

บทที่ 1

บทนำ

(Introduction)

1.1 ที่มาของปัญหา

อุตสาหกรรมการผลิตยาเป็นอุตสาหกรรมที่สามารถส่งผลต่อการพัฒนาประเทศได้มาก เนื่องจากยาเป็นปัจจัยสำคัญในการดำรงชีพ แต่เทคโนโลยีการผลิตยาของไทยยังพัฒนาไม่เพียงพอต่อความต้องการใช้งาน [10] ปัจจุบันประเทศไทยสามารถผลิตยาวัตถุดิบ (Active pharmaceutical ingredient, API) ได้น้อยเพียง 8 แห่ง [13] ทำให้ต้องนำเข้ายาวัตถุดิบ เพื่อนำมาผลิตยาสำเร็จรูปเป็นส่วนใหญ่ [11] ซึ่งยาชีววัตถุเป็นยาประเภทหนึ่งที่มีการผลิตน้อยในอุตสาหกรรมการผลิตยาของไทย

ในการดำเนินการผลิตยานั้น จำเป็นต้องมีการประกันคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นปลอดภัย มีประสิทธิภาพ สามารถรักษาโรคได้ ด้วยเหตุนี้จึงต้องมีข้อกำหนดเพื่อให้อุตสาหกรรมการผลิตยาดำเนินการผลิตตามมาตรฐาน ข้อกำหนดดังกล่าวได้แก่ GMP ซึ่งประเทศไทยการบังคับใช้กฎหมาย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554 [14] ซึ่งเนื้อหาอ้างอิงมาจาก PIC/S GMP เพื่อให้การผลิตยาของประเทศไทยเป็นไปตามมาตรฐานสากล เพื่อสร้างความมั่นคงทางยาภายในประเทศ และสามารถขยายผลไปสู่การส่งออกยาไปยังต่างประเทศได้ เพื่อให้สอดคล้องตามมาตรฐานดังกล่าว ต้องมีการประกันคุณภาพตั้งแต่บุคลากร วัตถุดิบ สถานที่และอุปกรณ์การผลิต การวิเคราะห์ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการใช้งาน

อุปกรณ์และเครื่องมือการวิเคราะห์เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การดำเนินการตรวจวิเคราะห์ยาสามารถเป็นไปตามมาตรฐาน จึงต้องมีการดำเนินการเพื่อยืนยันว่าเครื่องจักรสามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์การใช้งานได้แก่การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) ของเครื่องจักร การตรวจรับรองการออกแบบ (Design Qualification, DQ) การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation Qualification, IQ) การตรวจรับรองการทำงาน (Operational Qualification, OQ) และการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification, PQ) [33] ซึ่งการตรวจตรวจสอบประสิทธิภาพ นี้ ทำเพื่อรับรองว่าเครื่องจักรสามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ จำเป็นต้องทำก่อนเริ่มดำเนินการวิเคราะห์ซึ่งจำเป็นต้องมีการประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment) เพื่อระบุขั้นตอนวิกฤติ เพื่อสร้างโปรโตคอลการทดสอบเพื่อตรวจรับรองต่างๆ ด้วยเหตุนี้ทางโรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี จึงมีแนวคิดที่ต้องการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification) ของระบบการทำให้ปราศจากเชื้อ Decontamination system ประกอบด้วยเครื่อง Autoclave และ Hot Air Oven ในระดับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (Quality Control Laboratory) ของโรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุแห่งชาติ (National Biopharmaceutical Facility, NBF) รวมถึงการประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพของการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยานั้นยังไม่แพร่หลาย การสร้างองค์ความรู้ในการประเมินความเสี่ยงและการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องจักรนั้น จึงเป็นสิ่งจำเป็นต่อเทคโนโลยีการตรวจสอบผลิตยาชีววัตถุในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1.2.1 จัดทำแบบประเมินความเสี่ยงและรายงานผลเพื่อนำไปสู่การจัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification) ของระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot Air Oven) ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (Quality Control Laboratory)

1.2.2 จัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification) ของระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot Air Oven) ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (Quality Control Laboratory)

1.2.3 ดำเนินการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification) ตรวจสอบประสิทธิภาพ ของระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot Air Oven) ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (Quality Control Laboratory)

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

จัดทำการประเมินความเสี่ยงเพื่อนำผลที่ได้มาจัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพ (Performance Qualification) ของระบบ Decontamination system ซึ่งประกอบด้วยเครื่อง Autoclave และ Hot Air Oven ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (Quality Control Laboratory) ของโรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุแห่งชาติ (National Biopharmaceutical Facility, NBF) มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี (บางขุนเทียน) โดยมีการจัดทำเอกสารโปรโตคอล (PQ Protocol) และรายงานการตรวจสอบประสิทธิภาพ (PQ Report)

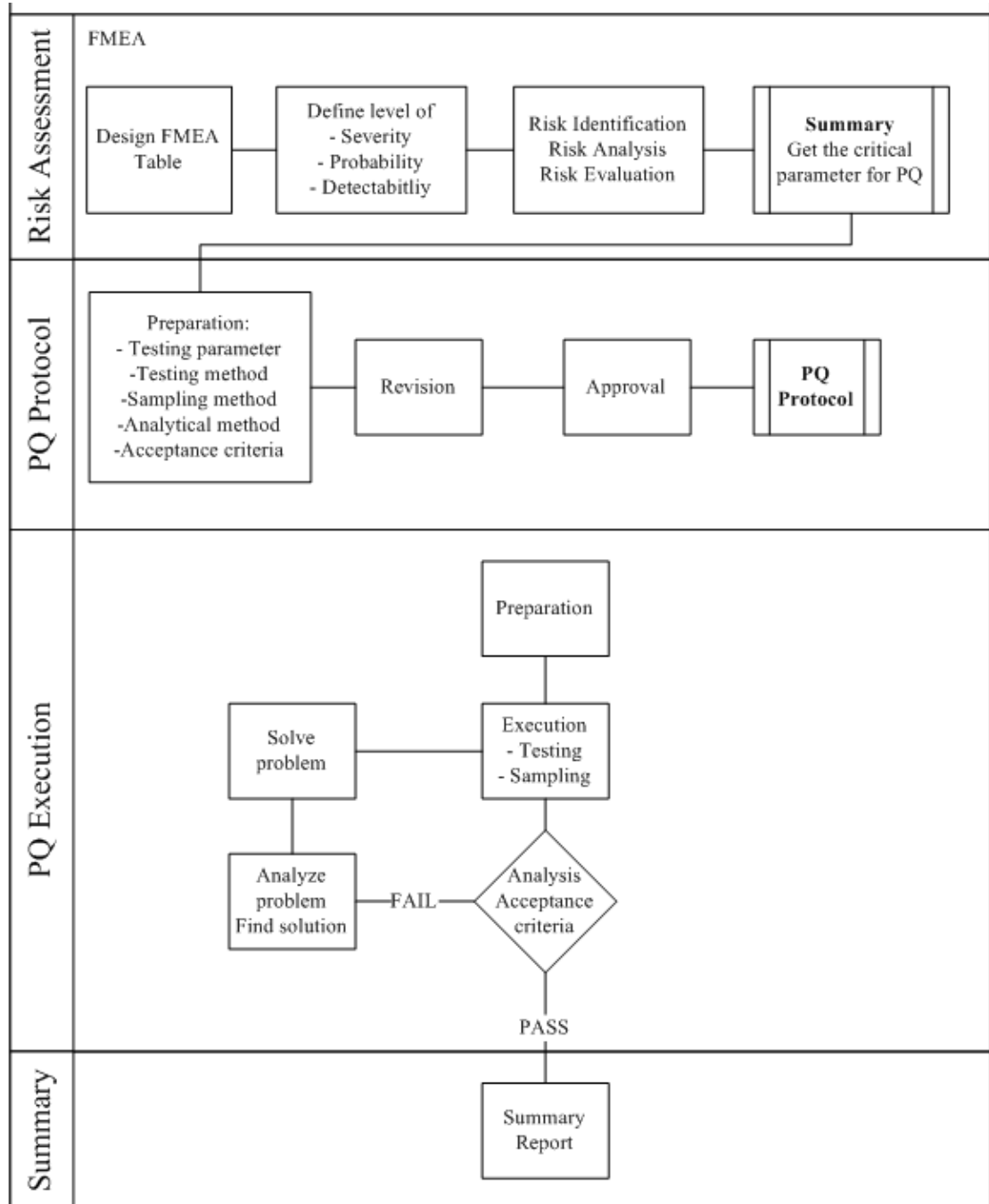
1.4 วิธีการดำเนินงานวิจัยโดยสรุป

ในการศึกษาการตรวจสอบประสิทธิภาพของระบบ Decontamination system (Autoclave & Hot air oven) ในระดับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ (Quality Control Laboratory) ของโรงงานต้นแบบยาชีววัตถุแห่งชาติ (National Biopharmaceutical Facility, NBF) มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี (บางขุนเทียน) โดยมีระเบียบวิธีการดำเนินการวิจัยต่อไปนี้

- 1.4.1 จัดทำการประเมินความเสี่ยง
- 1.4.2 เตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบประสิทธิภาพ
- 1.4.3 จัดเตรียมอุปกรณ์และวัตถุดิบในการทดสอบ
- 1.4.4 ดำเนินการตรวจสอบประสิทธิภาพ
- 1.4.5 วิเคราะห์ผลการตรวจสอบประสิทธิภาพ
- 1.4.6 รายงานสรุปผลการตรวจสอบประสิทธิภาพ

โดยมีรายละเอียดของระเบียบวิธีการดำเนินการวิจัยคือ ขั้นตอนการดำเนินการเริ่มจากการประเมินความเสี่ยง โดยใช้วิธี FMEA โดยต้องมีการกำหนดระดับของความรุนแรง โอกาสการเกิด และความสามารถในการตรวจพบ ความเสี่ยงต่างๆ และกำหนดระดับความเสี่ยง (Risk rating) จากนั้นหาค่า RPN เพื่อจัดลำดับความเสี่ยง จะได้ขั้นตอนวิกฤติ จากขั้นตอนวิกฤติที่ได้ นำมาจัดทำ PQ Protocol โดยใน PQ Protocol ต้องกำหนดหัวข้อที่ต้องทำการทดสอบ วิธีการทดสอบ การเก็บตัวอย่าง วิธีการวิเคราะห์และ ค่าเกณฑ์การยอมรับ หลังจากนั้นจะต้องมีการทบทวนและอนุมัติเพื่อดำเนินการทำ PQ

ในการดำเนินการทำ PQ เมื่อพบว่าหัวข้อการทดสอบใดไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับ ต้องทำการสืบหาสาเหตุและแก้ไข ทำการทดสอบซ้ำ เมื่อผ่านเกณฑ์การยอมรับแล้ว จึงสรุปเป็นรายงานการตรวจสอบประสิทธิภาพ ขั้นตอนทั้งหมดดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินการตรวจสอบประสิทธิภาพของระบบ Decontamination system

วิธีการตรวจสอบประสิทธิภาพการ Depyrogenation และ Sterilization ใน Hot Air Ovens

1. Calibration of Instruments : Thermocouples ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจสอบ Depyrogenation และ Sterilization cycle จะต้องทำ การ calibrate ทั้งก่อนและหลังการทดสอบที่อุณหภูมิที่ใกล้เคียงกับที่ใช้ ซึ่งจะต้องสอดคล้องหรืออยู่ในขอบเขต ± 0.5 องศาเซลเซียส กับ reference thermometer และจะต้องบันทึกผลการ calibration อุปกรณ์การผลิตทั้งหมดไว้

2. Cycle parameters : Validation Cycle parameters ควรจะอยู่ที่ต่ำสุดหรือได้ normal production cycle นั่นคือ minimum cycle time และ temperature

3. Heat Distribution Studies : เพื่อดูการกระจายความร้อนภายในตู้ในขณะที่ตู้ว่างและเป็นการตรวจสอบความสม่ำเสมออย่างทั่วถึงของอุณหภูมิภายในตู้ด้วย Thermocouple ที่ผ่านการ calibrate แล้วจำนวน 9 อัน จะถูกจัดวางไว้ที่จุดต่าง ๆ ภายในตู้ ซึ่งอันหนึ่งจะต้องวางติดกับ temperature controlling probe ทำ การตรวจสอบแบบนี้อย่างน้อย 3 ครั้งและในช่วงที่อุณหภูมิคงที่ของ Cycle อุณหภูมิของ thermocouples จะต้องไม่ต่างออกไปเกิน ± 15 องศาเซลเซียส การตรวจสอบความสม่ำเสมอของการกระจายของความร้อนภายในตู้นี้ จะต้องทำ การศึกษาในสภาพที่มีสิ่งของบรรจุ (load) อยู่ด้วยอย่างน้อย 1 ครั้ง สำหรับแต่ละ cycle และ load.

4. Heat Penetration Studies : สำหรับแต่ละ cycle และ load อย่างน้อยจะต้องทำการตรวจสอบ 3 ครั้ง โดยวาง penetration thermocouple ในตำแหน่งภายในสิ่งของที่คาดว่าความร้อนจะ penetrate เข้าไปได้ยากที่สุด จะต้องหาเวลาที่น้อยที่สุดที่อุณหภูมิสำหรับตำแหน่งทั้งหมดของ thermocouple สำหรับ depyrogenation เวลาที่น้อยที่สุดที่ 250 องศาเซลเซียส ควรจะเป็น 30 นาที และสำหรับ sterilization เวลานั้นที่น้อยที่สุด 160 องศาเซลเซียส ควรจะเป็น 2 ชั่วโมงหรือเวลาที่น้อยที่สุดที่อุณหภูมิ 170 องศาเซลเซียส ควรจะเป็น 1 ชั่วโมง

5. Microbiological Challenge Studies : การทำ Loaded chamber microbiological challenge studies ควรจะทำ ไปพร้อม ๆ กับการศึกษา heat penetration โดยใช้ spore strip ของ *Bacillus atrophaeus* ซึ่งมี spore count อย่างต่ำ 1.0×10^6 CFU และ D-value ไม่น้อยกว่า 1.1 เป็น biological indicator สำหรับ pyrogen challenge ที่ใช้สำหรับตรวจสอบ dry heat depyrogenation ควรจะมากพอที่จะแสดงค่า 3 log reduction ในปริมาณที่มีอยู่ตอนเริ่มต้นเช่นที่ทดสอบโดย quantitative LAL method และ pyrogen challenges นี้ควรจัดวางติดกับตำแหน่งของ penetration thermocouple และ ควรทำ positive controls (non-sterilized/non-depyrogenated challenges) ไปควบคู่กับ heat-exposed challenges. Heat-exposed spore strips จะต้องไม่มี surviving organisms เมื่อได้ทดสอบ ส่วน heatexposed pyrogen challenge (bacterial endotoxin) จะต้อง inactivated ลงถึงไม่มากกว่า 1/100 ของจำนวนเริ่มต้น (3 log reduction) Positive controls ทั้งหมดจะต้องเป็น positive

6. Report จะต้องทำ รายงานบรรยายถึง Validation program ซึ่งจะรวมถึงผลที่ได้จากการศึกษาแต่ละขั้นตอนและกล่าวถึง cycle parameters และลักษณะของการ load ที่ทำ การตรวจสอบด้วย

วิธีการตรวจสอบประสิทธิภาพการทำให้ปราศจากเชื้อในเครื่อง Autoclave

1. **Calibration of Instruments** : Thermocouples ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจสอบ Sterilization cycle จะต้องทำ การ Calibrate ทั้งก่อนและหลังการทดสอบที่อุณหภูมิที่ใกล้เคียงกับที่ใช้ ซึ่งผลจะต้องสอดคล้องหรืออยู่ในขอบเขต ± 0.5 องศาเซลเซียส กับ reference thermometer และจะต้องบันทึกผลการ calibration อุปกรณ์การผลิตทั้งหมดไว้

2. **Cycle Parameters** : Validation cycle parameters ควรจะอยู่ที่ต่ำสุดหรือได้ normal production cycle นั่นคือ minimum cycle time และ temperature

3. **Heat Distribution Studies** : การศึกษาเพื่อดูการกระจายความร้อนภายในตู้ขณะที่ตู้ว่าง และตรวจสอบถึงความคงที่และสม่ำเสมออย่างทั่วถึงของอุณหภูมิภายในตู้ Thermocouples ที่ผ่านการ calibrate แล้วจำนวน 3 อันจะถูกจัดวางไว้ที่จุดต่าง ๆ ภายในตู้การทำ การตรวจสอบแบบนี้อย่างน้อย จะต้องทำ 3 ครั้ง และในช่อง Sterilization cycle อุณหภูมิของ thermocouples จะต้องไม่ต่างออกไปเกิน ± 2 องศาเซลเซียส การตรวจสอบความสม่ำเสมอของการกระจายของความร้อนภายในตู้นี้ จะต้องทำ การศึกษาในสภาพที่มีสิ่งของบรรจุ (load) อยู่ด้วยอย่างน้อย 1 ครั้ง สำหรับแต่ละ cycle และ load

4. **Head Penetration Studies** : สำหรับแต่ละ Cycle และ load อย่างน้อยจะต้องทำการตรวจสอบ 3 ครั้ง โดยวาง thermocouples ในสิ่งของในตำแหน่งที่คาดว่าไอน้ำจะ penetrate เข้าไปได้ยากที่สุด จะต้องหาเวลาที่น้อยที่สุดสำหรับ sterilization temperature ของ thermocouple ทุกตำแหน่ง ซึ่งอย่างน้อยจะต้องไม่ต่ำกว่า 15 นาทีที่ 121 องศาเซลเซียส

5. **Microbiological Challenge Studies** : การทำ loaded chamber microbiological challenge studies ควรจะทำ ไปพร้อม ๆ กับการทำ heat penetration studies โดยใช้ spore strips ของ *Bacillus stearothermophilus* ซึ่งมี spore count ประมาณ 1.0×10^6 CFU การวาง spore strips ควรวางในตำแหน่งคู่กับ penetration thermocouple ในการตรวจสอบ spore strips ควรทำ positive controls (non-sterilized spore strips) ไปพร้อม ๆ กับ autoclaved spore strips ผลที่ได้จากการตรวจสอบของ autoclaved spore strips จะต้องไม่มี surviving organisms เหลืออยู่และ positive control จะต้อง positive จึงถือว่ายอมรับได้

6. **Report** จะต้องทำ รายงานบรรยายถึง validation program ซึ่งจะรวมถึงผลที่ได้จากการศึกษาขั้นตอน และกล่าวถึง cycle parameters และลักษณะของการ load ที่ทำ การตรวจสอบด้วย

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นการสร้างบุคลากรซึ่งมีความเชี่ยวชาญในด้านการตรวจสอบความถูกต้องและตรวจรับรองตามมาตรฐาน GMP และพัฒนารูปแบบการจัดทำการประเมินความเสี่ยง การจัดทำโปรโตคอล และการดำเนินการตรวจรับรองสมรรถนะเครื่องมือ เพื่อรองรับความต้องการของอุตสาหกรรมยา ซึ่งต้องดำเนินการตาม GMP ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554