



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-010-12-2560

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 22 ธันวาคม 2560

วันที่หมดอายุ 21 ธันวาคม 2561

เรื่อง

สถานที่และการควบคุมสภาวะแวดล้อมสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ

ผู้เขียน

ภก. ดร. ถิรพิทย์ สุนงกช

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบถึงข้อกำหนดของยาปราศจากเชื้อ
2. เพื่อทราบการจัดแบ่งประเภทของห้องสะอาดและข้อกำหนดต่างๆ ตามมาตรฐานสากล
3. เพื่อทราบถึงระบบอากาศสำหรับห้องสะอาด
4. เพื่อทราบถึงรูปแบบการไหลของอากาศในห้องสะอาด บริเวณข้างเคียงของห้องสะอาดและ
การทำความสะอาดห้องสะอาด

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

สถานที่และการควบคุมสภาวะแวดล้อมสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ

ภก. ดร. อธิวิทย์ สุขุม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ถนนลงหาดบางแสน ตำบลแสนสุข

อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

บทคัดย่อ

ยาปราศจากเชื่อนั้นจำเป็นต้องปราศจากเชื้อจุลชีพ สารก่อไข้และอนุภาคปนเปื้อน ทำให้สถานที่ผลิตยาปราศจากเชื่อนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การผลิตยาปราศจากเชื้อจึงต้องเป็นไปตามข้อกำหนดตามมาตรฐานสากลซึ่งเป็นที่ยอมรับและมีข้อกำหนดเพิ่มเติมมากกว่าการผลิตยาในรูปแบบอื่น นอกจากนี้แต่ละขั้นตอนการผลิตจะต้องสอดคล้องกับระดับความสะอาดของห้องสะอาดแล้ว ยังมีข้อกำหนดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเช่นสภาพแวดล้อม การไหลของอากาศ บริเวณข้างเคียงและการทำความสะอาดเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดความปลอดภัยต่อผู้ใช้

ยาปราศจากเชื้อ (sterile products) นั้นมีข้อกำหนดที่สำคัญเพิ่มเติมกว่ายาในรูปแบบอื่นหลายประการได้แก่ การปราศจากเชื้อจุลชีพ (microorganism free) การปราศจากสารก่อไข้ (pyrogen free) และการปราศจากอนุภาคปนเปื้อน (particle contamination free) ทำให้การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องการสภาวะแวดล้อมที่พิเศษมากกว่าการผลิตยาในรูปแบบอื่น ด้วยเหตุนี้สถานที่ผลิตยาปราศจากเชื้อจึงต้องได้รับการออกแบบเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมสู่ผลิตภัณฑ์อันจะทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ใช้

1. สิ่งปนเปื้อนที่พบได้ในผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อ ได้แก่

1.1 เชื้อจุลชีพ (microorganisms) เช่น แบคทีเรีย รา หรือแม้กระทั่งไวรัส โดยถ้าเชื้อเหล่านี้มีการปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์อาจร้ายแรงถึงทำให้ผู้ใช้เกิดการติดเชื้อในร่างกายได้ มีรายงานว่าเชื้อที่พบมากในห้องสะอาดคือ gram positive cocci ซึ่งพบได้บนผิวหนังของมนุษย์ [1]

1.2 สารก่อไข้ (pyrogen) หมายถึงสารที่ก่อให้เกิดอาการไข้เมื่อได้รับเข้าสู่ร่างกาย โดยส่วนใหญ่แล้วสารก่อไข้เกิดจากการปนเปื้อนของเชื้อจุลชีพ ได้แก่เชื้อแบคทีเรีย รา และไวรัส อย่างไรก็ตามสารก่อไข้ที่มีฤทธิ์

รุนแรงมากที่สุดคือเอนโดท็อกซิน (endotoxin) หรือ lipopolysaccharides ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ [2] รวมทั้ง lipoteichoic acid จากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก [3]

1.3 อนุภาค (particle) อนุภาคที่พบเกิดได้จากทั้งตัวผู้ปฏิบัติงานเองเช่นจากเซลล์ผิวหนังชั้น stratum corneum และจากสิ่งแวดล้อมเช่นฝุ่น จากเยื่อใยของเสื้อผ้าผู้ปฏิบัติงาน เป็นต้น

2. สถานที่ผลิตยาปราศจากเชื้อ

2.1 นิยามของห้องสะอาด (clean room)

การผลิตยาปราศจากเชื้อจำเป็นต้องทำในห้องสะอาด (clean room) เพื่อให้การผลิตยาปราศจากเชื้อมีความเสี่ยงน้อยที่สุดจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาค และไฟโรเจน

ห้องสะอาดตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO) หมายถึงห้องหรือบริเวณ (room or zone) ที่มีการควบคุมสภาวะแวดล้อมเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของอนุภาคและเชื้อจุลินทรีย์ โดยมีการออกแบบและก่อสร้างเพื่อลดการกำเนิดและการนำพาและการกักเก็บของสิ่งปนเปื้อน [4]

2.2 ประเภทของการผลิตยาปราศจากเชื้อ

การดำเนินการผลิตยาปราศจากเชื้อแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ

2.2.1 กระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (terminal sterilization)

2.2.2 การผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (aseptic process)

2.3 การแบ่งประเภทของห้องสะอาด

ในปัจจุบันห้องสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อจะอ้างอิงตามมาตรฐาน ISO 14644-1 (ตารางที่ 1) และมาตรฐานของ European GMP หรือ PIC/S

ตารางที่ 1 ห้องสะอาดตามมาตรฐานของ ISO 14644-1 [5]

ISO classificati on	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร						การ เทียบเท่ากับ มาตรฐาน US FED STD 209E*
	≥0.1 ไมโครเมตร	≥0.2 ไมโครเมตร	≥0.3 ไมโครเมตร	≥0.5 ไมโครเมตร	≥1 ไมโครเมตร	≥5 ไมโครเมตร	
1	10	2	1	-	-	-	-
2	100	24	10	4	-	-	-
3	1,000	237	102	35	8	-	Class 1
4	10,000	2,370	1,020	352	83	-	Class 10
5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29	Class 100
6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293	Class 1,000
7	-	-	-	352,000	83,200	2,930	Class 10,000
8	-	-	-	3,520,000	832,000	29,300	Class 100,000
9	-	-	-	35,200,000	8,320,000	293,000	Room air

*ในอดีตเคยใช้มาตรฐาน United States (US) Federal Standard 209 (US FED STD 209E) ซึ่งกำหนดโดย The Institute of Environmental Sciences and Technology (IEST) ในการกำหนดระดับความสะอาดของห้องสะอาดโดยใช้จำนวนอนุภาค อย่างไรก็ตามมาตรฐาน US FED STD 209E ได้ถูกยกเลิกตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 และปัจจุบันได้ใช้มาตรฐานของ ISO 14644-1 แทน

สำหรับห้องสะอาดตามมาตรฐานของ PIC/S [6, 7] มีการแบ่งระดับบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อออกเป็น 4 ระดับ (ตารางที่ 2) ได้แก่

- ระดับเอคือบริเวณเฉพาะสำหรับปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูงเช่นการบรรจุสำหรับการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
- ระดับบีคือบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ เอ โดยใช้สำหรับการเตรียมและบรรจุของยาที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
- ระดับซีคือบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

ตารางที่ 2 ห้องสะอาดตามมาตรฐานของ PIC/S [6, 7]

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	0.5 ไมโครเมตร	5 ไมโครเมตร	0.5 ไมโครเมตร	5 ไมโครเมตร
เอ	3,520	20	3,520	20
บี	3,520	29	352,000	2,900
ซี	352,000	2,900	3,520,000	29,000
ดี	3,520,000	29,000	-	-

โดยสถานะไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest) หมายถึงสถานะที่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น แต่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งานพร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต ส่วนสถานะกำลังปฏิบัติงาน (in operation) หมายถึงสถานะที่มีผู้ปฏิบัติงานและมีการทำงานของทั้งระบบและเครื่องมือ

บริเวณเอนั้นจะต้องมีการตรวจติดตามอนุภาคตลอดระยะเวลาของกระบวนการวิกฤตและรวมถึงการประกอบเครื่องมือด้วย ส่วนบริเวณอื่นนั้นความถี่ในการสุ่มตรวจจะน้อยกว่า เมื่อปฏิบัติงานเสร็จแล้วและไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น จำนวนอนุภาคต้องกลับคืนสู่สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” ดังตารางที่ 2 ภายในเวลา 15-20 นาที (clean up period) ในทุกระดับของห้องสะอาด

การปฏิบัติงานโดยกิจกรรมปราศจากเชื้อยังต้องมีการตรวจติดตามเชื้อจุลินทรีย์อยู่เป็นประจำ ซึ่งสามารถตรวจได้โดยวิธีการต่างๆ ดังตารางที่ 3 โดยผลที่ได้จากการตรวจติดตามนี้จะต้องนำมาใช้ประกอบการพิจารณาการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป การปฏิบัติงานในแต่ละระดับความสะอาดสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยขั้นตอนสุดท้ายและผลิตภัณฑ์ที่เตรียมด้วยกระบวนการปราศจากเชื้อแสดงในตารางที่ 4 และ 5 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ขีดจำกัดการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน [6, 7]

ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์				
ระดับ	การสู่มตัวอย่าง อากาศ (โคโลนี/ลูกบาศก์ เมตร)	การวางจานอาหาร เพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง 90 มิลลิเมตร) (โคโลนี/4 ชั่วโมง)*	จานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง 55 มิลลิเมตร) (โคโลนี/จาน)	พิมพ์ถุงมือ จำนวน 5 นิ้ว (โคโลนี/ถุงมือ)
เอ	< 1	< 1	< 1	< 1
บี	10	5	5	5
ซี	100	50	25	-
ดี	200	100	50	-

*อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อในระยเวลาน้อยกว่า 4 ชั่วโมงได้ แต่ไม่ควรเกิน 4 ชั่วโมงเนื่องจากอาหารเลี้ยงเชื้อจะแห้งจนไม่มีประสิทธิภาพในการเพาะเชื้อ

ตารางที่ 4 ระดับของห้องสะอาดและการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยขั้นตอนสุดท้าย [6, 7]

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยขั้นตอนสุดท้าย
เอ	การบรรจุผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงมากกว่าปกติ เช่นเมื่อการบรรจุต้องทำอย่างช้า ภาชนะบรรจุมีปากกว้าง หรือผลิตภัณฑ์ต้องสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมนานเกินกว่า 2-3 วินาที จำเป็นต้องทำในบริเวณระดับเอในสภาวะระดับซีเป็นอย่างน้อย
ซี	- การเตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงมากกว่าปกติเช่นผลิตภัณฑ์ที่เชื้อจุลินทรีย์เติบโตได้ง่าย หรือที่ต้องเก็บไว้นานก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อ - การบรรจุผลิตภัณฑ์ - การเตรียมและการบรรจุขี้ผึ้ง ครีม ยาแขวนตะกอน และอิมัลชัน (Emulsions)
ดี	การเตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ตารางที่ 5 ระดับของห้องสะอาดและการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมด้วยกระบวนการปราศจากเชื้อ [6, 7]

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมด้วยกระบวนการปราศจากเชื้อ
เอ	ทำในความสะอาดระดับ เอ ที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมระดับ บี เมื่อ ● การเตรียมผลิตภัณฑ์ที่ไม่สามารถกรองให้ปราศจากเชื้อได้ ● การบรรจุผลิตภัณฑ์ ● การเคลื่อนย้ายผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะที่ยังปิดไม่สนิท เช่นกรณี การทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilization) ● การเตรียมและบรรจุยาปราศจากเชื้อที่เป็นขี้ผึ้ง ครีม สารแขวนตะกอน และอิมัลชัน (Emulsions) เมื่อผลิตภัณฑ์มีการสัมผัสกับอากาศและไม่มีการกรองภายหลัง
ซี	การเตรียมสารละลายก่อนการกรองให้ปราศจากเชื้อ
ดี	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

3. ระบบอากาศสำหรับห้องสะอาด

ระบบ HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning systems) เป็นระบบที่ช่วยควบคุมคุณภาพของอากาศภายในห้องสะอาด โดย HVAC จะเกี่ยวข้องกับทั้งความเร็วของลม ความดันอากาศ ความชื้นและความสะอาดของอากาศ อากาศสำหรับห้องสะอาดระดับเอ, บีและซี นั้นจะต้องมีการกรองเพื่อกำจัดอนุภาคก่อน โดยการกรองผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพสูง ที่เรียกว่า HEPA (High efficiency particulate air) filter โดยแผ่นกรองดังกล่าวสามารถกรองแยกอนุภาคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.3 ไมโครเมตรได้อย่างน้อยร้อยละ 99.97 [8]

HEPA filter นี้ประกอบด้วยแผ่นกรองที่เรียงซ้อนทับกันไปมา โดยแผ่นกรองนี้ทำด้วยเส้นใยแก้ว (fiberglass) ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.5-2 ไมโครเมตร เรียงตัวซ้อนกันแบบไม่เป็นระเบียบ นอกจากนี้ยังมี ULPA (ultra-low particulate air) filter เป็นแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า HEPA filter โดยสามารถกรองอนุภาคนขนาด 0.12 ไมโครเมตร ได้อย่างน้อยร้อยละ 99.999 [9, 10]

3.1 รูปแบบการไหลของอากาศในห้องสะอาด (air flow patterns)

การไหลของอากาศในห้องสะอาดมีด้วยกัน 3 รูปแบบ ได้แก่

3.1.1 การไหลของอากาศในทิศทางเดียว (Unidirectional air flow)

หรือ laminar air flow หมายถึงอากาศที่มีทิศทางการไหลขนานกัน ทิศทางการไหลของอากาศในประเภทนี้ใช้สำหรับห้องสะอาดระดับเอ การทำให้ห้องมีทิศทางการไหลของอากาศแบบนี้ได้ เพดานจะต้องปกคลุมด้วย HEPA หรือ ULPA filter ทั้งหมด ทำให้การก่อสร้างห้องสะอาดชนิดนี้มีราคาสูง ตามข้อกำหนดของ PIC/S นั้น laminar air flow ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง 0.36-0.54 เมตรต่อวินาที

3.1.2 การไหลของอากาศแบบที่ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน (Non-unidirectional air flow)

หรือ turbulent flow ซึ่งการเคลื่อนที่ของอากาศไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ใช้สำหรับห้องที่มีความสะอาดระดับบี, ซี และดี การไหลของอากาศประเภทนี้ เพดานจะปกคลุมด้วย HEPA หรือ ULPA filter เพียงบางส่วน

3.1.3 การไหลของอากาศแบบผสม (Combination air flow)

เนื่องจากการสร้างห้องให้มีทิศทางการไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน จะต้องติดตั้ง HEPA หรือ ULPA filter ทั้งหมดของพื้นที่เพดาน ทำให้มีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก ดังนั้นจึงมีการออกแบบให้ห้องมีทิศทางการไหลของอากาศแบบ turbulent flow ส่วนบริเวณสำหรับการผลิตในขั้นตอนวิกฤตมีการติดตั้งเครื่องมือเช่น Laminar flow clean benches ที่ทำให้อากาศมีการไหลแบบ laminar flow

3.2 อุณหภูมิและความชื้นสำหรับห้องสะอาด

ตามข้อกำหนดของ PIC/S นั้นไม่ได้มีการกำหนดค่าที่แน่นอนของอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ของห้องสะอาด โดยขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และลักษณะการปฏิบัติงาน อย่างไรก็ตามอุณหภูมิของห้องสะอาดมักอยู่ในช่วง 19-23 องศาเซลเซียส เพื่อให้ความรู้สึกสบายไม่อึดอัดแก่ผู้ปฏิบัติงาน และมีความชื้นสัมพัทธ์อยู่ในช่วงร้อยละ 30-50

3.3 ความดันอากาศ

โดยทั่วไปแล้วสถานที่ผลิตต้องควบคุมให้มีความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างห้องผลิต โดยห้องที่สะอาดกว่าจะมีความดันอากาศมากกว่าห้องที่มีความสะอาดน้อยกว่าเพื่อป้องกันการปนเปื้อนข้าม ห้องที่ติดกันและมีระดับความสะอาดแตกต่างกันต้องมีความแตกต่างของความดันอากาศอยู่ระหว่าง 10-15 ปาสคาล

4. บริเวณข้างเคียงของห้องสะอาด

นอกจากห้องสะอาดแล้ว บริเวณโดยรอบของห้องสะอาดเช่น ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย แอร์ล็อก รวมถึง pass box ก็มีความสำคัญมากเช่นกัน

4.1 แอร์ล็อก (Air lock)

คือห้องขนาดเล็กที่มีประตูทั้งสองด้าน ใช้กันระหว่างห้องที่มีระดับความสะอาดแตกต่างกัน ซึ่งช่วยป้องกันการปนเปื้อนของฝุ่นละอองเข้าสู่ห้องที่มีความสะอาดสูงกว่าได้ แอร์ล็อกอาจแบ่งตามวัตถุประสงค์การใช้งานเป็น 2 ประเภทคือ แอร์ล็อกที่ใช้สำหรับการผ่านเข้าออกของบุคคล (Personnel air lock) และแอร์ล็อกที่ใช้สำหรับการขนส่งสิ่งของ (Material air lock) ภายในแอร์ล็อกอาจมีการติดตั้ง HEPA filter เพื่อช่วยกรองอากาศและมีการติดตั้ง air shower เพื่อช่วยกำจัดอนุภาคที่อาจหลงเหลืออยู่บนชุดแต่งกายหรือสิ่งของ

4.2 ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย (Gowning room)

ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายต้องออกแบบให้เป็นแอร์ล็อกที่มีการแยกในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนเครื่องแต่งกาย เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์และอนุภาค อากาศที่เข้ามาในห้องนี้ต้องผ่านการกรองและไล่ออกอย่างมีประสิทธิภาพ โดยทั่วไปทางเข้าห้องสะอาดควรแบ่งออกเป็นอย่างน้อย 3 ส่วน ได้แก่

4.2.1 Black area

เป็นส่วนที่ใช้สำหรับเปลี่ยนเป็นชุดสะอาด

4.2.2 Gray area

เป็นบริเวณสำหรับทำความสะอาดมือ โดยอ่างล้างมือควรเป็นระบบที่ไม่ใช้มือสัมผัสและเป็นบริเวณที่ใช้สวมใส่ชุดสำหรับห้องสะอาด ซึ่งตามข้อกำหนดของ PIC/S ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา (lint free) และสามารถเก็บกักอนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้ สำหรับผู้ที่ปฏิบัติงานในห้องสะอาดระดับเอและบีต้องสวมเครื่องแต่งกายที่ปราศจากเชื้อเท่านั้น

4.2.3 White area

เป็นบริเวณสำหรับใส่ถุงมือและสวมรองเท้าที่ใช้ในห้องสะอาด โดยระหว่าง gray area และ white area จะมี gowning bench สำหรับนั่งเพื่อเปลี่ยนรองเท้าก่อนเข้าสู่บริเวณ white area

ตามข้อกำหนดของ PIC/S ห้องเปลี่ยนเครื่องแต่งกายในขั้นตอนท้ายสุดต้องมีความสะอาดในสภาวะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เท่ากับบริเวณที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน และก่อนเข้าสู่ห้องสะอาด บริเวณ air lock อาจมีการติดตั้ง air shower เพื่อเป่าไล่อนุภาคที่ยังหลงเหลืออยู่ไม่ให้เข้าสู่ห้องสะอาด

4.3 ช่องส่งสิ่งของ (Pass box)

คือช่องที่ใช้สำหรับส่งสิ่งของระหว่างห้องสะอาดกับบริเวณภายนอก มีขนาดเล็กไปจนถึงใหญ่ขึ้นอยู่กับสิ่งของที่ใช้ส่ง บางครั้งอาจมีการออกแบบติดตั้ง HEPA filter และ air shower ภายใน pass box เพื่อช่วยลดการปนเปื้อนข้าม

5. การทำความสะอาดห้องสะอาด

การทำความสะอาดห้องสะอาดนั้นจะต้องใช้อุปกรณ์หรือเครื่องมือที่สแกนไว้ใช้กับห้องสะอาดแต่ละห้องเท่านั้น โดยอุปกรณ์ที่ใช้จะต้องไม่ก่อให้เกิดอนุภาค การทำความสะอาดห้องสะอาดมักใช้หลายวิธีร่วมกันเช่น การใช้เครื่องดูดฝุ่น (ต้องเป็นชนิดที่มี HEPA filter) การใช้ tacky roller การเช็ดแห้ง (dry wipe) และการเช็ดเปียก (wet wipe) สารเคมีที่ใช้ทำความสะอาดห้องสะอาดได้แก่สารชำระล้างหรือสารทำความสะอาด (detergents) และน้ำยาฆ่าเชื้อ (disinfectants) การทำความสะอาดจะเริ่มโดยการใช้สารชำระล้าง ซึ่งที่นิยมใช้คือ sodium lauryl sulfate (Texapon®) ในความเข้มข้นต่ำ เนื่องจากเกิดฟองมาก อย่างไรก็ตาม sodium lauryl sulfate เป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ ปัจจุบันจึงหันไปใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดที่ไม่มีประจุมากขึ้น

เช่น Detergent 8[®] ที่เป็นสารผสมของ monoisopropanolamine, dipropylene glycol monomethyl ether และสารอื่นๆ ส่วนน้ำยาฆ่าเชื้อนั้นที่นิยมใช้เช่นสารละลายแอลกอฮอล์ (isopropyl alcohol หรือ ethanol) ความเข้มข้นร้อยละ 70 และสารละลายของ quaternary ammonium compounds (QAC) เนื่องจากมีฤทธิ์กำจัดเชื้อได้กว้างทั้งแบคทีเรีย ราและไวรัสโดยไม่กัดกร่อนวัสดุ แต่สารละลายของแอลกอฮอล์ และ QAC ไม่มีฤทธิ์กำจัดสปอร์ได้ ส่วนสารละลายที่สามารถกำจัดได้ทั้งเชื้อและสปอร์ (sporicidal) ได้แก่ paracetic acid ความเข้มข้นร้อยละ 0.03 [11], sodium hypochlorite ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.05-0.5 [11, 12] อย่างไรก็ตาม sodium hypochlorite มีฤทธิ์กัดกร่อนสูง และจำเป็นต้องทำความสะอาดพื้นผิวด้วยสารชนิดอื่นก่อน (pre-cleaning) ตามข้อกำหนดของ PIC/S นั้นน้ำยาฆ่าเชื้อและสารทำความสะอาดต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ (มักนิยมการกรองโดยใช้แผ่นกรองที่มีรูพรุนขนาด 0.2 ไมครอนเมตรและการใช้กัมมันตภาพรังสี) และหากจะใช้ในห้องสะอาดระดับเอและบีจะต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนใช้ นอกจากนี้ น้ำยาฆ่าเชื้อต้องมีการหมุนเวียนกันใช้มากกว่า 1 ชนิด เพื่อป้องกันการดื้อของเชื้อ

บทสรุป

ห้องสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชือนั้นจำเป็นต้องมีการควบคุมทั้งในส่วนของอนุภาคและเชื้อจุลินทรีย์ซึ่งแตกต่างกันออกไปขึ้นกับขั้นตอนการผลิต นอกจากนี้ยังมีความจำเป็นต้องควบคุมในส่วนของสภาวะแวดล้อมเช่นระบบอากาศ รวมถึงบริเวณข้างเคียง เพื่อเป็นการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ใช้

เอกสารอ้างอิง

- [1] Sandle T. A review of cleanroom microflora: types, trends and patterns. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2011 (65) 392-403.
- [2] Ogawa Y and Kanoh S. Involvement of central action of lipopolysaccharide in pyrogen fever. *Jpn J Pharmacol.* 1984 (36) 389-395.
- [3] Gimenes I, Caldeira C, Presgrave OAF, et al. Assessment of pyrogenic response of lipoteichoic acid by the monocyte activation test and the rabbit pyrogen test. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015 (73) 356-360.
- [4] Annex 5 Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and airconditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Available from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGMPHeatingVentilationAirconditioningSystemsNonSterilePharmaceuticalDosageFormsTRS961Annex5.pdf. Cited on 5/7/2017.
- [5] ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Available from <https://www.iso.org/standard/53394.html>. Cited on 5/7/2017.

[6] Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. PE 009-13 (Annexes) 1 January 2017. Available from <https://www.picscheme.org/en/publications>. Cited on 11/7/2017.

[7] ประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559

[8] DOE TECHNICAL STANDARD: Specification for HEPA Filters Used by DOE Contractors. Available from <https://energy.gov/sites/prod/files/2013/06/f1/doe-std-3020-2005.pdf> cited on 10/7/2017. [9] IEST-RP-CC007: Testing ULPA Filters. Available from <http://www.iest.org/Standards-RPs/Recommended-Practices/IEST-RP-CC007>. Cited on 10/7/2017.

[10] Technical bulletin. Available from <https://www.camfil.com/FileArchive/Industries/Life%20Science/FAQ%20HEPAs%20and%20ULPAs%20Technical%20Bulletin.pdf>. Cited on 10/7/2017.

[11] Sagripanti JL and Bonifacino A. Comparative sporicidal effects of liquid chemical agents. *Appl Environ Microbiol.* 1996 (62) 545-551.

[12] Oie S, Obayashi A, Furukawa H. Sporicidal Effects of Wiping with Sodium Hypochlorite on *Clostridium difficile*. *Japanese Journal of Infection Prevention and*