเพื่อทบทวนและการตรวจรับรองซ้ำในอนาคต
- เกณฑ์วิธี (protocol) การสอบความใช้ได้
- ขั้นตอนการดำเนินการทางเอกสารที่ใช้
- ขั้นตอนการดำเนินการที่เป็นทางเอกสารรวมถึงขีดจำกัดของการควบคุมกระบวนการ
- ขั้นตอนการบำรุงรักษาและการสอบเทียบ
- ความล้มเหลวที่เกิดขึ้นและการดำเนินการแก้ไข หากมีความล้มเหลวทางชีวภาพหรือเครื่องมือเกิดขึ้น
- รายละเอียดของการเบี่ยงเบนและการประเมินผลกระทบต่อเกณฑ์วิธีและผลลัพธ์ หากมีการเบี่ยงเบนของเกณฑ์วิธีเกิดขึ้น

ค.9.5.5 ไม่มีข้อแนะนำ

ค.9.5.6 ไม่มีข้อแนะนำ

ค.10 การเฝ้าสังเกตและการควบคุมประจำ

**หมายเหตุ** จุดประสงค์ของการเฝ้าสังเกตและการควบคุมประจำ คือ การแสดงกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อที่ยังใช้ได้และที่ระบุซึ่งนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์

ค.10.1 เพื่อทวนสอบประสิทธิผลของความใช้ได้ของกระบวนการการทำให้ปราศจากเชื้อ ควรเฝ้าสังเกตจำนวนตัวแปรหลักในกระบวนการ

ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ถ้าใช้) ควรกระจายตลอดทั้งสิ่งบรรจุ รวมถึงตำแหน่งที่ทราบว่ายากที่สุดในการทำให้ปราศจากเชื้อหรือตำแหน่งที่มีความสัมพันธ์ซึ่งเป็นที่ทราบและเป็นที่ยอมรับ ควรวางตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ถ้าใช้) ก่อนการเตรียมการปรับสภาวะ

ถ้าใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ดูตารางที่ ค.3) ควรนำออกจากสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อและเพาะเชื้อให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้เมื่อรอบสมบูรณ์ ควรตรวจประเมินผลใด ๆ ของการฟื้นตัวซ้ำและโดยเฉพาะจากการสัมผัสสเตอริลนอกไซค์ที่ตักค้าง

**หมายเหตุ** ควรคำนึงถึงกฎระเบียบที่มีอยู่ในบางประเทศที่เกี่ยวกับการสัมผัสเอทิลีนออกไซด์ของบุคลากร

ควรทำการวิเคราะห์ การเจริญเติบโตของตัวชี้วัดทางชีวภาพที่สังเกตพบซึ่งไม่อาจกล่าวได้ว่าเป็นความล้มเหลวที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการทางกายภาพ ซึ่งอาจนำไปสู่ความจำเป็นที่จะต้องตรวจสอบความใช้ได้ซ้ำ

ความดันที่เพิ่มขึ้นขณะฉีดเอทิลีนออกไซด์เป็นการวัดความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์ในตู้ทำให้ปราศจากเชื้อทางอ้อม เนื่องจากความเข้มข้นของเอทิลีนออกไซด์เป็นตัวแปรหลักที่มีผลต่อประสิทธิภาพของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ ด้วยเหตุนี้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีระบบที่สองแยกออกต่างหาก เพื่อบันทึกความดันที่เพิ่มขึ้นนั้นมาจากการฉีดเอทิลีนออกไซด์

ค.10.2 การแสดงเชิงพารามิเตอร์เป็นการประกาศความพอเพียงของกระบวนการประจำสำหรับกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อที่ยังใช้ได้ขึ้นอยู่กับการวัดและการจัดทำเอกสารของพารามิเตอร์ของกระบวนการทางกายภาพโดยลำพังมากกว่าผลลัพธ์ของตัวชี้วัดทางชีวภาพ

เมื่อใช้การแสดงเชิงพารามิเตอร์ จำเป็นต้องวัดตัวแปรของกระบวนการเพิ่มเติมตามที่ระบุไว้ในข้อ 10.2

ค.11 การปล่อยผลิตภัณฑ์จากการทำให้ปราศจากเชื้อ

ในการปล่อยผลิตภัณฑ์ ให้ทบทวนตัวแปรของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อทางกายภาพและผลลัพธ์ของการบ่มเพาะเชื้อตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ถ้าใช้) เพื่อประเมินความสอดคล้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ กรณีการแสดงเชิงพารามิเตอร์นั้นจะมีการบันทึกข้อมูลมากขึ้น นอกจากนั้น ควรทบทวนข้อมูลทั้งหมดที่บันทึกไว้เพื่อประเมินความสอดคล้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

เมื่อมีความล้มเหลวเกิดขึ้นจากการไม่เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะทางกายภาพหรือมีการเติบโตของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (ถ้าใช้) ภายหลังจากเพาะเลี้ยงเชื้อ ควรนำสิ่งบรรจุเพื่อการทำให้ปราศจากเชื้อ ไปกักไว้และสืบค้นเหตุของความล้มเหลว การสืบค้นสาเหตุควรจัดทำเป็นเอกสารและการจัดการกับผลิตภัณฑ์ควรเป็นไปตามขั้นตอนการดำเนินการที่เป็นเอกสารและข้อที่เกี่ยวข้องใน มอก.13485

ค.12 การดำรงประสิทธิผลของกระบวนการ

ค.12.1 ทัวไป

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.12.2 การบำรุงรักษาเครื่องมือ

ไม่มีข้อแนะนำ

ค.12.3 การตรวจรับรองซ้ำ

**หมายเหตุ** การตรวจรับรองซ้ำกระทำเพื่อยืนยันว่าการเปลี่ยนแปลงกระบวนการไม่ทำความเสียหายต่อประสิทธิผลของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

- ค.12.3.1 ควรทบทวนการสอบความใช้ได้ ข้อมูลการสอบความใช้ได้ซ้ำอย่างต่อเนื่องใด ๆ และข้อมูลกรรมวิธี ประจำอย่างน้อยปีละครั้ง และควรกำหนดขอบเขตของการสอบความใช้ได้ซ้ำที่จำเป็นและจัดทำเป็นเอกสาร ขั้นตอนการดำเนินการสำหรับการทบทวนควรจัดทำเป็นเอกสาร
- ค.12.3.2 การตรวจรับรองซ้ำอาจรวมถึงการทวนสอบเหล่านี้เป็นอย่างน้อย
- ก) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญกับแบบผลิตภัณฑ์ วัสดุที่ใช้ในการผลิตและวัสดุบรรจุภัณฑ์ PCD ผู้ส่งมอบ พื้นที่การผลิตหรือสิ่งอำนวยความสะดวก การจัดเรียงสิ่งบรรจุ หรือกระบวนการผลิตที่อาจมีผลกระทบต่อความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์
  - ข) ไม่มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของไบโอเบอร์ดเนของผลิตภัณฑ์หรือการเปลี่ยนแปลงลักษณะเฉพาะของไบโอเบอร์ดเนซึ่งอาจทำให้ SAL ที่ระบุไว้ใช้ไม่ได้
  - ค) การกระจายของอุณหภูมิและการศึกษาการดำเนินการของผู้แสดงไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่การรับรองหรือการรับรอง ซ้ำในครั้งก่อน
  - ง) โพรไฟล์อุณหภูมิและการตรวจสอบการหมุนเวียนกลับซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในตู้หรือห้องสำหรับการเตรียมการปรับสภาวะหรือห้องหรือพื้นที่ผ่านอากาศตั้งแต่การรับรองหรือการรับรองซ้ำในครั้งก่อน
  - จ) ประวัติของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อตั้งแต่การสอบความใช้ได้ครั้งสุดท้ายที่แสดงความสามารถซ้ำได้
  - ฉ) การควบคุมการเปลี่ยนแปลงและโปรแกรมการบำรุงรักษาเชิงป้องกันบ่งชี้ว่าไม่มีการดัดแปลงหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ เครื่องมือที่ทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งอาจมีผลต่อกระบวนการ
  - ช) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อซึ่งอาจมีผลต่อสภาพปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์
  - ซ) หากข้อกำหนดเฉพาะของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อเปลี่ยนแปลง การตรวจรับรองซ้ำของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อควรรวมถึงการยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับ EO ที่ตกลงตามที่ระบุไว้ใน มอก.2395 เล่ม 7
- ค.12.3.3 ไม่มีข้อแนะนำ
- ค.12.3.4 ไม่มีข้อแนะนำ
- ค.12.3.5 หากในการตรวจรับรองซ้ำพบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อาจจำเป็นต้องกระทำองค์ประกอบเพิ่มเติมของ IQ OQ และ PQ อีกครั้ง ควรเก็บรักษายันทึกของการทบทวนการตรวจรับรองซ้ำแต่ละครั้ง ขอบเขตของการตรวจรับรองซ้ำเพิ่มเติม รวมถึงเหตุผลและการปฏิบัติการแก้ไขด้วย
- ค.12.3.6 ไม่มีข้อแนะนำ
- ค.12.3.7 ไม่มีข้อแนะนำ

ค.12.3.8 ไม่มีข้อแนะนำ

ค.12.4 การประเมินการเปลี่ยนแปลง  
ไม่มีข้อแนะนำ

ตารางที่ ค.1 ตัวอย่างจำนวนที่ต่ำสุดของตัวตรวจจับอุณหภูมิที่แนะนำ

ตัวอย่าง ของ ปริมาตร (m <sup>3</sup> )	จำนวนสำหรับ IQ/OQ (ปริมาตรตู้ที่ใช้งาน/ปริมาตรห้องที่ใช้งาน)			จำนวนสำหรับ PQ (ปริมาตรสิ่งบรรจุผลิตภัณฑ์)		
	การ เตรียมการ ปรับสภาวะ	การปรับ สภาวะ/การทำ ให้ปราศจาก เชื้อ	การผ่าน อากาศ	การเตรียมการ ปรับสภาวะ	การปรับสภาวะ/ การทำให้ ปราศจากเชื้อ	การผ่าน อากาศ
1	3	3	3	3		
10	4	10	4	10		
15	6	15	6	15		
20	8	20	8	20		
25	10	25	10	25		
30	12	30	12	30		
35	14	35	14	35		
40	16	40	16	40		
50	20	50	20	50		
100	40	100	40	100		

หมายเหตุ ปริมาตรที่นอกเหนือจากที่ให้ไว้ในตารางที่ ค.1 ดังสมการตามตัวอย่าง

แนะนำให้ใช้ตัวตรวจจับ 1 ตัวต่อ 2.5 m<sup>3</sup> สำหรับการเตรียมการปรับสภาวะและการผ่านอากาศในระหว่าง IQ/OQ เพื่อบัญชีตีแผนภูมิอุณหภูมิของห้องหรือตู้ซึ่งแสดงศักยภาพตำแหน่งที่ร้อนหรือเย็น การเผ่าสังเกตควรรวมถึงพื้นที่มากกว่า 1 ระบายและตำแหน่งใกล้เคียง

สำหรับ PQ และ IQ/OQ การทำให้ปราศจากเชื้อ/การปรับสภาวะใช้ตัวตรวจจับอุณหภูมิ 1 ตัวต่อ 1 m<sup>3</sup> ของปริมาตรผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องมีตัวตรวจจับอย่างน้อย 3 ตัว

ตัวอย่าง

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 2 m<sup>3</sup> : 2/2.5 = 0.8 ใช้ตัวตรวจจับอย่างน้อยที่สุด 3 ตัว (จำนวนตัวตรวจจับน้อยที่สุด)

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 9 m<sup>3</sup> : 9/2.5 = 3.6 ใช้ตัวตรวจจับอย่างน้อย 4 ตัว

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 70 m<sup>3</sup> : 70/2.5 = 28 ใช้ตัวตรวจจับอย่างน้อย 28 ตัว

ตารางที่ ค.2 ตัวอย่างจำนวนที่ต่ำสุดของตัวตรวจจับความชื้นที่แนะนำ

ปริมาตร (m <sup>3</sup> )	IQ/OQ (ปริมาตรตู้ที่ใช้งาน/ปริมาตรห้องที่ใช้งาน)			PQ (ปริมาตรสิ่งบรรจุผลิตภัณฑ์)		
	การเตรียมการ ปรับสถานะ	การปรับ สถานะ/การทำ ให้ปราศจากเชื้อ	การผ่าน อากาศ	การ เตรียมการ ปรับสถานะ	การปรับ สถานะ/การทำ ให้ปราศจากเชื้อ	การผ่าน อากาศ
1	2		ไม่ กำหนด	2		ไม่ กำหนด
10	4			4		
15	6			6		
20	8			8		
25	10			10		
30	12			12		
35	14			14		
40	16			16		
50	20			20		
100	40			40		

หมายเหตุ ปริมาตรที่นอกเหนือจากที่ให้ไว้ในตารางที่ ค.2 ควรใช้ดังสมการตามตัวอย่าง

แนะนำให้ใช้ ตัวตรวจจับ 1 ตัวต่อ 2.5 m<sup>3</sup> เพื่อบัญชีแผนภูมิความชื้นของผลิตภัณฑ์ซึ่งแสดงศักยภาพการตรวจจับระดับความชื้นที่แปรปรวน การเผ่าสังเกตรวมถึงศูนย์กลางของแพลเลต ขอบและพื้นผิว ตัวตรวจจับอย่างน้อยที่สุดเป็น 2 ตัว

ตัวอย่าง

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 6 m<sup>3</sup> :  $6/2.5 = 2.4$  ใช้ตัวตรวจจับอย่างน้อยที่สุด 3 ตัว (จำนวนตัวตรวจจับน้อยที่สุด)

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 60 m<sup>3</sup> :  $60/2.5 = 24$  ใช้ตัวตรวจจับอย่างน้อยที่สุด 24 ตัว



ตารางที่ ค.3 ตัวอย่างจำนวนที่ต่ำสุดของ BI/PCD ที่แนะนำ

ปริมาตรสิ่งบรรจุผลิตภัณฑ์ (m <sup>3</sup> )	PQ ทางจุลชีววิทยา	การควบคุมประจำ (ถ้าใช้)
1	5	3
10	30	15
15	35	18
20	40	20
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	35
100	120	60

หมายเหตุ ปริมาตรที่นอกเหนือจากที่ให้ไว้ในตารางที่ ค.3 ดังสมการตามตัวอย่าง

สำหรับ MPQ

ไม่เกิน 10 m<sup>3</sup> จำนวนของ BI คือ 3 ตัวต่อลูกบาศก์เมตร โดยอย่างน้อยที่สุด 5 ตัว

ตั้งแต่ 10 m<sup>3</sup> ถึง 100 m<sup>3</sup> เพิ่มจำนวน BI 1 ตัวต่อทุก ๆ ลูกบาศก์เมตรที่เพิ่มขึ้น

สำหรับการควบคุมประจำ จำนวนของ BI ที่ใช้เป็นครึ่งหนึ่งของจำนวน BI ระหว่าง MPQ

ตัวอย่าง

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 3 m<sup>3</sup> :  $3 \times 3 = 9$  ใช้ BI อย่างน้อยที่สุด 9 ตัว สำหรับการควบคุมประจำ  $9/2 = 4.5$  ใช้จำนวนของ BI อย่างน้อยที่สุด 5 ตัว

สำหรับปริมาตรตู้ที่ใช้งาน 18 m<sup>3</sup> :  $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$  ใช้ BI อย่างน้อยที่สุด 38 ตัว สำหรับ MPQ สำหรับการควบคุมประจำ  $38/2 = 19$  ใช้ BI อย่างน้อยที่สุด 19 ตัว

ค.13 ข้อแนะนำในภาคผนวก ก การหาอัตราการตายของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ-ด้วยวิธีตัวชี้วัดทางชีวภาพ/ไบโอเบอร์ด

หากทดสอบไบโอเบอร์ดของผลิตภัณฑ์เป็นประจำและไบโอเบอร์ดของผลิตภัณฑ์มีความคงที่แล้ว การพัฒนารอบการฆ่าเชื้ออาจใช้วิธีร่วมกันของตัวชี้วัดทางชีวภาพ/ไบโอเบอร์ด

วิธีนี้มาจากแนวคิดที่ทราบความสัมพันธ์ของความต้านทานของตัวชีวิตทางชีวภาพกับความต้านทานของไบโอเบอร์เดน

ในกรณีนี้ อาจใช้ข้อมูล SLR ที่ได้พัฒนาการศึกษาความสามารถทำให้ตายสำหรับ BI เพื่อแสดงประสิทธิภาพของกระบวนการสำหรับผลิตภัณฑ์ ถ้าข้อมูลได้จากการใช้กระบวนการรวบรวมข้อมูลโดยวิธีการแฉงนับ อาจทำนายได้จากข้อมูลเส้นกราฟจุลชีพรอดชีวิตที่สร้างขึ้นได้ด้วย

การหาความสามารถทำให้ตายในกระบวนการ: ความสามารถทำให้ตายในกระบวนการมักแสดงเป็น ค่า  $D$  เนื่องจากโดยทั่วไปกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อทำให้จุลชีพมีอัตราการตายแบบลอการิทึมโดยประมาณ อาจพบว่าระยะเวลาที่สัมผัสกับก๊าซเอทิลีนออกไซด์ในเวลานึงให้ผลในการทำลายจำนวนประชากรจุลชีพ 90% โดยไม่คำนึงถึงขนาดประชากรของจุลชีพนั้น แต่หน่วยเวลาเหล่านี้จะเรียกว่า ค่า  $D$  สำหรับกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

ความสามารถทำให้ตายของกระบวนการ หรือ ค่า -  $D$  อาจคำนวณโดยเลือกหนึ่งในสองวิธีที่ใช้กันทั่วไปวิธีแรก (การแฉงนับ) ประกอบด้วยการแฉงนับ หรือการนับทางกายภาพของจุลชีพรอดชีวิต และวิธีที่สอง (เศษส่วนเชิงลบ) ใช้การเติบโต/ไม่เติบโต ระหว่างไม่เต็มรอบ วิธีเหล่านี้ใช้ได้ทั้งภาคผนวก ก. และภาคผนวก ข. ค่า  $D$  คำนวณโดยใช้ผลจากไม่เต็มรอบหรือใช้สมการที่กำหนดไว้ใน ISO 11138-1 และ ISO 14161

ไม่ว่าจะใช้วิธีใด แนวคิดที่ใช้ประกอบด้วย

- ก) ประชากรของจุลชีพมีลักษณะหนึ่งเดียวกัน
- ข) พารามิเตอร์ของกระบวนการมีค่าคงที่ในแต่ละครั้ง
- ค) มีความสัมพันธ์จุลชีพรอดชีวิตแบบลอการิทึม
- ง) จุลชีพรอดชีวิตจากกระบวนการและจุลชีพที่ไม่สัมผัสเอทิลีนออกไซด์มีการตอบสนองแบบเดียวกันในอาหารเลี้ยงเชื้อ

วิธีทดสอบจุลชีพทั้งหมด (การทดสอบสภาพปราศจากเชื้อ การแฉงนับ ฯลฯ) ควรผ่านการสอบการใช้ได้ตาม ISO 11737-1 และ 11737-2

*การแฉงนับ:* การแฉงนับประกอบด้วย BI หรือ PCD ซึ่งสัมผัสแบบไม่เต็มรอบ นำตัวทดสอบออก และดำเนินการนับจุลชีพบนตัวอย่างหรือบนตัวชีวิตทางชีวภาพ การพัฒนาเส้นกราฟจุลชีพรอดชีวิตและ ค่า  $D$  อาจใช้การนับจำนวนจุลชีพรอดชีวิต จากนั้นคำนวณ ค่า  $D$  โดยใช้แบบจำลองการถดถอยเชิงเส้น

(ดู ข้อ ก.3.1 และ ISO 14161)

*เศษส่วนเชิงลบ:* การวิเคราะห์เศษส่วนเชิงลบเกี่ยวข้องกับการดำเนินการรอบการทำให้ปราศจากเชื้อ ซึ่งตัวชีวิตทางชีวภาพบางส่วน แต่ไม่ทั้งหมด ถูกทำให้หมดฤทธิ์ วิธีการดังกล่าวรวมถึง

- ก) กระบวนการโฮลคอมบ์-สเปียร์แมน-คาร์เบอร์ (HSK)
- ข) กระบวนการลิมิตเต็ด-โฮลคอมบ์-สเปียร์แมน-คาร์เบอร์ (LHSK)
- ค) กระบวนการสทัมโบ-เมอร์ฟี - ค็อกแคเรน (SMC)

คูภาคผนวก ก และ ISO 14161

ขนาดตัวอย่าง: จำนวนตัวอย่างขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้และตัวอย่างที่กระจายอย่างสม่ำเสมอในสิ่งบรรจุหรือบรรจุ ตัวอย่างที่ตำแหน่งหนึ่ง การใช้ตำแหน่งเดียวอาจทำให้ได้ผลลัพธ์ระหว่างตัวอย่างมีความสม่ำเสมอขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ที่ได้อาจไม่เป็นตัวแทนของตำแหน่งในกรณีที่สุดในตัว นอกจากนี้มีการจัดทำแผนภูมิอย่างละเอียดสำหรับแต่ละการจัดเรียงสิ่งบรรจุที่เป็นไปได้ในแต่ละตู้

เมื่อมีการประเมินผล จำเป็นต้องพิจารณาให้แน่ใจว่าความแตกต่างจำนวนจุลชีพที่รอดชีวิตระหว่างชุดตัวอย่างทดสอบที่เหมือนกันเกิดจากความแปรปรวนอิสระภายในประชากรมากกว่าที่จะเกิดจากความแปรปรวนในสภาวะการสัมผัส EO

ดู ISO 11138-1 และ ISO 14161 สำหรับข้อแนะนำเกี่ยวกับจำนวนตัวอย่างต่ำสุด

ข้อแนะนำอื่น ที่เกี่ยวกับจำนวนตัวชี้วัดทางชีวภาพ ดูตารางที่ ก.3

เพื่อให้บรรลุผลที่ต้องการ อาจจำเป็นต้องรันระยะของรอบการสัมผัส (post-exposure phases)

ก.14 ข้อแนะนำของภาคผนวก ข - การหาอัตราการตายเชิงอนุรักษ์ของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยวิธีฆ่าเกิน

ทั่วไป: ที่ใช้ทั่วไป มี 2 วิธี

วิธีแรก คือ วิธีครึ่งรอบ เนื่องจากวิธีเชิงอนุรักษ์ของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อมีความสะดวกในการใช้งานผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์และสถานบริการสุขภาพโดยทั่วไปมักใช้วิธีนี้ เพื่อแสดงการหมดฤทธิ์ทั้งหมด  $10^6$  BI ที่ครึ่งรอบเวลาการสัมผัส เมื่อเวลาการสัมผัสเอทิลีนออกไซด์เพิ่มเป็นสองเท่า ต้องได้อย่างน้อยที่สุด 12 SLR

วิธีที่สอง: วิธีการคำนวณรอบ คือ กระบวนการทำให้บรรลุถึง 12 SLR โดยวิธีที่กำหนดไว้ในภาคผนวก ก (ดูข้อ ก.13)

## บรรณานุกรม

- [1] มอก. 9000-2550, ระบบการบริหารงานคุณภาพ: หลักการพื้นฐานและคำศัพท์
- [2] มอก. 9001, ระบบการบริหารงานคุณภาพ: ข้อกำหนด
- [3] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products – Vocabulary*
- [4] ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*
- [5] ISO 11607-2, *Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes*
- [6] มอก. 14001, ระบบการจัดการสิ่งแวดล้อม: ข้อกำหนดและข้อแนะนำในการใช้
- [7] มอก. 14040, การจัดการสิ่งแวดล้อม: การประเมินวัฏจักรชีวิต: หลักการและกรอบการดำเนินการ
- [8] ISO 14971, *Medical devices – Application of risk management to medical devices*
- [9] มอก. 2278, การฆ่าเชื้อเครื่องมือแพทย์ – ข้อมูลที่ผู้ผลิตต้องจัดหาสำหรับกระบวนการฆ่าเชื้อซ้ำเครื่องมือแพทย์
- [10] ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management*
- [11] ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*
- [12] ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*
- [13] ISO/IEC 90003, *Software engineering - guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software*
- [14] IEC 61010-1, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use – Part 1: General requirements*
- [15] IEC 61010-2-040, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use – Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials*
- [16] ANSI/AAMI ST67, *Sterilization of health care products – Requirements for products labeled ‘STERILE.’*  
AAMI, Arlington, VA 2006
- [17] AAMI TIR16, *Process development and performance qualification for ethylene oxide sterilization – Microbiological aspects.* AAMI, Arlington, VA 2000

- [18] ATEX Manufacturers Directive 94/9/EC, European Parliament and Council, 1994, as amended, 1994
- [19] EN 556-1, *Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated "STERILE" – Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices*
- [20] Global Harmonization Task Force (GHTF) – Study Group 1 (SG1), Document No. N029R11, 2 Feb., 2002
- [21] มอก.235 เล่ม 15-2556 ปริมาณและหน่วย เล่ม 15: ศัพท์มาตรฐานวิทยา – แนวคิดพื้นฐานและแนวคิดทั่วไปพร้อมคำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง
-