

มาตรฐานการทดสอบ ASTM F2338

1. ภาพรวมและวัตถุประสงค์หลัก (Overview & Core Purpose)

ASTM F2338 มีชื่ออย่างเป็นทางการว่า *Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method* ออกแบบและดูแลโดย ASTM International (Committee F02 on Primary Barrier Packaging) ถือเป็นหนึ่งในมาตรฐานทองคำ (Gold Standard) สำหรับการทดสอบความสมบูรณ์ของบรรจุภัณฑ์ (Container Closure Integrity Testing: CCIT) โดยไม่ทำลายตัวอย่าง

[กระบวนการสร้างสุญญากาศ] —> [พักปรับสมดุล] —> [วัดการเปลี่ยนแปลงความดัน (ΔP)]

(Evacuation) (Equalization) (Measurement)

การแก้ปัญหาในอุตสาหกรรม

ในอดีต อุตสาหกรรมยา เกษษภัณฑ์ อุปกรณ์การแพทย์ และอาหารปลอดภัย มักพึ่งพาการทดสอบการรั่วซึมแบบทำลายตัวอย่าง (Destructive Testing) เช่น

- Blue Dye Ingress Test** (การจุ่มบรรจุภัณฑ์ลงในสีแล้วอัดแรงดัน)
- Bubble Emission Test** (การจุ่มบรรจุภัณฑ์ลงในน้ำเพื่อดูฟองอากาศ)

วิธีการแบบเดิมเหล่านี้มีข้อจำกัดรุนแรง ได้แก่

- สูญเสียต้นทุนสูง:** สินค้าที่ถูกนำมาทดสอบต้องถูกทิ้งทั้งหมด ไม่สามารถนำกลับมาขายหรือใช้งานได้
- อาศัยสายตาและดุลยพินิจของคน (Subjective/Qualitative):** เสี่ยงต่อข้อผิดพลาดจากมนุษย์ (Human Error) และมองไม่เห็นรูรั่วขนาดเล็กระดับไมครอน (Micro-leaks)
- ขัดต่อแนวทางสากลยุคใหม่:** โดยเฉพาะเกณฑ์ **USP <1207>** (Sterile Product Package Integrity Evaluation) ของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ที่สนับสนุนให้เปลี่ยนมาใช้แนวทาง **Deterministic Methods** (วิธีที่วัดค่าเป็นตัวเลขเชิงปริมาณ ชัดเจน และทำซ้ำได้)

ASTM F2338 ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้ โดยมอบระเบียบวิธีทดสอบแบบ **ไม่ทำลายตัวอย่าง (Nondestructive)** ตรวจวัดการรั่วซึมผ่านการเปลี่ยนแปลงของความดันสุญญากาศ และให้ผลลัพธ์เชิงตัวเลขที่แม่นยำสูง

หัวใจสำคัญ (Core Philosophy)

ปรัชญาขับเคลื่อนหลักของ ASTM F2338 ประกอบด้วย 3 ประการ:

- **Quantitative Precision (ความเป็นตัวเลขเชิงปริมาณ):** เปลี่ยนจากการ "เดาหรือมองด้วยตา" มาเป็นการวัดค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงความดัน (ΔP หรือ $\Delta P/\Delta t$) ทำให้กำหนดเกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Threshold) ได้เป็นตัวเลขที่ชัดเจน
- **Non-Destructive Integrity (การรักษาคุณค่าของตัวอย่าง):** บรรจุภัณฑ์ที่ผ่านการทดสอบและไม่พบการรั่ว จะยังคงสามารถปิดเชื้อ คุณภาพสินค้าไม่เสียหาย และสามารถนำส่งขายเข้าสู่ตลาดได้จริง 100%
- **Physics-Based Sensitivity (ความไวที่อิงหลักฟิสิกส์):** อาศัยกฎของแก๊สและการถ่ายเทมวลสาร เมื่อเกิดรูรั่ว แก๊สหรือของเหลวภายในบรรจุภัณฑ์จะเล็ดลอดออกมายังห้องทดสอบสุญญากาศ ทำให้ความดันในห้องทดสอบเพิ่มสูงขึ้นจากระดับสุญญากาศเดิมอย่างมีนัยสำคัญ

2. โครงสร้างและข้อกำหนดสำคัญ (Key Requirements & Structure)

มาตรฐาน ASTM F2338 ถูกจัดวางโครงสร้างเพื่อให้ผู้ปฏิบัติงานสามารถออกแบบระบบทดสอบ พัฒนาวิธีการ (Method Development) และทำการรับรองความถูกต้อง (Validation) ได้อย่างเป็นระบบ โดยมีโครงสร้างหลักดังนี้:

- **Scope:** ขอบเขตการประยุกต์ใช้กับบรรจุภัณฑ์ชนิดแข็ง (Rigid), ชนิดกึ่งแข็ง (Semi-rigid), ชนิดยืดหยุ่น (Flexible) ตลอดจนบรรจุภัณฑ์ปลอดเชื้อชนิดต่างๆ
- **Referenced Documents:** เอกสารอ้างอิงมาตรฐานที่เกี่ยวข้อง เช่น ASTM E515, ASTM F1327
- **Terminology:** การกำหนดนิยามทางเทคนิค เช่น *Dead Space, Test Chamber, Baseline Pressure, Vacuum Decay Rate*
- **Summary of Test Method:** หลักการทำงานเชิงลึกของวิธี Vacuum Decay
- **Significance and Use:** ประโยชน์และการนำไปใช้ในกระบวนการ QA/QC การควบคุมคุณภาพระหว่างผลิต และการศึกษาความเสถียร (Stability Testing)
- **Apparatus:** ข้อกำหนดของเครื่องมือและห้องทดสอบ (Test Chamber/Tooling)
- **Calibration and Standardization:** ขั้นตอนการสอบเทียบและการใช้ตัวอย่างควบคุมผลบวก (Positive Controls)
- **Procedure:** ลำดับขั้นตอนการทดสอบสำหรับบรรจุภัณฑ์แต่ละประเภท
- **Precision and Bias:** ข้อมูลความเที่ยงและความเอนียงจากการทดสอบเปรียบเทียบระหว่างห้องปฏิบัติการ (Interlaboratory Study)

+-----+

	โครงสร้างวัฏจักรการทดสอบ (Test Cycle)	
+-----+		
	1. Evacuation Phase : ดูดอากาศออกจาก Chamber จนได้ระดับสุญญากาศที่ต้องการ	
	2. Equalization Phase: ปิดวาล์วสุญญากาศ พักระบบเพื่อให้ความดันและอุณหภูมิคงที่	
	3. Measurement Phase : ตรวจวัดความดันที่เพิ่มขึ้น (Vacuum Decay) ในช่วงเวลาที่กำหนด	
+-----+		

จะเลือกข้อกำหนดที่เป็น "ภาคบังคับ" และส่วนที่สำคัญที่สุด

1. การออกแบบห้องทดสอบและปริมาตรส่วนเกิน (Test Chamber & Dead Space Minimization)

มาตรฐานบังคับว่า **Chamber** ต้องถูกออกแบบให้พอดีกับรูปทรงของบรรจุภัณฑ์มากที่สุด เพื่อลดปริมาตรส่วนเกิน (Dead Space) ระหว่างผนัง Chamber กับตัวบรรจุภัณฑ์

- เหตุผล: หาก Dead Space มีขนาดใหญ่เกินไป แก๊สที่รั่วออกมาจากบรรจุภัณฑ์จะถูกเจือจางในปริมาตรอากาศที่กว้าง ส่งผลให้แรงดันเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยจนเครื่องวัดไม่พบ (Sensitivity ตก)

2. การควบคุมวัฏจักรการทดสอบ (Test Cycle Control)

กระบวนการทดสอบต้องแบ่งออกเป็น 3 ระยะเวลาหลักอย่างเคร่งครัด:

- Evacuation Phase:** ดูดอากาศออกจาก Chamber จนถึงระดับสุญญากาศเป้าหมาย (เช่น -20 ถึง -80 kPa ขึ้นอยู่กับประเภทบรรจุภัณฑ์)
- Equalization Phase:** ปิดวาล์วสุญญากาศ และปล่อยให้ระบบปรับสมดุลความดันและอุณหภูมิชั่วคราว เพื่อป้องกันผลกระทบจาก Adiabatic Heating/Cooling (การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิจากการอัด/ขยายตัวของอากาศ)
- Measurement Phase:** วัดค่าความดันที่เพิ่มขึ้น (ΔP) ในช่วงเวลาที่กำหนด (เช่น 5–15 วินาที) หากความดันเพิ่มขึ้นเกินกว่าเกณฑ์ Baseline ที่ตั้งไว้ แสดงว่ามีแก๊สรั่วซึมมาจากภายในบรรจุภัณฑ์

3. การสอบเทียบและการใช้ Positive Controls (Calibrated Leak Standards)

มาตรฐานกำหนดให้ต้องมีการสอบเทียบเครื่องมือร่วมกับ **Calibrated Leak Master** (แผ่นแก้วหรือแผ่นโลหะที่มีรูรั่วขนาดไมโครแคพิลลารีที่ทราบอัตราการไหลแน่นอน เช่น $5\text{ }\mu\text{m}$ หรือ $10\text{ }\mu\text{m}$)

- การใช้งาน: ต้องนำ Calibrated Leak นี้มาต่อเข้าระบบเพื่อยืนยันว่า เครื่องสามารถตรวจพบการรั่วที่ขนาดดังกล่าวได้จริงก่อนเริ่มทดสอบสินค้าจริงในแต่ละวัน (System Suitability Test)

4. ข้อกำหนดเฉพาะสำหรับบรรจุภัณฑ์ยืดหยุ่น (Flexible Packages)

บรรจุภัณฑ์ประเภทซอง (Pouch) หรือถุงพลาสติก เมื่อถูกทดสอบในสภาวะสุญญากาศ อากาศภายในซองจะพองตัวขึ้น มาตรฐานจึงบังคับให้ต้องใช้ **Restraining Plates** (แผ่นหนีบจำกัดการพองตัว) เพื่อควบคุมปริมาตรภายในไม่ให้ขยายตัวจนส่งผลต่อค่าความดันที่วัดได้ หรือทำให้ซองแตก

3. การนำไปใช้งานและตัวอย่างจริง (Practical Implementation & Examples)

กรณีศึกษา (Case Study)

บริษัท สยามไบโอфарมาซูติคอล จำกัด โรงงานผลิตยาฉีดปลอดเชื้อชนิดบรรจุขวดแก้ว (Sterile Injectable Vials) ขนาด 10 mL

- **ปัญหาเดิม:** โรงงานสูญเสียยานำเข้ามูลค่าสูงจากการทดสอบทำลายตัวอย่างด้วยวิธี Blue Dye Ingress Test เดือนละกว่า 500 ขวด และเจอปัญหารายงานผลขัดแย้งกันบ่อยครั้งเนื่องจากพนักงาน QC แต่ละคนมองเห็นรอยสีซึมไม่เท่ากัน ทำให้การปล่อยผ่าน Batch ยาล่าช้า
- **การปรับใช้:** บริษัทฯ ปรับเปลี่ยนระบบ CCIT ในห้องปฏิบัติการประกันคุณภาพ โดยลงทุนติดตั้งเครื่องทดสอบ Vacuum Decay Leak Tester ที่ปฏิบัติตามมาตรฐาน ASTM F2338 พร้อมสั่งทำ Chamber รูปทรงพอดีกับขวดยา 10 mL

สถานการณ์จำลอง (Scenario: ชีวิตการทำงานจริงของพนักงาน)

[08:00 น.] QC Technician ทำการ System Suitability Check ด้วย Calibrated Leak



[08:15 น.] นำตัวอย่าง Vial ยาฉีดสุ่ม 20 ขวด เข้าสู่เครื่อง Vacuum Decay



[08:20 น.] ส่งการผ่านโปรแกรมอัตโนมัติ (ใช้เวลา 30 วินาที / ขวด)



[08:35 น.] ระบบออกรายงานผล Quantitative Data (Pass/Fail) พร้อมกราฟ ΔP



[08:40 น.] ตัวอย่างทั้ง 20 ขวดไม่เสียหาย นำส่งคืนคลังสินค้าเพื่อจำหน่ายได้ 100%

1. ช่วงเช้า - การทดสอบความเหมาะสมของระบบ (System Suitability Check)

- พนักงาน QC นำ "Dummy Vial" ที่ไม่มีรอยร้าว ใส่เข้าไปใน Test Chamber จากนั้นต่อสายเข้ากับ **Calibrated Micro-capillary Leak Standard** ขนาด $5\text{ }\mu\text{m}$
- รันโปรแกรมทดสอบ เครื่องต้องอ่านค่า Vacuum Decay (ΔP) ได้ตรงตามช่วงที่กำหนดไว้ใน SOP (เช่น $\Delta P > 1.2\text{ kPa}$) เพื่อยืนยันว่าเครื่องมือมีความไวและพร้อมใช้งาน

2. การทดสอบประจำ Batch สินค้า (Routine Testing)

- สุ่มตัวอย่างขวดยาฉีดจากสายการผลิตปลอดเชื้อจำนวน 20 ขวด นำมาที่ห้อง QC
- พนักงานวางขวดยาลงใน Chamber วางปิดฝา แล้วกดปุ่ม "Start" บนหน้าจอสัมผัส
- การทำงานของเครื่อง (30 วินาทีต่อขวด):
 - 0–10 วินาที: ดูดสุญญากาศลงไปที่ -60 kPa
 - 10–15 วินาที: พักปรับสมดุลความดัน (Equalization)
 - 15–30 วินาที: ตรวจวัดการเปลี่ยนความดัน (ΔP)
- ผลการทดสอบ:
 - ขวดที่ 1–19: ค่า $\Delta P = 0.05\text{ kPa}$ (ต่ำกว่าเกณฑ์รั่วที่กำหนดไว้ที่ 0.30 kPa) → **PASS**
 - ขวดที่ 20: ค่า $\Delta P = 2.45\text{ kPa}$ → **FAIL** (ระบบแจ้งเตือนสีแดงทันที)

3. การจัดการเมื่อพบสินค้า FAIL

- เนื่องจากการทดสอบแบบไม่ทำลาย ขวดยาที่ FAIL ไม่ได้ถูกปนเปื้อนด้วยสี พนักงาน QC สามารถนำขวดยานั้นไปตรวจสอบต่อภายใต้กล้องจุลทรรศน์ หรือทำ Headspace Gas Analysis เพื่อหาสาเหตุรากหัวใจ (Root Cause) ได้ทันที เช่น พบว่าคริมปีฝาอลูมิเนียมหลวม หรือมีรอยร้าวขนาดเล็กที่คอขวด

4. ประโยชน์ที่จะได้รับและข้อควรระวัง (Benefits & Pitfalls)

ผลลัพธ์เชิงบวกต่อธุรกิจและกระบวนการทำงาน

มิติตความสำเร็จ	รายละเอียดผลกระทบเชิงบวก
การลดต้นทุน (Cost Reduction)	ลดการทิ้งตัวอย่างสินค้าจากการทดสอบให้เหลือ 0% ช่วยประหยัดค่ายาและบรรจุภัณฑ์มูลค่าสูงได้มหาศาลต่อปี

มิตีความสำเร็จ	รายละเอียดผลกระทบเชิงบวก
ความเร็วในกระบวนการ (Cycle Time)	รู้ผลภายใน 10–40 วินาทีต่อตัวอย่าง (เทียบกับวิธี Blue Dye ที่ต้องใช้เวลาแช่สุญญากาศและอบแห้งรวม 1–2 ชั่วโมง)
ความน่าเชื่อถือระดับสากล (Compliance)	สอดคล้องกับข้อกำหนด FDA, EU GMP Annex 1 และ USP <1207> ทำให้การยื่นขึ้นทะเบียนยาในต่างประเทศผ่านได้ง่ายขึ้น
ข้อมูลเชิงปริมาณ (Data Integrity)	ได้ข้อมูลเป็นตัวเลขความดันจริง สามารถจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ ทำ Trend Analysis และตรวจสอบย้อนหลังได้ตามข้อกำหนด 21 CFR Part 11

หลุมพรางและข้อผิดพลาดที่มักจะเจอ (Common Mistakes)

1. ละเลยการออกแบบ Chamber Dead Space

- ความผิดพลาด: ซื้อเครื่อง Vacuum Decay แบบ Universal Chamber ที่มีขนาดใหญ่เกินไปเพื่อหวังจะใช้ทดสอบบรรจุภัณฑ์ได้ทุกขนาด
- ผลกระทบ: ไม่สามารถตรวจจับรั่วขนาดเล็ก ($< 10 \mu\text{m}$) ได้ เพราะอากาศที่รั่วออกมาขยายตัวจนหายไป Chamber ส่งผลให้เกิด False Negative (สินค้าชำรุดแต่ตรวจว่าผ่าน)

2. ผลกระทบจากอุณหภูมิและการขยายตัวของแก๊ส (Thermal Fluctuation)

- ความผิดพลาด: นำบรรจุภัณฑ์ที่เพิ่งออกจากสายการผลิตที่มีความร้อน (เช่น ยาผ่านกระบวนการ Autoclave) เข้าทดสอบในเครื่อง Vacuum Decay ทันทีโดยไม่รอให้เย็นลงเท่าอุณหภูมิห้อง
- ผลกระทบ: อุณหภูมิที่สูงกว่าจะทำให้อากาศใน Chamber ขยายตัว อัตราความดันจะเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เกิด False Positive (สินค้าดีแต่ตรวจว่ารั่ว)

3. ปัญหาของเหลวอุดรูรั่ว (Liquid Clogging / Evaporative Masking)

- ความผิดพลาด: ใช้ Vacuum Decay กับบรรจุภัณฑ์บรรจุของเหลว โดยไม่ทำความเข้าใจฟิสิกส์ของการระเหย
- ผลกระทบ: ของเหลวที่อยู่ใกล้รูรั่วอาจซึมออกมาอุดรูรั่วไว้ หรือระเหยกลายเป็นไอสร้างแรงดันที่ซับซ้อน หากระดับสุญญากาศไม่สูงพอจะดึงของเหลวให้ระเหย การตรวจวัดอาจล้มเหลวทันที

4. การละเลยการทำ Validation ร่วมกับ Positive Controls

- **ความผิดพลาด:** ใช้ค่า Setting มาตรฐานจากโรงงานผู้ผลิตเครื่อง โดยไม่ได้ทำการทดสอบหาเกณฑ์การยอมรับ (Threshold Setting) ร่วมกับบรรจุก๊าซจริงและ Calibrated Leaks ขององค์กรตนเอง

5. แผนการเริ่มต้น (Actionable Roadmap)

หากองค์กรต้องการเริ่มต้นนำมาตรฐาน ASTM F2338 มาใช้งานอย่างเป็นรูปธรรม ให้ดำเนินการตาม 5 ขั้นตอนหลักดังนี้:

[ขั้นที่ 1] ประเมินบรรจุก๊าซและระดับความไว (Sensitivity Target)

|



[ขั้นที่ 2] ออกแบบ Custom Tooling / Chamber และเลือกเครื่องมือ

|



[ขั้นที่ 3] พัฒนาวิธีการและทดสอบซ้ำจำกัด (Method Development)

|



[ขั้นที่ 4] ทำการทบทวนและรับรองความถูกต้อง (Method Validation)

|



[ขั้นที่ 5] จัดทำ SOP, ฝึกอบรมพนักงาน และเริ่มใช้งานจริง

ขั้นตอนที่ 1: ประเมินบรรจุก๊าซและกำหนดระดับความไว (Feasibility & Target Definition)

- สำนวณคุณลักษณะของบรรจุก๊าซ (ชนิดแข็ง ชนิดยืดหยุ่น สีนํ้าเป็นผง หรือของเหลว)
- กำหนดระดับการตรวจจําการรั่วซึมที่ต้องการ (Maximum Allowable Leak Limit - MALL) เช่น ต้องตรวจจําการรั่วขนาด $5\text{ }\mu\text{m}$ ให้ได้ ตามเกณฑ์ของผลิตภัณฑ์ปลอดภัย

ขั้นตอนที่ 2: ออกแบบ Custom Tooling และเลือกเครื่องมือ (Custom Tooling & Hardware Selection)

- จัดหาเครื่อง Vacuum Decay Leak Tester ที่ได้รับใบรับรองการปฏิบัติตาม ASTM F2338
- สั่งผลิต Test Chamber ที่มีรูปทรงเฉพาะ (Customized Insert) ให้สอดคล้องกับขนาดบรรจุก๊าซแต่ละ SKUs เพื่อลด Dead Space ให้เหลือน้อยที่สุด

ขั้นตอนที่ 3: พัฒนาวิธีการและตั้งค่าพารามิเตอร์ (Method Development)

- ทดลองปรับตั้งค่า **Vacuum Level, Evacuation Time, Equalization Time** และ **Read Time**
- ทดสอบกับตัวอย่างสินค้าจริงทั้งที่เป็น **Non-leaker** (ขวดสมบูรณ์) และ **Artificial Leaker** (ขวดที่ติด **Calibrated Leak Master**) เพื่อหาจุดตัดแรงดัน (ΔP Threshold) ที่สามารถแยกแยะสินค้าดีและสินค้าชำรุดได้อย่างชัดเจน

ขั้นตอนที่ 4: ทำการรับรองความถูกต้องของวิธีทดสอบ (Method Validation)

- ดำเนินการทดสอบ **Validation** ตามเกณฑ์สากล โดยประเมินหัวข้อสำคัญ:
 - **Specificity:** ความสามารถในการแยกสินค้าดีออกจากสินค้าที่รั่ว
 - **Limit of Detection (LOD):** ขนาดรั่วที่เล็กที่สุดที่เครื่องสามารถตรวจพบได้อย่างมั่นใจ
 - **Repeatability & Intermediate Precision:** ความแม่นยำเมื่อทดสอบซ้ำโดยพนักงานต่างคนและต่างช่วงเวลา

ขั้นตอนที่ 5: จัดทำ SOP และนำเข้าสู่กระบวนการใช้งานจริง (SOP Rollout & Operationalization)

- เขียน **Standard Operating Procedure (SOP)** ครอบคลุมการใช้งาน การทำความสะอาด Chamber การทดสอบ **System Suitability Check** ประจำวัน และการดูแลรักษา
- จัดการฝึกอบรมพนักงาน **QC/QA** พร้อมทำ **Qualification Assessment** ก่อนมอบหมายให้ปฏิบัติงานจริง
- สลับเปลี่ยนกระบวนการ **QC** จากวิธีทำลายแบบเดิม มาใช้ **ASTM F2338 Vacuum Decay Method** อย่างเต็มรูปแบบ