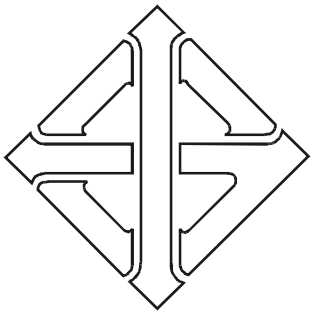


มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

THAI INDUSTRIAL STANDARD

มอก. 1426 – 2546

ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว

INFUSION SETS FOR SINGLE–USE

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

กระทรวงอุตสาหกรรม

ICS 11.040.20

ISBN 974-608-765-7

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว

มอก. 1426 – 2546

สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
กระทรวงอุตสาหกรรม ถนนพระรามที่ 6 กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 0 2202 3300

ประกาศในราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม 121 ตอนที่ 33ง
วันที่ 22 เมษายน พุทธศักราช 2547

คณะกรรมการวิชาการคณะที่ 440
มาตรฐานอุปกรณ์ส่งผ่านของเหลวใช้ในทางการแพทย์

ประธานกรรมการ

รศ.วรรณา ศรีโรจนกุล	ผู้แทนคณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล (ภาควิชาวิสัญญีวิทยา)

กรรมการ

นางสาวอุรุสา อินทรสุขศรี	ผู้แทนกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
นางนวพร อนันตสินกุล	
นายปรีชา ธรรมนิยม	ผู้แทนกรมวิทยาศาสตร์บริการ
นางสาวรัตนา สุขสรรค์	
นางรวิวรรณ วงษ์สมุทร	
นางสาวสุฮวง ฐิติสัตยากร	ผู้แทนสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
นางรัตนาภรณ์ รักชาติ	ผู้แทนกระทรวงสาธารณสุข
รศ.รำไพ สุวรรณภา	ผู้แทนคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.เกรียง ตั้งสง่า	
พันโทหญิง เพ็ญศรี ธงภักดี	ผู้แทนโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
นางนาถศจี อยู่สำราญ	ผู้แทนโรงพยาบาลพญาไท
นางวิภาวดี จิตต์อารี	ผู้แทนบริษัท คาวาซูมิ ลาบอราทอรี่ (ประเทศไทย) จำกัด
นางสาวกุหลาบ หนามแดง	ผู้แทนบริษัท เอ็ม.อี.เมดิเทค จำกัด
นางสาวสมลักษณ์ จันทนลัญจกร	
นายพิทยา วงศ์ใหญ่	ผู้แทนบริษัท แชลเลนจ์ เมดิคอล โปรดักส์ จำกัด

กรรมการและเลขานุการ

นางนฤมล วาณิชย์เจริญ	ผู้แทนสำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว นี้ ได้ประกาศใช้ครั้งแรกเป็นมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด มาตรฐานเลขที่ มอก.1426-2541 ในราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม 115 ตอนที่ 9ง วันที่ 29 มกราคม พุทธศักราช 2541

ต่อมาพิจารณาเห็นสมควรแก้ไขเพื่อให้เหมาะสมกับภาวะปัจจุบัน จึงได้แก้ไขปรับปรุงโดยยกเลิกมาตรฐานเดิมและกำหนดมาตรฐานนี้ขึ้นใหม่

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้กำหนดขึ้นโดยอาศัยข้อมูลจากผู้ทำและผู้ใช้ภายในประเทศและเอกสารต่อไปนี้เป็นแนวทาง

AS 2385-1990	Single-use (sterile) infusion sets for general medical use
ISO 8536-4 : 1998	Infusion equipment for medical use - Part 4 : Infusion sets for single use, gravity feed
ISO 10993-5 : 1999	Biological evaluation of medical devices-Part 5 : Tests for in vitro cytotoxicity
ASTM F 756-93	Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials
มอก.1287-2538	น้ำใช้ในห้องปฏิบัติการวิเคราะห์

The United States Pharmacopeia, 25 Revision, 2002

ภาคผนวก ก. การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน กำหนดไว้เป็นเพียงข้อแนะนำ

คณะกรรมการมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมได้พิจารณามาตรฐานนี้แล้ว เห็นสมควรเสนอรัฐมนตรีประกาศตามมาตรา 15 แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511

ประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม

ฉบับที่ 3231 (พ.ศ. 2547)

ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

พ.ศ. 2511

เรื่อง ยกเลิกมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด

และกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม

ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว

โดยที่เป็นการสมควรปรับปรุงมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด มาตรฐานเลขที่ มอก.1426–2541

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา 15 แห่งพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511 รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรมออกประกาศยกเลิกประกาศกระทรวงอุตสาหกรรม ฉบับที่ 2316 (พ.ศ. 2540) ออกตามความในพระราชบัญญัติมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม พ.ศ. 2511 เรื่อง กำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด ลงวันที่ 8 ธันวาคม พ.ศ. 2540 และออกประกาศกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว มาตรฐานเลขที่ มอก.1426–2546 ขึ้นใหม่ ดังมีรายละเอียดต่อท้ายประกาศนี้

ทั้งนี้ ตั้งแต่วันที่ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 24 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2547

พินิจ จารุสมบัติ

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงอุตสาหกรรม

มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม
ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว

1. ขอบข่าย

1.1 มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ครอบคลุมถึงชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดที่ใช้งานเพียงครั้งเดียว โดยทั่วไปมีส่วนประกอบตามรูปที่ 1 และรูปที่ 3 และอาจมีอุปกรณ์ให้อากาศเข้าตามรูปที่ 2 ด้วยหรือไม่ก็ได้

2. บทนิยาม

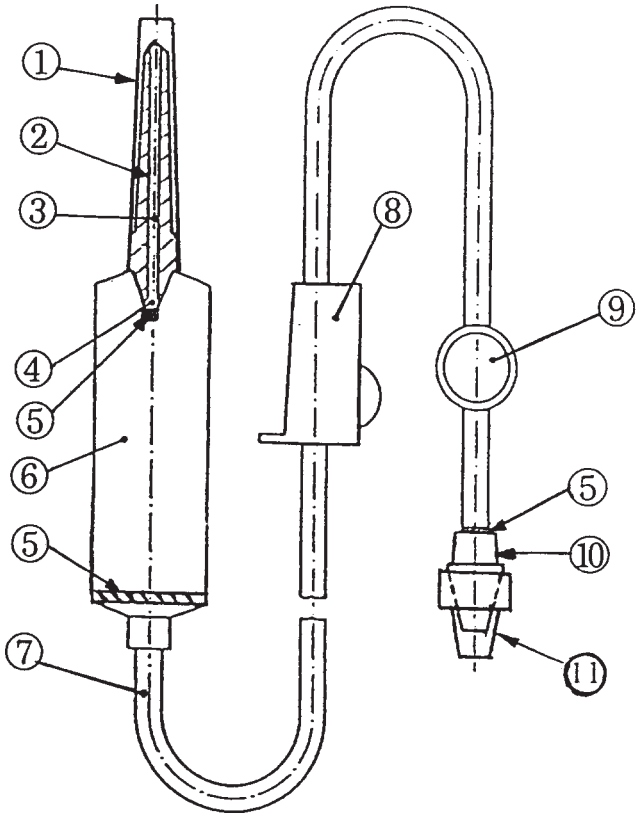
ความหมายของคำที่ใช้ในมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้ มีดังต่อไปนี้

2.1 ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว (infusion sets for single-use) ซึ่งต่อไปในมาตรฐานนี้จะเรียกว่า “ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด” หมายถึง อุปกรณ์ที่นำสารละลายผลิตภัณฑ์เภสัชปราศจากเชื้อจากภาชนะบรรจุเข้าสู่ร่างกายทางเส้นเลือดโดยอาศัยหลักแรงโน้มถ่วงของโลก (gravity feed)

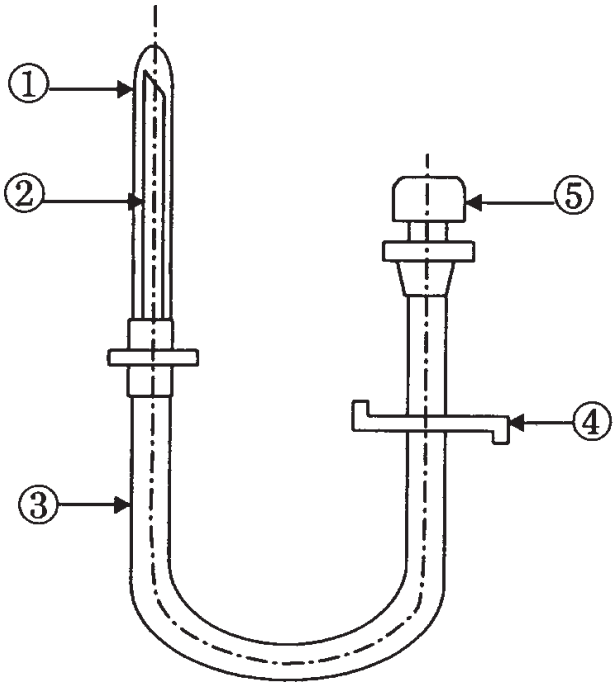
2.2 ผลิตภัณฑ์เภสัชปราศจากเชื้อ (sterile pharmaceutical products) หมายถึง สารที่ผ่านกรรมวิธีทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ที่ใช้นำเข้าสู่ร่างกายเพื่อการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์หรือสัตว์ หรือเพื่อให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือการกระทำหน้าที่ใด ๆ ของร่างกายมนุษย์หรือสัตว์

2.3 อุปกรณ์ให้อากาศเข้า (air-inlet device) หมายถึง อุปกรณ์สำหรับกรองอากาศเข้าไปในภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์เภสัช ซึ่งต้องมีตัวกรองอากาศเพื่อกรองจุลินทรีย์ อาจรวมเป็นส่วนเดียว (built in) กับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดหรือไม่ก็ได้

① ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ
② เข็มเจาะภาชนะบรรจุ
③ รูเข็มเจาะภาชนะบรรจุ
④ ท่อหยด
⑤ ตัวกรอง (ถ้ามี)
⑥ กระเปาะหยด
⑦ สายส่ง
⑧ ตัวควบคุมการไหล
⑨ บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัช
⑩ ข้อต่อใน
⑪ ปลอกหุ้มข้อต่อใน



รูปที่ 1 ตัวอย่างส่วนประกอบโดยทั่วไปของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด ที่อุปกรณ์ให้อากาศเข้าแยกจากชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด
(ข้อ 1.1 ข้อ 3.2.7.1 และข้อ 3.2.7.2)



① ปลอกหุ้มเข็มอากาศ

② เข็มอากาศ

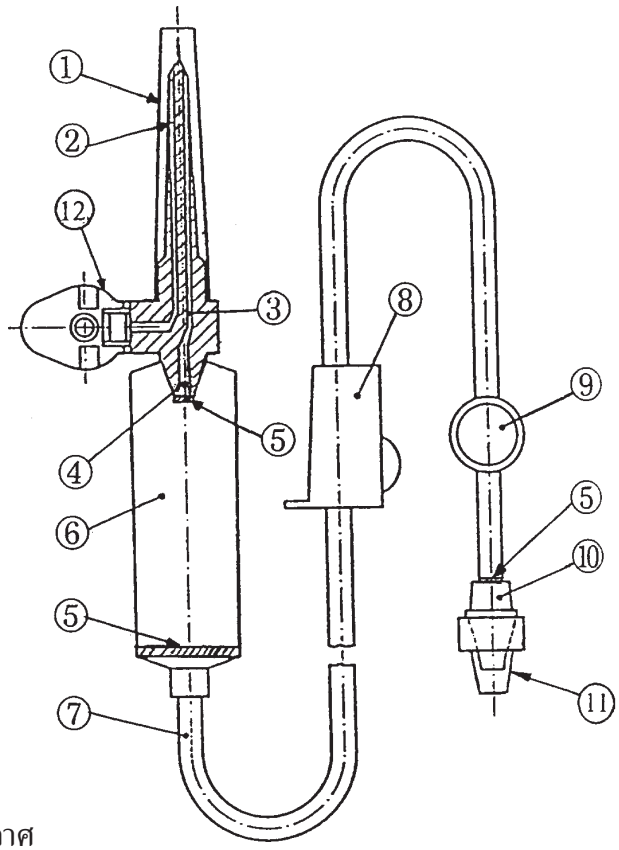
③ ท่ออากาศ (ถ้ามี)

④ ที่ยึดท่ออากาศ (เฉพาะกรณีที่มีท่ออากาศ)

⑤ ตัวกรองอากาศ

รูปที่ 2 ตัวอย่างอุปกรณ์ให้อากาศเข้า

(ข้อ 1.1)



① ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ
② เข็มเจาะภาชนะบรรจุ
③ รูเข็มเจาะภาชนะบรรจุ
④ ท่อหยด
⑤ ตัวกรอง (ถ้ามี)
⑥ กระเปาะหยด
⑦ สายส่ง
⑧ ตัวควบคุมการไหล
⑨ บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัช
⑩ ข้อต่อใน
⑪ ปลอกหุ้มข้อต่อใน
⑫ อุปกรณ์ให้อากาศเข้าพร้อมตัวกรองอากาศ

รูปที่ 3 ตัวอย่างส่วนประกอบโดยทั่วไปของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด ที่อุปกรณ์ให้อากาศเข้ารวมเป็นส่วนเดียวกับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด
(ข้อ 1.1 ข้อ 3.2.7.1 และข้อ 3.2.7.2)

3. คุณลักษณะที่ต้องการ

3.1 ลักษณะทั่วไป

ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดต้องสะอาด และไม่มีตำหนิที่อาจเป็นผลเสียต่อการใช้งาน

การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2 คุณลักษณะทางฟิสิกส์

3.2.1 อนุภาคปนเปื้อน

ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดต้องไม่มีอนุภาคปนเปื้อนมาก โดยเมื่อทดสอบตามข้อ 7.1 แล้ว อาจมีอนุภาคปนเปื้อนขนาดต่าง ๆ ได้ดังนี้

(1) ขนาดใหญ่กว่า 25 μm ถึง 50 μm มีได้ไม่เกิน 100 อนุภาค

(2) ขนาดใหญ่กว่า 50 μm ถึง 100 μm มีได้ไม่เกิน 20 อนุภาค

(3) ต้องไม่มีอนุภาคปนเปื้อนขนาดใหญ่กว่า 100 μm

3.2.2 การรั่วซึม

เมื่อทดสอบตามข้อ 7.2 แล้ว ต้องไม่ปรากฏฟองอากาศ

3.2.3 รอยต่อเชื่อมภายในชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด

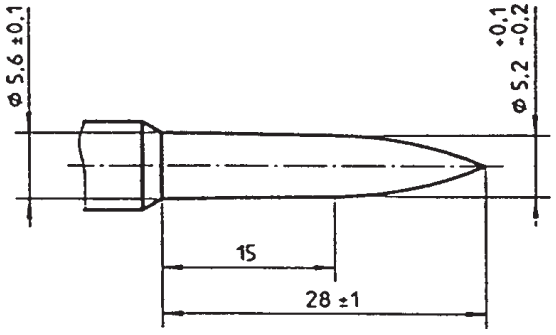
เมื่อทดสอบด้วยแรงดึงสถิต 15 N เป็นเวลา 15 s แล้ว รอยต่อเชื่อมภายในชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดทุกตำแหน่งต้องไม่หลุด

3.2.4 เข็มเจาะภาชนะบรรจุ

3.2.4.1 ต้องทำด้วยพลาสติกล้วน และเมื่อทดสอบความทนแรงกดตามข้อ 7.3 แล้ว ต้องไม่หัก แตก หรือร้าว

3.2.4.2 ความยาวและเส้นผ่านศูนย์กลางภายนอกของเข็มเจาะภาชนะบรรจุ ให้เป็นไปตามรูปที่ 4

การทดสอบให้วัดด้วยเครื่องวัดที่ละเอียดถึง 0.01 mm



หน่วยเป็น mm

รูปที่ 4 ตัวอย่างเข็มเจาะภาชนะบรรจุ

(ข้อ 3.2.4.2)

3.2.5 อุปกรณ์ให้อากาศเข้า (ถ้ามี)

3.2.5.1 อุปกรณ์ให้อากาศเข้าต้องมีตัวกรองอากาศ
การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2.5.2 อุปกรณ์ให้อากาศเข้าชนิดแยกจากชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด
เข็มอากาศต้องมีเส้นผ่านศูนย์กลางภายในไม่น้อยกว่า 0.75 mm และที่ปลายเปิดด้านสัมผัสกับอากาศต้องมีตัวกรองอากาศ
การทดสอบให้ตรวจพินิจและวัดด้วยเครื่องวัดที่เหมาะสม

3.2.5.3 อุปกรณ์ให้อากาศเข้าชนิดรวมเป็นส่วนเดียวกับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด
ต้องมีตัวกรองอากาศที่ปลายเปิดด้านสัมผัสกับอากาศของอุปกรณ์ให้อากาศเข้า
การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2.5.4 อัตราการไหลของน้ำเมื่อมีและเมื่อไม่มีตัวกรองอากาศ
เมื่อทดสอบตามข้อ 7.4 แล้ว อัตราการไหลของน้ำเมื่อมีตัวกรองอากาศจะลดลงได้ไม่เกิน 20% ของอัตราการไหลของน้ำเมื่อไม่มีตัวกรองอากาศ

3.2.6 สายส่ง

3.2.6.1 สายส่งต้องทำจากวัสดุที่โค้งงอได้ (flexible) มีสีตามธรรมชาติของวัสดุที่ใช้ทำ โปร่งใสหรือโปร่งแสงเพียงพอที่จะมองเห็นฟองอากาศที่อาจเกิดในผลิตภัณฑ์เภสัชที่อยู่ภายในได้
การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2.6.2 เส้นผ่านศูนย์กลางภายในต้องไม่น้อยกว่า 2.5 mm
การทดสอบให้วัดด้วยเครื่องวัดที่ละเอียดถึง 0.05 mm

3.2.6.3 ความยาวจากปลายข้อต่อในถึงกระเปาะหยดต้องไม่น้อยกว่า 150 cm
การทดสอบให้วัดด้วยเครื่องวัดที่ละเอียดถึง 1 mm

3.2.7 ตัวกรอง (ถ้ามี)
ให้เป็นแบบใดแบบหนึ่งดังนี้

3.2.7.1 แบบที่ 1 ตัวกรองอยู่ภายในกระเปาะหยด (ดูรูปที่ 1 หรือรูปที่ 3)

3.2.7.2 แบบที่ 2 ตัวกรองอยู่ระหว่างบริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัชกับข้อต่อใน (ดูรูปที่ 1 หรือรูปที่ 3)
การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2.8 กระเปาะหยด
ต้องมีสีตามธรรมชาติของวัสดุที่ใช้ทำ และเป็นแบบหรือรูปร่างที่สามารถสังเกตเห็นการหยดของผลิตภัณฑ์เภสัชได้ชัด ท่อหยดต้องมีลักษณะดังนี้

3.2.8.1 ระยะระหว่างปลายท่อหยดกับปากทางออกของกระเปาะหยด ต้องไม่น้อยกว่า 40 mm
การทดสอบให้วัดด้วยเครื่องวัดที่ละเอียดถึง 0.5 mm

3.2.8.2 ระยะระหว่างผนังด้านนอกของส่วนปลายของท่อหยดกับผนังด้านในของกระเปาะหยด ต้องไม่น้อยกว่า 5 mm
การทดสอบให้วัดด้วยเครื่องวัดที่ละเอียดถึง 0.05 mm

3.2.8.3 เมื่อทดสอบตามข้อ 7.5 แล้ว น้ำกลั่นที่ไหลผ่านท่อหยดตามจำนวนหยดที่ระบุไว้ที่ฉลาก ต้องมีปริมาณ 1 cm^3 $\pm$ 0.1 cm^3 หรือ 1 g $\pm$ 0.1 g

3.2.9 ตัวควบคุมการไหล

ต้องสามารถปรับอัตราการไหลได้ตามต้องการ ต้องหยุดการไหลได้สนิทเมื่ออยู่ในตำแหน่งปิด และไม่ทำให้สายส่งเสียหายต่อการใช้งาน เช่น รั่ว หรือตีบ

การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 7.6

3.2.10 อัตราการไหล

เมื่อทดสอบตามข้อ 7.6 แล้ว ระยะเวลาที่น้ำกลั่นไหลผ่านชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดครบ 1 000 cm^3 ต้องเป็นดังนี้

(1) ไม่เกิน 10 min สำหรับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดที่มีจำนวนหยดไม่เกิน 20 หยดต่อ 1 cm^3

(2) ไม่เกิน 40 min สำหรับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดที่มีจำนวนหยดไม่เกิน 60 หยดต่อ 1 cm^3

3.2.11 บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัช (เฉพาะกรณีที่ใช้แทงด้วยเข็มฉีดยา)

เมื่อทดสอบตามข้อ 7.7 แล้ว ยอมให้มีน้ำซึมออกมาได้ไม่เกิน 1 หยด

3.2.12 ข้อต่อใน

3.2.12.1 กรณีไม่มีเข็มแทงเข้าเส้นเลือด หรือมีแต่ไม่ได้ต่อกับข้อต่อใน ต้องมีปลอกหุ้มซึ่งสวมได้พอดีกับข้อต่อใน และสามารถเอาออกได้ง่ายโดยการบิดเล็กน้อยแล้วดึงออก

การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2.12.2 เมื่อทดสอบตามข้อ 7.8 แล้ว ด้านปลายเล็กของข้อต่อในต้องอยู่ระหว่างระนาบ A และระนาบ B ของเครื่องมือวัด

3.2.13 ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ

ต้องหุ้มตลอดความยาวของตัวเข็ม สวมได้พอดีกับด้ามเข็ม และสามารถเอาออกได้ง่ายโดยการบิดเล็กน้อยแล้วดึงออก

การทดสอบให้ตรวจพินิจ

3.2.14 ความทนอุณหภูมิสูง

เมื่อนำชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดไปไว้ในตู้อบที่อุณหภูมิ 50 °C ± 2 °C เป็นเวลา 2 h และนำมาทดสอบการรั่วซึมตามข้อ 7.2 แล้ว ต้องไม่ปรากฏฟองอากาศ

3.3 คุณลักษณะทางเคมี

เมื่อทดสอบตามข้อ 7.9 แล้ว สารละลายที่สกัดได้ต้องมีสมบัติดังนี้

3.3.1 ลักษณะทั่วไป

ใส ไม่มีสี

3.3.2 สารรีดิวซ์ (reducing or oxidizable matter)

ปริมาณสารละลายโพแทสเซียมเพอร์แมงกาเนต 0.002 mol/l ที่ใช้ทำปฏิกิริยาต้องไม่เกิน 2.0 cm^3

3.3.3 ปริมาณโลหะ

ให้เป็นไปตามข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

3.3.3.1 ปริมาณแบเรียม โครเมียม ทองแดง ตะกั่ว และดีบุก รวมกันต้องไม่เกิน 1 μg ต่อสารละลายที่สกัดได้ 1 cm^3

ปริมาณแคดเมียม ต้องไม่เกิน 0.1 μg ต่อสารละลายที่สกัดได้ 1 cm^3

3.3.3.2 ปริมาณโลหะ (เทียบเป็นตะกั่ว) ต้องไม่เกิน 1 μg ต่อสารละลายที่สกัดได้ 1 cm^3

3.3.4 ความเป็นกรดหรือความเป็นด่าง

ปริมาณสารละลายมาตรฐานโซเดียมไฮดรอกไซด์หรือสารละลายมาตรฐานกรดไฮโดรคลอริกที่ใช้ไทเทรตจนทำให้สีของอินดิเคเตอร์เปลี่ยนเป็นสีเทาต้องไม่เกิน 1 cm^3

3.3.5 ปริมาณกากที่ไม่ระเหย (non-volatile residue)

ต้องไม่เกิน 5 mg

3.3.6 การดูดกลืนแสง

ค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นใด ๆ ระหว่าง 250 nm ถึง 320 nm ต้องไม่เกิน 0.1

3.4 คุณลักษณะทางชีวภาพ

3.4.1 ความปราศจากเชื้อ

ต้องไม่พบเชื้อจุลินทรีย์ทุกชนิด

การทดสอบให้ปฏิบัติตาม USP 25 หัวข้อ Sterility Tests

หมายเหตุ *ในกรณีที่มีอุปกรณ์ให้อากาศเข้ารวมมาในชุดเดียวกัน ให้นำอุปกรณ์ให้อากาศเข้ามาทดสอบความปราศจากเชื้อพร้อมกับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดด้วย*

3.4.2 สารไพโรเจน

ต้องเป็นไปตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

(1) ไม่มีสารไพโรเจน หรือ

(2) ถือว่าไม่มีสารไพโรเจน เมื่อระดับเอ็นโดท็อกซิน (endotoxin) ไม่เกิน 20.0 หน่วยเอ็นโดท็อกซินต่อชุด

การทดสอบให้ปฏิบัติตามข้อ 7.10

3.4.3 การทำลายเม็ดเลือด

เมื่อทดสอบตามข้อ 7.11 แล้ว ต้องไม่มีการแตกตัวของเม็ดเลือด โดยค่าดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือด (haemolytic index) ต้องน้อยกว่า 2

3.4.4 ความเป็นพิษ

ต้องเป็นไปตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

(1) ไม่เป็นพิษอย่างเฉียบพลันต่อสัตว์ทดลอง หรือ

(2) ไม่เป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง

การทดสอบให้ปฏิบัติตามภาคผนวก ข.

4. การบรรจุ

4.1 ให้บรรจุชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดแต่ละชุดในภาชนะหุ้มห่อที่ผนึกเรียบร้อย สามารถรักษาสภาพปราศจากเชื้อได้ตลอดระยะเวลาการเก็บ และผลิตภัณฑ์ต้องไม่แบน ไม่หักพับ ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ ข้อต่อใน หรือเข็มแทงเข้าเส้นเลือดต้องไม่หลุด

5. เครื่องหมายและฉลาก

5.1 ที่ภาชนะหุ้มห่อชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดทุกหน่วย อย่างน้อยต้องมีเลข อักษร หรือเครื่องหมายแจ้งรายละเอียดต่อไปนี้ให้เห็นได้ง่าย ชัดเจน

(1) ชื่อผลิตภัณฑ์ตามชื่อมาตรฐานนี้หรือชื่ออื่นที่สื่อความหมายว่าเป็นผลิตภัณฑ์ตามมาตรฐานนี้
ในกรณีที่มีเข็มแทงเข้าเส้นเลือดและอุปกรณ์ให้อากาศเข้า ให้ระบุข้อความว่า “พร้อมเข็มแทงเข้าเส้นเลือดและอุปกรณ์ให้อากาศเข้า”
ในกรณีที่มีเฉพาะเข็มแทงเข้าเส้นเลือด ให้ระบุข้อความว่า “พร้อมเข็มแทงเข้าเส้นเลือด”
ในกรณีที่มีเฉพาะอุปกรณ์ให้อากาศเข้า ให้ระบุข้อความว่า “พร้อมอุปกรณ์ให้อากาศเข้า”

(2) คำว่า “ปราศจากเชื้อ” และ “ปราศจากสารไพโรเจน” และ “ใช้ได้ครั้งเดียว”

(3) ขนาดระบุ และความยาวของเข็มแทงเข้าเส้นเลือด (ถ้ามี) เป็น G และ mm ตามลำดับ
หมายเหตุ *ขนาดระบุเป็น G ตาม มอก.1398*

(4) จำนวนหยดต่อ 1 cm^3 ได้แก่ 15 หยดต่อ 1 cm^3 20 หยดต่อ 1 cm^3 60 หยดต่อ 1 cm^3

(5) วิธีทำให้ปราศจากเชื้อ

(6) เดือน ปีที่ทำ และรหัสรุ่นที่ทำ

(7) เดือน ปีที่หมดอายุ

(8) วิธีใช้

(9) คำเตือน “ห้ามใช้เป็นอุปกรณ์นำเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือด”

(10) คำเตือนหรือข้อควรระวังในการใช้ เช่น ห้ามใช้เมื่อภาชนะหุ้มห่อชำรุด

(11) ชื่อผู้ทำหรือโรงงานที่ทำ หรือเครื่องหมายการค้าที่จดทะเบียน

5.2 ที่กล่องใหญ่ที่บรรจุชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดทุกกล่อง อย่างน้อยต้องมีเลข อักษร หรือเครื่องหมายแจ้งรายละเอียดตามข้อ 5.1(1) ข้อ 5.1(2) ข้อ 5.1(6) ข้อ 5.1(7) ข้อ 5.1(11) จำนวนบรรจุเป็นชุดและวิธีเก็บรักษาให้เห็นได้ง่าย ชัดเจน

5.3 ในกรณีที่ใช้ภาษาต่างประเทศ ต้องมีความหมายตรงกับภาษาไทยที่กำหนดไว้ข้างต้น

6. การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน

6.1 การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสินให้เป็นไปตามภาคผนวก ก.

7. การทดสอบ

7.1 อนุภาคปนเปื้อน

7.1.1 ภาวะทดสอบ

ให้ทดสอบภายในตู้ลามินาร์แอร์โฟลว์ (laminar airflow hood) ซึ่งจะมีอนุภาคขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 0.5 μm ไม่เกิน 3 530 อนุภาคต่อ 1 m^3 class 100 ตาม US Federal Standard 209E หรือ class N2 ตาม ISO 14644-1 และผู้ทดสอบควรสวมเสื้อผ้าที่ก่อให้เกิดฝุ่นน้อยที่สุดและสวมถุงมือยางที่ปราศจากแป้ง

7.1.2 เครื่องมือ

7.1.2.1 แผ่นกรอง ขนาดรูเปิดไม่เกิน 1.2 μm

7.1.2.2 กระบอกฉีดยาทำด้วยแก้ว ขนาดบรรจุ 50 cm^3 พร้อมเข็มฉีดยา ขนาดตามความเหมาะสมที่สามารถแทงเข้าไปในรูของเข็มเจาะภาชนะบรรจุได้

7.1.2.3 ขวดแก้วรูปกรวยที่สะอาด

7.1.2.4 แผ่นกรองแบบมีตารางสีเทาหรือสีดำ (gridded membrane filter) ที่เหมาะสม ขนาดรูเปิด 0.8 μm

7.1.2.5 กล้องจุลทรรศน์ ที่มีกำลังขยาย 50 เท่า มีไฟส่องสว่างที่เหมาะสม มุมตกกระทบกับแท่นวางสไลด์ระหว่าง 0° ถึง 10°

7.1.3 สารละลาย และวิธีเตรียม

7.1.3.1 น้ำ ชั้นคุณภาพ 1 หรือชั้นคุณภาพ 2 ตาม มอก.1287

7.1.3.2 สารละลายทดสอบ

ละลายโซเดียม เอ็น-เมทิล-เอ็น-โอเลอิล ทอเรต 3 g ในน้ำ (ข้อ 7.1.3.1) 10 l แล้วกรองผ่านแผ่นกรอง โดยใช้เครื่องดูดสุญญากาศ (vacuum suction)

7.1.4 วิธีทดสอบ

7.1.4.1 การเตรียมแบลงก์

(1) ใช้กระบอกฉีดยาที่มีเข็มฉีดยาดูดสารละลายทดสอบ (ข้อ 7.1.3.2) 50 cm^3 ฉีดลงในขวดแก้วรูปกรวย บันทึกเวลาที่ใช้ฉีดสารละลายทดสอบจนหมด 50 cm^3 ไว้ แล้วนำสารละลายที่ได้ไปกรองผ่านแผ่นกรองแบบมีตาราง

(2) ปฏิบัติตามข้อ (1) อีกครั้งหนึ่ง โดยกรองผ่านแผ่นกรองแบบมีตารางแผ่นใหม่

7.1.4.2 นับจำนวนอนุภาคบนแผ่นกรองแบบมีตารางทั้ง 2 แผ่น ผ่านกล้องจุลทรรศน์โดยแบ่งประเภทอนุภาคปนเปื้อนด้วยขนาดที่ยาวที่สุดของอนุภาค (d) เป็น 3 ระดับ ดังนี้

ระดับที่ 1 (class I) : 25 μm $<$ d $\leq$ 50 μm

ระดับที่ 2 (class II) : 50 μm $<$ d $\leq$ 100 μm

ระดับที่ 3 (class III) : 100 μm $<$ d

แล้วทำการทดสอบต่อ เมื่อผลการนับจำนวนอนุภาคของแบลงก์เป็นดังนี้

ระดับที่ 1 ไม่เกิน 5 อนุภาค

ระดับที่ 2 ไม่เกิน 1 อนุภาค

ระดับที่ 3 ไม่ปรากฏ

7.1.4.3 การเตรียมตัวอย่างทดสอบ

(1) ใช้กระบอกฉีดยาที่มีเข็มฉีดยาดูดสารละลายทดสอบ (ข้อ 7.1.3.2) 50 cm^3 แทงเข็มฉีดยาเข้าไปในรูเข็มเจาะภาชนะบรรจุของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง ส่วนปลายด้านข้อต่อในให้รองด้วยขวดแก้วรูปกรวย ฉีดสารละลายทดสอบทั้ง 50 cm^3 ผ่านชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างลงสู่ขวดแก้วรูปกรวยด้วยเวลาที่บันทึกไว้ตามข้อ 7.1.4.1(1) แล้วนำสารละลายที่ได้ไปกรองผ่านแผ่นกรองแบบมีตาราง

(2) ใช้กระบอกฉีดยาอันเดิม ปฏิบัติตามข้อ (1) อีกครั้งหนึ่ง โดยกรองผ่านแผ่นกรองแบบมีตารางแผ่นใหม่

7.1.4.4 นับจำนวนอนุภาคบนแผ่นกรองแบบมีตารางทั้ง 2 แผ่น ผ่านกล้องจุลทรรศน์ โดยแบ่งประเภทอนุภาคปนเปื้อนด้วยขนาดที่ยาวที่สุดของอนุภาค (d) เป็น 3 ระดับ ตามข้อ 7.1.4.2

7.1.5 การรายงานผล

7.1.5.1 ให้รายงานจำนวนอนุภาคที่พบ โดยแยกเป็นแต่ละระดับ

7.1.5.2 ให้ระบุรายละเอียดต่อไปนี้ในเอกสารรายงานผลการทดสอบ

(1) อัตราการไหลเฉลี่ยของสารละลายทดสอบขณะไหลผ่านชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง

(2) ปริมาณอนุภาคที่พบทั้งหมด

(3) ปริมาณอนุภาคที่พบในแต่ละระดับ พร้อมทั้งผลการนับปริมาณอนุภาคของแบลงก์ อย่างน้อย 1 ครั้ง

7.2 การรั่วซึม

7.2.1 เครื่องมือ

7.2.1.1 เครื่องอัดอากาศที่สามารถอัดอากาศให้ได้ความดันไม่น้อยกว่า 50 kPa

7.2.1.2 อ่างน้ำที่บรรจุน้ำที่มีอุณหภูมิระหว่าง 20°C ถึง 30°C

7.2.1.3 อุปกรณ์สำหรับปิดปลายด้านข้อต่อในที่เหมาะสม

7.2.2 วิธีทดสอบ

ต่อปลายด้านเข็มเจาะภาชนะบรรจุของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างเข้ากับเครื่องอัดอากาศ ปิดปลายอีกด้านหนึ่งไว้แล้วจุ่มลงในอ่างน้ำ อัดอากาศเข้าไปในชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างจนความดันภายในเป็น 20 kPa เป็นเวลา 40 s สังเกตว่ามีฟองอากาศหรือไม่

7.3 ความทนแรงกด

ยึดเข็มเจาะภาชนะบรรจุให้แน่นในแนวดิ่ง กดด้วยแรง 30 N เป็นเวลา 15 s แล้วตรวจพินิจ

7.4 อัตราการไหลของน้ำเมื่อมีและเมื่อไม่มีตัวกรองอากาศ

7.4.1 ภาวะทดสอบ

ให้ทดสอบที่อุณหภูมิ 27 °C ± 2 °C

7.4.2 เครื่องมือ

7.4.2.1 ขวดแก้วสำหรับบรรจุผลิตภัณฑ์เภสัชขนาด 1 000 cm^3 พร้อมจุกยาง

7.4.2.2 กระบอกตวง

7.4.2.3 เข็มฉีดยา ขนาดระบุ 21 G

7.4.2.4 นาฬิกาจับเวลา

7.4.3 วิธีทดสอบ

7.4.3.1 เติมน้ำกลั่นใส่ขวดแก้วจนถึงขีดปริมาตร ติดตั้งชุดทดสอบตามรูปที่ 5 ปรับตัวควบคุมการไหลให้อยู่ในภาวะปิด ส่วนปลายด้านข้อต่อในต่อกับเข็มฉีดยา ปรับระดับน้ำกลั่นให้อยู่สูงกว่าปลายเข็ม 1 m นำกระบอกตวงวางรองใต้ปลายเข็ม จากนั้นปรับตัวควบคุมการไหลให้เปิดเต็มที่ ปล่อยให้น้ำกลั่นไหลลงโดยอิสระ จับเวลาที่น้ำกลั่นไหลลงในกระบอกตวงจนครบ 500 cm^3 แล้วคำนวณอัตราการไหลของน้ำกลั่นจากสูตร

$$v = \frac{500}{t}$$

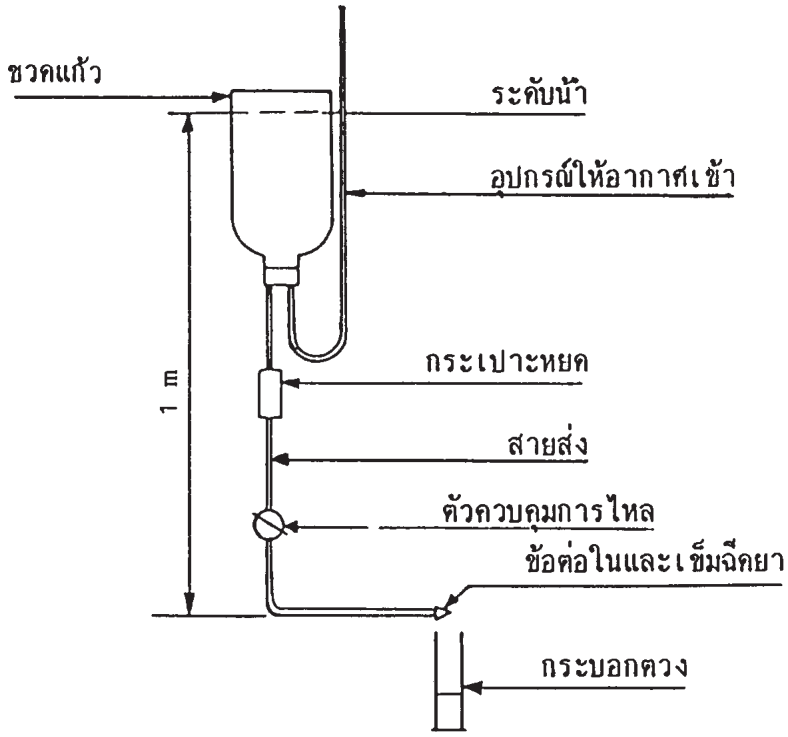
เมื่อ v คือ อัตราการไหลของน้ำกลั่น เป็น cm^3/min

t คือ เวลาที่น้ำกลั่นไหลผ่านชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างจนครบ 500 cm^3 เป็น min

7.4.3.2 ปฏิบัติตามข้อ 7.4.3.1 อีกครั้งหนึ่งโดยนำตัวกรองอากาศออกจากอุปกรณ์ให้อากาศเข้า

7.4.4 การรายงานผล

รายงานอัตราการไหลเมื่อมีตัวกรองอากาศเทียบกับเมื่อไม่มีตัวกรองอากาศ เป็น %



รูปที่ 5 การติดตั้งชุดทดสอบอัตราการไหลของน้ำเมื่อมีและเมื่อไม่มีตัวกรองอากาศ ตัวควบคุมการไหล และอัตราการไหล

(ข้อ 7.4.3.1 ข้อ 7.6.3.1 และข้อ 7.6.3.2)

7.5 ปริมาณน้ำกลั่นที่ไหลผ่านท่อหยด

7.5.1 ภาวะทดสอบ

ให้ทดสอบที่อุณหภูมิ $27^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$

7.5.2 เครื่องมือ

7.5.2.1 ขวดแก้วสำหรับบรรจุผลิตภัณฑ์เภสัช ขนาด 1 000 cm^3 พร้อมจุกยาง

7.5.2.2 อุปกรณ์ให้อากาศเข้า

ให้ใช้อุปกรณ์ให้อากาศเข้าที่มีมาพร้อมกับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง ในกรณีที่ไม่มีมาพร้อมกับตัวอย่างให้จัดหาอุปกรณ์ให้อากาศเข้าอื่นแทน โดยต้องมีเข็มอากาศขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายในไม่น้อยกว่า 0.75 mm และท่ออากาศขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายในไม่น้อยกว่า 2.7 mm ความยาวไม่น้อยกว่า 250 mm

7.5.3 วิธีทดสอบ

เติมน้ำกลั่นใส่ขวดแก้วจนถึงขีดปริมาตร จัดเครื่องมือตามลักษณะการใช้งานจริง ปรับการไหลของน้ำกลั่นให้ไหลออกมาเป็นหยดที่ท่อหยด นับจำนวนหยดที่ท่อหยด เมื่อครบจำนวนหยดต่อ 1 cm^3 ตามที่ระบุไว้ที่ฉลาก ให้นำปริมาณน้ำกลั่นที่ไหลออกมาไปวัดปริมาตรหรือชั่งน้ำหนัก บันทึกค่าที่ได้ แล้วทดสอบเช่นเดียวกันนี้จนครบ 5 ครั้ง คำนวณหาค่าเฉลี่ยเป็น cm^3

7.6 ตัวควบคุมการไหล และอัตราการไหล

7.6.1 ภาวะทดสอบ

ให้ทดสอบที่อุณหภูมิ $27^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$

7.6.2 เครื่องมือ

7.6.2.1 ขวดแก้วสำหรับบรรจุผลิตภัณฑ์เภสัชขนาด 1 000 cm^3 พร้อมจุกยาง

7.6.2.2 อุปกรณ์ให้อากาศเข้า

ให้ใช้อุปกรณ์ให้อากาศเข้าที่มีมาพร้อมกับชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง ในกรณีที่ไม่มีมาพร้อมกับตัวอย่างให้จัดหาอุปกรณ์ให้อากาศเข้าอื่น โดยต้องมีเข็มอากาศขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายในไม่น้อยกว่า 0.75 mm และท่ออากาศขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายในไม่น้อยกว่า 2.7 mm ความยาว ไม่น้อยกว่า 250 mm

7.6.2.3 กระบอกตวง

7.6.2.4 นาฬิกาจับเวลา

7.6.3 วิธีทดสอบ

7.6.3.1 ตัวควบคุมการไหล

(1) เติมน้ำกลั่นใส่ขวดแก้วจนถึงขีดปริมาตร ติดตั้งชุดทดสอบตามรูปที่ 5 ปรับอัตราการไหลให้น้ำกลั่นไหลในอัตรา 15 หยดต่อ 1 min ถึง 20 หยดต่อ1 min ทำเครื่องหมายบนสายส่งที่ตำแหน่งหัวและท้ายของตัวควบคุมการไหล

(2) ปิดและเปิดตัวควบคุมการไหลจำนวน 15 รอบ แล้วปิดให้สนิทเป็นเวลา 30 min เลื่อนตัวควบคุมการไหล ตรวจดูสภาพสายส่งตรงตำแหน่งที่ทำเครื่องหมายไว้ แล้วปรับอัตราการไหลให้เท่ากับครั้งแรก โดยเปลี่ยนตำแหน่งตัวควบคุมการไหลหรือไม่ก็ได้ ทำเช่นเดียวกันนี้จนครบ 3 ครั้ง ตรวจพินิจสภาพสายส่งตรงตำแหน่งตัวควบคุมการไหล

(3) ปรับอัตราการไหลให้น้ำกลั่นไหลในอัตรา 15 หยดต่อ 1 min ถึง 20 หยดต่อ 1 min ปล่อยให้น้ำกลั่นไหลด้วยอัตราดังกล่าว จนครบ 3 000 cm^3 โดยเมื่อน้ำกลั่น 1 000 cm^3 ไหลหมดให้เปลี่ยนขวดน้ำกลั่นและปรับอัตราการไหลใหม่ เมื่อครบ 3 000 cm^3 ปิดตัวควบคุมการไหลแล้วตรวจพินิจสภาพสายส่งตรงตำแหน่งตัวควบคุมการไหล

7.6.3.2 อัตราการไหล

เติมน้ำกลั่นใส่ขวดแก้วจนถึงขีดปริมาตร ติดตั้งชุดทดสอบตามรูปที่ 5 และปลดเข็มแทงเข้าเส้นเลือดหรือปลอกหุ้มข้อต่อในออก ปรับตัวควบคุมการไหลให้อยู่ในภาวะปิด ปรับระดับน้ำกลั่นให้อยู่สูงกว่าปลายข้อต่อในที่วางอยู่ในแนวระดับ 1 m นำกระบอกตวงวางรองใต้ปลายเข็ม จากนั้นปรับตัวควบคุมการไหลให้เปิดเต็มที่ปล่อยให้น้ำกลั่นไหลลงโดยอิสระ จับเวลาที่น้ำกลั่นไหลลงในกระบอกตวงจนครบ 1 000 cm^3

7.7 บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัช (เฉพาะกรณีที่ใช้แทงด้วยเข็มฉีดยา)

7.7.1 เครื่องมือ

7.7.1.1 เข็มฉีดยา ขนาดระบุ 23 G

7.7.1.2 เครื่องอัดอากาศที่สามารถอัดอากาศให้ได้ความดันไม่น้อยกว่า 20 kPa

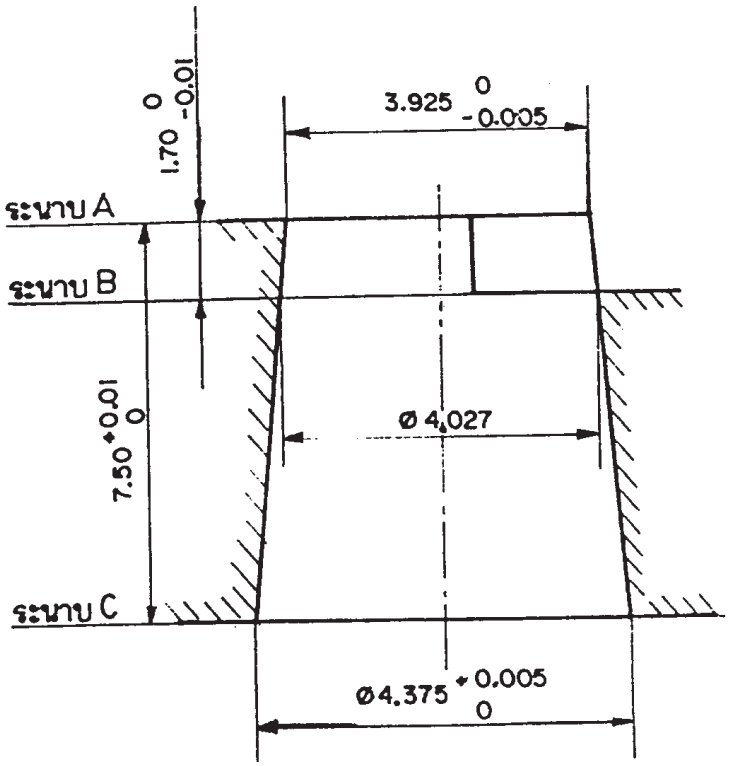
7.7.2 วิธีทดสอบ

บรรจุน้ำกลั่นจนเต็มชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง โดยไม่ให้เกิดฟองอากาศ แล้ววางบนโต๊ะ จัดให้บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัชอยู่ในแนวระนาบ ปิดปลายด้านข้อต่อในให้สนิท อัดอากาศเข้าทางเข็มเจาะภาชนะบรรจุด้วยความดัน 20 kPa แทงเข็มฉีดยาที่บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัชที่เป็นยางของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง แล้วคาไว้เป็นเวลา 15 s จึงดึงเข็มออกซับบริเวณนั้นให้แห้งสนิททันที แล้วสังเกตการรั่วซึมตรงบริเวณที่แทงเข็มฉีดยาภายในเวลา 1 min

7.8 ข้อต่อใน

7.8.1 เครื่องมือ

7.8.1.1 เครื่องมือวัดรูปกรวย ความเรียว 0.06 : 1 มีมิติดังรูปที่ 6



หน่วยเป็น mm

รูปที่ 6 มิติเครื่องมือวัดรูปกรวย ความเรียว 0.06 : 1

(ข้อ 7.8.1.1)

7.8.2 วิธีทดสอบ

สวมข้อต่อในของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างเข้ากับเครื่องมือวัดรูปกรวยด้วยแรงในแนวแกน 5 N โดยไม่ต้องบิด แล้วตรวจตำแหน่งของด้านปลายเล็กของข้อต่อใน

7.9 คุณลักษณะทางเคมี

7.9.1 การเตรียมสารละลายที่สกัดได้และสารละลายแบลงก์

7.9.1.1 เครื่องมือ

(1) ขวดแก้วบอโรซิลิเคต ขนาด 300 cm^3

(2) ปั๊มเพอริสแทลติก (peristaltic pump) หรือปั๊มอื่นที่เทียบเท่า

(3) ท่อซิลิโคน

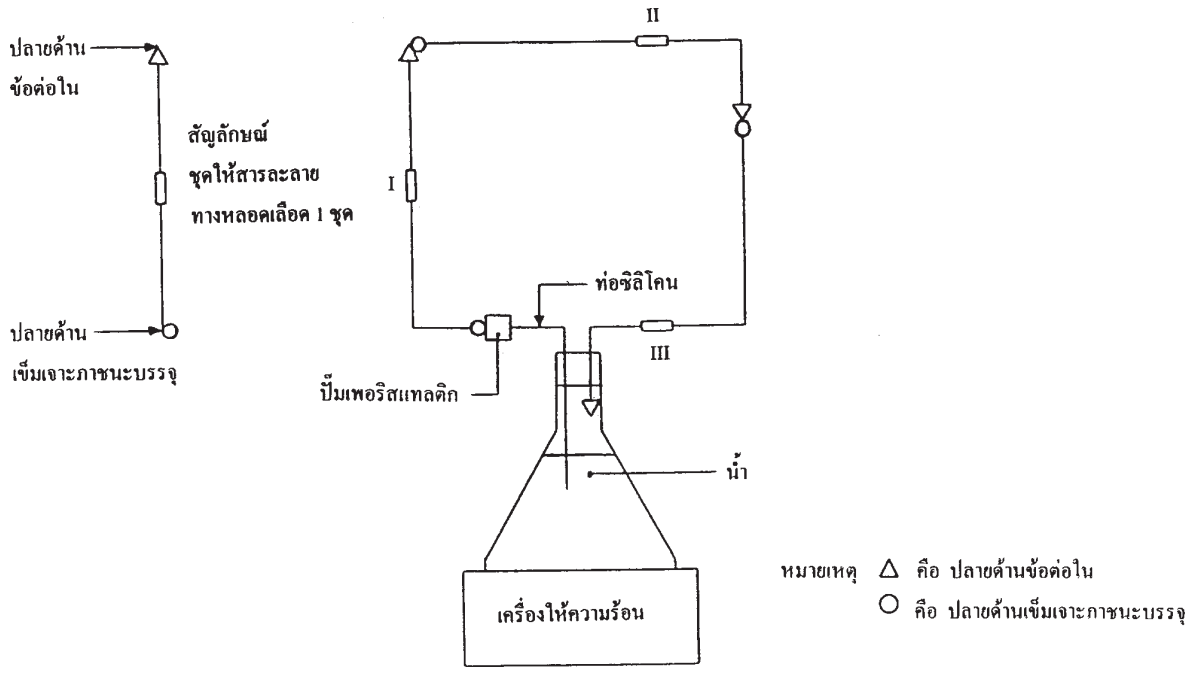
(4) เครื่องให้ความร้อนที่ควบคุมอุณหภูมิได้ที่ 37°C ± 1°C

7.9.1.2 สารละลาย

น้ำชั้นคุณภาพ 1 หรือชั้นคุณภาพ 2 ตาม มอก. 1287

7.9.1.3 วิธีเตรียมสารละลายที่สกัดได้

(1) ใส่น้ำ 250 cm^3 ในขวดแก้วบอโรซิลิเคตแล้วต่อขวดแก้ว ท่อซิลิโคน ปั๊มเพอริสแทลติก และชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง 3 ชุด เพื่อให้เป็นระบบปิด ดังรูปที่ 7 โดยใช้ท่อซิลิโคนสั้นที่สุดเท่าที่จะทำได้



I II และ III คือชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างชุดที่ 1 ชุดที่ 2 และชุดที่ 3 ตามลำดับ

รูปที่ 7 เครื่องมือสำหรับเตรียมสารละลายที่สกัดได้และสารละลายแบลงก์

(ข้อ 7.9.1.3 (1))

(2) ควบคุมอุณหภูมิของน้ำในขวดแก้วบอโรซิลิเคตไว้ที่ 37°C ± 1°C ตลอดการทดสอบ

(3) ปล่อยให้น้ำไหลเวียนในระบบด้วยอัตราการไหล 1 l/h เป็นเวลา 2 h โดยเริ่มจากขวดแก้วไปที่ปั๊มเพอริสแทลติกผ่านชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างที่ต่อกันทั้ง 3 ชุด แล้วกลับสู่ขวดแก้วบอโรซิลิเคต

(4) เก็บสารละลายที่สกัดได้ทั้งหมดในระบบไว้ในขวดแก้วบอโรซิลิเคต แล้วปล่อยให้เย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้อง

7.9.1.4 วิธีเตรียมสารละลายแบลงก์

ปฏิบัติตามข้อ 7.9.1.3 อีกครั้งหนึ่งโดยไม่ต้องผ่านชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง

7.9.2 วิธีทดสอบ

7.9.2.1 ลักษณะทั่วไป

ตรวจพินิจสารละลายที่สกัดได้

7.9.2.2 สารรีดิวซ์

(1) เครื่องมือ

ขวดแก้วรูปกรวย ขนาด 100 cm^3 พร้อมจุกยาง

(2) สารเคมี สารละลายและวิธีเตรียม

(2.1) สารละลายโพแทสเซียมเพอร์แมงกาเนต 0.002 mol/l

ละลายโพแทสเซียมเพอร์แมงกาเนต 31.6 mg ด้วยน้ำกลั่นเล็กน้อยในขวดแก้วปริมาตรขนาด 100 cm^3 เติมน้ำกลั่นจนถึงขีดปริมาตร เขย่าให้เข้ากัน แล้วเก็บสารละลายที่ได้ในขวดสีชา

(2.2) สารละลายกรดซัลฟิวริก 1 mol/l

(2.3) โพแทสเซียมไอโอไดด์

(2.4) สารละลายมาตรฐานโซเดียมไทโอซัลเฟต 0.005 mol/l

ละลายโซเดียมไทโอซัลเฟต 1.3 g และโซเดียมคาร์บอเนต 10 mg ด้วยน้ำกลั่นที่ต้มเดือดใหม่และปล่อยไว้ให้เย็นแล้วปริมาตรเล็กน้อยในขวดแก้วปริมาตร ขนาด 1 000 cm^3 เติมน้ำกลั่นที่ต้มเดือดใหม่และปล่อยไว้ให้เย็นแล้ว จนถึงขีดปริมาตร เขย่าให้เข้ากัน

(2.5) น้ำแป้ง ที่เตรียมใหม่

ละลายแป้ง 1 g ด้วยน้ำกลั่น 10 cm^3 แล้วเทลงในน้ำเดือด 200 cm^3 อย่างช้า ๆ พร้อมกับคนอย่างสม่ำเสมอ ต้มให้เดือดจนกระทั่งสารละลายมีลักษณะโปร่งแสง ตั้งทิ้งไว้ให้ตกตะกอน เก็บสารละลายส่วนใสไว้

(3) วิธีวิเคราะห์

(3.1) ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายที่สกัดได้ ที่เตรียมไว้ไม่เกิน 4 h 10 cm^3 ใส่ในขวดแก้วรูปกรวย เติมสารละลายโพแทสเซียมเพอร์แมงกาเนต 10 cm^3 และสารละลายกรดซัลฟิวริก 1 cm^3 ปิดจุก เขย่า ปล่อยไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 min จากนั้นเติมโพแทสเซียมไอโอไดด์ 0.1 g แล้ว ไทเทรตกับสารละลายมาตรฐานโซเดียมไทโอซัลเฟตจนถึงจุดยุติเมื่อสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อน เติมน้ำแป้ง 5 หยด แล้วไทเทรตต่อจนสีน้ำเงินจางหายไป บันทึกปริมาตรของสารละลายโซเดียมไทโอซัลเฟตที่ใช้ไทเทรต

(3.2) ปฏิบัติตามข้อ (3.1) อีกครั้งหนึ่งโดยใช้สารละลายแบลงก์ 10 cm^3 แทนสารละลายที่สกัดได้

(3.3) การคำนวณ

คำนวณหาปริมาตรของสารละลายโพแทสเซียมเพอร์แมงกาเนตที่ใช้ทำปฏิกิริยา ได้จากผลต่างระหว่างการไทเทรตข้อ (3.1) กับข้อ (3.2)

7.9.2.3 ปริมาณโลหะ

(1) การหาปริมาณแบเรียม โครเมียม ทองแดง ตะกั่ว ดีบุก และแคดเมียม

นำสารละลายที่สกัดได้มาวิเคราะห์ปริมาณแบเรียม โครเมียม ทองแดง ตะกั่ว ดีบุก และแคดเมียม โดยใช้อะตอมิกแอบซอร์ปชันสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ หรือเครื่องมืออื่นที่เทียบเท่า

(2) การหาปริมาณโลหะ (เทียบเป็นตะกั่ว)

(2.1) เครื่องมือ

หลอดเนสส์เลอร์ จำนวน 2 หลอด

(2.2) สารละลายและวิธีเตรียม

(2.2.1) สารละลายมาตรฐานตะกั่ว 10 $\mu m/cm^3$ ที่เตรียมใหม่

(2.2.2) สารละลายโซเดียมซัลไฟด์

ละลายโซเดียมซัลไฟด์ 5 g ในสารละลายผสมของน้ำกลั่น 10 cm^3 กับกลีเซอรีน 30 cm^3 เก็บสารละลายที่ได้ในขวดที่กันแสงได้

(2.3) วิธีวิเคราะห์

(2.3.1) ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายที่สกัดได้ 10 cm^3 ใส่ในหลอดเนสส์เลอร์หลอดที่ 1 แล้วเติมน้ำกลั่นจนปริมาตรเป็น 50 cm^3 ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายมาตรฐานตะกั่ว 1 cm^3 ใส่ในหลอดเนสส์เลอร์หลอดที่ 2 แล้วเติมน้ำกลั่นจนปริมาตรเป็น 50 cm^3

(2.3.2) เติมสารละลายโซเดียมซัลไฟด์ 1 หยด ลงในหลอดเนสส์เลอร์ทั้ง 2 หลอด ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 5 min เปรียบเทียบสีของสารละลายในหลอดเนสส์เลอร์ทั้ง 2 หลอด บนพื้นสีขาวโดยมองลงในแนวดิ่ง สีของสารละลายที่สกัดได้ในหลอดเนสส์เลอร์หลอดที่ 1 ต้องไม่เข้มกว่าสีของสารละลายมาตรฐานตะกั่วในหลอดเนสส์เลอร์หลอดที่ 2 จึงจะถือว่าตัวอย่างมีโลหะ (เทียบเป็นตะกั่ว) ไม่เกิน 1 μm ต่อสารละลายที่สกัดได้ 1 cm^3

7.9.2.4 ความเป็นกรดหรือความเป็นด่าง

(1) สารละลายและวิธีเตรียม

(1.1) สารละลายทาซิโรอินดิเคเตอร์

ละลายเมทิลเรด 0.2 g และเมทิลีนบลู 0.1 g ในเอทานอล 95% โดยปริมาตร แล้วเจือจางด้วยเอทานอลจนปริมาตรเป็น 100 cm^3

(1.2) สารละลายมาตรฐานโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.01 mol/l

(1.3) สารละลายมาตรฐานกรดไฮโดรคลอริก 0.01 mol/l

(2) วิธีวิเคราะห์

ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายที่สกัดได้ 20 cm^3 ใส่ในขวดแก้วรูปกรวย เติมสารละลายทาซิโรอินดิเคเตอร์ 0.1 cm^3 ถ้าสีของสารละลายที่สกัดได้เปลี่ยนเป็นสีม่วง ให้ไทเทรตกับสารละลายมาตรฐานโซเดียมไฮดรอกไซด์จนสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีเทา ถ้าสีของสารละลายที่สกัดได้เปลี่ยนเป็นสีเขียว ให้ไทเทรตกับสารละลายมาตรฐานกรดไฮโดรคลอริกจนสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีเทา บันทึกปริมาตรของสารละลายมาตรฐานโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.01 mol/l หรือสารละลายมาตรฐานกรดไฮโดรคลอริก 0.01 mol/l ที่ใช้ไทเทรต

7.9.2.5 ปริมาณกากที่ไม่ระเหย

(1) เครื่องมือ

(1.1) เครื่องชั่งที่ละเอียดถึง 0.1 mg

(1.2) ตู้อบที่ควบคุมอุณหภูมิได้ที่ 105°C ± 2°C

(1.3) ครูซิเบิล ทำจากควอตซ์หรือกระเบื้องเคลือบ ที่อบจนน้ำหนักคงที่แล้ว 2 ใบ

(1.4) เครื่องอังไอน้ำ

(1.5) เดซิกเคเตอร์

(2) วิธีวิเคราะห์

(2.1) ใช้ปิเปตต์ดูดสารละลายที่สกัดได้ 50 cm^3 ใส่ลงในครูซิเบิลใบที่หนึ่ง และสารละลายแบลงก์ปริมาตรเท่ากัน ใส่ลงในครูซิเบิลใบที่สอง นำไประเหยให้แห้งบนเครื่องอังไอน้ำ

(2.2) อบครูซิเบิลทั้ง 2 ใบ ในตู้อบที่อุณหภูมิ 105°C ± 2°C เป็นเวลา 1 h นำออกมาใส่ในเดซิกเคเตอร์ ปล่อยไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปชั่ง แล้วอบซ้ำเป็นเวลาครั้งละ 1 h จนได้น้ำหนักคงที่ ผลต่างของน้ำหนักกากในครูซิเบิลใบที่หนึ่งและใบที่สองคือปริมาณกากที่ไม่ระเหย

7.9.2.6 การดูดกลืนแสง

(1) เครื่องมือ

(1.1) สเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ที่มีความยาวคลื่นระหว่าง 250 nm ถึง 320 nm

(1.2) แผ่นกรอง ขนาดรูเปิด 0.45 μm

(2) วิธีวิเคราะห์

กรองสารละลายที่สกัดได้ผ่านแผ่นกรอง แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ที่ความยาวคลื่น 250 nm ถึง 320 nm โดยเทียบกับสารละลายแบลงก์ ทั้งนี้ให้วัดค่าการดูดกลืนแสงภายใน 5 h หลังจากกรองผ่านแผ่นกรองแล้ว

7.10 สารไพโรเจน

7.10.1 การเตรียมสารละลายทดสอบ

บรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ที่ปราศจากเชื้อและสารไพโรเจน ที่มีอุณหภูมิ 37°C ถึง 40°C ให้เต็มชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง จำนวน 10 ชุด ทิ้งไว้ประมาณ 1 h ที่อุณหภูมิห้อง แล้วปล่อยให้สารละลายโซเดียมคลอไรด์ไหลออกมาด้วยอัตราเร็วไม่เกิน 10 cm^3/min เก็บสารละลายที่ไหลออกมาชุดละ 40 cm^3 รวมกันเพื่อใช้เป็นสารละลายทดสอบ

7.10.2 วิธีทดสอบ

ให้ปฏิบัติตาม USP 25 หัวข้อ Pyrogen Test หรือ Bacterial Endotoxins Test

7.11 การทำลายเม็ดเลือด

7.11.1 เครื่องมือ

7.11.1.1 ตู้อบที่ควบคุมอุณหภูมิได้ที่ 70°C ± 2°C

7.11.1.2 สเปกโทรโฟโตมิเตอร์ที่มีความยาวคลื่น 540 nm

7.11.1.3 เครื่องหมุนเหวี่ยง

7.11.1.4 หม้อนึ่งอัด

7.11.1.5 ตู้อบเพาะเชื้อ (incubator) ที่ควบคุมอุณหภูมิได้ที่ 37°C ± 1°C

7.11.2 สารเคมี สารละลาย และวิธีเตรียม

7.11.2.1 สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ที่ปราศจากเชื้อ

7.11.2.2 สารมาตรฐานอ้างอิงฮีโมโกลบิน (haemoglobin reference standard) 6 mg/cm^3

7.11.2.3 สารละลายแดรบคิน (Drabkin solution)

ละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต 1 g โพแทสเซียมไซยาไนด์ 0.05 g และโพแทสเซียมเฟร์ริไซยาไนด์ 0.2 g ในน้ำกลั่น และเติมน้ำกลั่นจนปริมาตรเป็น 1 000 cm^3

7.11.3 การเตรียมเลือดกระต่าย

เจาะเลือดกระต่ายอย่างน้อย 3 ตัว ผสมกับสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด เช่น แอซิดซิเทรตเดกซ์โทรส (acid citrate dextrose, ACD) ซิทริกฟอสเฟตเดกซ์โทรส (citric phosphate dextrose, CPD) แยกเก็บในภาชนะเก็บเลือดของกระต่ายแต่ละตัวที่อุณหภูมิ 4°C ± 2°C และควรนำมาทำการทดสอบภายใน 96 h

7.11.4 การเตรียมสารละลายทดสอบ

บรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ให้เต็มชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างจำนวน 3 ชุด ปิดปลายทั้ง 2 ด้าน ให้สนิท นำไปอบในตู้อบที่อุณหภูมิ 70°C ± 2°C เป็นเวลา 24 h ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายที่สกัดได้จากตัวอย่างทั้งหมดมารวมกัน ใช้เป็นสารละลายทดสอบ

7.11.5 วิธีทดสอบ

7.11.5.1 การเตรียมกราฟสอบเทียบ

(1) เตรียมสารละลายสอบเทียบ โดยใช้ปิเปตต์ดูดสารมาตรฐานอ้างอิงฮีโมโกลบิน 10 cm^3 5 cm^3 2 cm^3 1 cm^3 และ 0.5 cm^3 ใส่ลงในขวดแก้วปริมาตรขนาด 100 cm^3 จำนวน 5 ใบ ตามลำดับ เจือจางด้วยสารละลายแดรบคินจนถึงขีดปริมาตร สารละลายที่ได้จะมีความเข้มข้น 0.6 mg/cm^3 0.3 mg/cm^3 0.12 mg/cm^3 0.06 mg/cm^3 และ 0.03 mg/cm^3 ตามลำดับ

(2) วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายสอบเทียบแต่ละความเข้มข้น โดยใช้สารละลายแดรบคินเป็นแบลงก์

(3) สร้างกราฟสอบเทียบระหว่างความเข้มข้นของฮีโมโกลบินมาตรฐาน เป็น mg/cm^3 กับค่าการดูดกลืนแสง

7.11.5.2 การตรวจหาระดับพลาสมาฮีโมโกลบินในเลือด

(1) นำเลือดกระต่ายในแต่ละภาชนะบรรจุ ตามข้อ 7.11.3 ปริมาตร 1 cm^3 แยกใส่ลงในหลอดหมุนเหวี่ยง และนำไปหมุนเหวี่ยงในแนวระดับด้วยอัตราเร็ว 700 G ถึง 800 G เป็นเวลา 15 min

(2) ดูดส่วนใสด้านบน (พลาสมา) 100 mm^3 (μl) เติมลงในสารละลายแดรบคิน 5.0 cm^3 ตั้งทิ้งไว้ 15 min แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm โดยใช้สารละลายแดรบคินเป็นแบลงก์

(3) นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปเทียบกับกราฟสอบเทียบ หาปริมาณฮีโมโกลบินในพลาสมาของเลือดกระต่ายแต่ละตัว เป็นmg/cm^3

(4) ถ้าเลือดกระต่ายตัวใดมีปริมาณฮีโมโกลบินในพลาสมาเกิน 1.0 mg/cm^3 จะไม่นำเลือดกระต่ายตัวนั้นมาใช้ในการทดสอบต่อไป และต้องใช้เลือดกระต่ายในการทดสอบ 3 ตัว

7.11.5.3 การเจือจางเลือด

(1) นำเลือดกระต่ายแต่ละตัวที่ผ่านการทดสอบหาปริมาณฮีโมโกลบินในพลาสมาแล้ว 20 mm^3 เติมลงในสารละลายแดรบคิน 5.0 cm^3 ตั้งทิ้งไว้ 15 min

(2) นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm โดยใช้สารละลายแดรบคินเป็นแบลงก์ นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปเทียบกับกราฟสอบเทียบ หาปริมาณฮีโมโกลบิน

(3) เจือจางเลือดกระต่ายแต่ละตัวด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ที่ปราศจากเชื้อ ให้มีปริมาณฮีโมโกลบินอยู่ในช่วง 25.0 mg/cm^3 ± 2.5 mg/cm^3 เป็นค่าฮีโมโกลบินปรากฏ (haemoglobin present)

7.11.5.4 การทดสอบตัวอย่าง

(1) นำเลือดกระต่ายที่ได้จากข้อ 7.11.5.3(3) มาตัวละ 5.0 cm^3 เติมสารละลายทดสอบ 4.0 cm^3 นำไปบ่มในตู้อบเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ $37^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$ เป็นเวลา 4 h

(2) นำไปหมุนเหวี่ยงในแนวระดับ ด้วยอัตราเร็ว 100 G ถึง 200 G เป็นเวลา 15 min

(3) ดูดส่วนใสด้านบนออก ใส่ในหลอดหมุนเหวี่ยงหลอดใหม่ แล้วนำไปหมุนเหวี่ยงด้วยอัตราเร็ว 700 G ถึง 800 G เป็นเวลา 5 min แยกส่วนใสด้านบนเพื่อนำไปหาค่าดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือด

7.11.5.5 การหาค่าดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือด

(1) นำส่วนใสจากข้อ 7.11.5.4(3) มา 1.0 cm^3 เติมลงในสารละลายแดรบคิน 3.0 cm^3 ทิ้งไว้ 15 min

(2) นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm โดยใช้สารละลายแดรบคินเป็นแบลงก์ นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปเทียบกับกราฟสอบเทียบหาปริมาณฮีโมโกลบิน เป็นค่าฮีโมโกลบินปลดปล่อย (haemoglobin released)

(3) คำนวณค่าดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือดจากสูตร

$$\text{ดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือด} = \frac{\text{ฮีโมโกลบินปลดปล่อย}}{\text{ฮีโมโกลบินปรากฏ}} \times 100$$

(4) ค่าเฉลี่ยของดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือด และการเทียบหาระดับการแตกตัวของเม็ดเลือดให้เป็นไปตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระดับการแตกตัวของเม็ดเลือด

(ข้อ 7.11.5.5(4))

ดัชนีการแตกตัวของเม็ดเลือด	ระดับการแตกตัวของเม็ดเลือด
0 ถึงน้อยกว่า 2	ไม่มีการแตกตัว
2 ถึงน้อยกว่า 10	มีการแตกตัวเล็กน้อย
10 ถึงน้อยกว่า 20	มีการแตกตัวปานกลาง
20 ถึงน้อยกว่า 40	มีการแตกตัวอย่างเห็นได้ชัด
40 ขึ้นไป	มีการแตกตัวอย่างรุนแรง

ภาคผนวก ก.

การชักตัวอย่างและเกณฑ์ตัดสิน

(ข้อ 6.1)

ก.1 รุ่น ในที่นี้ หมายถึง ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดที่ทำจากวัสดุอย่างเดียวกัน มีส่วนประกอบเหมือนกัน และทำให้ปราศจากเชื้อในคราวเดียวกัน

ก.2 การชักตัวอย่างและการยอมรับ ให้เป็นไปตามแผนการชักตัวอย่างที่กำหนดต่อไปนี้ หรืออาจใช้แผนการชักตัวอย่างอื่นที่เทียบเท่ากันทางวิชาการกับแผนที่กำหนดไว้

ก.2.1 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบลักษณะทั่วไป สายส่ง ตัวกรอง (ถ้ามี) ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ การบรรจุ และเครื่องหมายและฉลาก

ก.2.1.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกันตามจำนวนที่กำหนดในตารางที่ ก.1 นำไปตรวจสอบการบรรจุ เครื่องหมายและฉลาก และลักษณะทั่วไปก่อน แล้วจึงทดสอบสายส่ง ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ และตัวกรองตามลำดับ

ก.2.1.2 จำนวนตัวอย่างที่ไม่เป็นไปตามข้อ 3.1 ข้อ 3.2.6 ข้อ 3.2.7 ข้อ 3.2.13 ข้อ 4. และข้อ 5. ในแต่ละรายการ ต้องไม่เกินเลขจำนวนที่ยอมรับที่กำหนดในตารางที่ ก.1 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ตารางที่ ก.1 แผนการชักตัวอย่างสำหรับการทดสอบลักษณะทั่วไป สายส่ง ตัวกรอง (ถ้ามี) ปลอกหุ้มเข็มเจาะภาชนะบรรจุ การบรรจุ และเครื่องหมายและฉลาก

(ข้อ ก.2.1)

ขนาดรุ่น ชุด	ขนาดตัวอย่าง ชุด	เลขจำนวนที่ยอมรับ
ไม่เกิน 35 000	13	0
35 001 ขึ้นไป	50	1

ก.2.2 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบอนุภาคปนเปื้อน

ก.2.2.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกัน จำนวน 5 ชุด

ก.2.2.2 ตัวอย่างทุกตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.2.1 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.3 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบการรั่วซึม เข็มเจาะภาชนะบรรจุ ข้อต่อใน และความทนอุณหภูมิสูง

ก.2.3.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกันจำนวน 30 ชุด เพื่อทดสอบรายการละ 10 ชุด

ก.2.3.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.2.2 ข้อ 3.2.4 ข้อ 3.2.12 และข้อ 3.2.14 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.4 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบรอยต่อเชื่อมภายในชุดให้สารละลายทางหลอดเลือด ตัวควบคุมการไหล และอัตราการไหล

ก.2.4.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกันจำนวน 13 ชุด นำไปทดสอบอัตราการไหลและรอยต่อเชื่อมภายในชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตามลำดับ จำนวน 10 ชุด และทดสอบตัวควบคุมการไหล จำนวน 3 ชุด

ก.2.4.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.2.3 ข้อ 3.2.9 และข้อ 3.2.10 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.5 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบอุปกรณ์ให้อากาศเข้า (ถ้ามี) กระเปาะหยด และบริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัช (เฉพาะกรณีที่ใช้แทงด้วยเข็มฉีดยา)

ก.2.5.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกันจำนวน 10 ชุด นำไปทดสอบกระเปาะหยดตามข้อ 3.2.8.3 บริเวณสำหรับฉีดผลิตภัณฑ์เภสัช และอุปกรณ์ให้อากาศเข้าก่อน แล้วจึงทดสอบกระเปาะหยดตามข้อ 3.2.8.1 และข้อ 3.2.8.2

ก.2.5.2 ตัวอย่างทุกตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.2.5 ข้อ 3.2.8 และข้อ 3.2.11 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.6 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบคุณลักษณะทางเคมี

ก.2.6.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกัน จำนวน 3 ชุด

ก2.6.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.3 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.7 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบความปราศจากเชื้อ

ก.2.7.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกัน จำนวน 20 ชุด เพื่อใช้ทดสอบ 10 ชุด และสำรองไว้เพื่อการทดสอบซ้ำ 10 ชุด

ก.2.7.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.4.1 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.8 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบสารไพโรเจน

ก.2.8.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกัน จำนวน 10 ชุด

ก.2.8.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.4.2 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.2.9 การชักตัวอย่างและการยอมรับสำหรับการทดสอบการทำลายเม็ดเลือดและความเป็นพิษ

ก.2.9.1 ให้ชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่มจากรุ่นเดียวกันจำนวน 4 ชุด เพื่อใช้ทดสอบการทำลายเม็ดเลือด 3 ชุด และทดสอบความเป็นพิษ 1 ชุด

ก.2.9.2 ตัวอย่างต้องเป็นไปตามข้อ 3.4.3 และข้อ 3.4.4 จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ก.3 เกณฑ์ตัดสิน

ตัวอย่างชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดต้องเป็นไปตามข้อ ก.2.1.2 ข้อ ก.2.2.2 ข้อ ก.2.3.2 ข้อ ก.2.4.2 ข้อ ก.2.5.2 ข้อ ก.2.6.2 ข้อ ก.2.7.2 ข้อ ก.2.8.2 และข้อ ก.2.9.2 ทุกข้อ จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดรุ่นนั้นเป็นไปตามมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมนี้

ภาคผนวก ข.

การทดสอบความเป็นพิษ

(ข้อ 3.4.4)

ข.1 การทดสอบความเป็นพิษอย่างเฉียบพลันต่อสัตว์ทดลอง

ข.1.1 เครื่องมือ

ข.1.1.1 ตู้อบ ที่ควบคุมอุณหภูมิได้ที่ $70^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$

ข.1.2 สารละลาย

ข.1.2.1 สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ที่ปราศจากเชื้อ

ข.1.3 การเตรียมสารละลายทดสอบและสารละลายแบลงก์

ข.1.3.1 บรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ให้เต็มชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่าง ปิดปลายทั้ง 2 ข้าง ให้สนิท นำไปอบในตู้อบที่อุณหภูมิ $70^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ เป็นเวลา 24 h ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิระหว่าง $20^{\circ}C$ ถึง $30^{\circ}C$ และนำสารละลายที่สกัดได้มาทดสอบภายในเวลา 24 h

ข.1.3.2 ให้ใช้สารละลายโซเดียมคลอไรด์เป็นสารละลายแบลงก์

ข.1.4 วิธีทดสอบ

ข.1.4.1 แบ่งหนูทดสอบที่มีสุขภาพดีและไม่เคยใช้ทดสอบมาก่อน มีน้ำหนักระหว่าง 17 g ถึง 23 g จำนวน 10 ตัว ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว

ข.1.4.2 ฉีดสารละลายทดสอบ และสารละลายแบลงก์เข้าทางเส้นเลือดดำของหนูทดสอบกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ ตัวละ 1.0 cm^3 แล้วปล่อยไว้เป็นเวลา 48 h

ข.1.4.3 สังเกตอาการของหนูแต่ละกลุ่ม

ข.1.5 เกณฑ์ตัดสิน

ข.1.5.1 ถ้าหนูทดสอบกลุ่มที่ฉีดด้วยสารละลายทดสอบทั้ง 5 ตัว ไม่ตาย และตัวใดตัวหนึ่งไม่มีอาการป่วยมากกว่าที่ฉีดด้วยสารละลายแบลงก์ ให้ถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างไม่เป็นพิษอย่างเฉียบพลันต่อสัตว์ทดลอง

ข.1.5.2 ถ้าหนูทดสอบกลุ่มที่ฉีดด้วยสารละลายทดสอบแสดงอาการป่วยมากกว่า 1 ตัว หรือมีหนูทดสอบตัวใดตัวหนึ่งตาย ให้ทดสอบซ้ำอีกครั้งหนึ่งโดยใช้หนูทดสอบที่มีสมบัติตามข้อ ข.1.4.1 แต่มีน้ำหนัก 20 g $\pm$ 1 g กลุ่มละ 10 ตัว หนูทดสอบกลุ่มที่ฉีดด้วยสารละลายทดสอบทั้ง 10 ตัว ต้องไม่ตาย และไม่แสดงอาการป่วย หรือแสดงอาการป่วยที่ไม่มากกว่าที่ฉีดด้วยสารละลายแบลงก์ จึงจะถือว่าชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างไม่เป็นพิษอย่างเฉียบพลันต่อสัตว์ทดลอง

ข.2 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง (cytotoxicity testing)

การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง ให้ใช้วิธีทดสอบที่กำหนดต่อไปนี้ หรืออาจใช้วิธีทดสอบอื่นที่เทียบเท่าตามที่กำหนดใน ISO 10993-5 ในกรณีที่มีข้อโต้แย้งให้ใช้วิธีทดสอบที่กำหนดต่อไปนี้เป็นวิธีตัดสิน

ข.2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

ข.2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่จำเป็นสำหรับเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ ได้แก่ ตู้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ตู้อบเพาะเชื้อชนิดคาร์บอนไดออกไซด์ กล้องจุลทรรศน์ เครื่องนับเม็ดเลือด (haemocytometer)

ข.2.1.2 อุปกรณ์ฆ่าเชื้อ ได้แก่ หม้อนึ่งอัด ตู้อบ

ข.2.1.3 ถาดเลี้ยงเซลล์ขนาด 24 หลุม

ข.2.1.4 ขวดแก้วฝาเกลียวสำหรับสกัดตัวอย่าง

ข.2.1.5 ขวดเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อ (tissue culture flask) ขนาดพื้นที่ 75 cm^2

ข.2.2 สารละลายและวิธีเตรียม

ข.2.2.1 สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ปราศจากเชื้อ

ละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ 0.2 g โพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต 0.2 g โซเดียมคลอไรด์ 8.0 g และไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตแอนไฮดรัส 1.15 g ในน้ำกลั่น และเติมน้ำกลั่นจนปริมาตรเป็น 1 000 cm^3 ทำให้ปราศจากเชื้อโดยการนึ่งฆ่าเชื้อในหม้อนึ่งอัดที่อุณหภูมิ 121°C ± 2°C เป็นเวลา 15 min หรือกรองผ่านแผ่นกรองขนาดรูเปิด 0.22 μm

ข.2.2.2 สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต 100 g/l ที่ปราศจากเชื้อ

ข.2.2.3 สารละลายทริปซิน (trypsin) 0.5 g/l ที่ปราศจากเชื้อ

ข.2.2.4 สารละลายกลูทามีน (glutamine) 29.2 g/l ที่ปราศจากเชื้อ

ข.2.2.5 อาหารเลี้ยงเซลล์อีเกิลส์เอ็มอีเอ็ม (Eagle's MEM)

ข.2.2.6 อาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับการเจริญเติบโต และอาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับสกัดตัวอย่าง

เติมสารละลายกลูทามีน 1 cm^3 สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต 1.2 cm^3 และเซรุ่มฟีทัลโบไวน์ (fetal bovine serum) 5 cm^3 ลงในอาหารเลี้ยงเซลล์อีเกิลส์เอ็มอีเอ็ม 100 cm^3 โดยวิธีปราศจากเชื้อ เก็บไว้ในขวดแก้วฝาเกลียว ที่อุณหภูมิ 2°C ถึง 8°C เก็บไว้ได้ไม่เกิน 1 สัปดาห์

ข.2.2.7 สารละลายฟอร์มาลิน–คริสทัลไวโอเลต (formalin–crystal violet)

ละลายคริสทัลไวโอเลต 500 mg ด้วยสารละลายฟอร์มาลดีไฮด์ (BP) 10 cm^3 และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 90 cm^3 เก็บไว้ที่อุณภูมิห้อง

ข.2.2.8 สีย้อมทริปแพนบลู (trypan blue stain) 4.0 g/l

ข.2.2.9 การควบคุมเชิงบวก

สารเคมีควบคุมเชิงบวก (positive chemical control) คือ สารละลายซิงก์แอซีเทต 4 mg/l

วัสดุควบคุมเชิงบวก (postitive material control) คือ แผ่นโพลิไวนิลคลอไรด์ที่มีซิงก์ไดเอทิลไดไทโอคาร์บาเมต 0.1%

ข.2.2.10 การควบคุมเชิงลบ

สารเคมีควบคุมเชิงลบ (negative chemical control) คือ สารละลายซิงก์แอซีเทต 2 mg/l

วัสดุควบคุมเชิงลบ (negative material control) คือ พลาสติก เช่น โพลิเอทิลีน โพลิโพรพิลีน หรือแผ่นยาง ที่ปราศจากสารเติมแต่ง

ข.2.3 การเตรียมเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง

ข.2.3.1 การเตรียมสารแขวนลอยของเซลล์เนื้อเยื่อ (cell suspension)

นำเซลล์เนื้อเยื่อ L–929 (ATCC cell line CCL 1, NCTC clone 929) ที่เพาะเลี้ยงไว้ในขวดเพาะเลี้ยงเซลล์ ขนาดพื้นที่ 75 cm^2 มาล้างด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ เติมสารละลายทริปซิน 1 cm^3 และอบในตู้อบเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 37°C ± 1°C เป็นเวลา 3 min ถึง 5 min เคาะขวดเบา ๆ จนเซลล์หลุดร่อนจากพื้นผิวขวด แล้วจึงเติมอาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับการเจริญเติบโต 3 cm^3 ถึง 5 cm^3 ลงในขวด เขย่าขวดให้ได้สารแขวนลอยของเซลล์ที่เป็นเนื้อเดียวกัน นำสารแขวนลอยที่ได้นี้ไปวัดความเข้มข้นของเซลล์ โดยดูดสารแขวนลอยของเซลล์ 0.1 cm^3 มาผสมกับสีย้อมทริปแพนบลู 0.1 cm^3 ทิ้งไว้ 1 min แล้วนับจำนวนเซลล์ที่มีชีวิตพร้อมทั้งคำนวณความเข้มข้นของเซลล์ในสารแขวนลอยโดยใช้เครื่องนับเม็ดเลือด เจือจางสารแขวนลอยของเซลล์นี้ด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับการเจริญเติบโต ให้ได้ความเข้มข้น 3 x 10^5 เซลล์ต่อ 1 cm^3

ข.2.3.2 นำเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยงที่มีความเข้มข้น 3 x 10^5 เซลล์ต่อ 1 cm^3 เติมลงในถาดเลี้ยงเซลล์ขนาด 24 หลุม หลุมละ 0.5 cm^3 แล้วนำไปอบในตู้อบเพาะเชื้อชนิดคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิ 37°C ± 1°C เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 วัน จนเซลล์โตเป็นชั้นเดี่ยว (monolayer) อย่างน้อย 80% ของพื้นที่เลี้ยงเซลล์

ข.2.4 วิธีทดสอบ

ข.2.4.1 การเตรียมสารละลายทดสอบ และสารละลายควบคุม

(1) การเตรียมสารละลายทดสอบ

ตัดส่วนต่าง ๆ ของชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดตัวอย่างที่ล้างและนึ่งฆ่าเชื้อในหม้อนึ่งอัดแล้วใส่ลงในขวดแก้วฝาเกลียวสำหรับสกัดตัวอย่าง เติมอาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับสกัดตัวอย่างปริมาตร 5 cm^3/g และ 10 cm^3/g ของชิ้นส่วนตัวอย่างที่เป็นพลาสติกและยางตามลำดับ นำไปอบในตู้อบเพาะเชื้อชนิดคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิ 37°C ± 1°C เป็นเวลา 24 h ± 1 h โดยเขย่าขวดเป็นระยะ สารละลายที่ได้เป็นสารละลายทดสอบ 100 %

เตรียมสารละลายทดสอบ 66% 44% 30% และ 20% จากสารละลายทดสอบ 100% โดยเจือจางเป็นอนุกรม (serial dilution) ด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับสกัดตัวอย่างในอัตราส่วน 2:1 ตามลำดับ

(2) การเตรียมสารละลายควบคุม

(2.1) เตรียมสารละลายวัสดุควบคุมเชิงบวก และสารละลายวัสดุควบคุมเชิงลบ โดยสกัดวัสดุควบคุมเชิงบวก และวัสดุควบคุมเชิงลบ ตามวิธีในข้อ ข.2.4.1(1)

(2.2) เตรียมสารเคมีควบคุมเชิงบวก และสารเคมีควบคุมเชิงลบ โดยเตรียมสารละลายซิงก์แอซีเทตในอาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับสกัดตัวอย่าง ที่มีความเข้มข้น 4 mg/l และ 2 mg/l ตามลำดับ

ข.2.4.2 ดูดอาหารเลี้ยงเซลล์ในถาดเลี้ยงเชื้อแต่ละหลุมออก

ข.2.4.3 เติมสารละลายทดสอบความเข้มข้นต่าง ๆ และสารละลายควบคุม ดังต่อไปนี้ ลงสัมผัสกับเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง หลุมละ 0.5 cm^3 โดยเติมชนิดละ 3 หลุม

(1) สารละลายทดสอบ ความเข้มข้น 100% 66% 44% 30% และ 20% ตามลำดับ

(2) สารละลายวัสดุควบคุมเชิงบวก และ/หรือสารละลายซิงก์แอซีเทต 4 mg/l

(3) สารละลายวัสดุควบคุมเชิงลบ และ/หรือสารละลายซิงก์แอซีเทต 2 mg/l

(4) อาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับสกัดตัวอย่างเพื่อใช้เป็นแบลงก์

ข.2.4.4 นำถาดเลี้ยงเซลล์ไปอบในตู้อบเพาะเชื้อชนิดคาร์บอนไดออกไซด์ ที่อุณหภูมิ 37°C ± 1°C เมื่อครบระยะเวลา 24 h และ 48 h ให้ประเมินผลตามวิธีในข้อ ข.2.5

ข.2.5 การประเมินผล

หลังจากปล่อยให้เซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยงในถาดเลี้ยงเซลล์ สัมผัสกับสารละลายทดสอบ สารละลายควบคุม และแบลงก์ เป็นเวลา 24 h และ 48 h แล้ว ดูความเป็นพิษที่เกิดกับเซลล์ โดยดูลักษณะของเซลล์ด้วยกล้องจุลทรรศน์ บันทึกการตายของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (morphological change) และความหนาแน่นของเซลล์ที่มีชีวิต (cell density) แล้วประเมินผลตามตารางที่ ข.1

หลังจากบันทึกผลที่ 48 h แล้ว ให้ยึด (fix) และย้อมสีเซลล์ติดบนถาดเลี้ยงเซลล์ด้วยสารละลายฟอร์มาลิน□คริสทัลไวโอเลต เพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐานสำหรับการตรวจสอบ

ตารางที่ ข.1 การประเมินระดับความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง

(ข้อ ข.2.5)

ระดับความเป็นพิษ	ปฏิกิริยา (reactivity)	สภาพของเซลล์เนื้อเยื่อ (conditions of cell culture)
0	ไม่เป็นพิษ (none toxic)	พบเซลล์แผ่เป็นชั้นเดี่ยว มีเม็ดอินทราไซโทพลาสมิก (intracytoplasmic granule) กระจายอยู่ในเซลล์ตามปกติ ไม่พบการแตกทำลายของเซลล์
1	เป็นพิษน้อยมาก (slightly toxic)	พบเซลล์มีลักษณะกลม ใกล้หลุดออกจากพื้นผิว ไม่เกิน 20% อาจพบการแตกทำลายของเซลล์ได้บ้าง
2	เป็นพิษน้อย (mild toxic)	พบเซลล์มีลักษณะกลม ไม่เกิน 50% อาจพบการแตกทำลายของเซลล์แต่ไม่รุนแรง และไม่พบช่องว่างระหว่างเซลล์ชั้นเดี่ยว
3	เป็นพิษปานกลาง (moderate toxic)	พบเซลล์มีลักษณะกลมหรือพบการแตกทำลายของเซลล์ ไม่เกิน 70%
4	เป็นพิษอย่างรุนแรง (severely toxic)	พบการทำลายของเซลล์ชั้นเดี่ยวเกือบทั้งหมดหรือทั้งหมด

ข.2.6 การแปลผล

ข.2.6.1 การทดสอบจะมีผลเชื่อถือได้ต่อเมื่อ

(1) แบลงก์ สารละลายซิงก์แอซีเทต 2 mg/l และสารละลายวัสดุควบคุมเชิงลบไม่เป็นพิษต่อเซลล์ (ความเป็นพิษระดับ 0)

(2) สารละลายซิงก์แอซีเทต 4 mg/l และสารละลายวัสดุควบคุมเชิงบวกมีความเป็นพิษต่อเซลล์ระดับ 3 ขึ้นไป

ข.2.7 เกณฑ์ตัดสิน

ผลการทดสอบจะถือว่าตัวอย่างไม่เป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง เมื่อเป็นไปตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

(1) สารละลายทดสอบ 100% มีความเป็นพิษต่อเซลล์ไม่มากกว่าระดับ 2

(2) สารละลายทดสอบ 44% มีความเป็นพิษต่อเซลล์ในระดับ 0

ใบแก้คำผิด

มอก.1426-2546 มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม ชุดให้สารละลายทางหลอดเลือดใช้ครั้งเดียว

หน้า -17- ข้อ 7.9.2.2(1) บรรทัดที่ 2 ให้แก้ไขจาก “พร้อมจุกยาง” เป็น “พร้อมจุก”

หน้า -18- ข้อ 7.9.2.2(3.1) บรรทัดที่ 4 และ 5 ให้แก้ไขจาก “จนถึงจุดยุติเมื่อสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อน” เป็น “จนสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อน”

หน้า -18- ข้อ 7.9.2.3(2.2.1) ให้แก้ไขจาก “$\mu m/cm^3$” เป็น “$\mu g/cm^3$”

หน้า -27- ข้อ ข.2.4.1(1) บรรทัดที่ 4 ให้แก้ไขจาก “cm^3/g” เป็น “cm^3 ต่อ 1g”

พฤษภาคม 2547