

บทที่ 1

บทนำ

(Introduction)

1.1 ที่มาของปัญหา

อุตสาหกรรมการผลิตยาเป็นอุตสาหกรรมที่สามารถส่งผลต่อการพัฒนาประเทศได้มาก เนื่องจากยาเป็นปัจจัยสำคัญในการดำรงชีพ แต่เทคโนโลยีการผลิตยาของไทยยังพัฒนาไม่เพียงพอต่อความต้องการใช้งาน [1] ปัจจุบันประเทศไทยสามารถผลิตยาวัตถุดิบ (Active pharmaceutical ingredient, API) ได้น้อยเพียง 8 แห่ง [2] ทำให้ต้องนำเข้ายาวัตถุดิบ เพื่อนำมาผลิตยาสำเร็จรูปเป็นส่วนใหญ่ [3] ซึ่งยาชีววัตถุเป็นยาประเภทหนึ่งที่มีการผลิตน้อยในอุตสาหกรรมยาของไทย

ในการดำเนินการผลิตยานั้น จำเป็นต้องมีการประกันคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นปลอดภัย มีประสิทธิภาพ สามารถรักษาโรคได้ ด้วยเหตุนี้จึงต้องมีข้อกำหนดเพื่อให้อุตสาหกรรมยาดำเนินการผลิตยาตามมาตรฐาน ข้อกำหนดดังกล่าวได้แก่ GMP ซึ่งประเทศไทยการบังคับใช้กฎหมาย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554 [4] ซึ่งเนื้อหาอ้างอิงมาจาก PIC/S GMP เพื่อให้การผลิตยาของประเทศไทยเป็นไปตามมาตรฐานสากล เพื่อสร้างความมั่นคงทางยาภายในประเทศ และสามารถขยายผลไปสู่การส่งออกยาไปยังต่างประเทศได้ เพื่อให้สอดคล้องตามมาตรฐานดังกล่าว ต้องมีการประกันคุณภาพตั้งแต่บุคลากร วัตถุดิบ สถานที่ เครื่องมือ ระบบสาธารณูปโภคและอุปกรณ์การผลิต การวิเคราะห์ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการใช้งาน

ระบบน้ำในอุตสาหกรรมยาอาจใช้เพื่อผสมในการผลิตยา ใช้ในการล้างทำความสะอาดอุปกรณ์ที่ใช้ในผลิต ตลอดจนใช้ในการทำน้ำร้อนและไอน้ำ เพื่อการอบฆ่าเชื้อ หรือผลิตพลังงานคุณสมบัติของน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยา แม้จะใช้เพื่อล้างทำความสะอาดอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต ก็ต้องเป็นน้ำที่บริสุทธิ์ปราศจากสารปนเปื้อน มีคุณสมบัติตามที่กำหนดในตำรับยา เช่น United State of Pharmacopoeia (USP), British Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia เป็นต้น ดังนั้นการควบคุมคุณภาพน้ำทางด้านเคมี ชีววิทยาและจุลชีววิทยา เพื่อให้ได้น้ำที่มีคุณภาพเพื่อการผลิตยา โดยแผนกควบคุมคุณภาพจึงเป็นสิ่งสำคัญ [5]-[7], [20]-[21]

กรอบแนวความคิดของโครงการวิจัยนี้อยู่ที่ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยา โดยใช้ Microbial Limit Test Method ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นมีความเหมาะสม ถูกต้อง และตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบ ก่อนนำมาใช้ในการทดสอบจริง เพื่อให้สอดคล้องตามมาตรฐาน PIC/S GMP และเพื่อให้มั่นใจว่าระบบน้ำที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการใช้งาน

วิธีการวิเคราะห์ทดสอบ ก่อนนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทดสอบจริง ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบก่อน เพื่อให้มั่นใจได้ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นมีความเหมาะสม ถูกต้อง และตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบ ซึ่งมีรายละเอียดในการพิจารณาดังนี้ [10]-[19]

1.1.1 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ (Analytical Method Validation) คือ กระบวนการที่พิสูจน์ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบมีความถูกต้องเหมาะสมที่สามารถนำไปใช้ทดสอบได้ตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบนั้น และต้องมีหลักฐานการทดสอบคุณลักษณะเฉพาะของความสามารถของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ (Analytical performance characteristics) ยืนยัน ได้แก่ ความจำเพาะ (Specificity/Selectivity), ความเป็นเส้นตรง (Linearity), ความไว (Sensitivity), พิสัย (Range), ความแม่นยำ (Accuracy), ความเที่ยง (Precision), ขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of Detection; LOD), ขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation; LOQ), ความคงทนของวิธี (Robustness) และการตรวจสอบความเหมาะสมของระบบ (System suitability testing) เป็นต้น ซึ่งแต่ละการวิเคราะห์ทดสอบจะเลือกทดสอบคุณลักษณะเฉพาะในหัวข้อใดขึ้นอยู่กับประเภทและเทคนิคของการวิเคราะห์ทดสอบนั้น กรณีที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ ได้แก่

1.1.1.1 เป็นวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่ไม่ใช่วิธีมาตรฐาน เช่น วิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่พัฒนาขึ้นเองในห้องปฏิบัติการยังไม่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ

1.1.1.2 เป็นวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่เป็นวิธีมาตรฐาน แต่ใช้นอกขอบเขตของวิธีมาตรฐาน หรือมีการดัดแปลงจากวิธีมาตรฐาน

1.1.2 การทวนสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ (Analytical Method Verification) คือ การทวนสอบวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีเรียบร้อยแล้ว เพื่อให้มั่นใจว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นยังมีความถูกต้องภายใต้ขอบเขตที่เคยได้ validate ไว้ กรณีที่ต้องทำการทวนสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ ได้แก่

1.1.2.1 เป็นวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่เป็นวิธีมาตรฐาน และใช้ภายใต้ขอบเขตที่วิธีมาตรฐานนั้นกำหนด

1.1.2.2 เป็นวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่ได้จากการพัฒนาขึ้นเองของห้องปฏิบัติการอื่นที่ผ่านการ validate แล้ว

1.1.3. การตรวจสอบหรือทวนสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบซ้ำ (Re-validation / Re-verification) คือ กระบวนการที่พิสูจน์ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่ได้เคยตรวจสอบหรือทวนสอบความถูกต้องไว้แล้วนั้นยังคงมีความถูกต้องเหมาะสมสามารถนำไปใช้ทดสอบได้ตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบนั้น โดยต้องทำการทดสอบในหัวข้อเดิมกับที่เคยทำการตรวจสอบหรือทวนสอบความถูกต้องไว้ในตอนแรก กรณีที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบซ้ำ ได้แก่

1.1.3.1 เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเงื่อนไขหรือมีการวิเคราะห์ทดสอบนอกเหนือขอบข่ายจากที่เคยตรวจสอบหรือทวนสอบความถูกต้องไว้ เช่น เปลี่ยนเครื่องมือ เปลี่ยนวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ เปลี่ยนกระบวนการสังเคราะห์ตัวยา เปลี่ยนส่วนประกอบของยาสำเร็จรูป เป็นต้น

1.1.3.2 เมื่อทำการทดสอบภายใต้เงื่อนไขที่เคยทำการ validate แล้วผลการวิเคราะห์ทดสอบเกิดการเปลี่ยนแปลงไปจากช่วงที่ยอมรับได้

1.1.4. การทดสอบคุณลักษณะเฉพาะของความสามารถของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบ (Analytical performance characteristics)

1.1.4.1 ความจำเพาะ (Specificity/Selectivity) คือ ความสามารถของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่สามารถตรวจวัดได้เฉพาะสารเป้าหมายหรือสามารถแยกสารเป้าหมายออกจากสิ่งเจือปนต่างๆ ที่มีอยู่ในตัวอย่าง ได้แก่ สารเจือปน (impurities), สารที่เกิดจากการสลายตัว (degradants) หรือสารต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการผลิตได้ ความเฉพาะเจาะจงของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบด้วยาสาคัญหรือสารออกฤทธิ์ทางยาหรือสารเจือปนในตัวยา ครอบคลุมถึง

1) การพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification) เพื่อให้แน่ใจว่าเป็นสารเป้าหมายที่เราสนใจจริง

2) การทดสอบความบริสุทธิ์ (Impurity test) เพื่อให้แน่ใจว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบสามารถหาปริมาณสารเจือปนที่มีอยู่ในสารเป้าหมายได้อย่างถูกต้อง เช่น การทดสอบหา related substance โลหะหนัก ปริมาณ residual solvent เป็นต้น

3) การหาปริมาณ (Content/Potency) เพื่อให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่มีความถูกต้องทั้งปริมาณหรือความแรงของสารเป้าหมายในตัวอย่าง

1.1.4.2 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) คือ ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (ภายใต้ช่วงพิสัย) ระหว่างความเข้มข้นหรือปริมาณสารเป้าหมายกับสัญญาณที่ตรวจวัดได้

1.1.4.3 สภาพไว (Sensitivity) คือ โอกาสที่สัญญาณการวัดจะเปลี่ยนไปเมื่อความเข้มข้นเปลี่ยนไป ถ้ามีสภาพไวสูงแสดงว่าวิธีดังกล่าวสามารถแสดงความแตกต่างได้ดีเมื่อความเข้มข้นเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณวัดกับความเข้มข้นจะต้องมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรงจึงจะใช้สภาพไวในสภาวะนั้นในการทดสอบเชิงปริมาณได้

1.1.4.4 พิสัย (Range) คือ ช่วงความเข้มข้นหรือปริมาณสารเป้าหมายระหว่างค่าต่ำสุดกับค่าสูงสุดในตัวอย่างซึ่งแสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นมีความเที่ยง ความแม่นยำ และความเป็นเส้นตรงอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม

1.1.4.5 ความแม่นยำ (Accuracy) คือ ความใกล้เคียงระหว่างค่าที่วัดได้จากการวิเคราะห์ทดสอบกับค่ามาตรฐานดั้งเดิม (Conventional true value) หรือค่าอ้างอิงที่ยอมรับได้ (Accepted reference value) หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าค่าจริง (Trueness)

1.1.4.6 ความเที่ยง (Precision) คือ ความใกล้เคียงของผลวิเคราะห์ทดสอบจากการสุ่มตัวอย่างทำการวิเคราะห์ทดสอบซ้ำหลายๆ ครั้ง

1.1.4.7 ขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of Detection; LOD) คือ ความเข้มข้นต่ำสุดของสารเป้าหมายในตัวอย่างที่สามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้น โดยไม่คำนึงถึงความแม่นยำและความเที่ยงของผลการวิเคราะห์ทดสอบ

1.1.4.8 ขีดจำกัดของการหาเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation; LOQ) คือ ความเข้มข้นต่ำสุดของสารเป้าหมายในตัวอย่างที่สามารถหาปริมาณได้ด้วยวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้น โดยให้ผลที่มีค่าความแม่นยำและความเที่ยงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และสามารถใช้รายงานผลเชิงปริมาณได้

1.1.4.9 ความคงทนของวิธี (Robustness) คือ คุณสมบัติที่แสดงว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบมีความคงทนต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะของการทดสอบ เช่น อุณหภูมิ pH เวลาที่ใช้ เป็นต้น โดยให้ผลการทดสอบคงเดิม

1.1.4.10 การตรวจสอบความเหมาะสมของระบบ (System Suitability Testing) คือ การตรวจสอบความเหมาะสมของระบบ ได้แก่ เครื่องมือ การปฏิบัติการวิเคราะห์ และตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์ ว่าสภาวะที่เลือกใช้นั้นมีความเหมาะสมสำหรับใช้ในการวิเคราะห์ทดสอบนั้นๆ หรือไม่

1.1.4.11 สารเป้าหมาย (Analyte) คือ สารที่เราสนใจต้องการวิเคราะห์ทดสอบ

ด้วยเหตุนี้ทางโรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี จึงมีแนวคิดที่ต้องการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาโดยใช้ Microbial limit test ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นมีความเหมาะสม ถูกต้อง และตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบ ก่อนนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทดสอบจริง และเป็นแนวทางการสร้างองค์ความรู้ในการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ทดสอบที่ใช้ในห้องปฏิบัติการนั้น จึงเป็นสิ่งจำเป็นต่อการตรวจสอบการผลิตยาชีววัตถุในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1.2.1 จัดทำโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาโดยใช้ Microbial limit test ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

1.2.2 ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาโดยใช้ Microbial limit test ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ เพื่อให้มั่นใจได้ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นมีความเหมาะสม ถูกต้อง และตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบ ก่อนนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทดสอบจริง

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาโดยใช้ Microbial limit test ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ของโรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุแห่งชาติ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี โดยมีการจัดทำเอกสารโปรโตคอล (Analytical Method Validation Protocol) และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบ (Analytical

Method Validation Report) เพื่อให้มั่นใจได้ว่าวิธีการวิเคราะห์ทดสอบนั้นมีความเหมาะสม ถูกต้อง และตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ทดสอบ ก่อนนำมาใช้ในการวิเคราะห์ทดสอบจริง

1.4 วิธีการดำเนินงานวิจัยโดยสรุป

ในการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาโดยใช้ Microbial Limit Test Method ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ จะทำการทดลองที่ห้อง Microbial Limit Test ของห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ของโรงงานต้นแบบผลิตยาชีววัตถุแห่งชาติ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี วิทยาเขตบางขุนเทียน โดยมีระเบียบวิธีการดำเนินการวิจัยต่อไปนี้

- ก. ศึกษาข้อมูลพื้นฐานและเตรียมการทดสอบ
- ข. เตรียมโปรโตคอลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในน้ำโดยใช้ Microbial Limit Test Method ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method
- ค. จัดเตรียมเครื่องมือ, เครื่องแก้ว, อุปกรณ์และสารเคมี อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในการทดสอบ โดยเครื่องมือและเครื่องแก้วที่ใช้ในการทดสอบต้องมีการสอบเทียบ (Calibration) ส่วนสารเคมี, อาหารเลี้ยงเชื้อและเชื้อจุลินทรีย์มาตรฐานต้องมีใบ certificate
- ง. ดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในน้ำโดยใช้ Microbial Limit Test Method ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method
- จ. นำข้อมูลที่ได้มาดำเนินการวิเคราะห์ผลทางสถิติ
- ฉ. เขียนรายงานสรุปผลดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในน้ำโดยใช้ Microbial Limit Test Method ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นการสร้างบุคลากรซึ่งมีความเชี่ยวชาญในด้านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ทดสอบตามมาตรฐาน GMP และการจัดทำโปรโตคอล รวมทั้งการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ทดสอบและจัดทำรายงานสรุปผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ทดสอบ เพื่อรองรับความต้องการของอุตสาหกรรมยา ซึ่งต้องดำเนินการตาม GMP ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554

ได้องค์ความรู้ในการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการตรวจสอบหาปริมาณจุลินทรีย์ในระบบน้ำที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาโดยใช้ Microbial Limit Test Method ซึ่งประกอบด้วย Pour plate method และ Membrane Filtration method ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ ซึ่งสามารถใช้

เป็นต้นแบบในห้่องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ โรงงานอุตสาหกรรมการผลิตยาชีววัตถุ ที่สอดคล้องตามหลัก GMP ได้ในอนาคต ทั้งยังเป็นการสร้างบุคลากรผู้เชี่ยวชาญด้านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ทดสอบ ตาม GMP อุตสาหกรรมยา