

คู่มือการตรวจรับรอง และการตรวจสอบความถูกต้อง Process Validation

สำหรับการผลิตยาสมุนไพร



สถาบันการแพทย์แผนไทย
กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก
กระทรวงสาธารณสุข

สถาบันการแพทย์แผนไทย
กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข
พ.ศ. 2563

คู่มือการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง (Process Validation) สำหรับการผลิตยาสมุนไพร

ISBN :

ที่ปรึกษา

นายแพทย์มรุต จิรเศรษฐสิริ

อธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

นายแพทย์ขวัญชัย วิศิษฐานนท์

ผู้อำนวยการสถาบันการแพทย์แผนไทย

บรรณาธิการ

ดร.ภก.นพดล เหลืองภิรมย์

ผู้เชี่ยวชาญด้าน GMP

นางอัจฉรา เชียงทอง

นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการพิเศษ

นางสาวธรีดา จันทร์หอม

นักวิชาการสาธารณสุขปฏิบัติการ

นางสาวชลธิชา บุญมีโชติ

เภสัชกรปฏิบัติการ

จัดทำโดย

กลุ่มงานพัฒนาคุณภาพมาตรฐานด้านบริการ สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์แผนไทย
และการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข

พิมพ์ครั้งที่ 1

กรกฎาคม 2563

จำนวนพิมพ์

1,000 เล่ม

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์สามเจริญพาณิชย์ กรุงเทพมหานคร

คำนำ

สถานการณ์ปัจจุบันกระแสการใช้น้ำมันในประเทศไทยมีมากขึ้น รัฐบาลมอบหมายให้กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกร่วมกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจัดทำแผนแม่บทแห่งชาติ ว่าด้วยการพัฒนาสมุนไพร ฉบับที่ 1 พ.ศ. 2560 – 2564 ประกอบด้วยแผนงานต่าง ๆ ที่ครอบคลุม การพัฒนาสมุนไพรไทยตั้งแต่ต้นน้ำ กลางน้ำ และปลายน้ำ เพื่อให้อีก 5 ปีข้างหน้าประเทศไทยจะเป็นประเทศที่ส่งออกวัตถุดิบสมุนไพรคุณภาพและผลิตภัณฑ์สมุนไพรชั้นนำของภูมิภาคอาเซียน สร้างมูลค่าของวัตถุดิบสมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 เท่าตัว และนโยบายของรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข ให้ประชาชนเข้าถึงการใช้กัญชาและสมุนไพรทางการแพทย์ได้อย่างปลอดภัย เร่งศึกษาวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีการใช้กัญชา กัญชง และพืชสมุนไพรในทางการแพทย์ อุตสาหกรรม ทางารแพทย์เพื่อสร้างโอกาสทางการรักษา เศรษฐกิจ และการสร้างรายได้ของประชาชน โดยกำหนดกลไกการดำเนินงานที่รัดกุมเพื่อมิให้เกิดผลกระทบทางสังคม ตามที่กฎหมายบัญญัติไว้ กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โดยสถาบันการแพทย์แผนไทยตระหนักถึงความสำคัญของนโยบายดังกล่าว จึงได้ดำเนินงานโครงการการผลิตยาสมุนไพรให้ได้มาตรฐาน GMP เพื่อพัฒนาคุณภาพการผลิตยาสมุนไพรในโรงพยาบาลของรัฐ ให้มีคุณภาพมาตรฐาน และความปลอดภัย มีระบบการบริหารจัดการที่ดีในการผลิตยาสมุนไพร มีเครื่องมือ อุปกรณ์ และเทคโนโลยีการผลิตที่ทันสมัย ซึ่งหัวใจหลักประการหนึ่งของการผลิตยาสมุนไพรคือการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง (Process Validation) ของการผลิตยาสมุนไพร เพื่อพิสูจน์ว่ากรณีวิกฤตต่าง ๆ ในการผลิตยาสมุนไพรได้ถูกควบคุมไว้แล้ว เป็นการสร้างความเชื่อมั่นต่อผลิตภัณฑ์สมุนไพรรวมทั้งสร้างความมั่นคงทางยาให้กับระบบสุขภาพของประเทศไทยอย่างยั่งยืน

เมื่อการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง (Process Validation) สำหรับการผลิตยาสมุนไพรนี้ จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ปฏิบัติงานและผู้เกี่ยวข้องด้านการผลิตยาสมุนไพร ให้สามารถใช้เป็นแนวทางในการจัดทำ ในสถานที่ผลิต สาธารณูปโภค เครื่องมือ กระบวนการต่าง ๆ ตามที่กำหนดไว้ในกระบวนการออกแบบ (Design Qualification - DQ), กระบวนการสร้างและติดตั้ง (Installation Qualification - IQ), กระบวนการทำงาน (Operation Qualification - OQ), กระบวนการรับรองสมรรถนะ (Performance Qualification-PQ) ความสอดคล้องของกระบวนการต่าง ๆ ในการทำงานกับการผลิตผลิตภัณฑ์ อีกทั้งเป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตยาสมุนไพรให้มีประสิทธิภาพระดับสากล



(นายมรุต จิรเศรษฐสิริ)

อธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

กิตติกรรมประกาศ

กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โดยสถาบันการแพทย์แผนไทย ขอขอบพระคุณ ดร.ภก.นพดล เหลืองภิรมย์ ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญด้าน GMP เป็นอย่างสูง ที่ได้ช่วยทบทวน เอกสารฉบับภาษาอังกฤษ สืบค้น และรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจรับรองและการตรวจสอบ ความถูกต้อง Process Validation ของการผลิตยาสมุนไพรตามมาตรฐาน WHO GMP และแปลเป็น ฉบับภาษาไทย เพื่อให้ผู้ปฏิบัติงานและผู้เกี่ยวข้องกับการผลิตยาสมุนไพรในโรงพยาบาลของรัฐ ได้มีคู่มือแนวทางการจัดทำ Process Validation ได้อย่างถูกต้อง ซึ่งถือว่าเป็นครั้งแรกที่ได้มีการรวบรวม เอกสารรูปแบบอย่างเป็นทางการ และต้องใช้ความรู้ความสามารถ ประสบการณ์การทำงานที่สั่งสมมา ตลอดชีวิต เพื่อถ่ายทอดออกมาเป็นตัวอักษรให้เราทุกคนได้มีแหล่งข้อมูลวิชาการที่ดี

สารบัญ

เรื่อง

หน้า

บทที่ 1 : ประวัติและแนวคิดการผลิตที่ดี (History and Good Manufacturing Practice Concept)	1
บทที่ 2 : การรับรองความถูกต้องกระบวนการ (Process Validation)	19
บทที่ 3 : การรับรองความถูกต้องกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ใช้รับประทานชนิดของเหลว (Oral Liquid Dosage Process Validation)	62
บทที่ 4 : การรับรองกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง (Oral Solid Dosage Process Validation)	82
บทที่ 5 : สถิติที่ใช้ในการรับรองความถูกต้อง (Statistic for Validation)	107

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
ภาพที่ 1 : นายอัปตัน ซินแคลร์ (Upton Sinclair)	1
ภาพที่ 2 : “The Jungle” เขียนโดย อัปตัน ซินแคลร์ (Upton Sinclair) นักข่าวและนักปฏิรูปสังคม	2
ภาพที่ 3 : Journal World เหตุการณ์โศกนาฏกรรม Tylenol	3
ภาพที่ 4 : น้ำยาสารละลายให้ทางหลอดเลือด 5 % w/v Dextrose BP.	4
ภาพที่ 5 : แสดงการทำลายเชื้อปกติที่ต้องใช้ไอน้ำแรงดัน 1.7 บาร์ (bar) ที่อุณหภูมิ 115 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 30 นาที	5
ภาพที่ 6 : ความผิดพลาดจากการที่มีสิ่งสกปรกติดค้างวาล์วปล่อยไอน้ำ	5
ภาพที่ 7 : การตรวจประเมินสถานประกอบการด้านยาตามมาตรฐานสากลของประเทศไทย	14
ภาพที่ 8 : แสดง Validation Master Plan	21
ภาพที่ 9 : แสดงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation)	22
ภาพที่ 10 : เครื่องปั่นด้ายสปินนิ่งมุล โดยแซมมูเอล ครอมป์ตัน (Samuel Crompton)	25
ภาพที่ 11 : ภาพนายสมิธโคลน์และบีแฮม	27
ภาพที่ 12 : ภาพโฆษณายาแอสไพรินของบริษัทไบเยอร์ (Bayer) ค.ศ. 1863	28
ภาพที่ 13 : รูปถ่าย George Merck บนปกนิตยสาร Time Magazine	29
ภาพที่ 14 : อันตรายจากผลข้างเคียงของยา ปี ค.ศ. 1961	30
ภาพที่ 15 : แพทย์หญิง ฟรานเซส (Frances O Kelsey)	31
ภาพที่ 16 : หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต	33
ภาพที่ 17 : ความถูกต้องของกระบวนการ	33
ภาพที่ 18 : Validation Master Plan (VMP)	34
ภาพที่ 19 : ตัวแบบรูปตัววี (V Model)	35
ภาพที่ 20 : มาตรการการรับรอง (Validation Protocol)	36
ภาพที่ 21 : แสดง Guidelines on Good manufacturing practices: validation, Appendix 7: non-sterile process validation	37
ภาพที่ 22 : แสดง Asean Guideline On Submission Of Manufacturing Process Validation Data For Drug Registration	37
ภาพที่ 23 : แนวทางการรับรองกระบวนการตามแนวทางวงจรชีวิต (The Life cycle approach to Process Validation)	38

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
ภาพที่ 24 : แสดงกราฟ Process Capability Report for Daimeter	40
ภาพที่ 25 : แนวคิดใหม่ในการดำเนินการรับรองกระบวนการ	42
ภาพที่ 26 : วงจรการพัฒนากระบวนการคอมพิวเตอร์	51
ภาพที่ 27 : แสดงเครื่องมือวัดความหนืดที่สามารถเปลี่ยนหัววัดในช่วงความหนืดต่างๆ	54
ภาพที่ 28 : ตัวแบบวี (V-Model for Computer Validation)	55
ภาพที่ 29 : ตัวอย่างหัวปั่นผสมแบบ “Homogenized Head”	64
ภาพที่ 30 : ความสัมพันธ์ระหว่างถังผสมและใบผสมแบบเทอร์ไบน์ (Turbine)	65
ภาพที่ 31 : แสดงหลักการผสมที่ดี	66
ภาพที่ 32 : ตัวอย่างใบผสมแบบต่างๆ	67
ภาพที่ 33 : ตัวอย่างการออกแบบใบผสม	67
ภาพที่ 34 : ลักษณะใบผสมแบบต่างๆ	68
ภาพที่ 35 : ภาพตัวอย่างใบกวนแบบต่างๆ	69
ภาพที่ 36 : ตัวอย่างใบกวนแบบเกิดแรงตัด (High Shear) สูง	69
ภาพที่ 37 : ตัวอย่างกระบวนการผลิตครีม	71
ภาพที่ 38 : เครื่องผสมสำหรับผลิตผลิตภัณฑ์ครีม	76
ภาพที่ 39 : Diagram แสดงส่วนต่างๆของเครื่องผสมผลิตภัณฑ์ครีม	77
ภาพที่ 40 : ภาพแสดงความสามารถในการเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogeneity)	79
ภาพที่ 41 : ภาพแสดงการปรับตำแหน่งและ/หรือองศาของใบกวน (Impeller)	79
ภาพที่ 42 : ภาพแสดงมุมมองในการวางใบผสม	80
ภาพที่ 43 : แสดงระบบ HVAC	81
ภาพที่ 44 : แสดงตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP)	83
ภาพที่ 45 : แบบจำลองโครงสร้างรูปทรงของเครื่องผสม (Type and geometry of the Mixer) ชนิดต่างๆ	85
ภาพที่ 46 : ตัวอย่างเครื่องผสมแบบต่างๆ	85
ภาพที่ 47 : ตัวอย่างเครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-Speed Mixer)	86

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
ภาพที่ 48 : ตัวอย่างเครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-Speed Mixer)	87
ภาพที่ 49 : การผลิตยาเม็ดแบบระบบปิด	87
ภาพที่ 50 : เครื่องผสมแบบไอปีซี	88
ภาพที่ 51 : แสดงตัวแปรวิกฤติของการผสมแห้ง	89
ภาพที่ 52 : ระยะเวลาในการผสมที่เหมาะสม	92
ภาพที่ 53 : ตัวอย่างเครื่อง Roller Compactor	92
ภาพที่ 54 : การวัดความหนาแน่นเคาะหรือความหนาแน่นจำเพาะ (Tapped Density)	93
ภาพที่ 55 : การหาค่าความหนาแน่นรวม	94
ภาพที่ 56 : วิธีการวัดความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability)	95
ภาพที่ 57 : Scott volumeter	97
ภาพที่ 58 : เครื่องมือวัดแบบธรรมดาและแบบดิจิทัล	97
ภาพที่ 59 : ภาพการก่อกอง	98
ภาพที่ 60 : การใช้กรวยแก้ววัดมุมก่อกองทดแทนเครื่องวัด	98
ภาพที่ 61 : การทดลองวัดมุมก่อกองด้วยกรวยแก้ว	98
โดยการวัดน้ำตาลทรายขาวบนสภาพต่างๆ กัน	
ภาพที่ 62 : ภาพแสดงเครื่องผสมเปียกแรงเฉือนต่ำและเครื่องแรง	99
ภาพที่ 63 : ภาพแสดงกลไกการก่อก้อนด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ	99
ภาพที่ 64 : ภาพแสดงกลไกการก่อก้อนด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ	100
ภาพที่ 65 : ภาพแสดงกลไกการก่อก้อนด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ	100
ภาพที่ 66 : Colette Hi Shear Mixer	101
ภาพที่ 67 : Diosna Hi Shear Mixer	101
ภาพที่ 68 : ภาพแสดงกลไกการก่อก้อนด้วยวิธีอัดตรง (Direct Compression)	102
ภาพที่ 69 : การผลิตยาเม็ด	103
ภาพที่ 70 : ตัวอย่าง ตัวเพิ่มปริมาณสำหรับตอกตรง (Direct Compression –DC Filler)	103
ในทางการค้าของบริษัท Merck เช่น Parteck SI Parteck M และอื่นๆ	
ภาพที่ 71 : Broad portfolio for pharmaceutical production	104

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
ภาพที่ 72 : กราฟแสดงคุณสมบัติการต้านแรงดึงของสารตอกอัด 3 ชนิด	105
ภาพที่ 73 : ตัวอย่างการประเมินความเสี่ยงการค้นหาตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ	106
ภาพที่ 74 : Boxplot ของข้อมูล Blend Uniformity	109
ภาพที่ 75 : แสดง Histogram ของข้อมูล Blend Uniformity ของ Batch ที่ 1	110
ภาพที่ 76 : แสดง Scatter Diagram ของข้อมูลตัวอย่างประสิทธิภาพการทำงาน และเงินเดือน	110
ภาพที่ 77 : แสดง Pareto Chart ของ Defects in Shirts	111
ภาพที่ 78 : แสดงการทำ Sampling เพื่อคาดการณ์ประชากร	112
ภาพที่ 79 : แสดงถึงการตีความหมายของช่วงความเชื่อมั่น	112
ภาพที่ 80 : แสดงความแตกต่างระหว่าง one-tailed vs two-tailed testing	115
ภาพที่ 81 : แสดงตัวอย่าง OC Curve	119
ภาพที่ 82 : แสดงแผนการสุ่มตัวอย่างครั้งเดียว	120
ภาพที่ 83 : แสดงแผนการสุ่มตัวอย่างสองครั้ง	121
ภาพที่ 84 : แสดงแผนการสุ่มตัวอย่างหลายครั้ง	121
ภาพที่ 85 : แสดงการเปลี่ยนแปลงความเข้มงวดในการทำ sampling plan ตาม MIL-STD-105E	122
ภาพที่ 86 : แสดงการวิธีเลือกใช้แผนภูมิควบคุม	127
ภาพที่ 87 : แสดงขั้นตอนในการสร้าง Xbar-R chart	128
ภาพที่ 88 : แสดง Trial Xbar-R Chart	129
ภาพที่ 89 : แสดง Xbar-R chart ที่สำเร็จเรียบร้อยแล้ว	130
ภาพที่ 90 : แสดง Zone ต่างๆในแผนภูมิควบคุม	131
ภาพที่ 91 : แสดงถึงกระบวนการประเภทต่างๆ	132
ภาพที่ 92 : แสดงค่า Cp, Cpk ในกระบวนการที่แตกต่างกัน	134
ภาพที่ 93 : แสดง Process Capability Sixpack ของข้อมูล out of control	134
ภาพที่ 94 : แสดง Process Capability Sixpack ของข้อมูล in control	135
ภาพที่ 95 : แสดงการทำ Descriptive Statistics ในโปรแกรม Minitab	136

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
ภาพที่ 96 : แสดง Descriptive Statistics ต่างๆ ที่โปรแกรมคำนวณได้	137
ภาพที่ 97 : แสดงการหาช่วงความเชื่อมั่นและการทำ Hypothesis Testing ในโปรแกรม Minitab	137
ภาพที่ 98 : แสดงการกำหนดค่าสมมติฐานและการกำหนด Alternative Hypothesis	138
ภาพที่ 99 : แสดงการใช้งานการทำแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะในโปรแกรม Minitab	139
ภาพที่ 100 : แสดงหน้าต่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ	140
ภาพที่ 101 : แสดงผลลัพธ์ที่ได้ของการทำแผนสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ	141
ภาพที่ 102 : แสดงหน้าต่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณในโปรแกรม Minitab	142
ภาพที่ 103 : แสดงหน้าต่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ	143
ภาพที่ 104 : แสดงผลลัพธ์ที่ได้ของการทำแผนสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ	144
ภาพที่ 105 : แสดงการสร้าง Xbar-R Chart ในโปรแกรม Minitab	145
ภาพที่ 106 : แสดงหน้าต่าง Xbar-R Chart	146
ภาพที่ 107 : แสดงผลลัพธ์ที่ได้จากการสร้าง X-bar R chart	107
ภาพที่ 108 : แสดงการสร้าง Process Capability Sixpack ในโปรแกรม Minitab	148
ภาพที่ 109 : แสดงหน้าต่างการกรอกข้อมูลของการสร้าง Process Capability Sixpack	149
ภาพที่ 110 : แสดงผลลัพธ์การสร้าง Process Capability Sixpack	150
ภาพที่ 111 : พาเรโต้ที่แสดงให้เห็นตัวแปรวิกฤตที่สำคัญในกระบวนการ (CPP) ที่ส่งผลต่อคุณภาพของยาเม็ดโดยวัดจากเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย (Average Dissolution)	150
ภาพที่ 112 : แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ในหน่วยไมครอนกับเปอร์เซ็นต์ การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย	152
ภาพที่ 113 : แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ในหน่วยไมครอนกับเปอร์เซ็นต์ การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย	153

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 1 : สรุปการพัฒนาการผลิตยาในไทย ปี พ.ศ. 2510 – ปัจจุบัน	12
ตารางที่ 2 : สูตรการคำนวณ ความสามารถของกระบวนการ	41
ตารางที่ 3 : ระดับความถูกต้องของการวิเคราะห์ตัวอย่างที่ระดับความเข้มข้นต่างๆ กัน	44
ตารางที่ 4 : ระดับความแม่นยำของวิธีการวิเคราะห์ตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน	46
ตารางที่ 5 : เกณฑ์การยอมรับพื้นฐานการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์รับประทาน	49
ตารางที่ 6 : โครงสร้างพื้นฐานระบบคอมพิวเตอร์	53
ตารางที่ 7 : ตัวอย่างรายการที่ต้องตรวจสอบรับรองระบบคอมพิวเตอร์ (Check List)	56
ตารางที่ 8 : แสดงมาตรฐานน้ำบริสุทธิ์ตามเกณฑ์ GMP	60
ตารางที่ 9 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของเหลว	63
ตารางที่ 10 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการที่ต้องควบคุมเพิ่มเติมของ ยาน้ำแขวนตะกอน (Suspension) และแขวนละออง (Emulsion)	63
ตารางที่ 11 : ลักษณะภายนอกของอิมัลชัน/ครีมกับขนาดของหยดอนุภาควิญญูภาคภายใน	72
ตารางที่ 12 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) ในการผลิตยาขี้ผึ้ง (Ointment)	78
ตารางที่ 13 : Performance features of various dispersion devices	78
ตารางที่ 14 : แสดงกระบวนการในการผลิตยาเม็ดด้วยเทคนิคต่างๆ ตัวอย่าง CMA CPP และ CQA ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นในกระบวนการผสม	84
ตารางที่ 15 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต –CPP ของการเคลือบ	90
ตารางที่ 16 : ความสามารถในการไหล (Flowability) หรืออัตราส่วนแฮัสเนอร์ (Hausner Ratio)	91
ตารางที่ 17 : อัตราส่วนแฮัสเนอร์ (Hausner ratio) กับความสามารถในการไหล (Flowability)	94
ตารางที่ 18 : ตารางความสัมพันธ์ระหว่างมุมก่อกองและความสามารถในการไหลของผงแกรนูล	95
ตารางที่ 19 : ตารางแสดงอัตราส่วนแฮัสเนอร์ (Hausner ratio) ดัชนีคาร์ร (Carr's index) ที่มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิดกับความสามารถในการไหล (Flowability)	96
ตารางที่ 20 : เกณฑ์มาตรฐานความเบี่ยงเบนของน้ำหนักเฉลี่ยยาเม็ดยาแคปซูล	96
ตารางที่ 21 : ตัวแปรวิกฤตในการเคลือบยาเม็ด	104

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 22 : (Critical Process Parameter –CPP) ในการผลิตยาเม็ดเคลือบ	106
ตารางที่ 23 : แสดงค่า Blend Uniformity ของผลยาชนิดหนึ่งในแต่ละ Batch	108
ตารางที่ 24 : แสดงการสรุปข้อมูลเชิงบรรยายของข้อมูลจากตาราง 23	108
ตารางที่ 25 : แสดงถึงการเลือกใช้ distribution ในการคำนวณทางสถิติ	113
ตารางที่ 26 : แสดงค่า Z alpha/2 ที่ความเชื่อมั่นระดับต่างๆ	114
ตารางที่ 27 : แสดงความผิดพลาดที่เกิดขึ้นได้ในทางสถิติ	115
ตารางที่ 28 : แสดงตาราง Code letter ของ MIL-STD-105E	123
ตารางที่ 29 : แสดงตาราง Double Sampling Plans ที่ระดับความเข้มงวดปกติ ตาม MIL-STD-105E	123
ตารางที่ 30 : การสุ่มวัดน้ำหนักยาที่ผลิตได้ในแต่ละวัน	129
ตารางที่ 31 : ผลลัพธ์ที่ได้จากโปรแกรมในการคำนวณ Descriptive Statistics	138
ตารางที่ 32 : แสดงผลลัพธ์ของการหาช่วงความเชื่อมั่นและการทดสอบสมมติฐาน	139
ตารางที่ 33 : ตาราง การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย (Average Dissolution)	151

บทที่ 1

ประวัติและแนวทางการผลิตที่ดี (History and Good Manufacturing Practice Concept)

ในราวต้นศตวรรษที่ 1900 รถเร่ขายจำพวก “ยาอิликเซอร์มหัศจรรย์” (Miracle Elixir) ยาขี้ผึ้ง (Ointment) พบได้ทั่วไปในสหรัฐอเมริกา ร่ำลือว่าสามารถแก้ปวดต่างๆได้ดี ตั้งแต่ปวดข้อ เกาท์ ภูมิแพ้ หรือแม้แต่สามารถรักษาโรคมะเร็งได้ นอกจากคนแล้วยังใช้ได้กับม้าด้วย



ภาพที่ 1 : นายอัปตัน ซินแคล์ (Upton Sinclair)

ในปี ค.ศ. 1905 หนังสือชื่อ “The Jungle” เขียนโดย อัปตัน ซินแคล์ (Upton Sinclair) นักข่าวและนักปฏิรูปสังคม ได้กล่าวถึงอุตสาหกรรมจำหน่ายเนื้อที่มีการจำหน่ายเนื้อที่เน่าเสีย เนื้อบด บ่อยครั้งที่พบว่ามีการบดซากหนูที่ถูกเปื้อนด้วยยาเบื่อหนูปะปนลงไปด้วย ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า มีคนงานตกลงไปในเครื่องบด ซินแคล์ต้องการที่จะให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งระบบตั้งแต่ความเป็นอยู่ของ ชีวิตคนงานและระบบสาธารณสุขให้ดีขึ้น จนในที่สุดหน่วยงานภาครัฐที่กำกับเรื่องนี้ต้องออกกฎหมาย ในปี ค.ศ. 1906 ในปัจจุบันหน่วยงานนี้รู้จักในชื่อ US FDA กฎหมาย “Pure Food and Drug 1906” หลังจากการต่อสู้เรื่องนี้มายาวนานกว่า 25 ปี

โศกนาฏกรรมในปี ค.ศ. 1938 มีผู้เสียชีวิตจากสารละลายพิษ (Poisonous Solvent) ตกค้างในยาซัลฟานิลาไมด์ (Sulfanilamide) มีผู้เสียชีวิต 107 คน ถัดมาอีกไม่นานในปี ค.ศ. 1941 มีสองเหตุการณ์มีผู้เสียชีวิตเช่นกัน จากความไม่บริสุทธิ์ของยาอินซูลิน และการปนเปื้อนของยาซัลฟาไทอะโซล (Sulfathiazole) จากยาฟีโนบาร์บิทัล (Phenobarbital) มีผู้เสียชีวิตเกือบ 300 คน อย่างไรก็ตามบริษัทอีไล ลิลลี่ (Eli Lilly) สามารถพัฒนาต่อจนได้สารสกัดบริสุทธิ์ จนได้ยาฉีดอินซูลินที่ปลอดภัยในปัจจุบัน ทำให้หน่วยงาน US FDA มีการทบทวนระบบกระบวนการควบคุมคุณภาพอย่างหนักนำไปสู่มาตรฐานการผลิตที่ดี หรือที่เรียกว่า GMP ในเวลาต่อมา

ในปี ค.ศ. 1962 เกิดโศกนาฏกรรมอีก โดยไม่คาดคิดมาก่อนว่ายาทาลิโดไมด์ (Thalidomide) สามารถผ่านจากน้ำนมเข้าสู่รกไปทำอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ได้ เริ่มมีความผิดปกติกับเด็กที่เกิดมาในช่วงต่อมา เด็กกว่า 10,000 รายใน 46 ประเทศเกิดมาพิการ อวัยวะไม่ครบ เช่น แขนขาขาด กว่าจะโยง ความพิการแต่กำเนิดกับยาทาลิโดไมด์ (Thalidomide) ได้ในปี ค.ศ. 1961-1962 พบว่ายานี้เข้าไปรบกวน DNA ส่วนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของแขนขา หู ตา มารดาที่ใช้นี้นี้ระหว่างตั้งครรภ์มีโอกาสให้กำเนิดลูกพิการประมาณร้อยละ 3 - 5 ในปี ค.ศ. 1958 เด็ก 2,000 คน ที่เกิดในประเทศอังกฤษมีชีวิตรอดเพียง 466 คน จากเหตุการณ์นี้ นำไปสู่ความตื่นตัวอย่างมากและการวางระบบกฎเกณฑ์กระบวนการอนุมัติยาให้ออกจำหน่ายได้ทั่วโลก



ภาพที่ 2 : “The Jungle” เขียนโดย อัปตัน ซินแคล์ (Upton Sinclair) นักข่าวและนักปฏิรูปสังคม

ในปี ค.ศ. 1979 ในสหรัฐอเมริกาประกาศหลักเกณฑ์ การปฏิบัติที่ดีของห้องปฏิบัติการ (GLP) กำหนดหลักเกณฑ์ที่ดีในการวิจัย ทดสอบยา เครื่องมือทางการแพทย์ ยาชีววัตถุในมนุษย์และสัตว์ทดลอง ก่อนที่จะมีการอนุมัติให้ออกจำหน่ายในตลาด

ในปี ค.ศ. 1982 ในสหรัฐอเมริกาแม้ว่าจะมีมาตรการในการควบคุมที่ดีในระดับหนึ่งแล้ว ก็ยังพบเหตุการณ์โศกนาฏกรรมที่ฉ้อฉลไปทั่วโลกอีกครั้ง ในกรณีที่มีการแกะภาชนะบรรจุยาแก้ปวดลดไข้ไทลีนอล(Tylenol) แคปซูล แล้วเติมสารพิษไซยาไนด์ (Cyanide) ลงไป ทำให้มีผู้เสียชีวิตถึง 7 คน



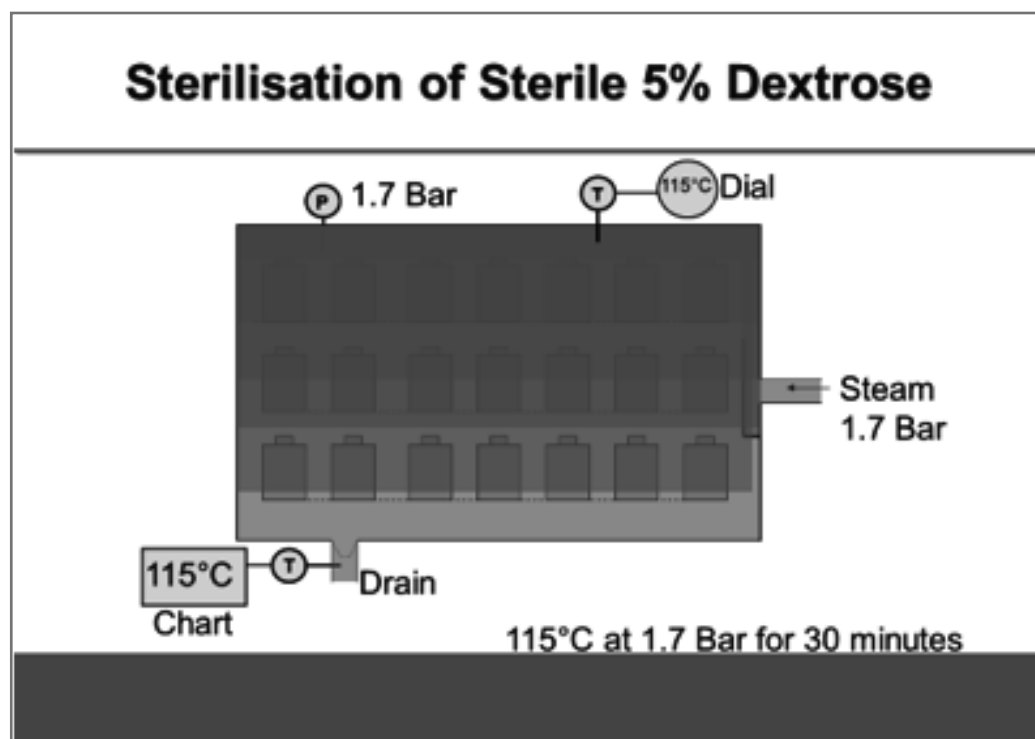
ภาพที่ 3 : Journal World เหตุการณ์โศกนาฏกรรม tylenol

นอกจากนี้ยังมีเหตุการณ์ในประวัติศาสตร์ในอีกหลายประเทศนำไปสู่กระบวนการรับรองกระบวนการผลิต สามารถสืบค้นย้อนกลับได้ เริ่มจากในราวปี ค.ศ. 1970 ที่พบความผิดพลาดในขั้นตอนการทำลายเชื้อในสายการผลิตน้ำเกลือในโรงงานของบริษัท Abbott and Baxter สหรัฐอเมริกา ในเวลาใกล้เคียงกันในประเทศอังกฤษก็เกิดเหตุการณ์คล้ายคลึงกันที่เมืองแดเวนพอร์ต (Davenport) พบเหตุการณ์ความล้มเหลวในขั้นตอนการทำลายเชื้อในสายการผลิตน้ำเกลือของบริษัท Evans Medical in Speke, UK ทำให้เกิดการสูญเสียชีวิตไปหลายคน ถึงแม้ว่าขั้นตอนการควบคุมคุณภาพและทดสอบเพื่อปล่อยผ่านไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้ อย่างไรก็ตามเมื่อมีการตรวจสอบอย่างแท้จริง จึงพบว่าการทำลายเชื้อในสายการผลิตสารละลายให้ทางหลอดเลือดดำ 5 % w/v Dextrose BP. การกระจายความร้อนไม่ทั่วถึง จึงมีสารละลายให้ทางหลอดเลือดดำ 5 % w/v Dextrose BP. บางขวดถูกทำลายเชื้อไม่สมบูรณ์

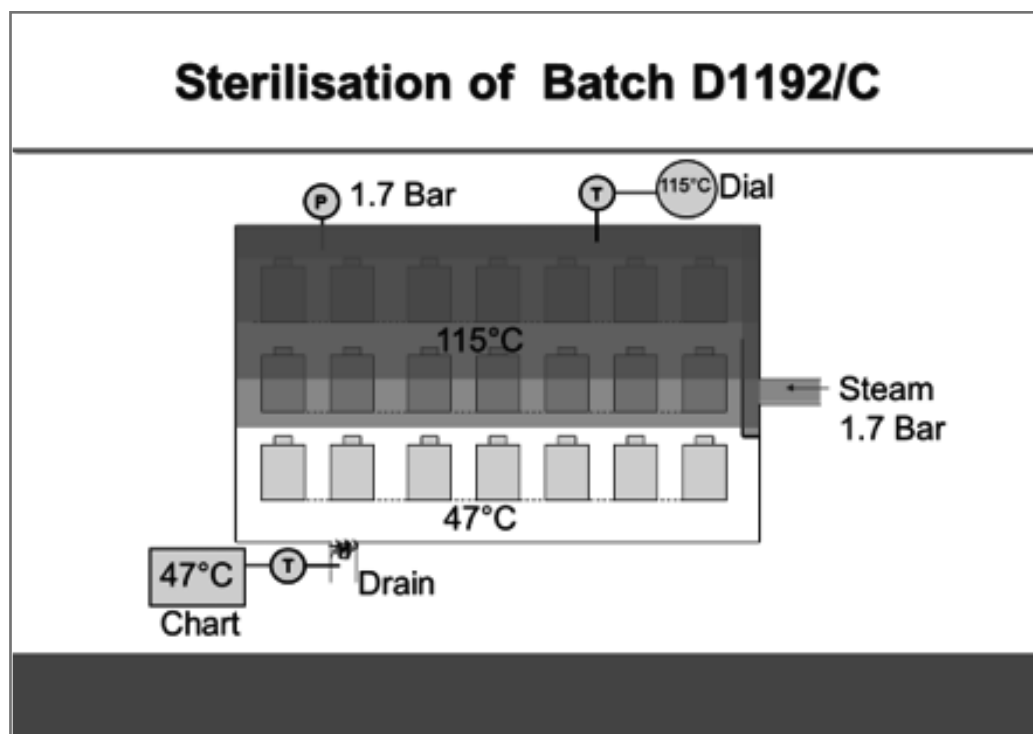


ภาพที่ 4 : น้ำยาละลายให้ทางหลอดเลือด 5 % w/v Dextrose BP.

น้ำยาให้ทางหลอดเลือด 5 % w/v Dextrose BP. ผลิตโดยบริษัท Evans Medical in Speke, UK หมายเลขผลิต Lot D1192/C ผลิตวันที่ 6 เมษายน ปี ค.ศ. 1971 จัดส่งในเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. 1971 มีการนำไปใช้ในวันที่ 29 กุมภาพันธ์ วันที่ 1 และ 2 มีนาคม ปี ค.ศ. 1972 ทำให้มีผู้เสียชีวิตรวม 5 ราย มีการตรวจสอบในวันที่ 6 มีนาคม จนได้ข้อสรุปในวันที่ 12 กรกฎาคม ในปี ค.ศ. 1972 พบว่าสาเหตุเกิดจากในขั้นตอนการทำลายเชื้อที่ต้องใช้อุณหภูมิ 1.7 บาร์ (bar) ที่อุณหภูมิ 115 องศาเซลเซียส เกิดความผิดพลาดจากการที่มีสิ่งสกปรกติดค้างวาล์วปล่อยไอน้ำที่ปกติจะต้องปิดสนิท สิ่งสกปรกติดค้างวาล์วปล่อยไอน้ำทำให้เกิดรอยรั่วทำให้ไอน้ำที่ปล่อยเข้าไปไม่สามารถทำอุณหภูมิได้ถึงตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดไว้ที่ 115 องศาเซลเซียส แต่ทำอุณหภูมิได้เพียง 47 องศาเซลเซียสเท่านั้น ถึงแม้ว่าจะทำการทำลายเชื้อครบตามกำหนดเวลา 30 นาทีก็ตามดังภาพที่สอง



ภาพที่ 5 : แสดงการทำลายเชื้อปกติที่ต้องใช้ไอน้ำแรงดัน 1.7 บาร์ (bar)
ที่อุณหภูมิ 115 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 30 นาที



ภาพที่ 6 : ความผิดพลาดจากการที่มีสิ่งสกปรกติดค้างวาล์วปล่อยไอน้ำ

จากความผิดพลาดที่เกิดขึ้นบ่อยครั้ง ทำให้ประเทศต่างๆ ทั่วโลก ตระหนักถึงการปรับปรุงมาตรฐานกระบวนการผลิตที่ดีที่เรียกว่า “Good Manufacturing Practice” หรือเรียกย่อๆ ว่า GMP ประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการร่างไว้บ้างแล้วตั้งแต่ปี ค.ศ.1963 หันกลับมาทบทวนใหม่ในปี ค.ศ. 1973 และประกาศใช้อย่างเป็นทางการในปี ค.ศ. 1976

สำหรับประเทศอังกฤษเริ่มร่างในปี 1968 และเร่งรีบให้แล้วเสร็จจากผลกระทบกรณีแดเวนพอร์ต (Davenport) และประกาศใช้อย่างเป็นทางการในปี ค.ศ.1973

ในปี ค.ศ.1980 ประเทศต่างๆ ทั่วโลกมากกว่า 25 ประเทศก็หันมาให้ความสนใจประกาศใช้มาตรฐานกระบวนการผลิตที่ดีที่เรียกว่า “Good Manufacturing Practice”

สำหรับประเทศไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบันในประเทศไทย ได้เริ่มมีวิวัฒนาการมาตั้งแต่ได้มีการประกาศใช้พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นในการควบคุมการผลิตและนำเข้ายาที่บริโภคภายในประเทศ อุตสาหกรรมยาแผนปัจจุบันได้ตื่นตัวก้าวหน้าอย่างขนาดใหญ่ เมื่อรัฐบาลสมัย จอมพลสฤษดิ์ ธนะรัชต์ เป็นนายกรัฐมนตรี ได้ประกาศนโยบายส่งเสริมการอุตสาหกรรมชักชวนชาวต่างประเทศเข้ามาลงทุนในประเทศไทย โดยให้สิทธิพิเศษหลายประการ เช่น ให้สิทธิในการซื้อที่ดินเพื่อก่อสร้างโรงงาน สิทธิไม่ต้องเสียภาษีรายได้เป็นเวลา 5 ปี ยกเว้นภาษีศุลกากร เครื่องจักร และวัตถุดิบบางประเภท

ผลจากการออกประกาศกฎหมาย พ.ร.บ. ส่งเสริมการลงทุน พ.ศ. 2503 มีโรงงานผลิตยาแผนปัจจุบันที่เข้ามาลงทุนตามนโยบายนี้ได้แก่ โรงงานคูเม็กซ์ และเมอร์คชาร์พแอนด์โดห์ม (Merck Sharp & Dohme-MSD) นอกจากนี้รัฐบาลยังได้ให้ความคุ้มครองอุตสาหกรรมภายในประเทศ โดยการขึ้นภาษีศุลกากรขาเข้าแก่ยาหลายประเภทที่ผลิตได้ภายในประเทศ ทำให้โรงงานผลิตยาเกิดขึ้นอย่างมากมาย (จอมจิน จันทรสกุล , 2543)

ในปี 2542 มีโรงงานผลิตยาแผนปัจจุบัน จำนวน 176 แห่ง ส่วนใหญ่เป็นโรงงานขนาดเล็ก และขนาดกลางตั้งอยู่ในกรุงเทพฯ จำนวน 124 แห่ง และในต่างจังหวัดจำนวน 52 แห่ง ประกอบด้วยสมุทรปราการ สมุทรสาคร นนทบุรี ปทุมธานี นครปฐม ชลบุรี อยุธยา ฉะเชิงเทรา ปราจีนบุรี ราชบุรี และขอนแก่น (กองควบคุมยา , 2542) ส่วนใหญ่เจ้าของเป็นคนไทยทั้งหมด ส่วนโรงงานที่เจ้าของเป็นต่างชาติหรือคนไทยร่วมลงทุนกับต่างชาติ ประเทศที่มาลงทุนหรือร่วมลงทุน ได้แก่ สหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมัน อังกฤษ แคนาดา ฮองกง สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น อินเดีย ฟิลิปปินส์

การพัฒนาการผลิตยาในประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขเป็นหน่วยงานหลัก กิจกรรมสำคัญที่มีการดำเนินการ ได้แก่ การพัฒนาหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice : GMP) เพื่อเป็นการสร้างความมั่นใจแก่ผู้บริโภคด้านคุณภาพมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยา

ที่ผลิตขึ้นในประเทศ รวมทั้งเป็นการส่งเสริมสนับสนุนอุตสาหกรรมยาภายในประเทศให้สามารถผลิตยาทดแทนการนำเข้ายาจากต่างประเทศ ตลอดจนสามารถส่งยาออกไปขายยังต่างประเทศได้ ผู้ผลิตที่สามารถปฏิบัติตามเกณฑ์ GMP จะได้รับหนังสือรับรองซึ่งมีอายุ 1-3 ปี ตามเกณฑ์ที่ผู้ผลิตทำได้ สำหรับใช้เป็นหลักฐานส่งเสริมการขายในแง่ความน่าเชื่อถือของผลิตภัณฑ์ หนังสือรับรองดังกล่าวได้เริ่มใช้ตั้งแต่ เมษายน พ.ศ. 2532 ซึ่งมีผู้ได้รับหนังสือรับรอง ร้อยละ 30.4 (58 จาก 191 โรงงาน) และกระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศนโยบายที่จะผลักดันให้ผู้ผลิตทุกแห่งต้องมีมาตรฐานการผลิตตามเกณฑ์ GMP โดยมีมาตรการสนับสนุน เช่น ไม่ให้ผู้ผลิตที่ไม่ได้มาตรฐานตาม GMP ขึ้นทะเบียนตำรับยาเพิ่มเติมตั้งแต่ พ.ศ. 2532 มีการขอความร่วมมือจากภาคเอกชน เช่น ร้านขายยา จัดซื้อยาจากผู้ผลิตที่ได้ GMP ในปี พ.ศ. 2533 นโยบายของกระทรวงสาธารณสุข ยังกำหนดให้สถานบริการสาธารณสุขในสังกัดจัดซื้อยาเฉพาะจากผู้ผลิตที่ได้ตามเกณฑ์ GMP ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2535 เน้นเก็บตัวอย่างยาเพื่อตรวจสอบคุณภาพมาตรฐานจากผู้ผลิตที่ไม่ได้ GMP ในปีงบประมาณ 2536 ตัวอย่างยาใดที่ไม่เข้ามาตรฐาน ผู้ผลิตจะถูกดำเนินการตามกฎหมาย และมีการปรับปรุงแก้ไข GMP ให้เป็นกฎหมายที่ผู้ผลิตจะต้องปฏิบัติตาม

ในส่วนภาคเอกชนโดยสภาอุตสาหกรรมแห่งประเทศไทยและสมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบัน (TPMA) ได้รวมตัวกันในระหว่างกลุ่มประเทศอาเซียนในรูปของสาขาหนึ่งของสภาหอการค้าและอุตสาหกรรมของอาเซียน อันเป็นองค์กรภาคเอกชนที่ยอมรับโดยรัฐบาลของประเทศในกลุ่มอาเซียน มีความร่วมมือกับคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จัดตั้งศูนย์บริการเทคโนโลยีเภสัชอุตสาหกรรม ซึ่งความร่วมมือกันในลักษณะดังกล่าวจะเพิ่มความเป็นไปได้ในการลงทุนเพื่อพัฒนาอุตสาหกรรม การสังเคราะห์วัตถุดิบตัวยาสัญชาติหลักสำหรับตลาดอาเซียน และประเทศไทยเองก็จะมีโอกาสเข้าไปใกล้เป้าหมายของการพยายามพึ่งพาตนเองมากขึ้น แต่ผลการดำเนินงานที่ผ่านมาค่อนข้างน้อย ไม่มีอะไรชัดเจน สำหรับในส่วนของผู้ผลิตภาคเอกชนแต่ละรายในด้านการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาการผลิตของตนเองมีน้อยมาก ซึ่งจากผลการสำรวจข้อมูลการวิจัยและพัฒนาของผู้ผลิตยาไทยของกองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อปี พ.ศ. 2536 พบว่า มีเพียงร้อยละ 16.2 (18 จาก 111 โรงงาน) ที่มีหน่วยวิจัยและพัฒนาของตนเอง

ปัญหาอุปสรรคในการดำเนินงานพบว่า ผู้ประกอบการบางรายยังไม่ยอมรับข้อปฏิบัติตามเกณฑ์ GMP เนื่องจากขาดความรู้ ความเข้าใจที่ถูกต้อง และจะต้องมีการลงทุนมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในระยะแรก ปัญหาการถ่ายทอดเทคโนโลยี เทคนิควิชาการที่ทันสมัยในการพัฒนาการผลิตที่ถูกต้องมีราคาแพง และการถ่ายทอดบางครั้งไม่ครบถ้วน ผู้ประกอบการผลิตยาในประเทศไทยส่วนใหญ่ เป็นอุตสาหกรรมขนาดกลางถึงเล็ก เจ้าของกิจการมีทุนทรัพย์จำกัด จึงขาดการศึกษาวิจัยพัฒนาการผลิตยาของตนเอง มาตรการในการผลักดันผู้ประกอบการผลิตยาให้มีการปฏิบัติตามเกณฑ์ GMP ในช่วงที่ผ่านมายังดำเนินการตามนโยบายผ่อนปรน ไม่จริงจังเท่าที่ควร และไม่มีหน่วยงานของรัฐที่จะช่วยในด้านการศึกษาวิจัยพัฒนาการอย่างจริงจัง

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice : GMP)

แนวความคิดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ได้เริ่มมามากกว่า 60 ปีมาแล้ว โดยเริ่มมีการตีพิมพ์หลักการเกี่ยวกับ GMP ในประเทศแคนาดา เมื่อปี พ.ศ. 2500 (ค.ศ. 1957) และประเทศสหรัฐอเมริกา ได้เริ่มออกระเบียบเกี่ยวกับ GMP ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2506 (ค.ศ. 1963) ประเทศอังกฤษ มีการตีพิมพ์ GMP ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2514 (ค.ศ. 1971) นอกจากนี้ทางองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของการนำเอาหลักเกณฑ์ GMP ไปปฏิบัติ ทางองค์การอนามัยโลกจึงเริ่มจัดทำ GMP ขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2512 (ค.ศ. 1969) ได้มีการปรับปรุงและเผยแพร่ให้กับประเทศสมาชิกนำไปปฏิบัติ ดังนั้นในปัจจุบันแนวความคิดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาได้เป็นที่ยอมรับและแพร่หลายไปทั่วโลก และการดำเนินการซื้อขายยาระหว่างประเทศนั้น

ประเทศต่าง ๆ ส่วนใหญ่ มักสร้างข้อกำหนดว่ายาจะต้องผลิตจากโรงงานผลิตยาที่ได้มาตรฐาน GMP ปัจจุบันประเทศที่พัฒนาแล้วได้มีการบังคับใช้ให้ GMP เป็นกฎหมาย สำหรับอุตสาหกรรมผลิตยา เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย ญี่ปุ่น กลุ่มประเทศยุโรป สวีเดน นอร์เวย์ เป็นต้น รวมทั้งในกลุ่มประเทศอาเซียนก็มีบางประเทศที่บังคับใช้ GMP เป็นกฎหมายแล้ว เช่น ประเทศมาเลเซีย ให้ GMP เป็นกฎหมายตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2534 (ค.ศ. 1991)

ประเทศอินโดนีเซีย ให้ GMP เป็นกฎหมายตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2537 (ค.ศ. 1994) หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาลบที่ใช้ในปัจจุบัน ได้ประกาศใช้เมื่อเดือนมีนาคม 2530 โดยนำเอาหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของอาเซียน (ASEAN GMP) มาแก้ไขปรับปรุงให้เหมาะสมกับสภาวะอุตสาหกรรมผลิตยาภายในประเทศ หลักเกณฑ์ดังกล่าว เป็นเพียงข้อเสนอแนะ ไม่ได้เป็นข้อบังคับที่ผู้ผลิตต้องปฏิบัติตาม

นักวิชาการทั่วโลกเชื่อว่า ข้อกำหนดของ GMP มีประโยชน์ต่อผู้ประกอบการผลิตยาลายประการ ดังต่อไปนี้

ประการที่หนึ่ง เป็นแนวทางปฏิบัติเพื่อเป็นการประกันว่ายาที่ผลิตมีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ตรงตามคุณภาพมาตรฐานที่กำหนดไว้ และมีความสม่ำเสมอ ในทุกรุ่นที่ผลิตขึ้น

ประการที่สอง เป็นการส่งเสริมช่วยเพิ่มโอกาสในการส่งออกไปจำหน่ายต่างประเทศ เนื่องจากในปัจจุบันประเทศต่าง ๆ มีข้อกำหนดให้ยาที่จะนำเข้าประเทศได้ ต้องเป็นยาที่ผลิตจากโรงงานที่มีการผลิตตามหลักเกณฑ์ GMP

ประการที่สาม ช่วยลดข้อผิดพลาด หรือความเบี่ยงเบนที่จะผลิตยาที่ไม่ตรงมาตรฐาน จากการสนับสนุนให้ใช้หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้มาตรฐานการผลิตยาภายในประเทศโดยรวมมีแนวโน้มที่ดีขึ้น พบยาผิดมาตรฐานในท้องตลาดลดลง

ประการที่สี่ ช่วยลดและป้องกันมิให้มีข้อบกพร่องเกิดขึ้นในระบบการผลิต หรือการควบคุมคุณภาพ รวมทั้งเป็นการจัดมิให้เกิดปัญหาซ้ำซ้อนขึ้นอีก

ประการที่ห้า ในระยะยาวเป็นการลดต้นทุนการผลิต และเพิ่มประสิทธิภาพในการผลิตยาประชาชนได้รับประโยชน์จากสถานที่ผลิตยา ที่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ GMP ทำให้ประชาชนมีความมั่นใจว่ายาที่ผลิตภายในประเทศ มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ตรงตามมาตรฐานข้อกำหนดทัดเทียมกับยาที่ผลิตจากต่างประเทศ รวมทั้งมั่นใจว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนจากสิ่งอันไม่พึงประสงค์ ทั้งจากสารเคมีและเชื้อจุลินทรีย์

ในหลายประเทศมีกิจกรรมสำคัญ ๆ ที่ได้ดำเนินการเพื่อสนับสนุนการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ได้แก่ การจัดประชุมสัมมนาผู้ผลิต จัดอบรมทางวิชาการทั้งเจ้าหน้าที่ของรัฐและบุคลากรจากภาคเอกชน ออกตรวจให้คำแนะนำ การปฏิบัติตาม GMP และเก็บตัวอย่างยาส่งตรวจวิเคราะห์ เพื่อตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา จัดทำ และเผยแพร่เอกสารทางวิชาการ คู่มือการปฏิบัติตาม GMP ออกหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา (GMP Certificate) แก่ผู้ผลิตที่ผ่านการประเมินการตรวจสอบสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันของประเทศไทย ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ดำเนินการโดยกลุ่มเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญด้าน GMP ร่วมกันตรวจโดยใช้หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) มีหัวข้อสำคัญในการตรวจ ดังนี้

1. บุคลากร
2. อาคารสถานที่
3. สุขลักษณะ
4. อุปกรณ์และเครื่องมือต่าง ๆ ในการผลิต
5. วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และวัสดุอื่น ๆ
6. การดำเนินการผลิต
7. การควบคุมคุณภาพ
8. เอกสารที่เกี่ยวข้อง
9. การตรวจสอบความถูกต้อง
10. การตรวจสอบตนเอง

11. การเรียกเก็บยาคืน
12. การจัดจำหน่าย
13. การดำเนินการซื้อร้องเรียน
14. การผลิตและควบคุมยาปราศจากเชื้อ

ในประเทศไทยพบว่าผู้ผลิตจำนวนหนึ่งจะมีความเข้าใจในหลักการและข้อดีของการปฏิบัติตาม GMP มีความกระตือรือร้นในการปรับปรุงพัฒนาการผลิต ซึ่งส่งผลให้ยาที่ผลิตภายในประเทศมีคุณภาพดีขึ้น ในปี พ.ศ. 2535 มีโรงงานที่มีมาตรฐานการผลิตตามเกณฑ์ GMP ร้อยละ 62.5 (109 จาก 174 โรงงาน) และจากการเก็บตัวอย่างยาส่งตรวจวิเคราะห์ ในปี พ.ศ. 2534 - 2535 พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยโรงงานที่มีมาตรฐานการผลิตตามเกณฑ์ GMP ผิดมาตรฐานน้อยกว่าโรงงานที่ยังมีมาตรฐานการผลิตที่ไม่ถูกต้องตามเกณฑ์ GMP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

จากการศึกษาปัญหาและอุปสรรคสำคัญ ที่ทำให้ผู้ผลิตส่วนหนึ่งไม่ปฏิบัติตาม GMP (ระบบยาของประเทศไทย, 2537) มาจากปัจจัยหลายประการ อาทิ

1. เงินทุน ที่จะนำมาใช้ในการปรับปรุงอาคารสถานที่ การจัดซื้ออุปกรณ์เครื่องมือที่จำเป็นต้องใช้ รวมทั้งวัตถุดิบ วัสดุต่าง ๆ ที่ได้มาตรฐาน
2. บุคลากร โดยเฉพาะอย่างยิ่งการขาดแคลนเภสัชกรและนักวิทยาศาสตร์เนื่องจากรัฐมีนโยบายที่จะให้เภสัชกรที่จบการศึกษาจากมหาวิทยาลัยของรัฐต้องทำงานชดใช้ในหน่วยงานราชการเป็นเวลา 2 ปี ซึ่งเป็นบุคลากรที่สำคัญในการควบคุมการผลิตและควบคุมคุณภาพยาให้ได้มาตรฐาน
3. เทคโนโลยี ได้แก่ เทคโนโลยีในการผลิตและควบคุมคุณภาพ รวมทั้งเทคโนโลยีการควบคุมสภาวะแวดล้อมภายในสถานที่ผลิตยาผู้ประกอบการที่มีปัญหาเกี่ยวกับคุณภาพมาตรฐานยามักจะขาดความรู้เกี่ยวกับเทคโนโลยีในการผลิตหรือควบคุมคุณภาพ หรือไม่เห็นความสำคัญ ในการนำเทคโนโลยีมาใช้ในการผลิตและควบคุมคุณภาพยา
4. ผู้ประกอบการไม่เห็นความสำคัญในการปฏิบัติตาม GMP ดังประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา ญี่ปุ่น ที่ได้ประกาศใช้ GMP เป็นกฎหมายที่ต้องปฏิบัติตาม
5. ข้อบังคับ เทศบัญญัติต่าง ๆ เช่น โรงงานผลิตยาในกรุงเทพ ฯ ไม่สามารถปรับปรุงขยายได้ เนื่องจากขัดต่อกฎระเบียบของกรุงเทพมหานคร

อย่างไรก็ตามโรงงานที่ยังมีมาตรฐานการผลิตไม่ถูกต้องตามเกณฑ์ GMP พยายามปรับปรุงมาตรฐานการผลิตให้ดีขึ้น ในปี พ.ศ. 2542 ยังเหลือสถานที่ผลิตยาอีกจำนวน 47 แห่ง จากจำนวนโรงงานทั้งสิ้น 176 แห่ง หรือคิดเป็นร้อยละ 26.7 ที่ยังไม่สามารถปฏิบัติตาม GMP ได้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (มิถุนายน 2541) จึงได้มีนโยบายพัฒนาการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) เป็นข้อบังคับใช้ตามกฎหมาย เพื่อให้เกิดความทัดเทียมกันของผู้ประกอบการผลิตยาแผนปัจจุบัน

อีกทั้งยังเป็นการสนับสนุนในการส่งผลิตภัณฑ์ยาไปจำหน่ายต่างประเทศ และยังเป็นการยกระดับพัฒนาคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในประเทศให้เป็นที่ยอมรับและทัดเทียมมาตรฐานต่างประเทศ

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา แนวทำยกฎกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ยกร่าง โดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ประกอบการปฏิบัติตามอย่างเท่าเทียมกัน เพื่อเป็นการยกระดับมาตรฐานการผลิตยาของประเทศให้ได้มาตรฐานสากลนั้น ในระหว่างการยกร่างได้มีการจัดส่งหนังสือเวียน ขอทราบความคิดเห็นจากหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น สมาคมผู้ผลิตยาแผนปัจจุบันแห่งประเทศไทย องค์การเภสัชกรรม โรงงานต่าง ๆ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ของมหาวิทยาลัยในประเทศหลายแห่ง มีการรวบรวมข้อคิดเห็นต่าง ๆ นำไปปรับปรุงแก้ไขจนกระทั่งแล้วเสร็จ

เมื่อหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา มีผลใช้บังคับตามกฎหมายนั้น ผู้ประกอบธุรกิจเกี่ยวกับการผลิตยา ได้รับผลกระทบ ซึ่งต้องมีการปรับตัวเพื่อให้ปฏิบัติสอดคล้องกับหลักเกณฑ์หลายประการ เช่น

1. สถานที่ผลิตยาซึ่งเปิดดำเนินธุรกิจอยู่ ถ้ายังไม่ได้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต จะต้องแก้ไข ปรับปรุงสถานที่ผลิตให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ภายในกำหนดระยะเวลา 5 ปี นับตั้งแต่วันที่กฎกระทรวงดังกล่าวใช้บังคับ
2. สถานที่ผลิตยาซึ่งขออนุญาตเปิดใหม่ ต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา ในทันทีที่กฎกระทรวงดังกล่าวใช้บังคับ
3. สถานที่ผลิตยา ซึ่งมีการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต ไม่ครบทุกหมวดยา ที่ผลิตต้องปรับปรุงสถานที่ผลิตทุกหมวดให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ภายในกำหนดระยะเวลา 5 ปี นับตั้งแต่วันที่กฎกระทรวงดังกล่าวใช้บังคับ
4. ต้องจัดเตรียมบุคลากรระดับต่าง ๆ ให้มีความพร้อมทั้งความรู้ ความเข้าใจในแนวคิด หลักการ และแนวการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา รวมถึงการจัดเตรียมเอกสารต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง
5. กลุ่มผู้ประกอบการธุรกิจที่ยังไม่แน่ใจในนโยบายการดำเนินการของภาครัฐ ต้องดำเนินการตัดสินใจว่าจะดำเนินกิจการต่อไปโดยปรับปรุง แก้ไขสถานที่ผลิต การดำเนินการต่าง ๆ ให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาหรือจะเลิกดำเนินกิจการ
6. ต้องมีการจัดเตรียมเงินทุน เพื่อใช้ในการปรับปรุงสถานที่ตามความจำเป็น การจัดซื้อจากการทบทวนในอดีตจนถึงปัจจุบัน พบว่าประเทศไทยมีการปรับตัว อาจจะเรียกได้ว่าเป็นการปรับตัวใหญ่ๆ หลายครั้งอย่างน้อย 5 ครั้งขึ้นไป

ตารางที่ 1 สรุปการพัฒนาการผลิตยาในไทย ปี พ.ศ. 2510 – ปัจจุบัน

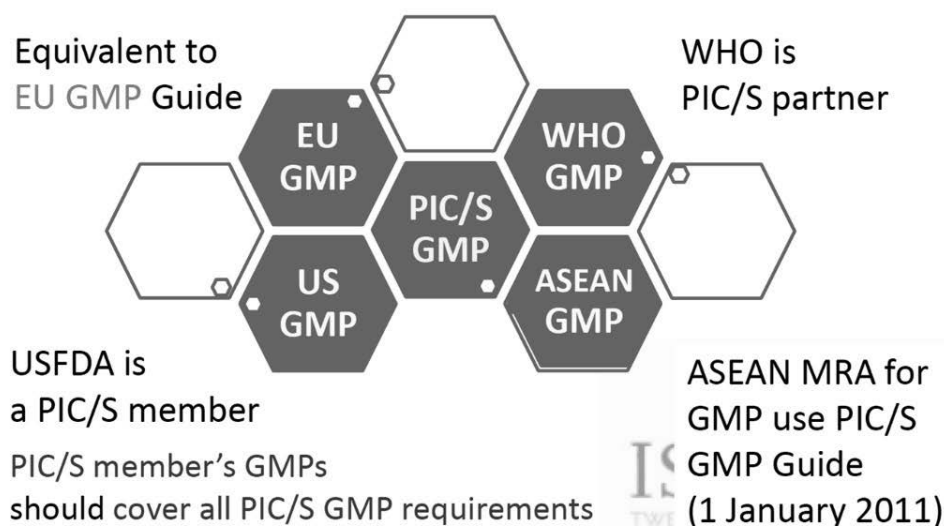
ปี พ.ศ.	เหตุการณ์สำคัญ	ผลกระทบ
2510 การเปลี่ยนแปลงใหญ่ ครั้งที่หนึ่ง	พ.ร.บ.ยาฉบับแรก	การขึ้นทะเบียนตำรับยา การวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ วิทยาศาสตร์
27 การเปลี่ยนแปลงใหญ่ ครั้งที่สอง	ประกาศใช้หลักการ GMP	การปรับปรุงโรงงานและกรรมวิธี การผลิตยา
2534-2535 การเปลี่ยนแปลงใหญ่ ครั้งที่สาม	พ.ร.บ. สิทธิบัตร สิทธิผูกขาดการผลิตราย้อนหลัง ไปถึงปี 2529 กลไกการติดตามความปลอดภัย ของยาใหม่	การทำ Stability Test การเริ่มทำ Validation เป็นครั้งแรก
2538	เกิดองค์การ WTO มาแทน ที่ GATT AFTA ส่งผลกระทบ	BOI ไม่สนับสนุนยาสำเร็จรูป TPMA พยายามสนับสนุน การส่งออก
2542	พ.ร.บ. สิทธิบัตร มีอนุสิทธิบัตร	TPMA ขอให้รัฐสนับสนุน การส่งออกยา
2545 การเปลี่ยนแปลงใหญ่ ครั้งที่สี่	พ.ร.บ. ยาฉบับใหม่	ยกระดับ GMP ตามมาตรฐาน WHO
2548 การเปลี่ยนแปลงใหญ่ ครั้งที่ห้า	มาตรฐาน GMP ยาแผนปัจจุบัน ตามแนวทางของ PIC/S	การปรับปรุงโรงงานและ การเข้าสู่ระบบการบริหาร คุณภาพ
2555	มาตรฐาน GMP ยาแผนโบราณ ตามแนวทางของ PIC/S	การปรับปรุงโรงงานและ การเข้าสู่ระบบการบริหาร คุณภาพ

ที่มา : ข้อมูลจากสมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบัน

การเปลี่ยนแปลงใหญ่ครั้งที่ 5

กระแสการก้าวเข้าสู่การค้าเสรี รวมถึงอุตสาหกรรมยาประเทศไทยเริ่มเข้าใจและมีการพัฒนาไปสู่การผลิตที่ดีที่มีความเป็นสากลมากขึ้น ทำให้อุตสาหกรรมยาประเทศไทยมีความหวังที่จะส่งออกยาไปต่างประเทศมากขึ้น ประกอบกับมาตรฐานการผลิตยาที่ดี GMP PIC/S (GMP: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) ซึ่งเป็นมาตรฐานการผลิตยาที่ดี เป็นมาตรฐาน EU GMP ที่ใช้กันเป็นกฎหมายในกลุ่มประเทศยุโรป โดยอ้างอิงตาม Guideline ของ WHO 2003 กำลังได้รับความนิยมและเปิดโอกาสให้ประเทศไทยได้ส่งออกยาไปประเทศยุโรปโดยเฉพาะอย่างยิ่งยุโรปตะวันออก

จากมติการประชุมคณะกรรมการส่งเสริมการลงทุนเมื่อวันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2548 มีความเห็นชอบให้มีการส่งเสริมการผลิตยาแผนปัจจุบัน หรือการผลิตยาชั้นปลายน้ำได้ เพื่อต้องการยกระดับการผลิตยาแผนปัจจุบันให้เข้าสู่การผลิตระดับโลก จึงมีเงื่อนไขพิเศษว่า ทุกโครงการที่ได้รับการส่งเสริมการลงทุนใน กลุ่มยาแผนปัจจุบัน จะต้องดำเนินการให้ได้มาตรฐาน GMP ตามแนวทางของ PIC/S ที่มีสมาชิกในปัจจุบันมากกว่า 40 ประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์ในการกำหนดเงื่อนไขดังกล่าวเป็นเพราะต้องการส่งเสริมให้ผู้ผลิตยา ในประเทศปรับปรุงกิจการเดิม หรือลงทุนในกิจการใหม่ให้มีมาตรฐานมากขึ้น รวมทั้งเป็นการพัฒนาองค์ความรู้ด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรมที่ใช้ในการผลิตยาให้มากยิ่งขึ้น จากมติบอร์ดปีไอไอดังกล่าวจึงทำให้ มีโครงการผลิตยาแผนปัจจุบันยื่นขอรับการส่งเสริมการลงทุนเป็นจำนวนมากขึ้น ตั้งแต่วันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2548 ถึงปัจจุบันมีโครงการผลิตยาแผนปัจจุบันที่ได้รับการส่งเสริมฯ รวมทั้งสิ้น 32 โครงการ มูลค่าการลงทุนรวม 7,130 ล้านบาท ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับที่น่าพึงพอใจ ที่สำคัญที่คณะกรรมการส่งเสริมการลงทุน (BOI) กำหนดเงื่อนไขให้ผู้ประกอบการยาได้รับการส่งเสริมการลงทุน นอกจากจะสามารถส่งออกยาได้มากขึ้นแล้ว ยังช่วยป้องกันและลดการนำเข้ายาจากประเทศที่มีต้นทุนการผลิตต่ำ จึงถือเป็นเครื่องมือควบคุม คัดกรองยา ที่มีมาตรฐานการผลิตที่ดีให้ขายในประเทศเท่านั้น ส่วนยาสามัญจากต่างประเทศ ก็ต้องสู้ราคากับยาที่ผลิตในประเทศ ทั้งนี้ก็เพื่อคุ้มครองรักษาคุณภาพชีวิตของคนไทย



ภาพที่ 7 : การตรวจประเมินสถานประกอบการด้านยาตามมาตรฐานสากลของประเทศไทย

การตรวจประเมินสถานประกอบการด้านยาตามมาตรฐานสากลของประเทศไทย โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2529 (ค.ศ. 1986) เป็นต้นมา โดยผลักดันให้ผู้ผลิตยาแผนปัจจุบันในประเทศนำหลักเกณฑ์ GMP ขององค์การอนามัยโลก (WHO) มาใช้ในการพัฒนาสถานประกอบการผลิตยาด้วยความสมัครใจ มีการออกหนังสือรับรองมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (GMP) ให้เพื่อเป็นการจูงใจ รวมถึงประชาสัมพันธ์ให้โรงพยาบาลรัฐจัดซื้อยาจากสถานประกอบการผลิตยาที่ได้หนังสือรับรอง GMP ต่อมาในปี พ.ศ. 2546 (ค.ศ. 2003) ได้นำ GMP ของ WHO ฉบับปี ค.ศ. 1992 มาเป็นแนวทางและปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย จากนั้นจึงบังคับใช้เป็นกฎหมายตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2546 ลงวันที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2546 ซึ่งต่อมาประกาศฉบับดังกล่าวถูกยกเลิก เนื่องจากมีการปรับเปลี่ยนให้ทันต่อสถานการณ์ตามหลักเกณฑ์ GMP ที่มีการเปลี่ยนแปลงไป ที่สำคัญที่สุดในปี พ.ศ. 2555 ได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554 ลงวันที่ 14 เมษายน พ.ศ. 2554 ให้เป็นกฎหมายที่ใช้บังคับกับมาตรฐานการผลิตยาในประเทศให้สอดคล้องตาม PIC/S GMP เวอร์ชัน 9 (PE 009-09) และบังคับใช้เป็นกฎหมายตั้งแต่วันที่ 5 ตุลาคม พ.ศ. 2555 เป็นต้นมา อันเป็นการยกระดับมาตรฐานการผลิตยารองรับความตั้งใจในการเข้าเป็นสมาชิก PIC/S สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้จัดทำประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559 ลงวันที่ 18 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 เพื่อให้สอดคล้องตามหลักเกณฑ์ PIC/S เวอร์ชัน 12 (PE 009-12) ซึ่งเป็นเงื่อนไขที่สำคัญยิ่งต่อการรับรองเข้าเป็นสมาชิก PIC/S ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในเวลาต่อมา

การสมัครเป็นสมาชิก PIC/S รอบที่ 1 (พ.ศ. 2549 – 2555) : บทเรียนของความไม่พร้อม

กระบวนการเข้าสู่การเป็นสมาชิก PIC/S ของประเทศไทย เริ่มต้นขึ้นเมื่อวันที่ 24 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 (ค.ศ. 2006) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ยื่นใบสมัครสมาชิก PIC/S เป็นครั้งแรก และมีเวลา 6 ปี ในการดำเนินการเพื่อให้ได้เป็นสมาชิกองค์การดังกล่าว ทั้งนี้ ระหว่างวันที่ 21-25 มกราคม พ.ศ. 2551 (ค.ศ. 2008) คณะผู้ตรวจประเมินของ PIC/S นำทีมโดย Mr. Jacques Morenas (ANSM, ฝรั่งเศส) และผู้ร่วมทีมอีก 4 คน คือ Mr. Andrea Covarc (PIC/S Secretariat, สวิตเซอร์แลนด์), Mr. Paul Saxton (HPRA, ไอร์แลนด์), Mr. Boon Meow Hoe (HSA, สิงคโปร์) และ Mrs. Kadaria (NPCB, มาเลเซีย) ได้เดินทางมาตรวจประเมินระบบการบังคับใช้กฎหมาย ระบบคุณภาพ ตลอดจนประเมินมาตรฐานวิธีการตรวจสอบสถานประกอบการด้านยาของผู้ตรวจประเมิน ณ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พบว่ายังมีข้อบกพร่องที่สำคัญหลายประการ กล่าวคือ ระบบคุณภาพไม่มีความน่าเชื่อถือเนื่องจากไม่ได้ใช้ระบบเดียวกันทั้งประเทศ ไม่มีกฎหมายบังคับใช้ PIC/S GMP กับผู้ผลิตยาแผนโบราณ นอกจากนี้ จำนวนผู้ตรวจประเมินสถานประกอบการด้านยาของประเทศไทยยังไม่เพียงพอเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนสถานประกอบการผลิตยาแผนปัจจุบันและแผนโบราณทั่วประเทศ รวมถึงยังขาดการมีส่วนร่วมกับกิจกรรมของ PIC/S ในการประชุมและสัมมนาที่เกี่ยวข้อง ถึงแม้ว่าประเทศไทยจะดำเนินการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวโดยการออกกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการบังคับใช้ PIC/S GMP กับผู้ผลิตยาแผนโบราณ ได้แก่ กฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตผลิต ขาย นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร ซึ่งยาแผนโบราณ พ.ศ. 2555 ลงวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2555 และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2557 ลงวันที่ 26 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2557 เพื่อให้สอดคล้องตาม PIC/S GMP เวอร์ชัน 9 (PE 009-09) แล้วก็ตาม แต่ก็ยังไม่เพียงพอที่จะแก้ไขข้อบกพร่องทั้งหมดได้ จึงทำให้ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก PIC/S ของประเทศไทย ถูกยกเลิกเมื่อครบ 6 ปี ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 (ค.ศ. 2012)

ความล้มเหลวในการสมัครเข้าเป็นสมาชิก PIC/S ในครั้งแรก แม้จะทำให้เกิดความผิดหวังอย่างมากก็ตาม แต่ได้ให้บทเรียนหลายประการที่น่าสนใจคือ ความตั้งใจและความปรารถนาดีเพียงประการเดียวในการยกระดับมาตรฐานการผลิตยาภายในประเทศตามมาตรฐานสากล โดยปราศจากการศึกษาและเตรียมความพร้อมอย่างดี ไม่สามารถนำไปสู่การประสบความสำเร็จได้ ความสำเร็จจึงมิได้มีได้มาเพียงความตั้งใจ หากแต่ต้องลงมือทำอย่างจริงจังเท่านั้น แต่หากไม่ล้มเลิกความมุ่งมั่นตั้งใจเสียก่อน เราต้องประสบความสำเร็จในการเข้าเป็นสมาชิก PIC/S

การสมัครเป็นสมาชิก ASEAN Listed Inspection Service (พ.ศ. 2556 – 2558) ประเทศไทย ในฐานะสมาชิกของอาเซียนได้ลงนามข้อตกลงความร่วมมือ ASEAN Sectoral Mutual Recognition Arrangement (MRA) for Good Manufacturing Practice (GMP) Inspection of Manufacturers of Medicinal Products เมื่อวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2552 ณ เมืองพัทยา ประเทศไทย ซึ่งกำหนดให้ประเทศสมาชิกอาเซียนต้องยอมรับผลการตรวจ GMP (GMP Certificate และ/หรือ GMP Inspection Report) ตามมาตรฐาน PIC/S ที่ออกหรือดำเนินการโดยหน่วยงานของประเทศที่เป็น ASEAN Listed Inspection Service เพื่อให้สามารถส่งออกผลิตภัณฑ์ยาไปยังประเทศสมาชิกดังกล่าวได้

การเตรียมความพร้อมในการเข้าร่วมเป็นภาคีสมาชิกของ ASEAN Listed Inspection Service ประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ยื่นใบสมัครเพื่อเข้าสู่การเป็นภาคีสมาชิกของหน่วยตรวจประเมิน ASEAN Listed Inspection Service ต่อ Joint Sectoral Committee (JSC) ผ่านทาง ASEAN Secretariat เมื่อวันที่ 28 มิถุนายน พ.ศ. 2556 (ค.ศ. 2013) จากนั้น JSC ได้แต่งตั้งคณะผู้เชี่ยวชาญ [Panel of Expert (PoE)] เพื่อประเมินเอกสารหลักฐานที่ยื่นประกอบใบสมัคร และตรวจประเมินประเทศไทย (On-site Assessment) ระหว่างวันที่ 8-12 กันยายน พ.ศ. 2557 (ค.ศ. 2014) เพื่อประเมินระบบคุณภาพ และกฎระเบียบ ข้อบังคับต่าง ๆ ตามกฎหมาย พร้อมทั้งประเมินสมรรถนะของคณะผู้ตรวจ GMP ด้านยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยใช้หลักเกณฑ์ของ PIC/S เป็นแนวทางในการตรวจประเมิน และในวันที่ 13 มีนาคม พ.ศ. 2558 (ค.ศ. 2015) ประเทศไทยได้รับการประกาศให้เป็นหน่วยตรวจประเมิน ASEAN Listed Inspection Service ลำดับที่ 4 ในการประชุม ACCSQ-PPWG [ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality (ACCSQ)-Pharmaceutical Product Working Group (PPWG)] ครั้งที่ 22 ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนลาว ทั้งนี้ มีประเทศสมาชิกอาเซียนที่เป็นสมาชิกของ ASEAN Listed Inspection Service ก่อนหน้าประเทศไทยจำนวน 3 ประเทศ ได้แก่ สิงคโปร์ มาเลเซีย และอินโดนีเซีย ซึ่งเป็นสมาชิก PIC/S อยู่แล้ว กล่าวได้ว่า การเข้าเป็นสมาชิก ASEAN Listed Inspection Service ซึ่งมีกรอบการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาตาม PIC/S GMP จึงถือเป็นก้าวแรกที่สำคัญของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการสมัครเข้าเป็นสมาชิก PIC/S รอบที่ 2

การสมัครเป็นสมาชิก PIC/S รอบที่ 2 (พ.ศ. 2558 – 2559) ประเทศไทยยังคงมีความมุ่งมั่นที่จะเข้าสู่การเป็นภาคีสมาชิก PIC/S หลังจากจากการเป็นสมาชิกของหน่วยตรวจประเมิน ASEAN Listed Inspection Service แล้ว ภายใต้การนำของเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา นายแพทย์บุญชัย สมบูรณ์สุข ได้ให้การสนับสนุนอย่างต่อเนื่องต่อการเตรียมการยื่นใบสมัคร PIC/S อีกครั้งหนึ่ง โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ยื่นหนังสือแสดงเจตจำนงในการสมัครสมาชิก PIC/S ต่อ PIC/S Secretariat ในวันที่ 8 พฤษภาคม พ.ศ. 2557 (ค.ศ. 2014) เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาและ

คณะได้เข้าร่วมการประชุมคณะกรรมการ PIC/S ณ กรุงโรม ประเทศอิตาลี เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2557 พร้อมทั้งแถลงท่าทีต่อที่ประชุม ซึ่ง Mr. Jacques Morenas (อดีต PIC/S Chairman 2 สมัย และเป็นหัวหน้าคณะตรวจประเมิน PIC/S (Rapporteur) ของประเทศไทยในครั้งแรก) ได้เห็นถึงความมุ่งมั่นตั้งใจและพันธสัญญาของเรา จึงได้ตอบรับเป็นผู้ประเมินใบสมัครให้ประเทศไทยอีกครั้ง ต่อมาวันที่ 13 มิถุนายน พ.ศ. 2557 (ค.ศ. 2014) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ยื่นใบสมัครทางอิเล็กทรอนิกส์อย่างเป็นทางการพร้อมตอบข้อคำถามแบบประเมินตนเอง และหลักฐานต่าง ๆ ผ่าน PIC/S Secretariat เพื่อส่งต่อให้ Mr. Jacques Morenas พร้อมกันนี้ ประเทศไทยได้เตรียมความพร้อมในส่วนที่เกี่ยวข้อง รวมถึงแก้ไขส่วนที่เป็นข้อบกพร่องจากการประเมินในครั้งก่อน เช่น ส่งผู้ตรวจประเมินของหน่วยงานไปเข้าร่วมกิจกรรมการอบรม ประชุม และสัมมนาต่าง ๆ ที่ PIC/S จัดขึ้น

ประเทศไทยได้ยื่นใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก PIC/S อย่างเป็นทางการในครั้งที่ 2 เมื่อวันที่ 20 มีนาคม พ.ศ. 2558 (ค.ศ. 2015) และได้รับการตรวจประเมินระหว่างวันที่ 14-18 มีนาคม พ.ศ. 2559 (ค.ศ. 2016) นำทีมโดย Mr. Jacques Morenas (AFSSAPS, ฝรั่งเศส) Mr. Boon Meow Hoe (HSA, สิงคโปร์) Ms. Gaye Camm (TGA, ออสเตรเลีย) และ Ms. Shanti Marlina (NADFC, อินโดนีเซีย) ผลการตรวจประเมินตามตัวชี้วัดของ PIC/S พบว่าประเทศไทยผ่านการตรวจประเมินและได้รับการรับรองให้เข้าร่วมเป็นภาคีสมาชิกของ PIC/S จากการประชุม คณะกรรมการ PIC/S ณ เมืองแมนเชสเตอร์ สหราชอาณาจักร วันที่ 5 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 โดยมีผลอย่างเป็นทางการตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2559 เป็นต้นไป อันเป็นการสิ้นสุดการรอคอยความสำเร็จในครั้งนี้อย่างรวดเร็วเพียง 1 ปี นับแต่ยื่นใบสมัครอย่างเป็นทางการในครั้งที่ 2 นับว่าเป็นความสำเร็จในการเข้าเป็นสมาชิกที่เร็วที่สุดที่เคยมีมาในประวัติศาสตร์ของ PIC/S

โดยสรุป มาตรฐานการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice-GMP) มีการพัฒนามายาวนาน ทั่วโลกมากกว่า 100 ปี มีรูปแบบแตกต่างกันไป อย่างไรก็ตามมาตรฐานการผลิตที่ดีสากล (International Good Manufacturing Practice-GMP) เพิ่งจะมีรูปแบบเป็นสากลได้เพียง 40 ปีที่ผ่านมา โดยเริ่มต้นที่ประเทศในแถบตะวันตก ได้แก่ แคนาดา สหรัฐอเมริกา ยุโรป มีประเทศในแถบเอเชียโอเชียเนีย (Oceania) บ้าง แต่น้อยมาก เช่น ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ ในเอเชียตะวันออก เช่น ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ ส่วนประเทศอาเซียน 10 ประเทศ และในส่วนประเทศอินเดีย จีน เพิ่งเริ่มมีการพัฒนาจริงจังเมื่อ 10 ปี ที่ผ่านมา มาตรฐานการผลิตที่ดีสากล (International Good Manufacturing Practice-GMP) ก็แตกต่างกันไป บางประเทศยอมรับมาตรฐาน WHO GMP เป็นหลักเช่น จีน อินเดีย อย่างไรก็ตามมาตรฐานการผลิตที่ดียังคงมีพื้นฐานของ GMP สุกลักษณะทั่วไป หรือ General GMP เหมือนกัน ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ที่นำไปใช้ปฏิบัติสำหรับอาหารยาและเครื่องสำอาง โดยมีอยู่ 6 ข้อกำหนดพื้นฐานเหมือนกัน ต่อไปนี้

1. สถานที่ตั้งและอาคารผลิต
2. เครื่องมือเครื่องจักรและอุปกรณ์ในการผลิต
3. การควบคุมกระบวนการผลิต
4. การสุขาภิบาล
5. การบำรุงรักษาและการทำความสะอาด
6. บุคลากรและสุขลักษณะ

มาตรฐานการผลิตที่ดีสากล (International Good Manufacturing Practice-GMP) มีการปรับปรุงในส่วนสำคัญ อาทิเช่น การปรับทัศนคติจากการควบคุมคุณภาพไปสู่การสร้างระบบคุณภาพ (Quality System) เพื่อให้สอดคล้องและทัดเทียมกับอุตสาหกรรมอื่นๆ ที่ก้าวหน้าไปกว่ามาก อาทิเช่น อุตสาหกรรม อิเลคทรอนิกส์ อุตสาหกรรมเคมีคอนดักเตอร์ อุตสาหกรรมยานยนต์ เป็นต้น นอกจากนี้ ยังนำแนวคิดการบริหารความเสี่ยง การบริหารการเปลี่ยนแปลง การบริหารวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ และเทคนิคต่างๆ เช่น Quality by Design (QbD) กระบวนการรับรองความถูกต้อง (Process Validation) ต่าง ๆ มาประยุกต์ใช้ เพื่อลดปัญหาและสร้างความเข้มแข็งของอุตสาหกรรมยาทั่วโลก ซึ่งจะได้นำเสนอในรายละเอียดต่อไป

บทที่ 2

การรับรองความถูกต้องกระบวนการ (Process Validation)

การรับรองความถูกต้องกระบวนการ

ในอดีตการผลิตจะเน้นที่การดำเนินการผลิต กระบวนการควบคุมคุณภาพ การประกันคุณภาพ (Quality Assurance-QA) ได้รับความสนใจเป็นลำดับถัดมา ในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1960-1970 กระแสกระบวนการควบคุมคุณภาพในรูปแบบของ Q.C.C. ซึ่งย่อมาจาก Quality Control Circle หมายถึง กิจกรรมที่พนักงานในกลุ่มซึ่งจัดตั้งขึ้นมาด้วยความสมัครใจได้ร่วมกันดำเนินการเพื่อปรับปรุงวิธีการทำงานให้มีคุณภาพดียิ่งขึ้น วิธีการบริหารนี้ได้ถูกคิดขึ้นโดย Dr.Deming ชาวอเมริกัน ต่อมาชาวญี่ปุ่นได้พัฒนาแนวคิดดังกล่าวในปี ค.ศ. 1962 จนกระทั่งกลายเป็นกระบวนการในการพัฒนาและปรับปรุงการทำงานอย่างต่อเนื่องที่มีประสิทธิภาพกิจกรรม Q.C.C. มุ่งแก้ไขปัญหาการทำงาน โดยการส่งเสริมให้พนักงานทุกคนมีส่วนร่วมในการแสดงออกและพัฒนาขีดความสามารถของตนเอง ผ่านการเรียนรู้ซึ่งกันและกัน ทำให้เกิดความภาคภูมิใจในผลงาน ซึ่งเกิดขึ้นจากพนักงานตั้งแต่ระดับล่างขึ้นมาจนถึงระดับบน ทำให้เกิดความสามัคคี อีกทั้งยังเป็นการสร้างวัฒนธรรมองค์กรที่ดีให้เกิดขึ้นอีกด้วย อันจะเป็นประโยชน์ต่อองค์กรในการตอบสนองความต้องการของลูกค้า การลดต้นทุนและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานให้ดียิ่งขึ้น การทำกิจกรรม Q.C.C. ให้ประสบผลสำเร็จนั้น จำเป็นต้องต้องได้รับความร่วมมือจากพนักงานทุกคน ภายใต้ความเห็นชอบและสนับสนุนของผู้บริหารในองค์กร พนักงานต้องให้ความสำคัญและมองเห็นประโยชน์ที่จะได้รับจากการดำเนินกิจกรรมดังกล่าว จึงจะบรรลุเป้าหมายที่ต้องการ กระแส Q.C.C. ได้จางหายไป เนื่องจากผู้บริหารต้องมีความเป็นผู้นำสูงและการสร้างการยอมรับที่ต้องใช้เวลาและความร่วมมืออย่างสูงจากสมาชิกพนักงาน การนำมาใช้ในสังคมสมัยใหม่ที่เร่งรีบและมีการแข่งขันสูง ระบบการบริหารคุณภาพ (Quality Management System) ได้เข้ามาแทนที่ด้วยความเชื่อที่ว่าระบบที่ดีจะช่วยพัฒนาศักยภาพและขีดความสามารถขององค์กรได้ โดยนำเข้ามาผนวกกับระบบการบริหาร (Corporate Management System) โดยกำหนดความสัมพันธ์การจัดการขององค์กร ตั้งแต่การกำหนดนโยบาย วัตถุประสงค์ และกระบวนการต่าง ๆ เพื่อดำเนินการให้บรรลุผลตามวัตถุประสงค์ มีตัวแทนผู้บริหาร (Quality Management Representative) มีอำนาจหน้าที่เต็มรับผิดชอบทั้งระบบคุณภาพ (Quality System) ครอบคลุมทุกกิจกรรมที่สืบเนื่องในเรื่อง “คุณภาพ” ในที่นี้ “คุณภาพ” หมายถึง ระดับของคุณลักษณะของสิ่งต่าง ๆ อาทิ ผลิตภัณฑ์ บริการ กระบวนการ ตามความต้องการและ

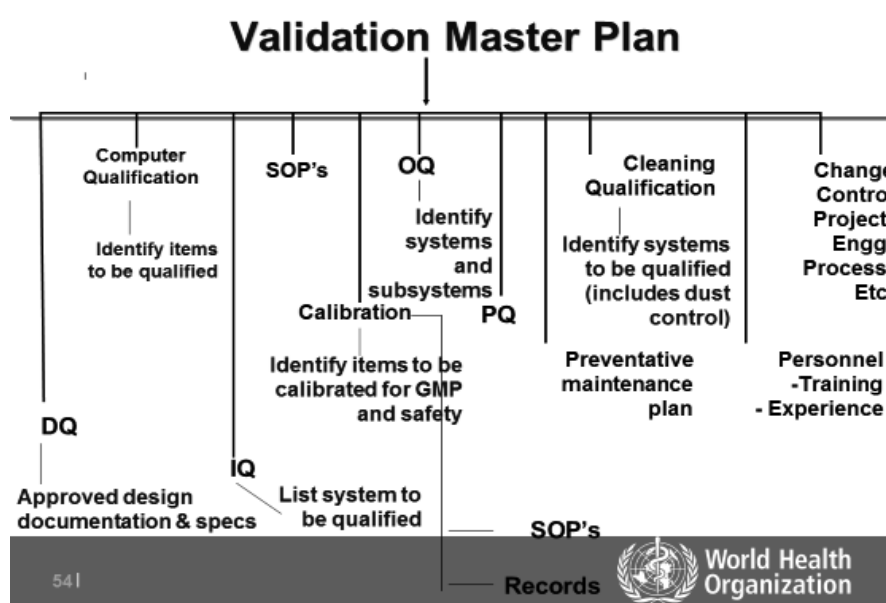
ความคาดหวังของลูกค้าและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียอื่นที่เกี่ยวข้อง องค์กรที่มุ่งเน้น “คุณภาพ” จะส่งเสริมวัฒนธรรมองค์กรที่จะส่งผลถึงพฤติกรรม ทักษะคิ กิจกรรรมและกระบวนการในการส่งมอบคุณค่าโดยการดำเนินการให้บรรลุตามความต้องการและความคาดหวังของลูกค้าและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียอื่นที่เกี่ยวข้อง นักวิชาการบางท่านเชื่อว่าระบบการบริหารคุณภาพ (Quality Management System) จัดว่าเป็นระบบหรือเทียบเท่าระบบ Total Quality Management-TQM ที่พัฒนาต่อยอดจากกิจกรรม Q.C.C. เพียงแต่ว่าระบบ Total Quality Management-TQM พัฒนาในวัฒนธรรมแบบญี่ปุ่นได้ดีกว่า ชัดเจนกว่าในประเทศตะวันตก ในส่วนระบบการบริหารคุณภาพ (Quality Management System) ได้รับการยอมรับและแพร่หลายในวัฒนธรรมประเทศตะวันตกชัดเจนกว่า ทั้งนี้ทั้งสองระบบยังไม่มี การรับรองความถูกต้อง กระบวนการ (Process Validation) ที่จัดได้ว่าเป็นการป้องกันความผิดพลาดก่อนที่จะเกิดทั้งระบบในทุกรายละเอียดในทุกขั้นตอนโดยใช้เครื่องมือต่างๆ เทคนิคต่างๆทางวิศวกรรมทางสถิติ การบริหารความเสี่ยง มาช่วย โดยการวิเคราะห์ตั้งแต่การออกแบบ (Design Qualification-DQ) การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation Qualification-IQ) การตรวจรับรองการทำงาน (Operational Qualification-OQ) และการตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance Qualification ; PQ)

ในปัจจุบัน ให้นิยาม “การดำเนินการผลิต (Production)” หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมผลิตภัณฑ์ฯ เริ่มจากการรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผ่านไปยังกระบวนการผลิตและการบรรจุ จนเสร็จสมบูรณ์ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การผลิตอย่างเดียวไม่สามารถรับรองได้ว่าการดำเนินการทุกอย่างมีแบบแผนเดียวกัน ข้อมูลในการผลิตก็มีความสำคัญ ดังนั้น เกณฑ์การผลิตที่ดีจึงเน้นให้มีการบันทึกจัดทำเอกสาร เพื่อให้สามารถตรวจสอบย้อนกลับได้

กระบวนการที่สำคัญอีกกระบวนการหนึ่ง คือ “การสอบเทียบ (Calibration)” ซึ่งหมายถึงการดำเนินการซึ่งกำหนดขึ้นภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวัดหรือระบบการวัด กับ ค่ามาตรฐานอ้างอิง เพื่อให้แน่ใจว่าข้อมูลที่ได้จากการวัดทั้งหมดเที่ยงตรง สามารถเทียบหาความสัมพันธ์และเปรียบเทียบได้ โดยดูได้จากกระบวนการ “การตรวจรับรอง (Qualification)” ซึ่งหมายถึงการพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าเครื่องมือต่างๆ มีการทำงานอย่างถูกต้องและได้ผลตามที่คาดหวัง เริ่มตั้งแต่ “การตรวจรับรองการออกแบบ (Design Qualification, DQ)” ซึ่งหมายถึงการพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าการออกแบบสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือมีความเหมาะสมตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ ในขั้นตอนนี้ เริ่มมีการคำนึงถึง เครื่องมือ เครื่องใช้ ระบบต่างๆ สิ่งอำนวยความสะดวกที่ได้ออกแบบไว้ สามารถทำงานได้ สอดประสานกัน โดยสามารถตรวจสอบได้มีโดยการทำ “การตรวจรับรองการติดตั้ง (Installation Qualification, IQ)” ซึ่งหมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าสิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่ได้มีการติดตั้งหรือปรับปรุง ถูกต้องตรงกับการออกแบบที่ได้รับการรับรองและขออนุญาตของผู้ผลิต เพื่อให้แน่ใจว่าระบบการผลิตทำงานได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิภาพตามที่ได้ออกแบบไว้ ซึ่งต้องมีการทดสอบ

ความสามารถในการผลิต ทำได้โดยการเก็บข้อมูลนำไปประมวลยืนยันความสามารถในการผลิตด้วยสถิติ โดยต้องมีการ “การตรวจรับรองการทำงาน (Operational Qualification, OQ)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่า สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่มีการติดตั้งหรือปรับปรุง สามารถทำงานได้ตามวัตถุประสงค์ตลอดช่วงการทำงานที่กำหนดไว้ ตลอดจนถึง “การตรวจรับรองสมรรถนะ (Performance Qualification, PQ)” โดยการพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่า สิ่งอำนวยความสะดวก ระบบ และเครื่องมือที่เชื่อมต่อ เข้าด้วยกัน สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถทำซ้ำๆ ได้ ตามวิธีการของกระบวนการที่ผ่านการรับรองและข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ ถือว่าเป็น “การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation)” โดยการพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่า วิธีการปฏิบัติ กระบวนการ เครื่องมือ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ กิจกรรมหรือระบบ จะได้ผลตามที่คาดหวัง และเป็นไปตามหลักการของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต

โดยสรุป “การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้ สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้ โดยครอบคลุมถึง “การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด (Cleaning Validation)” หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่าวิธีการทำความสะอาดผ่านการรับรอง เพื่อให้ได้เครื่องมือที่สะอาดเหมาะสมสำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ในบางครั้งถ้ามีการเปลี่ยนแปลงระบบการผลิตต่างไปจากที่ได้ออกแบบไว้ ก็ต้องทำ “การตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ (Re-Validation)” หมายความว่า การทำซ้ำในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการหรือเครื่องมือ เพื่อประกันว่าการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตหรือเครื่องมือที่เกิดขึ้น ซึ่งได้ดำเนินการตามวิธีปฏิบัติการ ควบคุมการเปลี่ยนแปลง จะไม่มีผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ต่อคุณลักษณะของกระบวนการและคุณภาพของผลิตภัณฑ์



ภาพที่ 8 : แสดง Validation Master Plan

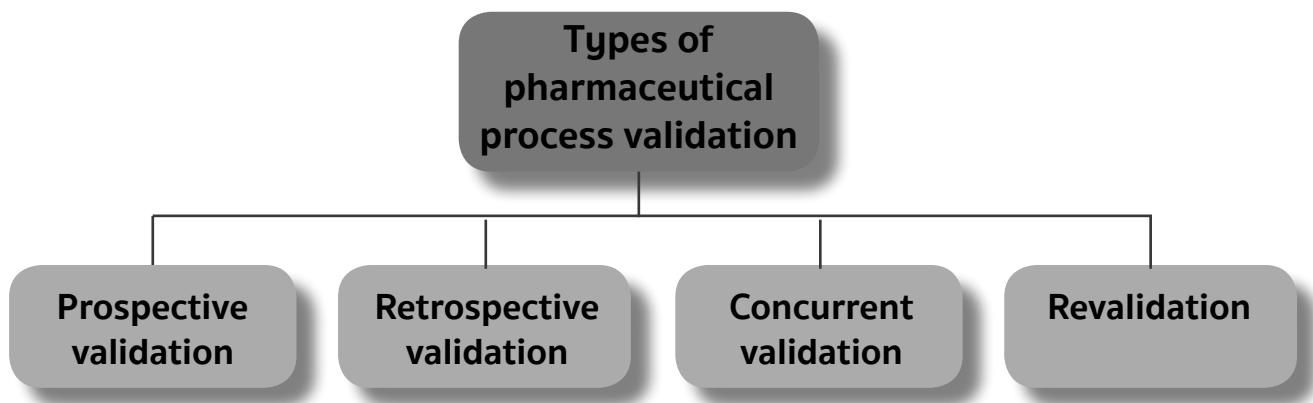
การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation)

สามารถแบ่งได้ดังนี้

ประการที่หนึ่ง “การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (Prospective Validation)”
หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่ทำก่อนการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

ประการที่สอง “การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (Concurrent Validation)”
หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องที่ดำเนินการระหว่างการผลิตเป็นประจำเพื่อจำหน่าย

ประการที่สาม “การตรวจสอบความถูกต้องย้อนหลัง (Retrospective Validation)” หมายความว่า การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตออกจำหน่ายแล้ว โดยใช้ข้อมูล ที่รวบรวมจากการผลิต การทดสอบ และการควบคุมรุ่นผลิตที่ผ่านมา



ภาพที่ 9 : แสดงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation)

ในเกณฑ์การตรวจสอบการผลิตที่ดี ในอดีตจะนิยมทวนสอบด้วย “การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ (Reconciliation)” หมายถึง การเปรียบเทียบระหว่างปริมาณของผลิตภัณฑ์ตามทฤษฎีกับที่ผลิตได้จริง หรือปริมาณของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุตามทฤษฎีกับที่ใช้ไปจริง ว่าอยู่ในช่วงการแปรผันปกติที่ยอมรับได้ ก็อาจจะพอตรวจสอบได้ว่า สายการผลิต ตั้งแต่ การชั่ง การผสม การผลิตยาในรูปแบบต่างๆ การบรรจุขั้นต้น การบรรจุก่อนการขนส่ง มีการเบี่ยงเบนออกจากมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยปกติ ไปมากน้อย ถ้าผิดปกติมากๆ ก็ต้องตรวจสอบย้อนกลับเพื่อหาสาเหตุ นำไปสู่การปรับ และ/หรือการซ่อมบำรุงเชิงป้องกัน (Preventive Maintenance) สายการผลิตให้คงสภาพที่ดีใกล้เคียงกับตอนที่สายการผลิตได้การรับรองความถูกต้องใหม่ๆ หรือตอนที่สายการผลิตอยู่ในสภาพที่สมบูรณ์ที่สุด

จากประสบการณ์ จะเห็นได้ว่า การทำการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณ (Reconciliation) นั้นไม่เพียงพอสำหรับการรับรองกระบวนการผลิต เพราะไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลเชิงคุณภาพได้ โดยเฉพาะข้อมูลแนวโน้มที่เกิดในระหว่างกระบวนการผลิต ที่ไม่ได้ติดตามอย่างเหมาะสม

นอกจากนี้ข้อมูลเชิงปริมาณจากการเปรียบเทียบระหว่างปริมาณของผลิตภัณฑ์ตามทฤษฎีกับที่ผลิตได้จริงเป็นข้อมูลปลายเหตุ ทำให้รู้ได้แต่ความผิดปกติ แต่ไม่สามารถหาต้นเหตุของความผิดปกติได้

ทำไมต้องทำการรับรองกระบวนการผลิต

ในบรรดาอุตสาหกรรมการผลิต อุตสาหกรรมยาถือว่ามีพัฒนาในด้านระบบคุณภาพ (Quality System) ช้าที่สุด นับตั้งแต่มีการปฏิวัติอุตสาหกรรม (อังกฤษ: Industrial Revolution) คือช่วงเวลาตั้งแต่ ค.ศ. 1760 ถึง ค.ศ. 1850 เมื่อการเปลี่ยนแปลงในภาคเกษตรกรรม การผลิต การทำเหมืองแร่ การคมนาคมขนส่ง และเทคโนโลยี ส่งผลกระทบอย่างลึกซึ้งต่อสภาพสังคม เศรษฐกิจ และวัฒนธรรมในขณะนั้น การปฏิวัติเริ่มต้นที่สหราชอาณาจักรหรือประเทศอังกฤษ จากนั้นจึงแพร่ขยายไปยังยุโรปตะวันตก อเมริกาเหนือ ญี่ปุ่น จนขยายไปทั่วทั้งโลกในเวลาต่อมา

การปฏิวัติอุตสาหกรรมเป็นจุดเปลี่ยนครั้งสำคัญในประวัติศาสตร์โลก ซึ่งส่งผลกระทบในเกือบทุกแง่มุมของชีวิตประจำวันไม่ทางใดก็ทางหนึ่ง ที่เห็นเด่นชัดที่สุดคือการที่รายได้และจำนวนประชากรโดยเฉลี่ยเริ่มที่จะขยายตัวอย่างยั่งยืนในแบบที่ไม่เคยเป็นมาก่อน ทำให้สองร้อยปีหลังจาก ค.ศ. 1800 ค่าเฉลี่ยรายได้ต่อหัวของโลกขยายตัวมากกว่าสิบเท่า ในขณะที่จำนวนประชากรขยายตัวมากกว่าหกเท่า

โรเบิร์ต อี. ลูคัส จูเนียร์ (Lucas, Robert E., Jr.) ผู้รับรางวัลโนเบลสาขาสันติภาพให้ข้อสังเกตเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงในยุคอุตสาหกรรมว่า

“เป็นครั้งแรกในประวัติศาสตร์ ที่มาตรฐานการดำรงชีวิตของประชาชนธรรมดา ส่วนมากเริ่มเติบโตอย่างมั่นคง ซึ่งไม่เคยมีพฤติกรรมทางเศรษฐกิจเช่นนี้เกิดขึ้นมาก่อน”

สหราชอาณาจักรได้วางรากฐานทางกฎหมายและวัฒนธรรม ซึ่งเปิดโอกาสให้นายทุนสามารถริเริ่มการปฏิวัติอุตสาหกรรม ตัวแปรหลักที่ก่อให้เกิดสภาพแวดล้อมที่เอื้ออำนวยนี้ได้แก่

- ความสงบสุขและมั่นคงจากการรวมกันของราชอาณาจักรอังกฤษและราชอาณาจักรสกอตแลนด์
- ข้อกีดกันทางการค้าระหว่างอังกฤษและสกอตแลนด์ยุติ
- กำเนิดของหลักการเคารพสิทธิของสัญญาการค้าตามหลักนิติรัฐ
- ระบบกฎหมายเปิดโอกาสให้มีการจัดตั้งบริษัทมหาชน
- แนวคิดการค้าเสรี และการสร้างเศรษฐกิจทุนนิยม

กระบวนการเริ่มต้นขึ้นในช่วงปลายของคริสต์ศตวรรษที่ 18 ด้วยการเปลี่ยนผ่านซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในการเปลี่ยนจากเศรษฐกิจแบบพึ่งพาแรงงานคนและสัตว์เป็นหลักไปเป็นเศรษฐกิจแบบพึ่งพา

เครื่องจักร เป็นหลักของสหราชอาณาจักร โดยเริ่มในอุตสาหกรรมสิ่งทอเป็นอุตสาหกรรมแรก อันเป็นผลมาจากการพัฒนากรรมวิธีการหลอมเหล็กและความนิยมในการใช้ถ่านหินโค้กที่แพร่หลายขึ้น การขยายตัวของการค้าขายเป็นผลมาจากการพัฒนาคลอง ถนน และทางรถไฟ ด้วยการเปลี่ยนแปลงจากเศรษฐกิจแบบพึ่งพาเกษตรกรรมไปเป็นเศรษฐกิจแบบพึ่งพาอุตสาหกรรมการผลิต ทำให้เกิดการไหลบ่าของประชากรจากชนบทเข้าสู่เมืองขนาดใหญ่ และก่อให้เกิดการขยายตัวของจำนวนประชากร

การเปลี่ยนแปลงการผลิตครั้งสำคัญในการปฏิวัติอุตสาหกรรมคือการผลิตชิ้นส่วนซึ่งสามารถสับเปลี่ยนกันได้ เครื่องกลึงและเครื่องกลอื่น ๆ ในการปฏิวัติอุตสาหกรรมทำให้การผลิตสินค้ามีความละเอียดแม่นยำสูงและสามารถผลิตซ้ำเช่นเดิมได้เป็นจำนวนมาก ตัวอย่างเช่น การผลิตปืนซึ่งในอดีตผลิตได้ทีละกระบอก ด้วยการนำชิ้นส่วนเข้าประกอบกันอย่างพอดีจนได้ออกมาเป็นหนึ่งกระบอก หากแต่ชิ้นส่วนในการประกอบปืนครั้งนั้นไม่สามารถใช้แทนกันกับชิ้นส่วนจากปืนกระบอกอื่นได้ ด้วยความละเอียดแม่นยำในการผลิตซ้ำจากการปฏิวัติอุตสาหกรรมนี้เอง ทำให้ชิ้นส่วนต่าง ๆ ของปืนสามารถแลกเปลี่ยนทดแทนกันได้ และยังก่อให้เกิดการผลิตแบบจำนวนมาก ๆ จนส่งผลให้ราคาสินค้าจากการผลิตแบบนี้ลดลงไปอย่างมาก

การกำเนิดขึ้นของเครื่องจักรไอน้ำซึ่งใช้ถ่านหินเป็นเชื้อเพลิงหลัก ความนิยมในการใช้พลังงานของกังหันน้ำ และเครื่องจักรที่ใช้พลังงานขับเคลื่อน โดยเฉพาะในอุตสาหกรรมสิ่งทอเป็นตัวสนับสนุนให้กำลังการผลิตขยายตัวอย่างมาก

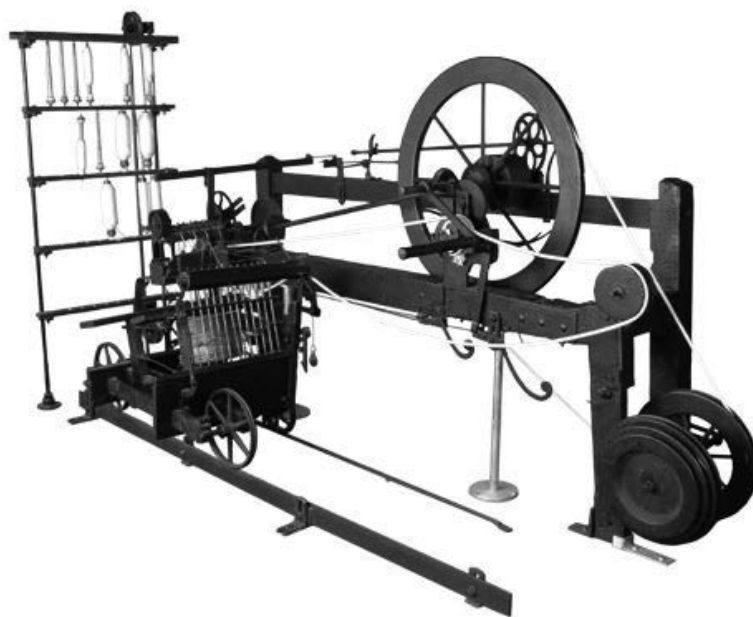
การพัฒนาเครื่องมือโลหะในช่วงสองทศวรรษแรกของคริสต์ศตวรรษที่ 19 อำนวยความสะดวกให้ผู้ประกอบการมีเครื่องจักรการผลิตที่มากขึ้นและนำไปใช้ได้กับอุตสาหกรรมอื่น ๆ ผลกระทบเกิดขึ้นแพร่ขยายออกไปทั่วยุโรปตะวันตกและอเมริกาเหนือในช่วงคริสต์ศตวรรษที่ 19 จนในที่สุดก็ได้แพร่หลายไปทั่วโลก กระบวนการที่ดำเนินไปนี้เรียกว่าการทำให้เป็นอุตสาหกรรม และทำให้เกิดผลกระทบอย่างมโหฬารต่อสังคม

การปฏิวัติอุตสาหกรรมครั้งแรกซึ่งเริ่มในคริสต์ศตวรรษที่ 18 ถูกรวมเข้ากับการปฏิวัติครั้งที่สองในราวปี ค.ศ. 1850 เมื่อความก้าวหน้าทางเศรษฐกิจและเทคโนโลยีได้รับแรงขับเคลื่อนจากการพัฒนาเรือกลไฟ ทางรถไฟ และต่อมาในคริสต์ศตวรรษที่ 19 ด้วยเครื่องยนต์สันดาปภายในและเครื่องกำเนิดไฟฟ้า ช่วงของเวลาที่ถูกรวมโดยการใช้การปฏิวัติอุตสาหกรรมนั้นหลากหลายและแตกต่างกันออกไปในนักประวัติศาสตร์ แต่ละคน

อีริก ฮอบส์บอว์ม (Eric Hobsbawm) เชื่อว่าระบบการผลิตแบบอุตสาหกรรมแม่อุบัติขึ้นในสหราชอาณาจักรในช่วงคริสต์ทศวรรษที่ 1780 แต่ไม่ได้ส่งผลกระทบอย่างจริงจังมากนัก จนกระทั่งทศวรรษที่ 1830 การปฏิวัติอุตสาหกรรมนั้น จึงมีความชัดเจนอย่างเห็นได้ชัด

การปฏิวัติอุตสาหกรรมก่อให้เกิดยุคของการเจริญเติบโตทางเศรษฐกิจในระบบเศรษฐกิจทุนนิยม นักประวัติศาสตร์เศรษฐกิจเห็นด้วยกับแนวคิดที่ว่า การเริ่มต้นของการปฏิวัติอุตสาหกรรมคือเหตุการณ์ครั้งสำคัญที่สุดในประวัติศาสตร์มนุษย์ตั้งแต่มนุษย์รู้จักการทำเกษตรกรรมและเลี้ยงปศุสัตว์

การสร้างนวัตกรรม อาทิ เครื่องปั่นด้ายสปินนิงมูลโดยแซมมูเอล ครอมป์ตัน (Samuel Crompton) ที่ยังคงหลงเหลืออยู่



ภาพที่ 10 : เครื่องปั่นด้ายสปินนิงมูล โดยแซมมูเอล ครอมป์ตัน (Samuel Crompton)

จุดเริ่มต้นของการปฏิวัติอุตสาหกรรมถูกเชื่อมโยงอย่างมากกับนวัตกรรมจำนวนหนึ่งที่ถูกคิดค้นขึ้นในช่วงครึ่งหลังของคริสต์ศตวรรษที่ 18 ดังต่อไปนี้

สิ่งทอ – การปั่นฝ้ายโดยใช้เครื่องปั่นด้ายพลังน้ำวอเตอร์เฟรม ของริชาร์ด อาร์คไรต์ เครื่องปั่นด้าย สปินนิงเจนนี ของเจมส์ ฮาร์กรีฟส์ และเครื่องปั่นด้าย สปินนิงมูล ของแซมมูเอล ครอมป์ตัน เป็นสิ่งประดิษฐ์ผสมผสานระหว่างวอเตอร์เฟรมและสปินนิงเจนนี สิ่งประดิษฐ์นี้ได้รับสิทธิบัตรในปี ค.ศ. 1769 ก่อนจะหลุดจากสิทธิบัตรในปี ค.ศ. 1783 จากจุดนี้เองที่ตามมาด้วยการสร้างโรงงานปั่นฝ้ายมากมาย เทคโนโลยีนี้ยังถูกนำไปประยุกต์กับการปั่นผ้าเนื้อละเอียดและเส้นด้ายในภายหลังเพื่อใช้เป็นวัตถุดิบในการทำผ้าลินินและสิ่งทอต่างๆ การปฏิวัติฝ้ายครั้งนี้เริ่มต้นขึ้นในเมืองดอร์บี ซึ่งต่อมาเป็นที่รู้จักกันในฉายาว่า “โรงไฟฟ้าแห่งภาคเหนือ”

เครื่องจักรไอน้ำ – เครื่องจักรไอน้ำถูกประดิษฐ์โดยเจมส์ วัตต์ และได้รับสิทธิบัตรในปี

ค.ศ. 1775 ซึ่งจุดประสงค์หลักก็เพื่อสร้างพลังงานในการสูบน้ำออกจากเหมือง แต่เมื่อถึงยุค ค.ศ. 1780 เป็นต้นไป มันก็ถูกประยุกต์ใช้กับการสร้างพลังงานให้แก่เครื่องจักรชนิดอื่น ๆ ก่อให้เกิดการพัฒนาโรงงาน กังออตโนมิติขึ้นอย่างรวดเร็วในระดับที่ก่อนหน้านี้ไม่ได้คาดการณ์ไว้มาก่อน โดยเป็นครั้งแรกในหน้าประวัติศาสตร์ที่ผู้คน ไม่ต้องพึ่งพาแรงงานมนุษย์ แรงงานสัตว์ จากลมหรือน้ำอีกต่อไป เครื่องจักรไอน้ำจึงถูกใช้งานอย่างแพร่หลาย เช่น ใช้สูบน้ำออกจากเหมือง, ใช้ลากล้อเลื่อนบรรทุกถ่านหินขึ้นมายังผิวโลก ใช้เป่าลมเข้าสู่เตาหลอมเหล็ก ใช้บดดินในอุตสาหกรรมเครื่องปั้นดินเผา และใช้สร้างพลังงานแก่โรงงานทุกประเภท กล่าวได้ว่าเป็นเวลามากกว่าหนึ่งร้อยปีที่เครื่องจักรไอน้ำครองตำแหน่งราชาแห่งบรรดาอุตสาหกรรม

การผลิตเหล็กกล้า

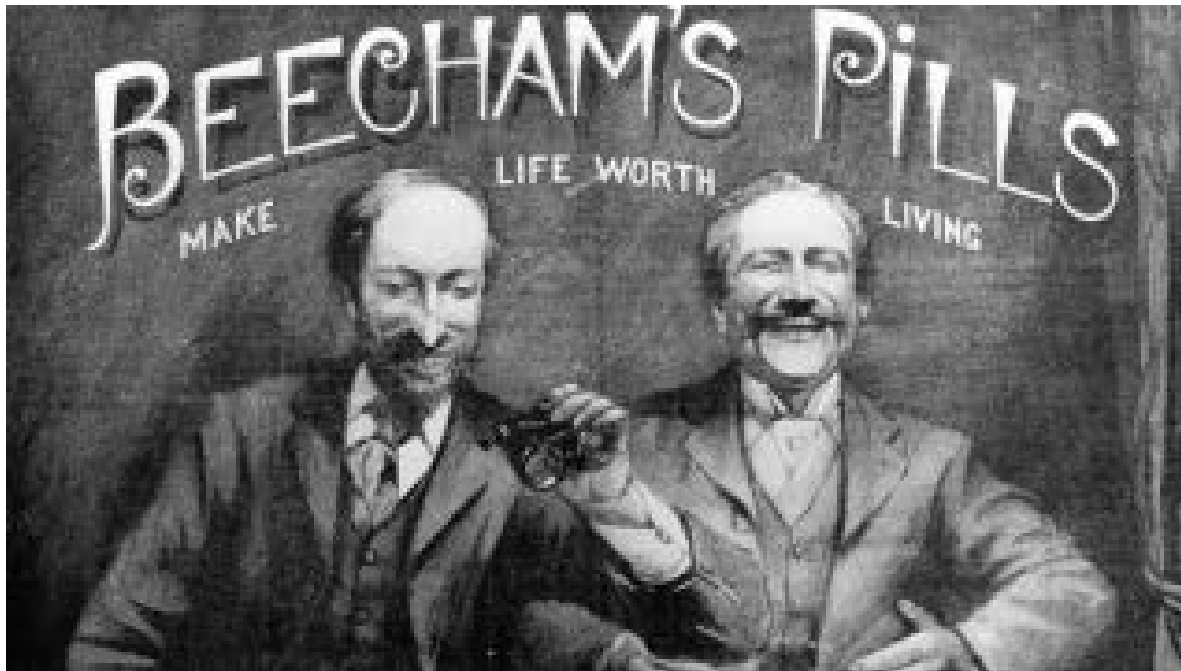
ในอุตสาหกรรมผลิตเหล็ก ถ่านหินถูกประยุกต์เข้ากับทุกขั้นตอนของการหลอมเหล็กแทนที่ถ่านฟืนจากไม้ การนำถ่านหินมาใช้นี้เกิดขึ้นในอุตสาหกรรมผลิตทองแดงและตะกั่วมาก่อนแล้ว เช่นเดียวกับในอุตสาหกรรมผลิตเหล็กดิบในเตาถลุงทรงสูง การผลิตเหล็กดัดต้องพึ่งพานวัตกรรม การขึ้นรูปและการประทับตรา เตาพุดดลิง (Puddling Furnance) ของเฮนรีคอร์ต (Henry Cort) ได้รับสิทธิบัตรในปี ค.ศ. 1784 หอไอเฟล (Eiffel Tower) ก็สร้างด้วยเหล็กพุดดลิง (Puddled iron) นับว่าเป็นความก้าวหน้าในระดับอุตสาหกรรม

การผลิตยา

บริษัทเมอร์ค ประเทศเยอรมนี (Merck KGaA) ก่อตั้งโดย จอร์จ ดับเบิลยูเมอร์ค (George W. Merck) ที่เมืองดาร์มสตัดท์ (Darmstadt) ประเทศเยอรมนี ในปี ค.ศ. 1668 แต่บริษัทถูกยึดในปี ค.ศ. 1917 ในช่วงสงครามโลกครั้งที่หนึ่ง

ต่อมาในปี ค.ศ. 1827 บริษัทเมอร์ค นำโดย เฮนริช เอมมานูเอลเมอร์ค (Heinrich Emanuel Merck) มีการปรับตัวเข้าสู่ยุคอุตสาหกรรมและเริ่มมีการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ อาทิ การวิจัยสารอัลคาลอยด์ (Alkaloids) เพื่อการผลิตเป็นยา

ในช่วง ปี ค.ศ. 1715 มีการก่อตั้งบริษัทแกล็กโซ สมิธไคลน์ (Glaxo SmithKline) ขึ้น ต่อมา บีแชม (Beecham) ได้สานต่อมีการผลิตยาสิทธิบัตรในปี ค.ศ. 1842 และ สร้างโรงงานแกล็กโซ สมิธไคลน์ที่ผลิตยาอย่างเดียวยุโรปแห่งแรกของโลกใน ปี ค.ศ. 1859



ภาพที่ 11 : ภาพนายสมิธโคลน์และปีแชม

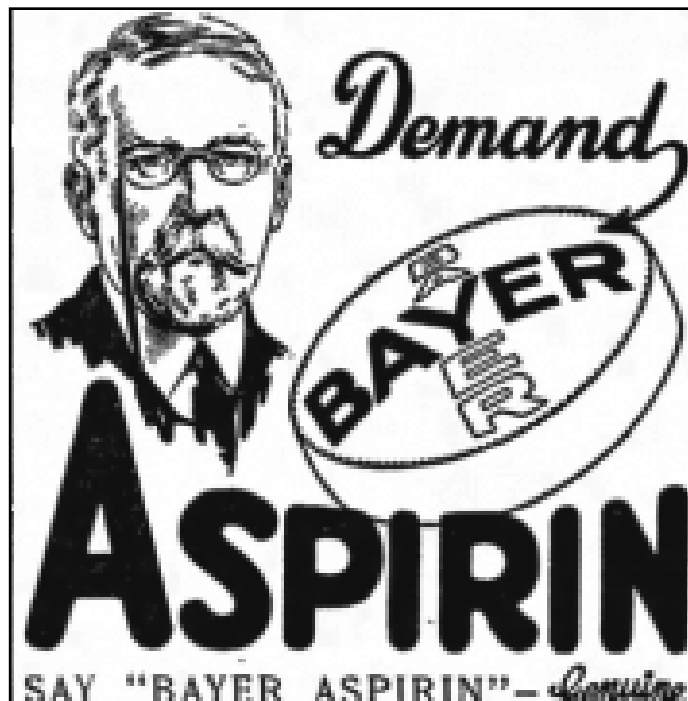
ในปี ค.ศ. 1849 ชาวเยอรมัน ชาร์ล ไฟเซอร์ (Charles Pfizer) ผู้อพยพย้ายในสหรัฐอเมริกา ได้ก่อตั้งบริษัทไฟเซอร์ (Pfizer) มีการเติบโตอย่างมากในยุคสงครามกลางเมืองที่ต้องการ ยาแก้ปวด ยาฆ่าเชื้อ จำนวนมาก

ในปี ค.ศ. 1876 อีไล ลิลลี่ (Eli Lilly) ก็ได้ตั้งบริษัทอีไล ลิลลี่ ที่มลรัฐอินเดียนาโพลิส ก้าวเข้าสู่โรงงานอุตสาหกรรมสมัยใหม่ในขณะนั้นที่มุ่งทำการวิจัยควบคู่ไปกับการผลิต

นอกจากนี้ยังมีโรงงานยาสคิบบ์ (Squibb) ที่ก่อตั้งโดย เอ็ดเวิร์ดโรบินสัน สคิบบ์ (Edward Robinson Squibb) ในปี ค.ศ. 1858

ประเทศสวิตเซอร์แลนด์ มีการก่อตั้งอีกหลายบริษัท อาทิ Sandoz, Ciba-Geigy, Roche ที่มีฐานการผลิตที่เบเซล (Basel hub) ก็มีระบบการผลิตแบบอุตสาหกรรม

ในปี ค.ศ. 1863 ประเทศเยอรมัน บริษัทไบเยอร์ (Bayer) มีการผลิตยาในระดับอุตสาหกรรม เช่นกัน ในปี ค.ศ. 1899 จดทะเบียนชื่อการค้า แอสไพริน ชื่อผลิตภัณฑ์ยาหลักของบริษัทในขณะนั้น โดยยาตัวนี้ มีชื่อเคมีว่ากรดอะซิติลซาลิไซลิก (acetylsalicylic acid) ซึ่งผลิตมาจากกรดซาลิไซลิก (salicylic acid) หรือซาลิซิน (salicin)



ภาพที่ 12 : ภาพโฆษณาแอสไพรินของบริษัทไบเยอร์ (Bayer) ค.ศ. 1863

บริษัท เมอร์ค สหรัฐอเมริกา ถูกสั่งให้แยกจากบริษัท เมอร์ค เยอรมนี ในช่วงสงครามโลกครั้งที่หนึ่ง ในขณะที่ไบเยอร์ก็นำโดยโรสเซียมียึดทำให้ประเทศเยอรมนีสูญเสียความเป็นผู้นำทางด้านอุตสาหกรรมยาไปช่วงหนึ่ง ในต้นศตวรรษที่ 20 หลังจากที่มีการพัฒนาระบบการค้าระหว่างประเทศสหรัฐอเมริกาเริ่มได้เปรียบในเชิงการค้าในอุตสาหกรรมยา

ในระหว่างสงครามและหลังสงคราม ระบบการผลิตแบบอุตสาหกรรมมีการพัฒนาอย่างมาก ประเทศอังกฤษได้ประโยชน์อย่างมากกับการพัฒนาระบบการผลิตแบบอุตสาหกรรม ในอังกฤษมีการก่อตั้งบริษัทที่มีการผลิตในระดับอุตสาหกรรมยา อาทิ Wyeth Sandoz CIBA Eli Lilly MSD ภายหลังทันทีที่สงครามสิ้นสุด

ในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1918-1939 ถือว่าเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญในอุตสาหกรรมยานอกจากนี้ยังมีการผลิตโดยอาศัยเทคโนโลยีทางชีวภาพในการผลิตสกัดอินซูลิน พัฒนาโดยทีมงานของเฟรดเดอริก แบนทิงก์ (Frederick Banting) แต่ในที่สุดประสบเหตุมีผู้เสียชีวิต มีเพียงบริษัท อีไล ลิลลี่ เท่านั้นที่สามารถพัฒนาต่อจนได้สารสกัดบริสุทธิ์ จนได้ยาอินซูลินที่ปลอดภัย

ความก้าวหน้าแบบก้าวกระโดดที่สองคือการพัฒนายาปฏิชีวนะจากเชื้อราในกลุ่มเพนิซิลิน โดยริเริ่มจาก อเล็กซานเดอร์ เฟลมมิง (Alexander Fleming) นำไปสู่การพัฒนาต่อยอดโดยโฮเวิร์ด โฟลเรย์ (Howard Florey) และเอิร์น แชนน์ (Ernst Chain) ภายใต้งานร่วมมือของทั้งภาครัฐและเอกชน บริษัทเมอร์ค (Merck) ไฟเซอร์ (Pfizer) สควิบบ์ (Squibb) สามารถผลิตยาปฏิชีวนะใช้อย่างกว้างขวาง

ในสงครามโลกครั้งที่สองที่ช่วยรักษาชีวิตทหารได้หลายพันคน จากเหตุสงครามมีการวิจัยเพิ่มมากขึ้น ในอุตสาหกรรมยา เพื่อคิดค้นยาต้านปวดจากไข้ไทฟัส (Typhus Fever)

หลังโลกแห่งสงคราม มีการจัดตั้งระบบสวัสดิการสุขภาพขึ้นในอังกฤษ เรียกว่า National Health Service (NHS) และอีกหลายประเทศในยุโรป มีระบบการส่งจ่ายยามาจนถึงปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 1957 ภายใต้ระบบการบริการทางด้านสาธารณสุขของ NHS มีการจัดสรรอย่างเป็นธรรมมากขึ้น มีการนำผลกำไรไปลงทุนสนับสนุนทำให้ระบบการผลิตยาใหม่ๆ มีประสิทธิภาพมากขึ้น ในสหรัฐอเมริกา อุตสาหกรรมยาที่มีอัตราการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ประกอบกับระบบบริการสุขภาพที่ดีทำให้มีการลงทุนในอุตสาหกรรมมากขึ้น ทั้งในยุโรปและอเมริกา จากการสนับสนุนจากระบบการให้บริการสุขภาพ ผู้มีคุณูปการกับอุตสาหกรรม ระดับโลก เช่น George Merck ได้ให้ความสำคัญว่า “ยาไม่เพื่อประชาชน ไม่ใช่เพื่อกำไร” ทำให้ทั่วโลก มีแนวคิดสาธารณะ ในการทะนุบำรุงอุตสาหกรรมยา ให้ก้าวหน้าอย่างยั่งยืน



ภาพที่ 13 : รูปถ่าย George Merck บนปกนิตยสาร Time Magazine

อย่างไรก็ตาม ในท่ามกลางความสำเร็จ ย่อมมีอุปสรรค การพัฒนายายังเพิ่งเริ่มต้น ปัญหาที่มองข้าม อาทิ อันตรายจากผลข้างเคียงของยา และระบบการผลิตแบบอุตสาหกรรมที่ยังมีจุดอ่อนอยู่มากในระบบคุณภาพ การผลิต ในขณะนั้นยังไม่มีระบบการผลิตที่เรียกว่า “Good Manufacturing Practice” และ “Good Clinical Practice” ทำให้เกิดโศกนาฏกรรมใหญ่ๆ อย่างน้อยสองครั้ง เช่น กรณียา Thalidomide ยานี้เป็นสารสังเคราะห์มีรหัส CAS ประจำตัวคือ 50-35-1 ใช้ประโยชน์ทางการแพทย์

มีสรรพคุณในการเป็นยากล่อมประสาท ยานอนหลับ และแก้ปวด มีการวางตลาดตั้งแต่ปี ค.ศ. 1957 โดยบริษัท Grünenthal ประเทศเยอรมัน พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการแพ้ และนอนไม่หลับใช้ได้ผล โดยไม่คาดคิดมาก่อนว่ายาตัวนี้สามารถผ่านจากน้ำนมเข้าสู่รกไปทำอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ได้ เริ่มมีความผิดปกติกับเด็กที่เกิดมาในช่วงต่อมา เด็กกว่า 10,000 ราย ใน 46 ประเทศเกิดมาพิการ อวัยวะไม่ครบ เช่น แขนขาขาด กว่าจะโยงความพิการ แต่กำเนิดกับยา Thalidomide ได้ในปี ค.ศ. 1961 พบว่ายานี้เข้าไปรบกวน DNA ส่วนที่ควบคุม การเจริญเติบโตของแขนขา หู ตา มารดาที่ใช้ยานี้ระหว่างตั้งครรภ์ มีโอกาสให้กำเนิดลูกพิการประมาณ ร้อยละ 3 - 5 ในปี ค.ศ. 1958 เด็ก 2,000 คน ที่เกิดในประเทศอังกฤษ มีชีวิตรอด 466 คน



ภาพที่ 14 : อันตรายจากผลข้างเคียงของยา ปี ค.ศ. 1961

สหรัฐอเมริกาได้รับผลกระทบน้อยมาก เพราะมีระบบการรับรองการขึ้นทะเบียนยาที่เข้มงวด แพทย์หญิง ฟรานเซส (Frances O Kelsey) เป็นผู้เฝ้าองค์การอาหารและยา (FDA) ในการขึ้นทะเบียนยา ต้องมีผลที่พิสูจน์ได้ว่าไม่มีพิษต่อมนุษย์ แต่ก็มีคนให้ยาไปทดลองใช้ ซึ่งใช้ได้กับผู้ป่วยอื่นๆ ในปี ค.ศ. 1997 FDA ขึ้นทะเบียนให้เป็นยาควบคุมการใช้ กรณีนี้นับเป็นโศกนาฏกรรมทางการแพทย์ครั้งใหญ่ และทำให้เกิดการทดสอบยาอย่างเข้มงวดมากขึ้นก่อนขึ้นทะเบียน อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวได้ผลกับโรคอื่นๆ และกำลังทดสอบเพิ่มขึ้น เช่น การยับยั้งเชื้อ HIV ในหลอดทดลองได้ มีผลต่อการรักษาโรคเรื้อน และ โรคลือด Multiple Myeloma

ในปี ค.ศ. 1964 มีสนธิสัญญาเฮลซิงกิ “Declaration of Helsinki” ทำให้เกิดระบบจริยธรรมในการทดลองทางคลินิกกับมนุษย์



ภาพที่ 15 : แพทย์หญิง ฟรานเซส (Frances O Kelsey)

The FDA's Frances O Kelsey: by blocking approval of Thalidomide in the US, Kelsey prevented thousands of children being born with life-changing deformities. Photo: FDA

การยกระดับความสามารถในการผลิตแบบการผลิตรถยนต์ของฟอร์ด (Fordian methods) นับว่าเป็นมาตรฐานการผลิตในระดับอุตสาหกรรมการยอมรับการใช้เทคโนโลยีในการผลิตในช่วงปี ค.ศ. 1940-1970 และระบบการผลิตที่เป็นสากลของบริษัทไฟเซอร์ ที่เปิดฐานการผลิตในปี ค.ศ. 1951 ถึง 9 แห่งใน 9 ประเทศทั่วโลก

การคิดค้นยาใหม่ยังคงดำเนินต่อไป อาทิ ยาคุมกำเนิด ที่วางตลาดในปี ค.ศ. 1960 ที่ส่งผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงในระดับโลกใกล้เคียงกับในยุคการวางตลาดยาในกลุ่มเพนนิซิลิน ในปี ค.ศ. 1963 มีการคิดค้นและวางตลาดยาแวลเลียม (Valium) โดยบริษัทโรช (Roche) ตามด้วยยาต้านการซึมเศร้าในกลุ่ม Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) ยารักษาโรคทางจิตเวช อาทิ ยาฮาโลเพอร์ริดอล นอกจากนี้ ยังมียารักษาโรคเมเร็งที่ช่วยให้คนรอดชีวิตเพิ่มเป็นสองเท่าในช่วงต้นปี ค.ศ. 1970

การค้นพบยาในกลุ่ม ACE inhibitors ในปี ค.ศ. 1975 ยารักษาโรคกระเพาะในปี ค.ศ. 1977 ที่มีชื่อเสียง “Tagamet” จัดว่าเป็นยา “blockbuster” ที่มียอดขายมากกว่าปีละ 1 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ ในปี ค.ศ. 1987 บริษัทอีไล ลิลลี่ (Eli Lilly) ค้นพบยา Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) ชื่อ Prozac พร้อมๆ กับยาในกลุ่ม Statin โดยบริษัท Merck (MSD).

อย่างไรก็ตามอุตสาหกรรมยา ยังพัฒนาช้ากว่าอุตสาหกรรมอื่น อาทิ อุตสาหกรรมการผลิตรถยนต์ การผลิตเซมิคอนดักเตอร์ ที่สามารถก้าวเข้าสู่การผลิตในระดับ 6 Sigma ที่มีประสิทธิภาพ สามารถลดความผิดพลาดจากการผลิตได้เหลือเพียง 1-3 % ในขณะที่อุตสาหกรรมยาทำได้ในระดับ 3 Sigma มีความผิดพลาดจากการผลิตสูงถึง 20-25 %

โดยสรุป แม้ว่าอุตสาหกรรมการผลิตยา จะก้าวหน้ามากในช่วงศตวรรษที่ 18 ถึงต้นศตวรรษที่ 19 แต่ก็ยังมีจุดอ่อนในการพัฒนาระบบคุณภาพอยู่มาก เมื่อเทียบกับอุตสาหกรรมอิเล็กทรอนิกส์ อุตสาหกรรมการบิน อุตสาหกรรมการบิน อุตสาหกรรมการบิน ที่มี การนำแนวคิดการพัฒนาระบบคุณภาพต่างๆ มาประยุกต์ใช้ อาทิ ระบบบริหารคุณภาพ (Quality Management system), แนวคิดการสูญเสียเป็นศูนย์ (Zero Defect), หลักซิกซ์ซิกม่า (Six-Sigma), ความสามารถในการผลิต (Process Capability) แนวคิดคุณภาพโดยการออกแบบ (Quality by Design-QbD), แนวคิดการออกแบบการทดลอง (Design of Experiment-DOE) และแนวคิดการรับรองความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation) แนวคิดต่างๆ เหล่านี้มีการนำมาประยุกต์ใช้มาก่อนเป็นเวลามากกว่า 10 ปี

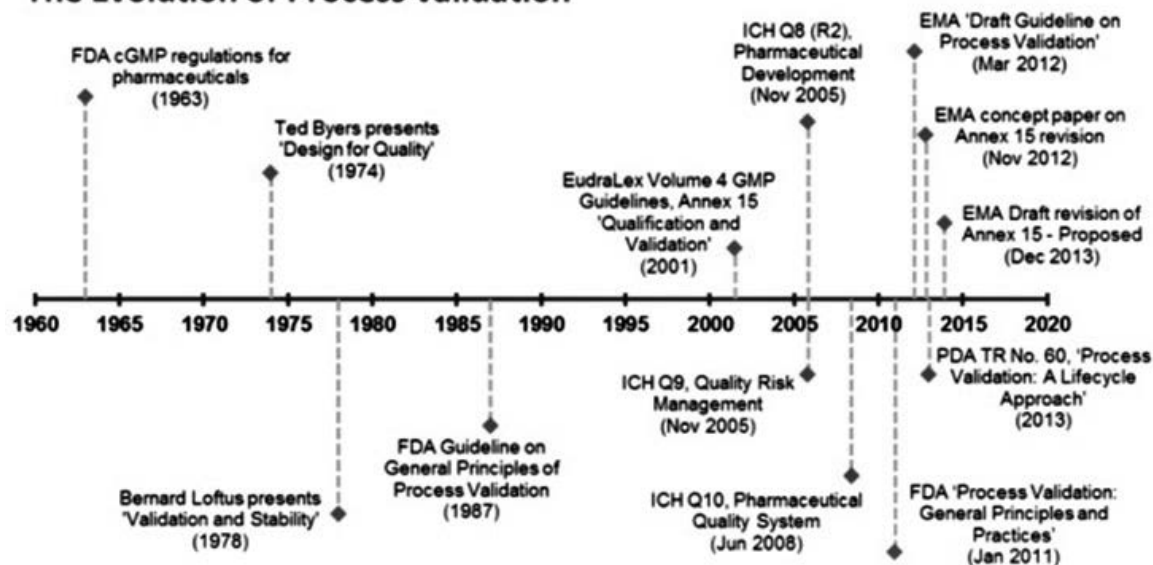
หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต

Consumers and patients deserve six sigma quality products with minimal risks of shortages or recalls

	Sigm	ppm Defects	Yield	Cost of Quality
	a	308,537	69.2%	25-35%
Pharma	3σ	66,807	93.3%	20-25%
	4σ	6,210	99.4%	12-18%
Semicon	5σ	233	99.98%	4-8%
	6σ	3.4	99.99966%	1-3%

ภาพที่ 16 : หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต

The Evolution of Process Validation



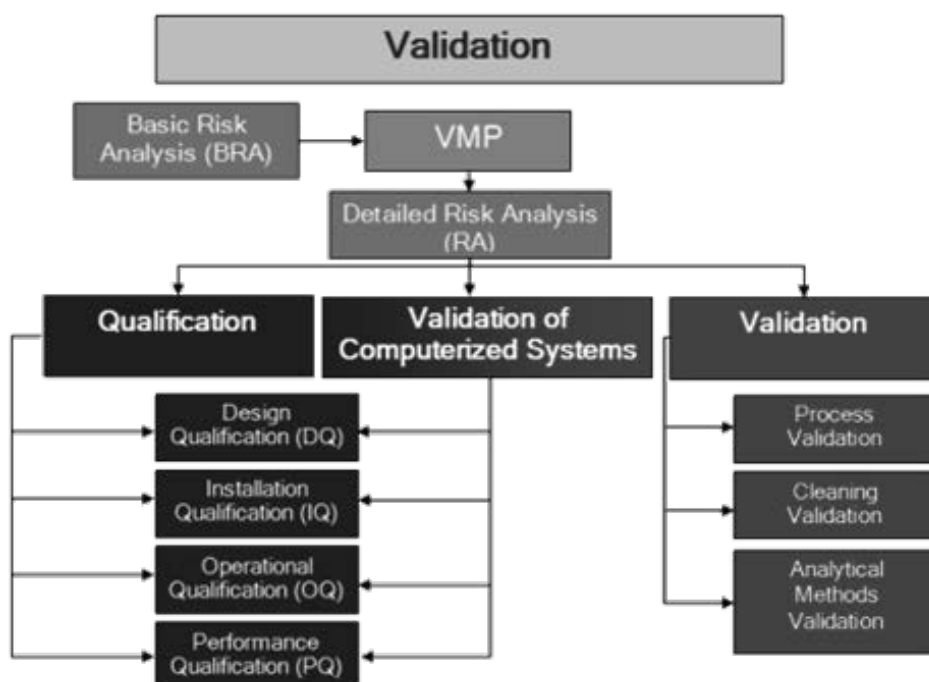
ภาพที่ 17 : ความถูกต้องของกระบวนการ

จากการประชุมขององค์กรในระดับนานาชาติ อาทิ WHO EU ICH ASEAN ประเทศต่างๆ มากกว่า 146 ประเทศต่างเห็นพ้องต้องกัน และเห็นว่าจะต้องมีการพัฒนาระบบคุณภาพต่างๆ เหล่านี้ ให้เป็นสากล เท่าเทียมกัน อย่างเร่งด่วน ตลอดจนการการตรวจรับรองการผลิตที่ดี ควรอย่างน้อยต้องมี กระบวนการรับรองกระบวนการผลิต หรือ Process Validation และการรับรองความถูกต้องของวิธีการ ทดสอบ หรือ Analytical Method Validation ในการวิเคราะห์หาปริมาณสารต่างๆ ปัจจุบันมีการออก แนวทาง ในการปฏิบัติจากหน่วยงานต่างๆ รวมถึง WHO และ EMA ที่มีการจัดทำแนวทาง (Guideline) ออกมามากมาย

การรับรองความถูกต้องของกระบวนการ (Process Validation)

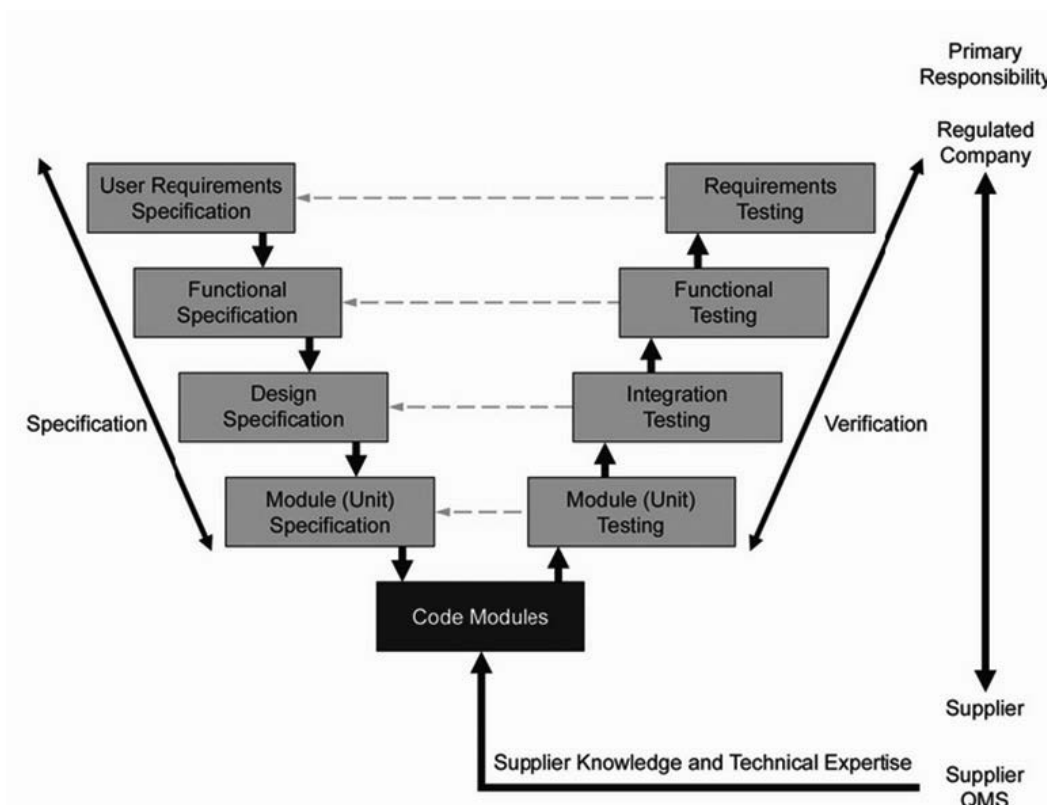
ในช่วงแรกของการออกแนวทางกระบวนการรับรองกระบวนการผลิต (Process Validation) มีขั้นตอนดังนี้

ในขั้นแรก การทำการรับรองความถูกต้อง ควรพิจารณากำหนดขอบเขตที่ครอบคลุมระบบ ต่างๆ รวมอยู่ในแผนการรับรองแม่แบบ (Validation Master Plan-VMP) โดยอาศัยหลักการวิเคราะห์ ความเสี่ยงพื้นฐาน เมื่อได้แผนการรับรองแม่แบบ (VMP) แล้วจึงลงรายละเอียดการวิเคราะห์ความเสี่ยงใน การจัดทำกรรับรอง (Qualification) หรือการประเมินขีดความสามารถของเครื่องมือ (Machines) อุปกรณ์ (Equipment) เครื่องมือช่วยเสริมการทำงานของเครื่องมือหลัก (Utilities) ต่อไปตามภาพ ด้านล่าง



ภาพที่ 18 : Validation Master Plan (VMP)

เมื่อนั่นใจแล้วว่าทั้งเครื่องมือ (Machine) อุปกรณ์ (Equipment) เครื่องมือช่วยเสริมการทำงาน
 ของเครื่องมือหลัก (Utilities) ทำงานได้ถูกต้องตรงตามข้อกำหนดความต้องการของผู้ใช้ (User
 Requirement Specification-URS) โดยอาศัย ตัวแบบรูปตัววี (V-Model) ช่วยในการตัดสินใจ โดยการ
 ทดสอบการทำงาน (Function Testing) ของเครื่องมือ (Machine) อุปกรณ์ (Equipment) เครื่องมือ
 ช่วยเสริมการทำงาน of เครื่องมือหลัก (Utilities) ว่าตรงกับข้อกำหนดในการทำงาน (Functional
 Specification) หรือไม่ หรืออยู่ในระดับที่ยอมรับได้หรือไม่ ถ้ายอมรับได้ ก็ดำเนินการออกแบบระบบ
 (Design Specification) ของหน่วยย่อย (Module) เพื่อการรับรอง (Qualification) ของหน่วยหลักต่างๆ
 เพื่อนำมาประกอบเป็นระบบการผลิตให้สอดคล้องกับข้อกำหนดในการออกแบบระบบ (Design Spec-
 ification) ทั้งระบบ ทำการทวนสอบ (Verification) ย้อนกลับว่า ระบบย่อยต่างๆ ทำงานได้ตามข้อกำหนด
 (Specification) ที่ได้ออกแบบ ไปจนถึงทั้งระบบการผลิตนั้นตรงกับข้อกำหนดความต้องการ ของผู้ใช้
 (User Requirement Specification) ตามภาพตัวแบบรูปตัววี (V Model)

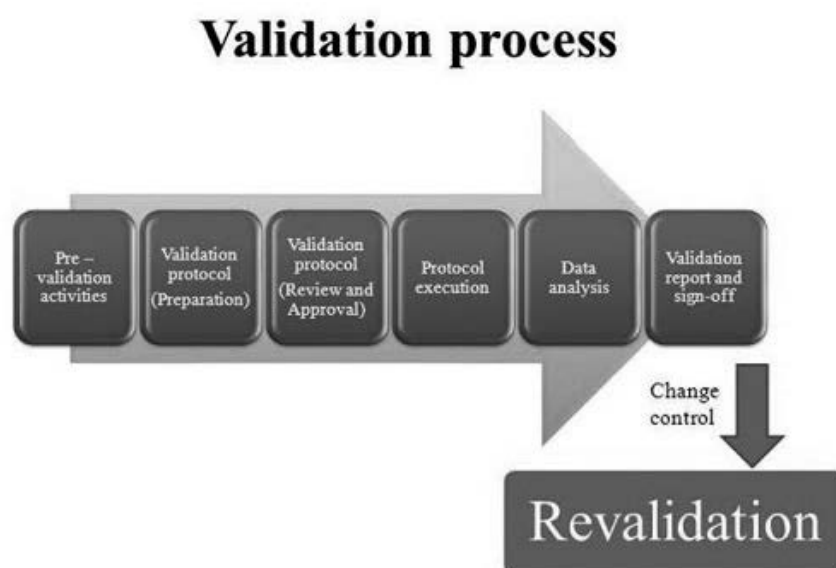


ภาพที่ 19 : ตัวแบบรูปตัววี (V Model)

การรับรองความถูกต้อง หลังจากที่ทำกรรับรองเครื่องมือ (Machine) อุปกรณ์ (Equipment) เครื่องมือช่วยเสริมการทำงานของเครื่องมือหลัก (Utilities) แล้วต้องทำการรับรองระบบคอมพิวเตอร์ (Computer Validation) การรับรองกระบวนการล้างทำความสะอาด (Cleaning Validation) และการรับรองวิธีการวิเคราะห์ (Analytical Method Validation) เพื่อให้ครบข้อกำหนด จึงจะทำให้มั่นใจว่าระบบการผลิตและระบบคุณภาพมีการทวนสอบกันได้ จึงจะทำให้ข้อมูลการผลิต ข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ มีความเชื่อถือได้ (Data Integrity) ซึ่งถือว่ามีความสำคัญอย่างมากทั้งลูกค้าและผู้ผลิต มีการทวนสอบได้ตามความจำเป็น (Revalidation) เช่น มีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ แต่ทั้งนี้ต้องมีการควบคุมการเปลี่ยนแปลง (Change Control) ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการเฝ้าระวัง (Vigilance Process)

การจัดทำ Process Validation Protocol

เพื่อความสะอาดและการสื่อสารที่ดี ในการจัดทำกรรับรองความถูกต้อง ควรมีการจัดทำมาตรการ(Protocol) ตามแผนภาพ



ภาพที่ 20 : มาตรการการรับรอง (Validation Protocol)

มาตรการการรับรอง (Validation Protocol) อาทิ การรับรองความถูกต้องของระบบที่มีการใช้คอมพิวเตอร์ (Computer System Validation) การรับรองความถูกต้องของกระบวนการล้างทำความสะอาด (Cleaning Validation) การรับรองความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Analytical Method Validation) และการรับรองความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation) ทุกการรับรองจะต้องสำรวจความพร้อมโดยเฉพาะอย่างการตรวจรับรอง (Qualification) และการสอบเทียบ (Calibration) ตลอดจนการทวนสอบ (Verification) เพื่อยืนยันว่าเครื่องมือวัดต่างๆ วิธีการวัด หรือวิธีการวิเคราะห์ ได้รับการรับรองรวมถึงหลักฐานเอกสารต่างๆ กระบวนการต่างๆมีการทำงานอย่างถูกต้องและสามารถ

วัดผลได้อย่างถูกต้องแม่นยำ การตรวจสอบการทำงานของเครื่องมือการผลิตหลัก เครื่องมือช่วยเสริมการทำงานของเครื่องมือหลัก (Utilities) อาทิ เครื่องทำความเย็น เครื่องควบคุมอุณหภูมิ (Temperature Control Unit- TCU) เครื่องสร้างสุญญากาศ (Vacuum Pump) เครื่องสร้างไอน้ำ (Boiler) เครื่องสร้างน้ำเย็น (Chiller) อุปกรณ์ต่างๆ การเตรียมความพร้อมในการใช้เครื่องมือทางสถิติที่สามารถประมวลผลได้ เพื่อยืนยันความถูกต้อง ข้อมูลเชื่อถือได้ (Data Integrity) เป็นที่ยอมรับ สอดคล้องกับแนวทาง (Guidelines) การรับรองในระดับสากล อาทิ

Annex 3

Guidelines on good manufacturing practices: validation, Appendix 7: non-sterile process validation¹

Background

The appendices of the *Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation* currently comprise the following:

- Appendix 1. Validation of heating, ventilation and air-conditioning systems
- Appendix 2. Validation of water systems for pharmaceutical use
- Appendix 3. Cleaning validation
- Appendix 4. Analytical method validation
- Appendix 5. Validation of computerized systems
- Appendix 6. Qualification of systems and equipment
- Appendix 7. Non-sterile process validation – revised text reproduced in this Annex

ภาพที่ 21 : แสดง Guidelines on Good manufacturing practices: validation, Appendix 7: non-sterile process validation

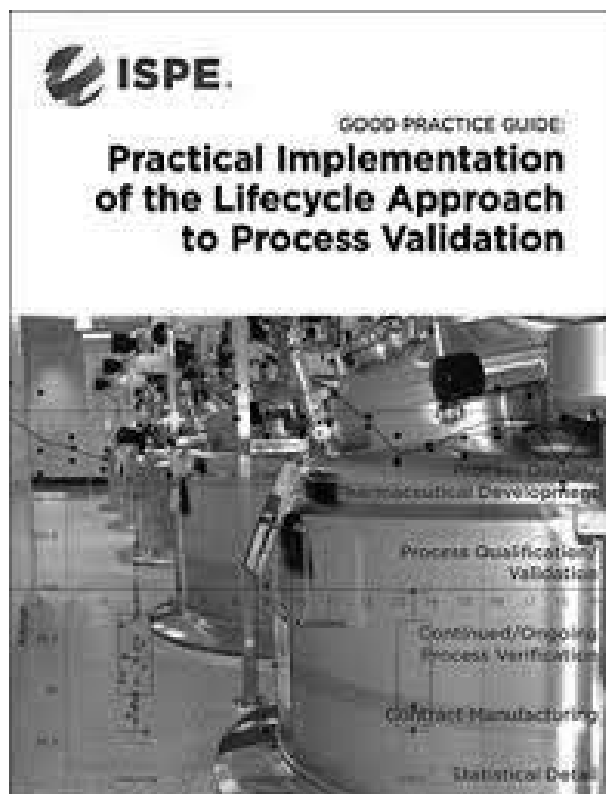
หรือ ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS
VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION



ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION

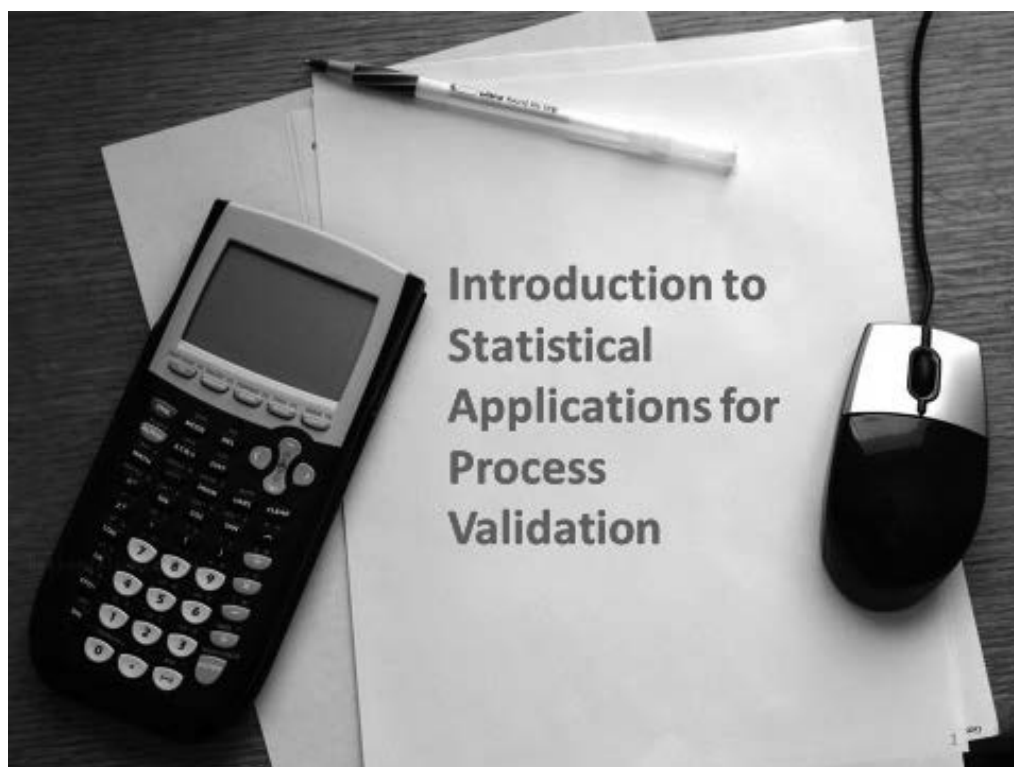
ภาพที่ 22 : แสดง Asean Guideline On Submission Of
Manufacturing Process Validation Data For Drug Registration

หรือแนวทางการรับรองกระบวนการตามแนวทางวงจรชีวิต (The Life cycle approach to Process Validation) ขององค์กร ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering)



ภาพที่ 23 : แนวทางการรับรองกระบวนการตามแนวทางวงจรชีวิต (The Life cycle approach to Process Validation)

หลังจากพิจารณาสภาพแวดล้อมรายรอบและแนวทางต่างๆแล้ว ก็ดำเนินการจัดทำมาตรการการรับรอง เมื่อทำเสร็จแล้ว กรรมการหรือทีมงานการรับรองความถูกต้องของกระบวนการพิจารณา ร่วมกันเพื่ออนุมัติมาตรการ (Protocol) ก่อนที่จะลงมือทำการรับรองกระบวนการรับรองความถูกต้อง ซึ่งต้องใช้เวลาพอสมควร และควรที่เป็นไปตามแผนตามมาตรการที่ได้วางไว้ เมื่อได้ข้อมูลตามจำนวน ตัวอย่างที่สุ่ม ต้องแน่ใจว่าจำนวนตัวอย่างเหมาะสมตามแนวทางที่ได้อ้างอิงตามหลักสถิติ ถ้าจำนวนตัวอย่าง ไม่เหมาะสม อาจทำให้เสียเวลามากที่จะต้องกลับไปเริ่มต้นใหม่ เมื่อได้ข้อมูลครบถ้วนแล้วก็นำมาวิเคราะห์ โดยใช้โปรแกรมสถิติ มักจะใช้โปรแกรมสำเร็จรูปในกลุ่มสถิติที่ใช้ในการควบคุมกระบวนการ (Statistic Process Control – SPC) ที่มีจำหน่ายมากมาย



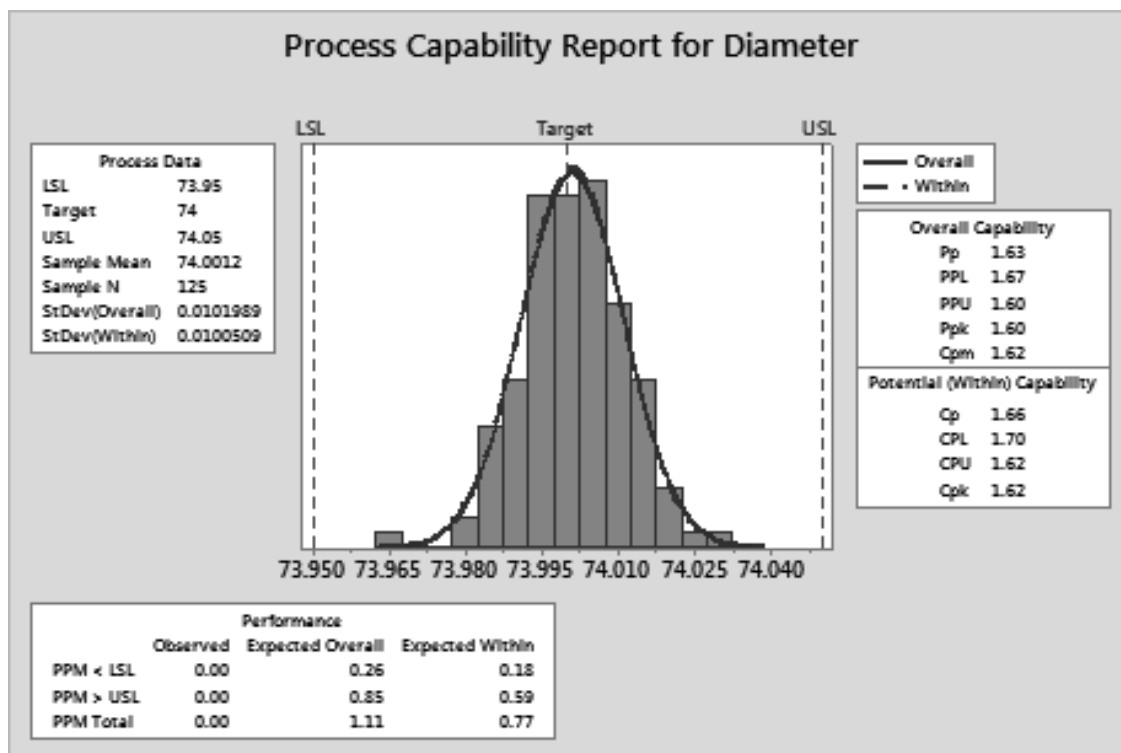
ตัวอย่าง

การประมวลผลโดยใช้โปรแกรม Minitab เพื่อประเมินความสามารถในการควบคุมขนาดความยาวของซองบรรจุที่ควบคุมอยู่ที่ $74.0 \text{ mm} \pm 0.05 \text{ mm}$. โดยการสุ่มตัวอย่างชุดละ 5 ตัวอย่าง จำนวน 5 ชุด เท่ากับ จำนวนตัวอย่างที่ทดสอบ 25 ตัวอย่าง ลำดับการป้อนข้อมูล

1. Open the sample data, Sachet Diameter
2. Choose Stat > Quality Tools > Capability Analysis > Normal.
3. In Single column, enter Diameter
4. In Subgroup size, enter 5.
5. In Lower spec, enter 73.95.
6. In Upper spec, enter 74.05.
7. Click Options.
8. In Target (adds Cpm to table), enter 74.
9. Click OK in each dialog box.

การแปลผล

ผลการวัดและติดตามเส้นผ่าศูนย์กลางของซองบรรจุอยู่ในการควบคุมอยู่ที่ $74.0 \text{ mm} \pm 0.05 \text{ mm}$ กระบวนการผลิตเป็นไปตามเป้าหมาย (on target) มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 74.0012 มีค่า Cpk, Ppk มากกว่า 1.33 อยู่ในเกณฑ์ที่รับได้



ภาพที่ 24 : แสดงกราฟ Process Capability Report for Daimeter

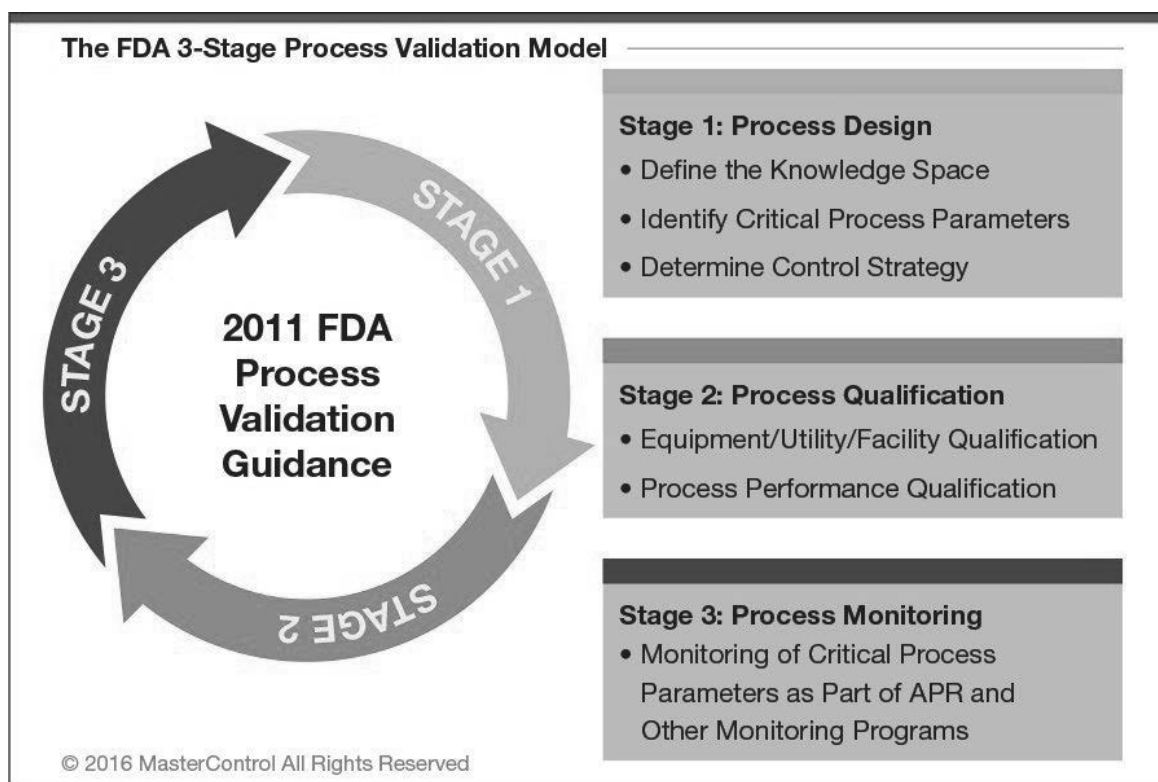
ที่มา : <https://support.minitab.com/en-us/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/capability-analysis/how-to/capability-analysis/normal-capability-analysis/before-you-start/example/>

สูตรการคำนวณ ความสามารถของกระบวนการ แสดงตามตาราง

ตารางที่ 2 : สูตรการคำนวณ ความสามารถของกระบวนการ

C_{pk}	The lower of the C_{pu} and the C_{pl}
C_{pl}	$C_{pl} = \frac{(\bar{X} - LSL)}{3s}$
C_{pu}	$C_{pu} = \frac{(USL - \bar{X})}{3s}$
C_{pm}	$C_{pm} = \frac{USL - LSL}{6\sqrt{(\bar{X} - T)^2 + s^2}}$
Estimated Sample Standard Deviation	$s \approx \frac{\bar{R}}{d_2}$
Grand Average	$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum \bar{X}}{k}$
Mean	$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$
Process Capability Index	$C_p = \frac{USL - LSL}{6s}$
Process Capability Ratio	$C_r = \frac{6s}{USL - LSL} \times 100\%$
Range	$R = \text{highest point} - \text{lowest point}$
Sample Standard Deviation	$s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$
P_{pk}	The lower of the P_{pu} and the P_{pl}
P_{pl}	$P_{pl} = \frac{\bar{X} - LSL}{3s}$
P_{pu}	$P_{pu} = \frac{USL - \bar{X}}{3s}$
Process Performance Index	$P_p = \frac{USL - LSL}{6s}$

แนวคิดใหม่ในการดำเนินการรับรองกระบวนการ



ภาพที่ 25 : แนวคิดใหม่ในการดำเนินการรับรองกระบวนการ

จากการทำการรับรองกระบวนการมาเป็นระยะเวลาหนึ่ง ในปี ค.ศ. 2011 FDA ได้แนะนำว่าควรกำหนดแนวทางในการรับรองกระบวนการเป็นวงรอบ 3 ขั้นตอนเป็นวัฏจักร ดังภาพ

ขั้นตอนที่หนึ่ง การออกแบบกระบวนการ (Process Design)

ขั้นตอนที่สอง การรับรองกระบวนการ (Process Qualification)

ขั้นตอนที่สาม การติดตามผลการรับรอง (Process Monitoring)

การรับรองความถูกต้องของวิธีทดสอบ (Analytical Method Validation)

ความถูกต้องของวิธีทดสอบ (Analytical Method Validation) หมายถึง กระบวนการยืนยันความถูกต้อง ความเหมาะสมของวิธีการวิเคราะห์ที่ศึกษาเพื่อนำมาใช้วิเคราะห์ตัวอย่างในห้องปฏิบัติการและเงื่อนไขหรือข้อจำกัดของวิธีการวิเคราะห์นั้นๆ

ก่อนที่จะนำวิธีการวิเคราะห์ใดๆ มาใช้วิเคราะห์ตัวอย่าง จำเป็นต้องทำการรับรองความถูกต้องของวิธีทดสอบ (Method validation) หรือการทวนสอบ (Verification) วิธีการวิเคราะห์ก่อน ความแตกต่างระหว่างการรับรองความถูกต้อง (Validation) และการทวนสอบ (Verification) ขึ้นอยู่กับวิธีที่นำมาใช้ ถ้าเป็นวิธีอ้างอิง (Reference method) หรือวิธีมาตรฐาน (Standard method) ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ก็จะทำให้การทวนสอบวิธีวิเคราะห์ (Method Verification) เพื่อเป็นการทวนสอบว่าวิธีการวิเคราะห์ที่นำมาใช้มีความสามารถและคุณสมบัติเป็นไปตามข้อกำหนดต่างๆ ตามรายงานของวิธีการวิเคราะห์ที่อ้างอิง (Reference method) หรือวิธีการวิเคราะห์มาตรฐาน (Standard method) นั้นๆ หรือไม่ สำหรับการรับรองความถูกต้อง (Validation) จะใช้ยืนยันความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ที่ผู้วิเคราะห์พัฒนาขึ้นหรือดัดแปลงมาจากวิธีการวิเคราะห์ที่อ้างอิง (Reference method) เพื่อให้เหมาะสมกับความต้องการของห้องปฏิบัติการหรือผู้ที่เกี่ยวข้อง ดังนั้น ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องทำการรับรองความถูกต้อง ก็เพื่อเป็นการยืนยันว่าวิธีวิเคราะห์ให้ผลการวิเคราะห์ที่มีความถูกต้องแม่นยำและยอมรับได้ ในกรณีวิธีที่ผ่านการรับรองความถูกต้องแล้วมีการเปลี่ยนแปลงขั้นตอนในวิธีการวิเคราะห์ เช่น ระยะเวลาของการอบแห้ง การเพาะเชื้อ การกลั่น อุณหภูมิที่ทดสอบ สารเคมี สารทำปฏิกิริยา สารตัวกลาง และการข้ามขั้นตอนในการวิเคราะห์ จำเป็นจะต้องมีการ ทบทวน แก้ไขและทำการรับรองความถูกต้อง

วิธีการทดสอบที่ใช้สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบควรต้องครอบคลุมถึงสมบัติของวิธีการวิเคราะห์ ดังต่อไปนี้

1. ความถูกต้อง (Accuracy) หมายถึงความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ที่วัดได้ค่า 0 ใกล้เคียงกับค่าที่แท้จริงมากที่สุด แสดงว่า การวิเคราะห์นั้น มีความถูกต้องสูง (High accuracy) แต่ถ้าค่าที่วัดได้ห่างไกลจากค่าจริง แสดงว่าการทดสอบนั้น มีความถูกต้องน้อย (Low accuracy)

การหาความถูกต้อง (accuracy) ทำได้โดย

1.1) วิเคราะห์ CRM (Certified Reference Material) อย่างน้อย 7 ซ้ำ และนำมาคำนวณหาระดับความถูกต้องในรูปของความผิดพลาดสัมพัทธ์ (Relative error) หรือความถูกต้องสัมพัทธ์ (Relative accuracy)

$$\begin{aligned}\text{Relative error} &= \frac{\text{absolute error}}{\text{ค่าที่แท้จริง}} \times 100 \\ \text{เมื่อความผิดพลาดจริง (absolute error)} &= \text{ค่าที่วัดได้} - \text{ค่าที่แท้จริง} \\ \text{Relative accuracy} &= \frac{\text{ค่าที่วิเคราะห์ได้}}{\text{ค่าที่แท้จริง}} \times 100\end{aligned}$$

เกณฑ์การยอมรับโดยทั่วไปของ Relative error คือไม่เกิน 10% และ relative accuracy อยู่ระหว่าง 90 ถึง 110 % หรือ 98 ถึง 102 % สำหรับการวิเคราะห์ทางเภสัชกรรม สำหรับค่า Relative error ระดับความถูกต้องยังขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตัวอย่างที่วิเคราะห์ ดังที่แสดงไว้ในตาราง

ตารางที่ 3 : ระดับความถูกต้องของการวิเคราะห์ตัวอย่างที่ระดับความเข้มข้นต่างๆ กับ

ระดับความเข้มข้น	ระดับความถูกต้อง (% relative error)		
	ปานกลาง	สูง	ต่ำ
Trace analysis (ระดับ ppm)	1-10	0.1-1	10-35
Ulra - trace analysis (ppb, ppt)	10-35	1-10	>35
มากกว่า ppm	0.1-1	0.01-0.1	1-10

การหาระดับความถูกต้องโดยการวิเคราะห์ CRM นอกจากพิจารณาจากค่า Relative error และ Relative accuracy แล้ว อาจใช้การเปรียบเทียบค่าที่วิเคราะห์ได้ 7 ซ้ำของ CRM กับค่าที่แท้จริงของ CRM โดยใช้สถิติ t-test ค่า tc ดูได้จากตาราง t – distribution ซึ่งค่า tc ขึ้นอยู่กับระดับความเชื่อมั่นและค่า degree of freedom (df = n-1) ถ้าค่า t ที่ได้ จากการคำนวณมากกว่า tc แสดงว่าค่าที่แท้จริงของ CRM กับค่าที่วิเคราะห์ได้ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ถ้าค่า t ที่ได้จากการคำนวณมีค่าน้อยกว่า tc แสดงว่าค่าที่แท้จริงของ CRM กับค่าที่วิเคราะห์ได้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

1.2) ในกรณีที่ไม่สามารถหา CRM ที่เหมาะสมในการวิเคราะห์ได้สามารถจะหา Estimated accuracy ได้โดย

1.2.1) การหาค่าเปอร์เซ็นต์การคืนกลับ (% recovery) โดยใช้ตัวอย่างที่เติมสารมาตรฐาน (spiked sample) ซึ่งจะมีข้อจำกัดว่า accuracy ที่ได้นั้นครอบคลุมเฉพาะ ขั้นตอนการวิเคราะห์ spiked sample เท่านั้น การทำ recovery จะทำ 3 ระดับความเข้มข้น และอย่างน้อยความเข้มข้นละ 7 ซ้ำ

$$\% \text{ recovery} = \frac{(\text{ค่าจากตัวอย่างที่เติมสารมาตรฐาน}) - (\text{ค่าจากตัวอย่างที่ไม่เติม}) \times 100}{(\text{ค่าความเข้มข้นของสารมาตรฐานที่เติม})}$$

เกณฑ์การยอมรับของ % recovery ขึ้นกับวิธีทดสอบตามมาตรฐานที่ระบุไว้ เช่น เกณฑ์การยอมรับได้ สำหรับโลหะหนักในน้ำเท่ากับ 85 ถึง 115% recovery ถ้าไม่ระบุไว้ ให้พิจารณาจากค่าที่ทำได้ทั้งหมดจำนวนมากแล้วตั้งเกณฑ์ขึ้นมาจากค่าที่ดีที่สุดแล้วพิสูจน์ด้วย CRM

1.2.2) การเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ระหว่างวิธีที่จะนำมาใช้กับ reference method หรือวิธีอื่นที่สามารถจะสอบกลับไปยัง reference method โดยใช้วิธีการทางสถิติ ซึ่งการเลือกวิธีการทางสถิตินี้มีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะต้องเลือกวิธีการทางสถิติที่เหมาะสมกับลักษณะข้อมูล

2. การทำซ้ำอย่างแม่นยำ (Precision)

การทำซ้ำอย่างแม่นยำ (Precision) หมายถึง ความแม่นยำของการวิเคราะห์ซ้ำ ๆ กันหลายๆ ครั้ง ความแตกต่างของผลการวิเคราะห์ที่ได้จากการวิเคราะห์ซ้ำนี้ มักจะแสดงเป็นค่า SD หรือสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (Coefficient of Variation, CV) ซึ่ง Precision ของวิธีการวิเคราะห์มี 2 ลักษณะคือ

1. Repeatability หมายถึง ความแม่นยำที่เกิดจากการวิเคราะห์ซ้ำ ๆ ในสถานะเดียวกันโดยใช้วิธีเดียวกันในห้องปฏิบัติการเดียวกัน เครื่องมือชุดเดียวกันและผู้วิเคราะห์คนเดียวกัน โดยปกติจะวิเคราะห์เสร็จพร้อมๆกันทำให้มีจุดอ่อน คือ Repeatability จะครอบคลุมเพียงความคลาดเคลื่อนขั้นต่ำเท่านั้น ดังนั้น จึงให้หาค่า Repeatability ในช่วงสั้น ๆ เช่น 2 - 3 วัน เป็นต้น

2. Reproducibility หมายถึง ความแม่นยำที่เกิดจากการวิเคราะห์ซ้ำ โดยใช้วิธีเดียวกัน ผู้วิเคราะห์ต่างกัน เครื่องมือคนละเครื่องกันและทำในห้องปฏิบัติการคนละแห่งกัน มักจะวิเคราะห์ซ้ำโดยใช้ช่วงเวลายาวพอสมควร ระดับของความแม่นยำขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตัวอย่างที่วิเคราะห์ตามตาราง ต่อไปนี้

ตารางที่ 4 : ระดับความแม่นยำของวิธีการวิเคราะห์ตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน

ระดับความเข้มข้น	ระดับความแม่นยำ (%RSD)		
	ปานกลาง	สูง	ต่ำ
Trace analysis (ระดับ ppm)	0.1 - 1	1 - 10	10 - 35
Ulra - trace analysis (ppb, ppt)	1 - 10	10 - 35	>35
มากกว่า ppm	0.01 - 01	0.1 - 1	1 - 10

3. การหาค่า LOD และ LOQ (Limit of detection and limit of quantitation)

LOD (Limit of Detection) หมายถึงค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่วิเคราะห์ได้ใน ตัวอย่างที่สามารถตรวจวัดได้ และ LOQ (Limit of Quantitation) หมายถึง ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่วิเคราะห์ได้ในตัวอย่างที่สามารถหาปริมาณหรือรายงานผลโดยมี Accuracy และ Precision ที่ยอมรับได้

LOD และ LOQ หาได้ โดยการวัด blank ของตัวอย่าง (Sample blank) อย่างน้อย 7 ซ้ำ และนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ย และค่า SD

$$\text{LOD} = \text{ค่าเฉลี่ยของ Sample blank} + 3 \text{ SD}$$

$$\text{LOQ} = \text{ค่าเฉลี่ยของ Sample blank} + 10 \text{ SD}$$

กรณี Sample blank หาค่าไม่ได้ ให้เติมสารมาตรฐานที่ค่าความเข้มข้นต่ำๆ ลงใน Sample blank ทำอย่างน้อย 7 ซ้ำหาค่า SD

$$\text{LOD} = 3 \text{ SD}$$

$$\text{LOQ} = 10 \text{ SD}$$

กรณีไม่สามารถหา Sample blank ได้ ให้นำตัวอย่างที่มีความเข้มข้นต่ำๆ มาวิเคราะห์ ทำอย่างน้อย 7 ซ้ำหาค่า SD

$$\text{LOD} = 3 \text{ SD (กรณีทำ 7 ซ้ำ)}$$

$$\text{LOQ} = 10 \text{ SD}$$

4. การหาค่า Linearity and Range

Linearity หมายถึง ความสามารถของวิธีการวิเคราะห์ที่จะทำให้วิเคราะห์แล้วได้ผลการวิเคราะห์ ที่เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของสารที่วิเคราะห์ในช่วงความเข้มข้นที่กำหนด

ส่วน Range หมายถึง ช่วงความเข้มข้นของสารที่จะวัดตั้งแต่ความเข้มข้นต่ำสุด ถึงความเข้มข้นสูงสุด ที่วัดแล้วมี Accuracy Precision และ Linearity อยู่ในระดับที่มีความถูกต้องยอมรับได้ตามข้อกำหนด

Linearity ทำโดยการวิเคราะห์ CRM หรือ Sample blank ที่เติมสารมาตรฐานให้มีความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ระดับความเข้มข้นตั้งแต่ต่ำไปจนมากที่สุด แล้วจึงวิเคราะห์หาค่าการดูดกลืนแสง เทียบเป็นความเข้มข้นหน่วยมิลลิกรัมต่อลิตร ทำ 3 ซ้ำแต่ละระดับความเข้มข้น นำค่าที่ได้มาเขียนกราฟเส้นระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับค่าความเข้มข้นหน่วยมิลลิกรัมต่อลิตร และคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, r) เกณฑ์การยอมรับได้ โดยทั่วไป ค่า r จะต้องมียังอยู่ระหว่าง 0.995 – 1.000

Range ทำโดยการวิเคราะห์ตัวอย่างที่ต้องการหาปริมาณสารในช่วงความเข้มข้นต่างๆ กันและ คำนวณค่าความเข้มข้นในช่วงที่ให้ Accuracy และ Precision ที่ยอมรับได้ หรือทำการวัด CRM ที่มีความเข้มข้นต่างๆ

5. ความไวในการวัด (Sensitivity, S)

Sensitivity หมายถึง ความสามารถในการวัดความเข้มข้นที่แตกต่างกันน้อยที่สุด วิธีการวิเคราะห์ ที่มีความไวสูง จะสามารถตรวจวิเคราะห์สารในปริมาณน้อยมากหรือเป็นวิธีที่สามารถแยกความเข้มข้นของสารที่แตกต่างกันน้อยมากได้ถูกต้อง (Sensitivity) ของวิธีทดสอบหรือของเครื่องมือ เป็นอัตราส่วนของการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณ (Response) R ต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้น (Concentration C)

$$S = dR/dC$$

$$R = f(C)$$

ถ้าเขียนกราฟระหว่าง R หรือ dR/dc กับ C จะได้กราฟเส้นตรง นั่นคือ $R = kC$ แสดงว่าความไวจะมีค่าคงที่ตลอดช่วงความเข้มข้น ถ้า slope (k) ขึ้น แสดงว่ามีสภาพไวสูง (high sensitivity) Sensitivity ของการวิเคราะห์ หาได้จากค่า slope ของ calibration function

6. ความจำเพาะ (Selectivity หรือ Specificity)

Selectivity หมายถึง ความสามารถของวิธีวิเคราะห์ ที่จะวิเคราะห์เฉพาะสารที่ต้องการจะวิเคราะห์ โดยที่สารนั้นเป็นเพียงส่วนประกอบหนึ่งในสารละลายนั้น ๆ หรือ วิธีการวิเคราะห์ที่มีความสามารถในการเลือกวัดเฉพาะสารที่ต้องการจะวัด จึงกล่าวได้ว่าวิธีวิเคราะห์นั้นมีความจำเพาะ (specific) การศึกษา specificity ของวิธีการวิเคราะห์ ทำได้โดยการวิเคราะห์ตัวอย่างที่มีหรือเติมสารรบกวนอื่น แล้วตรวจสอบดูว่า สารรบกวนเหล่านั้นมีผลกระทบต่อการวิเคราะห์หรือไม่ และสารรบกวนเหล่านั้น ทำให้การตรวจวัด หรือการหาปริมาณสารที่ต้องการทราบผิดไปมากขึ้นหรือน้อยลงหรือไม่อย่างไร

7. ความเสถียรในการวิเคราะห์ (Ruggedness)

Ruggedness บางครั้งอาจจะใช้คำว่า Robustness หมายถึง ความแน่นอนมั่นคงของวิธีการทดสอบที่แม้ว่าจะทำในห้องปฏิบัติการที่ต่างกัน ก็ให้ผลการทดสอบที่มีความคลาดเคลื่อนเพียงเล็กน้อย หรืออาจจะไม่มีผลกระทบต่องผลการวิเคราะห์อย่างมีนัยสำคัญ การทดสอบหา Ruggedness ของวิธีการวิเคราะห์ ทำโดยการเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ ให้ต่างไปจากเดิมเล็กน้อยและสังเกตการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นตามมา การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ ได้แก่ สิ่งแวดล้อม เวลา อุณหภูมิ ความเป็นกรดต่างและการเปลี่ยนแปลง ที่เกิดขึ้นจะประเมินจากค่า Accuracy และ Precision

การทำ Cleaning Validation เป็นหลักฐานทางเอกสารที่แสดงถึงการรับรองกรรมวิธีการล้างทำความสะอาด เพื่อแสดงว่าเครื่องจักรและอุปกรณ์แปรรูปอาหารเหมาะสมต่อการผลิตยาและอาหาร ปราศจากการปนเปื้อนของสารเคมี สารพิษ น้ำยาทำความสะอาด และเชื้อจุลินทรีย์เชื้อโรคที่อาจสร้างปัญหาให้กับผลิตภัณฑ์

การรับรองความถูกต้องในการทำทำความสะอาด (Cleaning Validation)

การรับรองความถูกต้องในการทำทำความสะอาด ในทางปฏิบัติทำได้โดยการตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด ซึ่งหมายถึง หลักฐานเอกสารที่จัดทำขึ้นเพื่อการพิสูจน์และยืนยันประสิทธิผลและความสม่ำเสมอของการทำความสะอาดเครื่องจักร เครื่องมือ และอุปกรณ์การผลิตเพื่อแสดงให้เห็นว่าอุปกรณ์ต่างๆ เหล่านั้น มีความสะอาดอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ หรือเพื่อแสดงให้เห็นว่าปริมาณสารสำคัญที่อาจติดค้างบนพื้นผิวแล้วปนเปื้อนไปในผลิตภัณฑ์ตัวอื่นๆ ในสายการผลิตเดียวกันอยู่ในระดับที่ปลอดภัยต่อผู้บริโภคที่ใช้ผลิตภัณฑ์ทุกๆ ตัวในสายการผลิตนั้นๆ

การพิสูจน์โดยการทวนสอบวิธีการในการทำทำความสะอาด ทำโดยการสุ่มตัวอย่าง บนพื้นผิวที่ล้างแล้ว และทดสอบหาปริมาณสารตกค้าง โดยทั่วไปจะยืนยันโดยการทำซ้ำ 3 ครั้ง เช่น การหาปริมาณสารสำคัญตกค้างซึ่งหมายถึงสารออกฤทธิ์หรือสารอื่นๆ ในสูตร สารทำความสะอาด (Detergent) เชื้อจุลินทรีย์อาจตกค้างอยู่ อาจก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ขึ้นได้

กระบวนการการรับรองความถูกต้องในการทำความสะอาดทำได้ 2 วิธีใหญ่ๆ ดังนี้

1. วิธีทางตรง เช่น

การทำ Swab Test หรือการทดสอบโดยการใช้อาหารเลี้ยงเชื้อที่อยู่ในจานเลี้ยงเชื้อไปสัมผัสกับพื้นผิวของเครื่องจักร เครื่องมือ และอุปกรณ์การผลิตโดยตรง อาจมีข้อจำกัดที่พื้นผิวของเครื่องจักร เครื่องมือ และอุปกรณ์การผลิตต้องเรียบ หลังจากนั้นจึงนำไปเข้าตู้อบเพื่อบันทึกจำนวนและคำนวณในขั้นตอนต่อไป

2. วิธีทางอ้อม เช่น

การตรวจน้ำล้าง (rinse method) โดยใช้น้ำสุดท้ายของการล้าง นำมากรอง และเพาะเลี้ยงเชื้อ เพื่อตรวจวิเคราะห์ปริมาณสารปนเปื้อน สารตกค้างและจุลินทรีย์ ใช้ได้ดีกับการทวนสอบ การทำความสะอาดระบบ CIP และการทำความสะอาดที่ใช้น้ำล้าง เพื่อบันทึกจำนวน วัดปริมาณและคำนวณในขั้นตอนต่อไป

เกณฑ์ยอมรับปริมาณสารปนเปื้อน/สารตกค้าง

เกณฑ์การยอมรับพื้นฐานการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์รับประทานหรือ safety factor คือ 0.1% หรือ 1/1000 ผลิตภัณฑ์กลุ่มอื่นๆจะใช้ safety factor ตามตารางดังนี้

ตารางที่ 5 : เกณฑ์การยอมรับพื้นฐานการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์รับประทาน

Factors	Applied to
1/10 - 1/100	Topical product
1/100 - 1/1,000	Oral product
1/1,000 - 1/10,000	Injection , ophthalmic product
1/10,000 - 1/100,000	Research product

โดยทั่วไปแล้วเกณฑ์เกณฑ์ยอมรับพื้นฐานการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ของหลักการผลิตที่ดีสากล อาทิ หลักการผลิตที่ดีของ WHO สหรัฐอเมริกา และ GMP PIC/S ไม่ได้ตั้งไว้เป็นกฎตายตัว แต่ให้ผู้ผลิตใช้หลักเหตุผลพิจารณาใน 3 ประเด็นต่อไปนี้

ประเด็นที่หนึ่ง ระดับที่ปลอดภัยเกณฑ์ยอมรับได้ อาทิ ปริมาณสารสำคัญที่ยอมให้มีได้จะยึดตามเกณฑ์ต่อไปนี้ คือ ขนาดรับประทานผลิตภัณฑ์ตัวหนึ่งสำหรับ 1 วัน จะมีสารสำคัญอื่นปนมาได้ไม่เกิน 0.1% ของขนาดรับประทาน 1 มื้อ เช่น วันหนึ่งทาน 3 มื้อ ปริมาณทั้ง 3 มื้อรวมกันจะยอม

ให้มีสารสำคัญอื่นปนมาได้ไม่เกิน 0.1% อาทิ ยาขม้นชั้นแคปซูล 500 mg ขนาดรับประทานวันละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เท่ากับ 3,000 มิลลิกรัม ถ้าก่อนหน้าการผลิตยาขม้นชั้นแคปซูล มีการผลิตยาฟ้าทะลายโจร ค่าของสารปนเปื้อนของยาฟ้าทะลายโจร ต้องไม่เกิน 0.1% ของ 3,000 มิลลิกรัม เท่ากับ 3 มิลลิกรัม

ประเด็นที่สอง ในแง่ของข้อกำหนดการวิเคราะห์ ระดับที่ปลอดภัยยอมรับได้ จากการวิเคราะห์ ค่าของสารปนเปื้อนยาฟ้าทะลายโจรในยาขม้นชั้นแคปซูลได้ต้องไม่เกิน 10 ppm

ประเด็นที่สาม ในแง่การตรวจด้วยประสาทสัมผัส ต้องไม่พบคราบ หรือรสขม หรือกลิ่นของยาฟ้าทะลายโจรในเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต

นอกจากนี้ ยังมีการนำการคำนวณด้วยหลักเหตุผลอื่น เช่น หลักของพิษวิทยาใช้ในการคำนวณ เช่น การคำนวณหาปริมาณสารตกค้างที่เรียกว่า NOEL และ MACO NOEL คือ “No Observed Effect Level” หมายถึง ระดับปริมาณสารตกค้างหลังการทำความสะอาดที่ไม่ส่งผลต่อสุขภาพร่างกายมนุษย์ ค่า NOEL สามารถคำนวณจากค่า LD (Lethal Dose) 50 ซึ่งหมายถึง ขนาดของยาที่ส่งผลทำให้สัตว์ทดลองเสียชีวิตไป 50 เปอร์เซ็นต์

$$\text{NOEL} = (\text{LD}_{50} \times \text{WTkg}) / \text{SF}$$

โดยที่ WT = น้ำหนักตัวเฉลี่ยของมนุษย์ เฉลี่ยให้มามีค่า 70 Kgs
SF = Safety Factor มีค่า = 2000

ตัวอย่าง การคำนวณหาค่า NOEL ของสารคงค้าง มีค่า LD 50 = 330 mg/Kg

$$\text{NOEL} = 330 \times 70 / 2000 = 11.55 \text{ mg}$$

จากนั้น นำไปคำนวณหาค่า MACO (Maximum Allowable Carry Over) หมายถึง ระดับปริมาณของสารตกค้างหลังการทำความสะอาดที่ปนเปื้อนไปสู่รุ่นการผลิตอื่น

$$\text{MACO} = (\text{NOEL} \times \text{MBS}) / (\text{SF} \times \text{TDD})$$

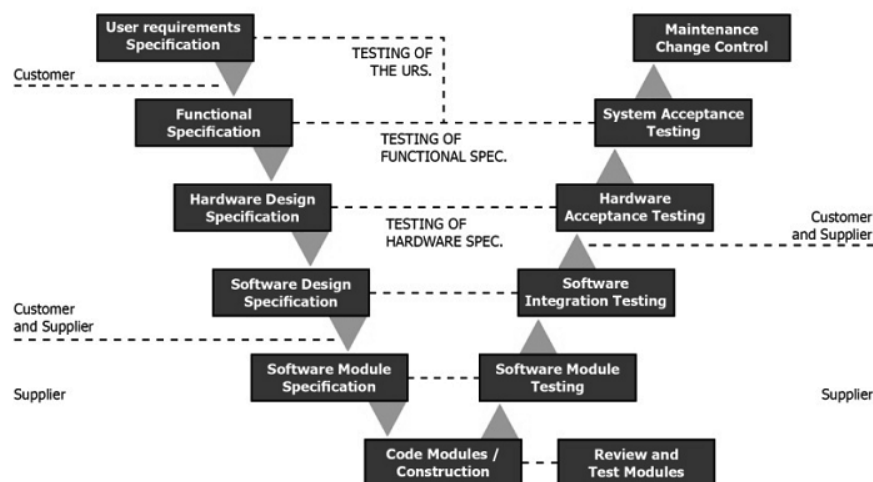
โดย MBS – Maximum Batch Size
SF – Safety Factor (1000 for oral drugs)
TDD – Total Daily Dose of Next Product

ตัวอย่างการคำนวณค่า MACO กำหนดให้ค่าขนาดของยาที่รับประทานในแต่ละวัน (TDD) เท่ากับ 500 mg MBS (Maximum Batch Size) ขนาดการผลิตในแต่ละรุ่นสูงสุด ในที่นี้คือ 400 Kgs.

$$\begin{aligned} \text{MACO} &= (11.55 \text{ mg} \times 400000000 \text{ mg}) / (1000 \times 500 \text{ mg}) - 400 \text{ kg} = 400000000 \text{ mg} \\ &= 4620,000,000 / 500000 \\ &= 9240 \text{ mg} \\ &= 9.24 \text{ gm} \end{aligned}$$

แสดงว่า สารตกค้างที่มีค่า LD 50 = 330 mg/Kgs และมีขนาดการรับประทานต่อวันไม่เกิน 500 mgs ในขนาดการผลิตต่อรุ่นสูงสุด 400 kgs. จะต้องพบว่าสารตกค้างหลังจากการล้างต้องไม่เกิน 9.24 กรัม เป็นต้น

การตรวจสอบความถูกต้องของระบบคอมพิวเตอร์ (Computer System Validation-CSV) การตรวจสอบความถูกต้องของระบบคอมพิวเตอร์ไม่ได้จำกัดอยู่กับการตรวจสอบการทำงานของระบบ กระบวนการเท่านั้น การตรวจสอบความถูกต้องของระบบคอมพิวเตอร์ ควรเริ่มจากคำนิยามและขั้นตอน การออกแบบของระบบไปจนถึงสิ้นสุดรวมไปถึงการบำรุงรักษา และการยุติการใช้งานระบบคอมพิวเตอร์ การเปลี่ยนผ่านทดแทนระบบคอมพิวเตอร์ที่ใช้ในปัจจุบันเป็นวงจรชีวิตการพัฒนาแบบ (Syste Design Life Cycle- SDLC)



GAMP 5

ภาพที่ 26 : วงจรการพัฒนาแบบคอมพิวเตอร์

วงจรการพัฒนาระบบสามารถแบ่งออกเป็น 8 ขั้นตอน ดังต่อไปนี้

- 1.0 การวิจัยความเป็นไปได้
- 2.0 แผนโครงการ
- 3.0 ข้อกำหนดความต้องการ
- 4.0 การออกแบบระบบ
- 5.0 การทดสอบระบบ
- 6.0 การยอมรับและการยืนยันระบบ
- 7.0 การใช้และการบำรุงรักษา
- 8.0 การยุติระบบทำงาน และ การเปลี่ยนผ่านตามวงจรชีวิตของระบบคอมพิวเตอร์

โครงสร้างพื้นฐานของระบบคอมพิวเตอร์

การจัดประเภทซอฟต์แวร์ระบบของคอมพิวเตอร์ตาม GAMP 5 มี 5 ประเภท ดังนี้

ประเภทที่หนึ่ง - ซอฟต์แวร์มาตรฐานหรือโครงสร้างพื้นฐาน อาทิ ระบบปฏิบัติการ (Operating system) ที่มากับฮาร์ดแวร์ระบบคอมพิวเตอร์ทั่วไป เช่น Windows Linux IOS Android เป็นต้น

ประเภทที่สอง - ซอฟต์แวร์ของผู้ผลิตเครื่องมือ (Firmware) ข้อกำหนดนี้ถูกยกเลิกไป เพราะความก้าวหน้าของเทคโนโลยีในปัจจุบันซอฟต์แวร์ของผู้ผลิตเครื่องมือ (Firmware) ส่วนใหญ่จะหมายถึงซอฟต์แวร์ประเภทที่สี่ในปัจจุบัน

ประเภทที่สาม - ผลิตภัณฑ์ที่ไม่สามารถกำหนดค่าหรือตั้งค่าซอฟต์แวร์ได้ ใช้ได้เฉพาะค่าเริ่มต้น (default) ที่ติดตั้งมา เช่น ซอฟต์แวร์เครื่องมือในห้องปฏิบัติการที่ไม่สามารถตั้งค่า “Zero Set” หรือค่าต่างๆได้ตามค่าอ้างอิงมาตรฐาน อ่านค่าได้อย่างเดียว มักจะมาในรูปแบบของซอฟต์แวร์ที่วางขายทั่วไป (Commercial off the shelf software) PLC พื้นฐาน ซอฟต์แวร์ Microsoft Office เป็นต้น

ประเภทที่สี่ - ผลิตภัณฑ์ที่สามารถกำหนดค่าหรือตั้งค่าได้ภายใต้ข้อจำกัดของซอฟต์แวร์ที่ออกแบบและสร้างขึ้นมากเพื่อให้สามารถแก้ไขได้ เช่นซอฟต์แวร์เครื่องมือในห้องปฏิบัติการที่สามารถตั้งค่า “Zero Set” หรือค่าต่างๆ ตามค่าอ้างอิงมาตรฐาน ซอฟต์แวร์อื่นๆที่อยู่ในประเภทนี้ LIMS, SCADA, DCS, CDS, ERP etc.

ประเภทที่ห้า - แอปพลิเคชันที่พัฒนาเป็นการเฉพาะตามความต้องการของผู้ใช้เฉพาะราย ซอฟต์แวร์ที่อยู่ในประเภทนี้ เช่น Bespoke Software หรือ Customized Software เป็นซอฟต์แวร์แบบว่าจ้าง คือ Software (ซอฟต์แวร์) หรือ Program (โปรแกรม) ที่ผู้ใช้งานต้องว่าจ้าง Programmer (โปรแกรมเมอร์) หรือบริษัททางด้านซอฟต์แวร์เขียนขึ้นมาตามความต้องการของตนเอง โดยออกแบบให้เป็นการทำงานเฉพาะด้าน หรือเรียกได้ว่าเป็นการสั่งทำโปรแกรมขึ้นมานั่นเอง

ตารางที่ 6 : โครงสร้างพื้นฐานระบบคอมพิวเตอร์

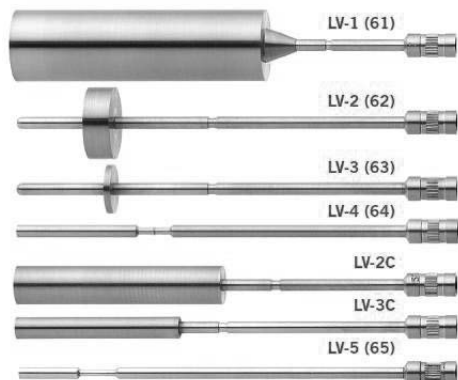
Category	What comes under?	Description
Category 1	Infrastructure Software (Standard Software)	Operating Systems,
Category 2	Firmware (Discontinued)	Laboratory equipment
Category 3	Non configured products	Products cannot be configured or sometimes can be configured but only the default configuration can be used
Category 4	Configured products	Configuration can be done to meet the user specific needs.
Category 5	Custom applications	These applications are developed to meet the specific needs of the regulated company.

การจำแนกประเภทฮาร์ดแวร์ระบบคอมพิวเตอร์

ประเภทที่หนึ่ง - ส่วนประกอบฮาร์ดแวร์มาตรฐาน ปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นฮาร์ดแวร์ประเภทนี้

ประเภทที่สอง - ฮาร์ดแวร์ที่ออกแบบเพื่อความต้องการเฉพาะอย่าง (Custom Built Hardware Components) ฮาร์ดแวร์ดังกล่าวได้รับการออกแบบมาเพื่อตอบสนองความต้องการพิเศษและเป็นส่วนเสริมของส่วนประกอบฮาร์ดแวร์มาตรฐาน อาทิ เครื่องมือวัดความหนืดที่สามารถเปลี่ยนหัววัด (Spindles) ได้ในช่วงความหนืดต่างๆ

Spindles



LV Spindles cP(mPa•s)	
SPINDLE	RANGE*
LV-1 (61)	15 - 20K
LV-2 (62)	50 - 100K
LV-3 (63)	200 - 400K
LV-4 (64)	1K - 2M
LV-5 (65)	2K - 4M
LV-2C	50 - 100K
LV-3C	200 - 400K

LV-5 is an optional spindle designed to increase measuring range.

ภาพที่ 27 : แสดงเครื่องมือวัดความหนืดที่สามารถเปลี่ยนหัววัดในช่วงความหนืดต่างๆ

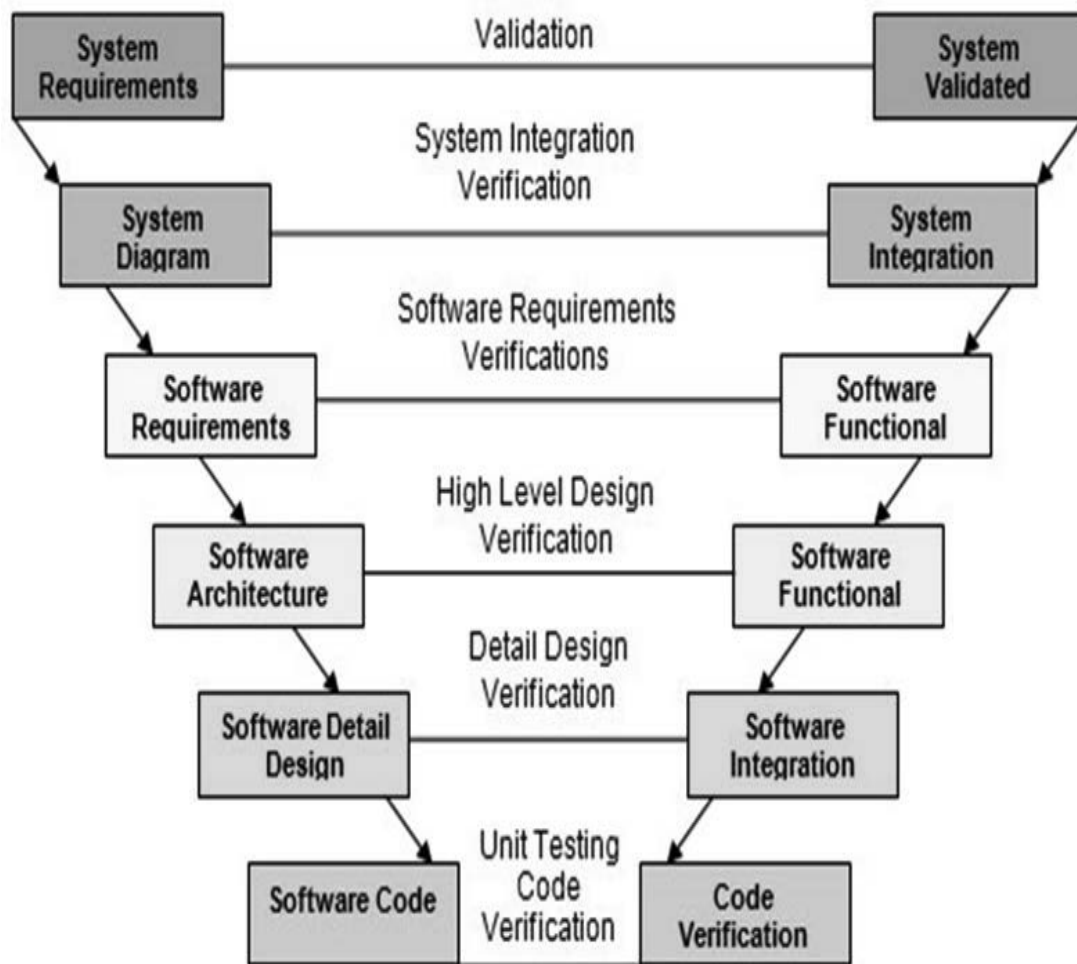
การตรวจสอบ

การยอมรับและตรวจสอบระบบเมื่อระบบคอมพิวเตอร์ขั้นสุดท้ายและไฟล์ที่เกี่ยวข้องส่งไปยังผู้ใช้ซึ่งติดตั้งในสภาพแวดล้อมของผู้ใช้และเพื่อประเมินความถูกต้องของฟังก์ชันคุณสมบัติ (“คุณสมบัติการติดตั้ง”, “คุณสมบัติการทำงาน” และ “คุณสมบัติการทำงาน”) เป็นพฤติกรรมทดสอบที่สมบูรณ์และเป็นระบบของระบบคอมพิวเตอร์ก่อนการใช้งานจริง ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อคุณภาพการใช้งานของระบบคอมพิวเตอร์ นั่นคือ “การรับรอง” เป็นสิ่งสุดท้ายของการประกันคุณภาพระบบคอมพิวเตอร์ แม้ว่าบางส่วนของ “การรับรอง” กำลังดำเนินการภายใต้เงื่อนไขเดียวกันของการทดสอบหน่วยและการทดสอบการประกอบ แต่ยังคงจำเป็นต้องมี “การรับรอง” “คุณสมบัติ” ดำเนินการโดยผู้ใช้

กิจกรรมหลักระหว่างการรับรอง

1. การดำเนินการตามโปรโตคอลที่ได้รับการอนุมัติ
2. สังเกตผลลัพธ์ผ่านการดำเนินการโปรโตคอล
3. บันทึกข้อสังเกต
4. เขียนรายงานการดำเนินการ
5. อนุมัติรายงานหรือทำตามกระบวนการควบคุมการเปลี่ยนแปลง เพื่อดำเนินการโปรโตคอลอีกครั้งโดยการแก้ไขหรืออนุมัติ

การตรวจสอบความถูกต้องของระบบคอมพิวเตอร์ในสหรัฐอเมริกา เพื่อให้สามารถปฏิบัติตามเอกสารกับ 21 CFR ระเบียบข้อบังคับของรัฐบาลกลางของสหรัฐอเมริกา ในข้อ 21 CFR ส่วนที่ 11 หมายถึง ระเบียบข้อบังคับของรัฐบาลกลางสหรัฐอเมริกาหัวข้อที่ 21 วรรคที่ 11 วัตถุประสงค์หลักของระเบียบนี้คือการพัฒนาศักยภาพของบันทึกอิเล็กทรอนิกส์และลายเซ็นอิเล็กทรอนิกส์ ลายเซ็นอิเล็กทรอนิกส์และการควบคุม รหัสประจำตัว รหัสผ่าน



ภาพที่ 28 : ตัวแบบวี (V-Model for Computer Validation)

ตารางที่ 7 : ตัวอย่างรายการที่ต้องตรวจสอบรับรองระบบคอมพิวเตอร์ (Check List)

Validation Deliverables Checklist

Deliverable	Required? (Yes / No)	Complete? (x / ✓)
Multi Phase		
Requirements Traceability Matrix		
Change Management		
Access and Security Management		
Document Management		
Incident / Deviation Management		
Configuration Management		
Concept Phase		
GxP Impact Assessment		
System Software and Hardware Categorization		
Electronic Records and Electronic Signatures Assessment		
Project Phase		
Supplier Assessment		

Deliverable	Required? (Yes / No)	Complete? (x / ✓)
Risk Assessment		
Business Requirements / Process Requirements		
System Requirements		
User Requirements Specification		
System Overview		
Validation Plan		
Configuration Specification		
Functional Specification		
Functional Design Specification		
Hardware Design Specification		
Software Design Specification		
Unit Specification		
Design Specification		
Design Review		
Programming Standards		
Code Review		
Data Migration		
Test Plan		
Factory Acceptance Testing Protocol / Report		
Installation Qualification Protocol / Report		
Unit and Integration Testing Protocol / Report		

Deliverable	Required? (Yes / No)	Complete? (x / ✓)
System Test Protocol / Report		
Operational Qualification Protocol / Report		
Acceptance Test Protocol / Report		
Performance Qualification Protocol / Report		
System Operating Procedures / User Manuals		
Training		
System Support Plan		
Service Level Agreement (SLA)		
Handover		
System Release		
Deployment Planning		
Validation Report		
Operation Phase		
Continuity Planning / Testing / Disaster Recovery		
Periodic Review		
Data Archive & Retrieval		
Backup and Restore		
Retirement Phase		
Decommissioning Plan / Report		

การรับรองกระบวนการผลิตน้ำบริสุทธิ์

ระบบผลิตน้ำบริสุทธิ์ตามมาตรฐาน GMP สากล

การผลิตน้ำบริสุทธิ์ตามระบบ GMP สากล จะต้องใช้ระบบผลิตน้ำที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถทำให้มั่นใจได้ว่า น้ำที่ผลิตได้จะมีคุณภาพตรงตามมาตรฐานตลอดเวลาที่เปิดใช้งาน (Consistency) น้ำบริสุทธิ์ (Purified water) ตามความหมายของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (United State Pharmacopoeia-USP) คือ น้ำบริสุทธิ์ที่อาจได้มาจากวิธีการต่าง ๆ เช่น กระบวนการกลั่น (Distilled) หรือ กระบวนการแลกเปลี่ยนไอออน (Ion exchange treatment) หรือ กระบวนการกรองแบบย้อนกลับ (Reverse osmosis) เป็นต้น โดยที่น้ำที่ผลิตได้นั้นจะต้องไม่มีสารอื่นๆ เจือปน เพื่อให้ได้น้ำบริสุทธิ์ตามมาตรฐาน จึงจำเป็นต้องมีการออกแบบระบบให้มีการควบคุมกระบวนการผลิตอย่างเข้มงวด คือ วัสดุที่มีการสัมผัสน้ำ เช่น ท่อ วาล์ว เครื่องกรองต่าง ๆ จะต้องทำด้วย Stainless Grade 316L ซึ่งเป็นสแตนเลสที่มีปริมาณคาร์บอน (Carbon) ในเนื้อสแตนเลสต่ำมาก ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดสนิมภายในท่อน้อยมากและพื้นผิวภายในท่อจะต้องมีความเรียบ (Ra) อย่างน้อย 0.8 ไมครอน (Micron) พื้นผิวสแตนเลส 316 (Stainless 316L) จะต้องสัมผัสน้ำอยู่ตลอดเวลา จึงมีการทำ Passivation ทำให้ผิวสแตนเลสมีความแข็งแรงขึ้นทนทานต่อการผุกร่อนได้ดี การเชื่อมท่อน้ำจะใช้วิธีการเชื่อมแบบ Orbital welding ซึ่งเป็นการเชื่อมด้วยเครื่องมือเชื่อมที่ทันสมัยและผ่านการรับรอง (Validate) จึงทำให้มั่นใจได้ว่ารอยเชื่อมจะเรียบได้มาตรฐาน ไม่เกิดสนิม ไม่มีจุดสะสมของ ชีวฟิล์ม (BioFilm) ในภายหลังวาล์วที่ใช้ในระบบน้ำ จะเป็นวาล์วชนิดไดอะแกรม (Diaphragm valve) ชิ้นส่วนภายในไดอะแกรมวาล์วจะไม่ขวางการไหลของน้ำ จึงมีโอกาสสะสมสิ่งสกปรกหรือเกิดชีวฟิล์ม (BioFilm) น้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับวาล์วชนิดอื่นเช่นวาล์วผีเสื้อ (Butterfly valve) หรือบอลวาล์ว (Ball valve) มีระบบการควบคุมความเร็วของการไหลของน้ำให้มีค่าอยู่ระหว่าง 1 – 3 เมตร/วินาที ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมของเชื้อจุลินทรีย์ที่จุดใดจุดหนึ่งภายในท่อ ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดชีวฟิล์ม (BioFilm) มีการควบคุมปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ในน้ำโดยรังสียูวี (UV-C 254 nm) ระบบออกแบบให้มีการควบคุมปริมาณความเร็วในการไหลของน้ำภายในท่อและความเข้มข้นของรังสียูวี (UV) ให้มีความสัมพันธ์กัน เพื่อให้มีระยะเวลาที่รังสีได้สัมผัสกับน้ำ (Contact time) นานเพียงพอที่จะให้ทำลายเชื้อโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ ระบบการเดินท่อและวาล์วของระบบผลิตน้ำบริสุทธิ์ จะออกแบบให้ไม่มีส่วนที่ทำให้เกิดน้ำ ค้างท่อ (Zero Dead leg) หรือจุดที่ไม่เกิดการหมุนเวียนของน้ำ ดังนั้นการเกิดชีวฟิล์ม (BioFilm) จึงมีโอกาสเกิดน้อยมาก ระบบเก็บน้ำบริสุทธิ์ จะเป็นระบบปิด มีการควบคุมไม่ให้อากาศภายนอกเข้ามาผสมกับอากาศภายในได้โดยตรง มีช่องระบายอากาศ (Air vent) ที่มีการกรองอากาศระดับ HEPA ก่อน จึงป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อน (contaminate) จากอากาศภายนอกได้ ระบบน้ำบริสุทธิ์จะถูกออกแบบและผลิตให้มีโอกาสในการเกิดเชื้อได้น้อยมาก แต่เมื่อมีการใช้ระบบผลิตน้ำไปนาน ๆ ก็จำเป็นต้องมีการทำความสะอาดระบบ (Sanitization) ซึ่งบริษัทควรเลือกใช้ระบบการให้ความร้อนที่ช่วยฆ่าเชื้อได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ ลดปัญหาสารตกค้าง เมื่อเปรียบเทียบกับระบบอื่นๆ อาทิ การฆ่าเชื้อโดยใช้โอโซน (Ozone)

ตารางที่ 8 : แสดงมาตรฐานน้ำบริสุทธิ์ตามเกณฑ์ GMP

ลักษณะเฉพาะ	USP	EP	JP	ChP	IP
น้ำดื่มสำหรับ PW และ WFI	น้ำดื่มใน US, EU, Japan, WHO	น้ำดื่มบริโภคของมนุษย์	ข้อกำหนดเฉพาะเกี่ยวกับน้ำของ JP	น้ำดื่ม (PW) น้ำบริสุทธิ์ (WFI)	น้ำดื่ม (PW) น้ำบริสุทธิ์ (WFI)
น้ำบริสุทธิ์					
วิธีการผลิต	กระบวนการที่เหมาะสม	กระบวนการที่เหมาะสม	การกลั่น การแลกเปลี่ยนไอออน, UF หรือผสมผสานทั้งสองแบบ	การกลั่น การแลกเปลี่ยนไอออน หรือกระบวนการที่เหมาะสม	การกลั่น การแลกเปลี่ยนไอออน หรือกระบวนการที่เหมาะสม
ปริมาณแอโรบิก (เชื้อจุลินทรีย์) (cfu/mL)	100	100	100	100	100
การนำไฟฟ้า ($\mu\text{S}/\text{cm}$ ที่ 25°C)	1.3 (การทดสอบขั้นที่ 3)	5.1 (การทดสอบขั้นที่ 1)	1.3 ออนไลน์ 2.1 ออฟไลน์	5.1 (การทดสอบขั้นที่ 1)	1.3 (การทดสอบขั้นที่ 3)
TOC (mg/L)	0.5	0.5 (เลือกได้)	0.5 (0.3 สำหรับการควบคุม)	0.5	0.5
ไนเตรท (ppm)		0.2		0.2	ต้องระบุ
ความเป็นกรด/ความเป็นด่าง					ต้องระบุ
แอมโมเนีย (ppm)				0.2	ต้องระบุ
สารที่สามารถออกซิไดซ์		ต้องระบุ			
น้ำสำหรับการเตรียมยาฉีด					
วิธีการผลิต	การกลั่นหรือกระบวนการที่เหมาะสม	การกลั่นหรือ RO ที่มีเทคโนโลยีเพิ่มเติม	การกลั่นหรือ RO ที่มี UF จากน้ำบริสุทธิ์	การกลั่น	การกลั่น
ปริมาณแอโรบิก (เชื้อจุลินทรีย์) (cfu/100 mL)	10	10	10	10	10
การนำไฟฟ้า ($\mu\text{S}/\text{cm}$ ที่ 25°C)	1.3 (การทดสอบขั้นที่ 3)	1.3 (การทดสอบขั้นที่ 3)	1.3 ออนไลน์ 2.1 ออฟไลน์	1.3 (การทดสอบขั้นที่ 3)	1.3 (การทดสอบขั้นที่ 3)
TOC (mg/L)	0.5	0.5	0.5 (0.3 สำหรับการควบคุม)	0.5	0.5
ชีวพิษที่สร้างขึ้นจากแบคทีเรีย (EU/mL)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
ไนเตรท (ppm)		0.2		0.2	ต้องระบุ
โลหะหนัก				ต้องระบุ	
ความเป็นกรด/ความเป็นด่าง				ต้องระบุ	
แอมโมเนีย (ppm)				0.2	

* ช่องที่แรเงา – ไม่ต้องการทดสอบ

ที่มา : ข้อมูลจาก METTLER TOLEDO

เงื่อนไขการรับรองระบบการผลิตน้ำบริสุทธิ์ 3 ระยะเวลา (Phase)

ระยะเวลาดัง (Phase One)

การทดสอบคุณภาพของน้ำบริสุทธิ์ จะต้องทำอย่างเข้มข้นใน 2 อาทิตย์แรก อย่างต่อเนื่อง ต้องไม่พบความบกพร่องใดๆ ทั้งทางด้านเคมี จุลชีววิทยา ในจุดต่างๆ ตามที่ได้วางแผนไว้ ในทุกขั้นตอนของการผลิตน้ำบริสุทธิ์ พร้อมทั้งพัฒนามาตรฐานการปฏิบัติงาน (SOP) ในการควบคุมการทำงาน การซ่อมบำรุง การทำลายเชื้อ (Sanitization) และข้อควรระวัง ในการทำงานและการแก้ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น ทำการทดสอบมาตรฐานการปฏิบัติงาน (SOP) ที่เขียนขึ้นและปรับแก้จนไม่พบข้อบกพร่อง

ระยะเวลาดัง (Phase Two)

หลังจากผ่านระยะที่หนึ่งด้วยความเรียบร้อยดีแล้ว การสุ่มตัวอย่างก็ทำเหมือนระยะที่หนึ่ง สามารถใช้น้ำในการทดลองผลิตยาได้ แต่ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อยืนยันความแน่นอน สม่่าเสมอในการผลิตน้ำบริสุทธิ์ สรุปมาตรฐานการปฏิบัติงาน (SOP) แนวทางในการอนุมัติผ่าน โดยฝ่ายประกันคุณภาพ ควรใช้สถิติช่วยในการติดตามความเสถียรในการผลิตน้ำบริสุทธิ์ทั้งปริมาณและคุณภาพที่กำหนดในข้อกำหนดของผู้ใช้ (User Requirement Specification-URS) ระยะเวลาดัง (Phase Two) อาจใช้เวลาประมาณ 2-4 อาทิตย์

ระยะเวลาดัง (Phase Three)

ในระยะนี้ใช้เวลาประมาณ 1 ปี หลังจากผ่านระยะที่สอง เพื่อความเชื่อมั่น และความแน่นอน ในการผลิตน้ำบริสุทธิ์ในช่วงฤดูต่างๆ ที่มีการผันแปรไปตามสิ่งแวดล้อม การสุ่มตัวอย่างสามารถลดจุด ในการสุ่มตัวอย่างลงได้โดยพิจารณาจากผลการติดตามในระยะที่หนึ่งและสอง อาจมีการเพิ่มจุดในการซ่อมบำรุงได้ ตามคำแนะนำของผู้ออกแบบระบบ

บทที่ 3

การรับรองความถูกต้องกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ ที่ใช้รับประทานชนิดของเหลว (Oral Liquid Dosage Process Validation)

กระบวนการผลิตยา

ในการผลิตยาน้ำนั้นจำเป็นต้องพิจารณาหลายประการ ยาน้ำมีหลายประเภท อาทิ ยาน้ำใส ยาน้ำไซรัป ยาน้ำแขวนตะกอน ยาน้ำแขวนละออง ยาน้ำอิมัลชัน และอื่นๆ ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมความนิยมของตลาดและการยอมรับและช่วงวัยของผู้บริโภค เช่น ยาน้ำสำหรับเด็ก ยาน้ำสำหรับผู้สูงอายุ

กระบวนการผลิตยาน้ำเหล่านี้มีความแตกต่างกันบ้าง แต่หลักใหญ่เหมือนกัน อาทิ กระสายยาน้ำ (Vehicle) ที่เป็นของเหลวจึงเรียกรวมๆ ว่า Oral Liquid Dosage (OLD) ด้วยเหตุนี้ กระบวนการรับรองความถูกต้องพื้นฐานจึงคล้ายกัน อาจจะกล่าวได้ว่า มีตัวแปรวิกฤตที่ต้องควบคุมคล้ายกัน (Critical Control Parameter-CCP) อาทิ ความเร็วรอบของเครื่องผสมที่เหมาะสมในการทำให้ยาน้ำเหล่านี้ ผสมเข้ากันดี และใช้พลังงานน้อยที่สุด เวลาผสมที่สั้นที่สุด ยาน้ำแขวนตะกอนเท่านั้นเมื่อผสมเข้ากันแล้วอาจตกตะกอนได้ในภายหลัง แต่สามารถคืนรูปได้ง่ายด้วยการเขย่า จึงต้องเป็นหน้าที่ของเภสัชกรในการแนะนำให้เขย่าก่อนจะใช้รับประทานสำหรับยากลุ่มนี้

ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) มีบทบาทสำคัญในการรับรองความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของเหลว

ตัวอย่าง ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของเหลว แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน ได้แก่ ขั้นตอนการผสม และขั้นตอนการกรอง ในส่วนขั้นตอนการบรรจุ จะกล่าวถึงในตอนต่อไป

ในขั้นตอนการผสมและขั้นตอนการกรอง ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ ได้แก่ ขนาดถังผสม และชนิดของถังผสมที่เหมาะสม อุณหภูมิของถังผสม ชนิดของใบผสม หรือใบกวน (Agitator) ความเร็วรอบของใบผสม ระยะเวลาในการผสม วิธีการผสมและลักษณะการผสม กระบวนการทำให้ยาน้ำเป็นเนื้อเดียว (Homogenization Process) ความเร็วรอบในการทำให้ยาน้ำเป็นเนื้อเดียว อุณหภูมิของยา อัตราการป้อนสารในขณะผสม คุณภาพของวัตถุดิบที่ใช้ในขั้นตอนการกรอง ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ ได้แก่ ชนิดของ ผ้ากรองและขนาดของผ้ากรอง แรงดันที่วาล์วของเครื่องกรอง เพื่อดูว่าอุดตันหรือไม่ อัตราการกรอง เป็นต้น

ตารางที่ 9 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทาน ชนิดของเหลว

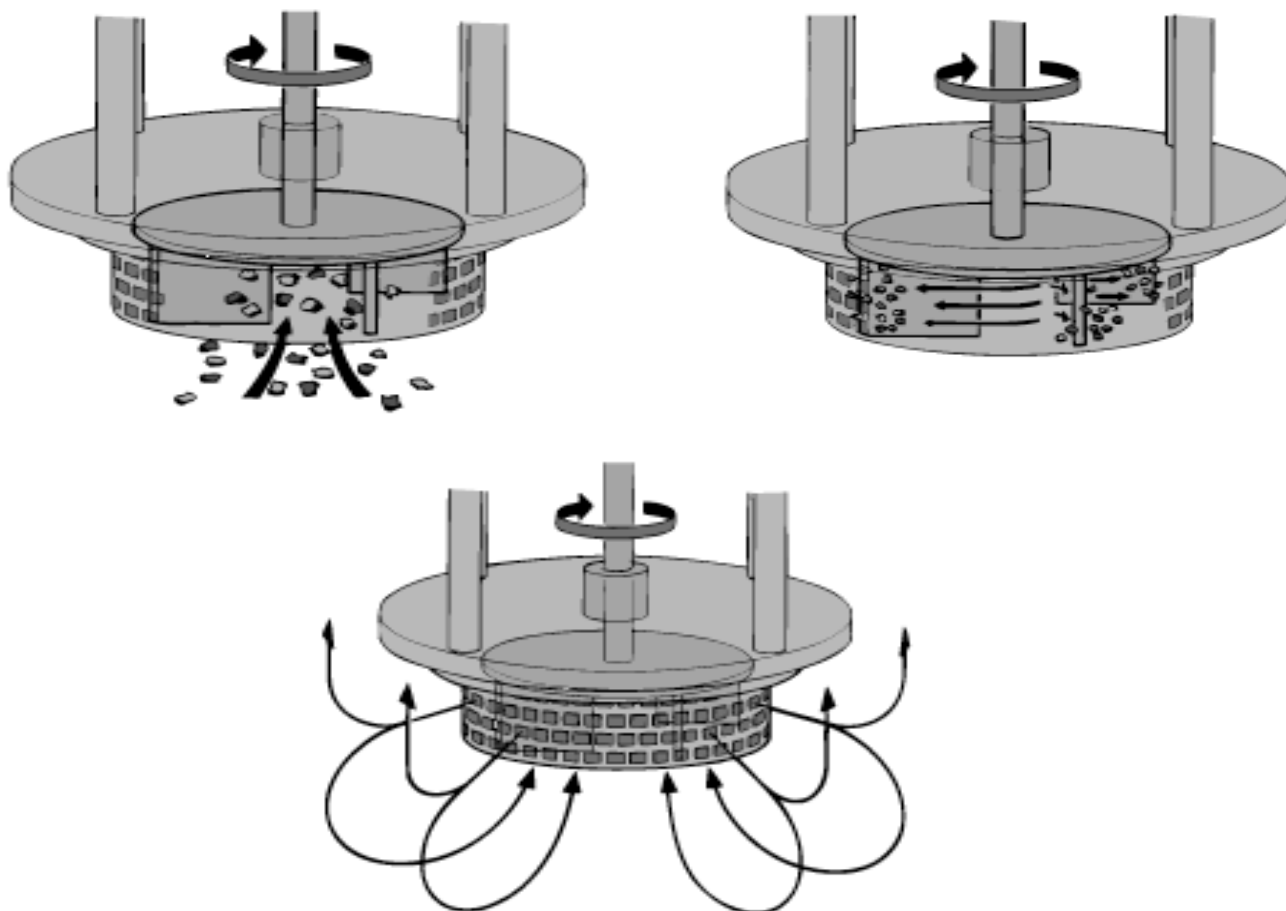
Pharmaceutical Operation	Sample Process Parameter	Potential Attribution	Quality
Mixing	Tank type and size	Appearance	Assay (Active ingredient and preservative if present) pH Density Viscosity Impurity Microbial limit
	Tank jacket temperature		
	Impeller type and localization		
	Mixing speed		
	Mixing duration		
	Homogenization method and homogenizer features		
	Homogenization Process		
	Duration		
	Homogenizer Revolution		
	Product temperature		
	Feeding Speed of Components		
	Filter type and size	Appearance	
	Filter ΔP value	Assay (Active ingredient and preservative if present)	
Filtration	Membrane filter capacity		

ในส่วนของการย่น้ำแขวนตะกอน (Suspension) และแขวนละออง (Emulsion) อาจจะมีตัวแปรวิกฤตของกระบวนการตามรายละเอียดเพิ่มเติม ดังนี้ อาทิเช่น ความหนืด (Viscosity) ความสม่ำเสมอในการกระจายของตัวยา (Content Uniformity) อัตราการตกตะกอน (Sedimentation Rate) ความสามารถในการกระจายตัวกลับให้เป็นเนื้อเดียวกัน (Re-suspendability) ขนาดอนุภาค (Particle size) และอัตราการปลดปล่อยตัวยา (Release Rate)

ตารางที่ 10 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการที่ต้องควบคุมเพิ่มเติมของ ย่น้ำแขวนตะกอน (Suspension) และแขวนละออง (Emulsion)

TEST PARAMETERS FOR SUSPENSIONS AND EMULSIONS		
TEST PARAMETER	SUSPENSION	EMULSION
Appearance	√	√
Viscosity	√	√
pH	√	√
Content uniformity	√	√
Sedimentation	√	×
Re-suspendability	√	×
Particle size	√	√
Release rate	√	√

การผลิตยาน้ำแขวนตะกอน (Suspension) และแขวนละออง (Emulsion) ควรต้องมีหัวปั่นผสมแบบ “Homogenized Head” ดังภาพด้านล่าง

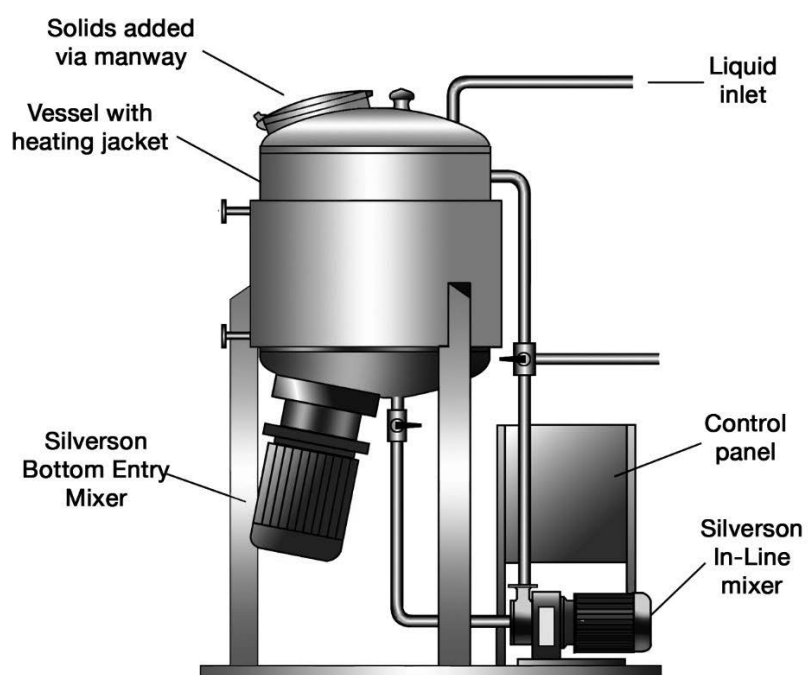


ภาพที่ 29 : ตัวอย่างหัวปั่นผสมแบบ “Homogenized Head”

1. ขั้นตอนการดูด
2. ขั้นตอนการเหวี่ยงผ่านตะแกรง
3. ขั้นตอนการผสม

ลักษณะใบผสมแบบ “Homogenizer Head” จะช่วยให้มีการผสมและกระจายตัวไปพร้อมกัน ใน 3 ขั้นตอน ดังนี้ ในขั้นตอนแรก ผงยาจะถูกดูดเข้าไปในห้องผสม (Chamber) แล้วจะถูกเหวี่ยงผ่านตะแกรง ทำให้เกิดการลดขนาดของอนุภาคและยังทำให้ขนาดอนุภาคมีขนาดสม่ำเสมอขึ้น เมื่ออนุภาคหลุดลอดออกมาจากตะแกรง ก็จะถูกแรงเหวี่ยงอีกครั้งให้เกิดการกระจายไปทั่วถึงผสมในขั้นตอนที่ 3

รูปแบบ Homogenizer มีหลากหลายแบบ



ภาพที่ 30 : ความสัมพันธ์ระหว่างถังผสมและใบผสมแบบเทอร์ไบน์ (Turbine)

โดยทั่วไปขนาดการผลิต (Lot size) ควรจะอยู่ระหว่าง 60-70 เปอร์เซ็นต์ ของขนาดความจุเต็ม ของถังผสม ค่า H ควรจะเท่ากับ 0.7 ของความสูงของถังผสม

โดยหลักการเพื่อให้การผสมดีที่สุด มีข้อพิจารณาดังนี้ ขนาดความยาวของใบกวนแบบเทอร์ไบน์(Turbine) D_a ควรเท่า 1 ใน 3 ของขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของถังผสม นั่นคือ $D_a = 0.33 D_t$ ความกว้างของใบขวาง (Buffer) ตามภาพคือ J ควรจะมีขนาดเท่ากับ $J = 1/12 D_t$ ทั้งสองด้าน ความสูงของใบกวนผสมควรสูงจากพื้นเท่า 1 ใน 3 ของระดับยาที่ผสมในถังผสม $E = 1/3 H$ ในขณะเดียวกัน ความสูงของใบกวนควรสูงจากพื้นถังผสมเท่ากับ ความยาวทั้งหมดของใบกวน (Paddle) $D_a = E$ เป็นต้น

$$\frac{D_a}{D_t} = \frac{1}{3} \quad \frac{H}{D_t} = 1 \quad \frac{J}{D_t} = \frac{1}{12}$$

$$\frac{E}{D_a} = 1 \quad \frac{W}{D_a} = \frac{1}{5} \quad \frac{L}{D_a} = \frac{1}{4}$$

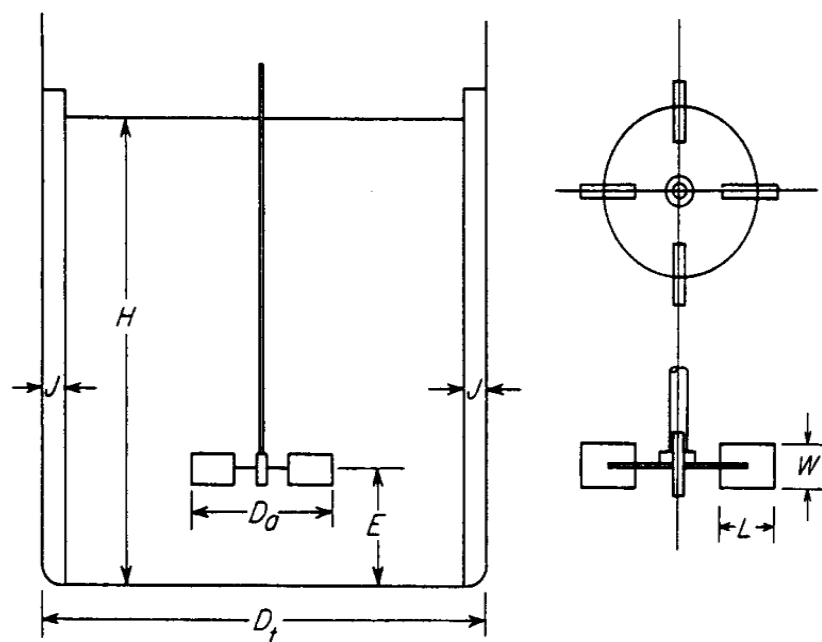
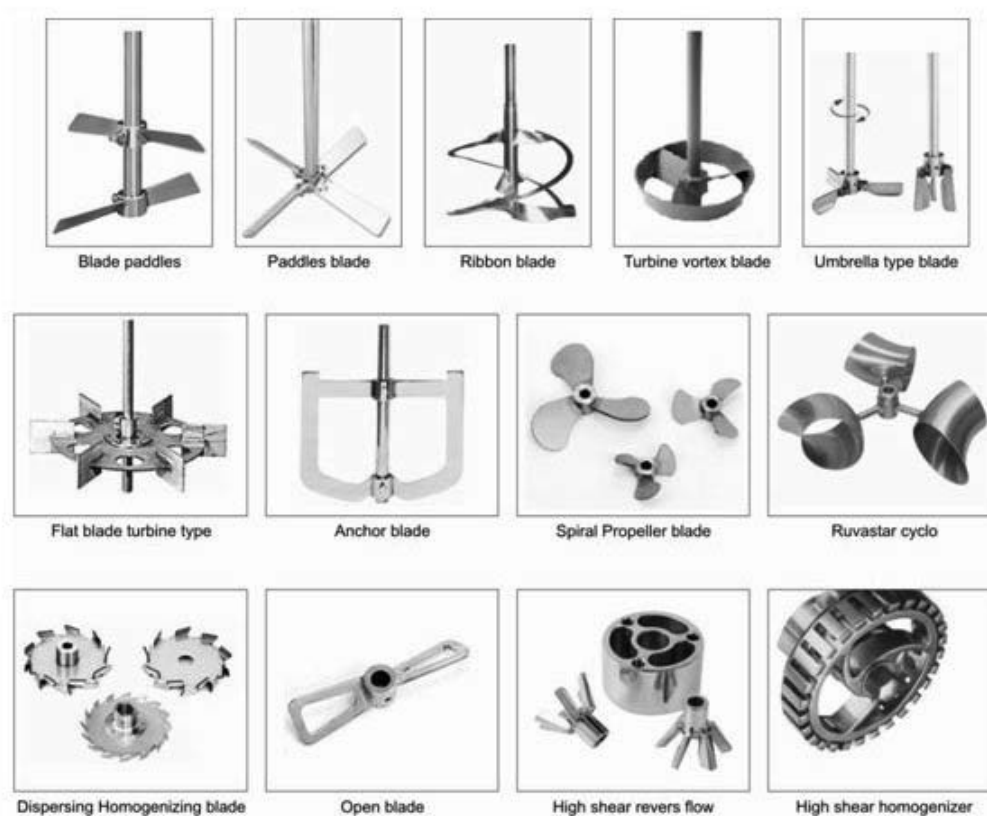


Figure 9-9 Measurements of turbine. (After Rushton et al.³²)

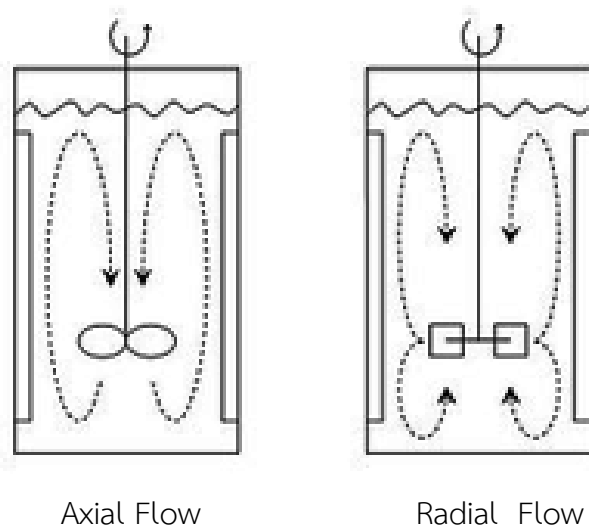
ภาพที่ 31 : แสดงหลักการผสมที่ดี

จากความรู้พื้นฐานนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับถังผสมที่มีรูปแบบใบผสมแบบอื่นได้ตามความเหมาะสม ตัวอย่างใบผสมแบบต่างๆ เช่น



ภาพที่ 32 : ตัวอย่างใบผสมแบบต่างๆ

การออกแบบใบผสม



ภาพที่ 33 : ตัวอย่างการออกแบบใบผสม

การออกแบบใบผสมรูปแบบใดก็ตาม มีวัตถุประสงค์หลักคือ ใบผสมจะต้องทำให้การผสม สมบูรณ์โดยใช้เวลาและพลังงานน้อยที่สุด ลักษณะของใบผสมมี 4 แบบใหญ่ๆ คือ

แบบที่หนึ่ง ใบผสมที่ทำให้เกิดการไหลตามแนวรัศมี (Radial Flow) มักจะเป็นใบกวาด หรือที่เรียกว่า Paddle

แบบที่สอง ใบผสมที่ทำให้เกิดการไหลตามแกน (Axial Flow) มักจะเป็นใบพัดเรือหางเสือทั่วไป หรือที่เรียกว่า Propeller

แบบที่สาม แบบที่ทำให้เกิดการไหลตามแนวเส้นรอบวงถึงผสม (Tangential Flow) แบบที่สี่ แบบผสมผสานเป็นใบผสมเรียกรวมๆว่าใบกวนหรือ Impeller

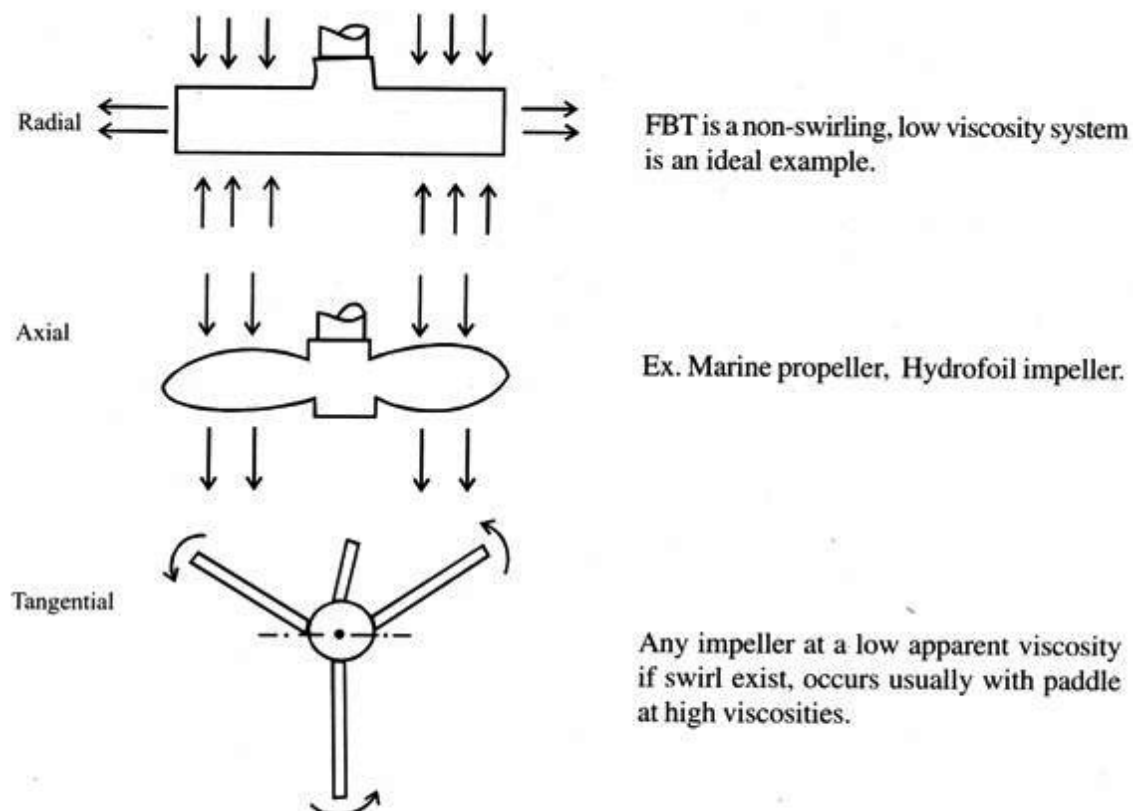
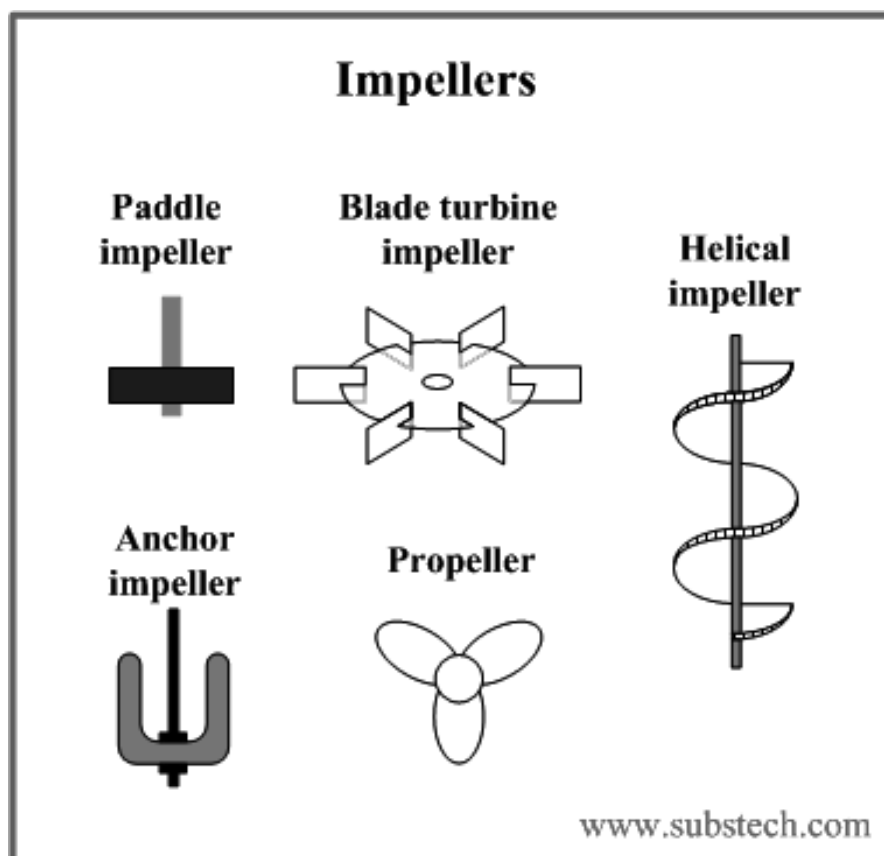


Fig. 5.8 Flow pattern classification of impellers

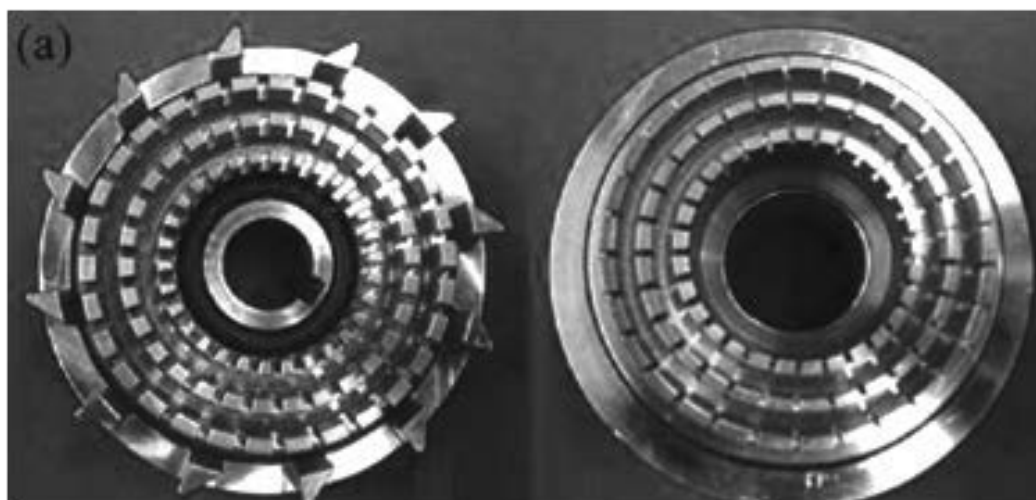
ภาพที่ 34 : ลักษณะใบผสมแบบต่างๆ

ตัวอย่าง แบบใบกวน (Impellers) ชนิดต่างๆ



ภาพที่ 35 : ภาพตัวอย่างใบกวนแบบต่างๆ

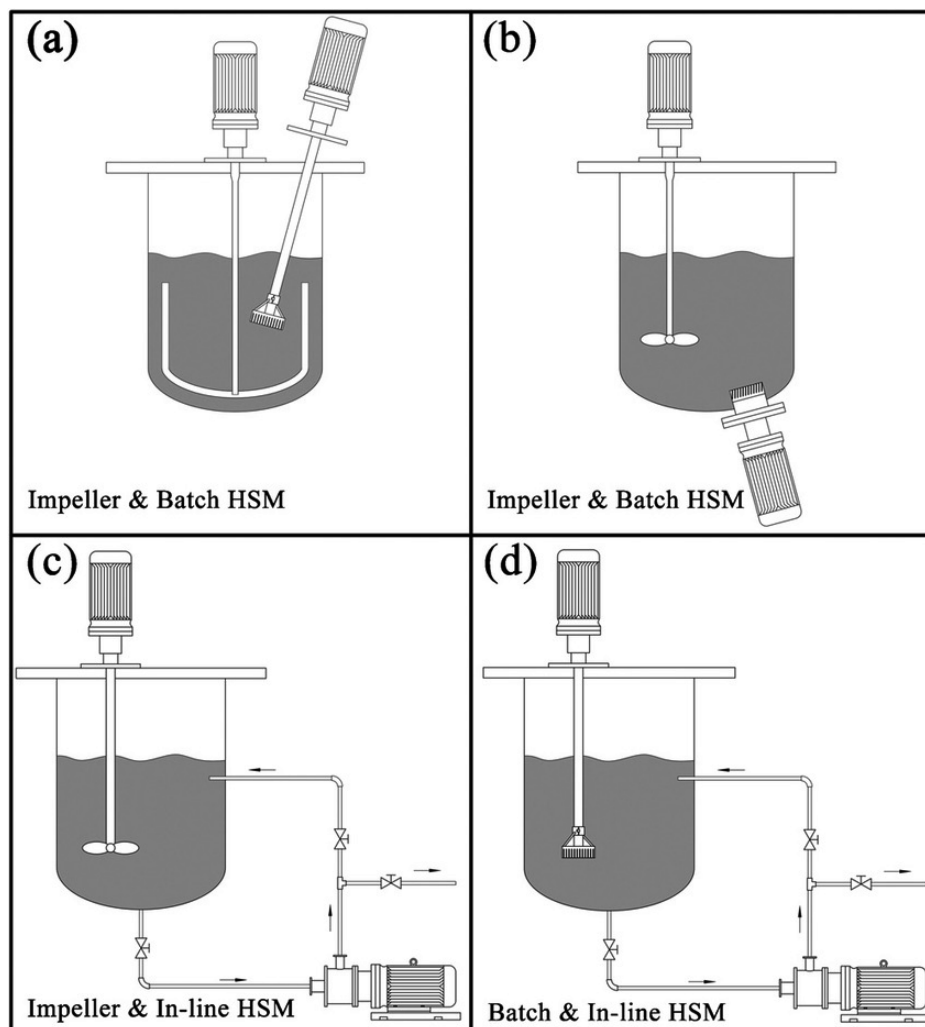
ใบกวนที่ออกแบบเพื่อให้เกิดแรงตัด (High Shear) สูง มักออกแบบเป็นซี่ฟันซ้อนๆกัน เพื่อทำให้เกิดแรงตัด ส่วนใหญ่มีรอบหมุนสูงตั้งแต่พันรอบต่อนาทีขึ้นไป ตามภาพ



ภาพที่ 36 : ตัวอย่างใบกวนแบบเกิดแรงตัด (High Shear) สูง



ใบกวนแบบแรงตัด (High Shear) สูงเรียกอีกอย่างว่า หัวปั่นเนียน “Homogenizer Head” หรือ “Emulsifier Head” นิยมใช้ในการผลิตครีม และครีมขี้ผึ้ง (Ointment) เรียกรวมๆว่า High Shear Mixer (HSM) มักออกแบบให้ทำงานร่วมกับใบผสมชนิดต่างๆ มีการจัดวางแบบรูปแบบหลากหลายตามภาพที่แสดงต่อไปนี้



ภาพที่ 37 : ตัวอย่างกระบวนการผลิตครีม

กระบวนการผลิตยาครีม

ครีมเป็นสารผสมที่เรียกว่าอิมัลชัน (Emulsion) หมายถึงผลิตภัณฑ์รูปแบบหนึ่งที่ประกอบด้วยของเหลวอย่างน้อย 2 ชนิด ซึ่งไม่เข้ากัน หรือ ไม่ละลายในกันและกันส่วนใหญ่ คือน้ำและน้ำมัน ซึ่งนำมารวมกัน ในลักษณะที่ผสมผสานเข้าเป็นสารผสมเนื้อเดียวกัน โดยมีตัวทำอิมัลชัน (Emulsifier) เป็นตัวผสมของเหลวทั้งสองเข้าด้วยกัน อิมัลชันที่เกิดขึ้น ถ้ามองด้วยตาเปล่า จะเห็นลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน แต่ถ้ามองด้วยกล้องจุลทรรศน์ ก็จะเป็น 2 วัฏภาค คือ เห็นเป็นหยดเล็กๆ ของของเหลวชนิดหนึ่ง ที่เรียกว่า วัฏภาคภายใน (Internal or Dispersed Phase) กระจายตัวแทรกอยู่ในของเหลวอีกชนิดหนึ่ง ที่เรียกว่า วัฏภาคภายนอก (External or Continuous Phase) โดยทั่วไป หยดของวัฏภาคภายใน อาจมีขนาดต่างๆกัน ตั้งแต่ขนาดเล็กกว่า 0.05 ไมครอน จนถึง 25 ไมครอน ซึ่งขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในมีผลต่อการกระจายแสงได้ต่างกัน จึงทำให้อิมัลชันหรือครีมมีลักษณะภายนอกที่มองเห็นได้แตกต่างกันไปตามขนาดของหยดอนุภาควัฏภาคภายใน

ตารางที่ 11 : ลักษณะภายนอกของอิมัลชัน/ครีมกับขนาดของหยดอนุภาควิภาคภายในขนาดหยดอนุภาควิภาคภายใน ลักษณะอิมัลชัน ที่มองเห็น

ขนาดหยดอนุภาควิภาคภายใน	ลักษณะอิมัลชัน ที่มองเห็น
เล็กกว่า 0.05 ไมครอน	โปร่งใส (Transparent)
0.05 - 0.10 ไมครอน	ขุ่นหรือโปร่งแสง (Translucent)
0.10 - 1.00 ไมครอน	สีขาวอมฟ้า
ใหญ่กว่า 1.00 ไมครอน	ขุ่นขาวทึบ

ผลิตภัณฑ์อิมัลชันที่พบโดยทั่วไป มักมีลักษณะขาวขุ่นคล้ายน้ำมัน แต่ความจริงแล้วอิมัลชันอาจมีลักษณะโปร่งใสก็ได้ถ้าขนาดของหยดอนุภาควิภาคภายในมีขนาดเล็กกว่า 0.05 ไมครอน หรืออาจมีลักษณะได้ตามตารางที่แสดงไว้

ชนิดของครีมหรืออิมัลชัน

การแบ่งชนิดของครีมหรืออิมัลชัน อาจมีได้หลายลักษณะ ดังนี้

ก. แบ่งตามลักษณะภายนอกที่สามารถสังเกตเห็นได้ ได้เป็น 2 ชนิด คือ

ประเภทที่หนึ่ง เรียกว่าแมโครอิมัลชัน (Macroemulsion) คือ อิมัลชันลักษณะขุ่นขาวที่พบโดยทั่วไปนั่นเอง อนุภาคของวิภาคภายในของอิมัลชันชนิดนี้ มักมีขนาดตั้งแต่ 0.25 – 10 ไมครอน โดยทั่วไปจะใหญ่กว่า 1 ไมครอน จึงทำให้เกิดความแตกต่างในค่าดัชนีการหักเหของแสงของวิภาคทั้งสอง และเกิดการกระจายแสง ทำให้ดูมองขุ่นขาว

อิมัลชันประเภทนี้ อาจแบ่งย่อยได้เป็นอิมัลชันเนื้อหยาบ (Coarse emulsion) ซึ่งมีอนุภาคค่อนข้างใหญ่ และอิมัลชันเนื้อละเอียด (Fine emulsion) ซึ่งมีอนุภาคค่อนข้างเล็กหรือเล็กกว่า 5 ไมครอน ลงไป แมโครอิมัลชัน เป็นอิมัลชันชนิดที่พบมากที่สุดในการผลิตภัณฑ์อาหาร ยา และเครื่องสำอาง เช่น ไอศกรีม สลัดครีม ครีมรักษาโรคผิวหนัง ครีมกันแดด โลชั่นทาผิว

ประเภทที่สอง ไมโครอิมัลชัน (Microemulsion) มีลักษณะโปร่งใส เนื่องจากอนุภาคของวิภาคภายในเล็กมาก ประมาณ 10 – 75 นาโนเมตร (0.01 - 0.75 ไมครอน) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าหนึ่งในสี่ของความยาวคลื่นแสงที่มองเห็นได้ (Visible light) จึงไม่หักเหหรือกระจายแสง แสงจึงสามารถทะลุผ่านได้ ทำให้ดูโปร่งใส หยดของวิภาคภายใน มีลักษณะกลม ถูกล้อมรอบด้วยฟิล์มของตัวทำอิมัลชัน มีทั้งชนิดที่วิภาคภายในเป็นน้ำมันที่แขวนลอยในวิภาคน้ำ (O/W) และที่วิภาคภายในเป็นน้ำที่แขวนลอยในวิภาคน้ำมัน(W/O)

ข. แบ่งตามชนิดของของเหลวที่เป็นวัฏภาคภายในและวัฏภาคภายนอกแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ

ประเภทที่หนึ่ง อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (W/O Emulsion) อิมัลชันชนิดนี้มีวัฏภาคภายในเป็นน้ำ วัฏภาคภายนอกเป็นน้ำมัน พบอิมัลชันชนิดนี้ได้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เช่น ครีมล้างหน้า (Cleansing Cream) ครีมทากลางคืน (Night Cream) ครีมนวดหน้า (Massage Cream) และครีมฮอร์โมน (Hormone Cream) เป็นต้น เนื่องจากอิมัลชันชนิดนี้ค่อนข้างเหนอะหนะและล้างน้ำออกยาก จึงเป็นที่นิยมใช้น้อย

ประเภทที่สอง อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W Emulsion) อิมัลชันชนิดนี้กลับกันกับชนิดแรกคือมีวัฏภาคภายในเป็นน้ำมัน วัฏภาคภายนอกเป็นน้ำ จึงมีความเหนอะหนะน้อย ทาแล้วกระจายดี ล้างน้ำ ออกง่าย เป็นที่นิยมมากในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เช่นครีม และโลชั่นทาผิว (Body Cream and Lotion) ครีมทาหน้า (Vanishing Cream) ครีมกันแดด (Sun Screen Cream) ครีมรองพื้น (Foundation Cream) เป็นต้น

ประเภทที่สาม อิมัลชันเชิงซ้อน (Multiple Emulsion) เป็นอิมัลชันที่มีวัฏภาคภายในซ้อนกันอยู่ ซึ่งเป็นของเหลวต่างชนิดกัน เช่น W/O/W หรือ O/W/O อิมัลชันเชิงซ้อนเหล่านี้ สามารถกลับกลายเป็นอิมัลชันชนิดธรรมดาได้ เช่น W/O/W ซึ่งมีน้ำเป็นวัฏภาคภายนอก แต่วัฏภาคภายในเป็นน้ำมัน จะมีหยดเล็กๆของหยดน้ำซ้อนอยู่อีกที เมื่อกลับกลายเป็นอิมัลชันธรรมดาก็จะกลายเป็นชนิด O/W พบอิมัลชันชนิดนี้บ้าง ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เช่น Cold Cream ซึ่งเป็นชนิด O/W/O เป็นต้น

ค. แบ่งตามความหนืดของอิมัลชัน ได้เป็น 2 ชนิด คือ

ประเภทที่หนึ่ง เรียกว่า โลชั่น (Lotion) เป็นอิมัลชันที่มีความหนืดต่ำ (เหลว) เพราะมีวัฏภาคภายนอกปริมาณที่สูง วัฏภาคภายในมักมีไม่เกิน 35% โลชั่นอาจเป็นทั้งชนิด O/W และ W/O หรือมีชื่อเรียกต่างออกไปว่า “นํ้านม” (Milk or milky lotion) เป็นรูปแบบที่พบมากที่สุด ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทาผิว โดยเฉพาะผิวแห้งที่มีบริเวณกว้าง เพราะทาแล้วชุ่มชื้น ไม่เหนอะหนะ ดูดี ให้ความรู้สึกสบายและล้างออกได้ง่าย เช่น โลชั่นทาผิว โลชั่นป้องกันแสงแดด เป็นต้น โลชั่นชนิด W/O มีการใช้บ้าง แต่ไม่เป็นที่นิยม เพราะเมื่อทาแล้ว จะรู้สึกเหนอะหนะผิว เช่น โลชั่นป้องกันแดดชนิดที่มีคุณสมบัติกันน้ำ ที่ใช้ทา ก่อนลงเล่นน้ำ เป็นต้น คุณสมบัติเช่นนี้อิมัลชันชนิด O/W ไม่สามารถทำได้เพราะจะถูกน้ำชะล้างออกหมด เป็นต้น โลชั่นนี้อาจใช้สารเพิ่มความหนืด (Thickener agent) ในวัฏภาคน้ำเพื่อให้หนืดขึ้นได้ แต่ยังคงเป็นของเหลวที่ไหลได้ง่ายกว่าครีม

ประเภทที่สอง เรียกว่า ครีม (Cream) เป็นอิมัลชันที่มีความหนืดสูง เพราะมีส่วนประกอบของสารพวกไขพืชหรือสัตว์ (Waxes) และไขมัน (Fatty acid or Fatty alcohol) ซึ่งช่วยเพิ่มความหนืดให้

เนื้อครีม ที่ผสมอยู่กับส่วนที่เป็นน้ำมัน (Oils) ในวัฏภาคน้ำมัน ครีมมีทั้งชนิด O/W และ W/O ครีมมีความหนืดกว่าโลชั่น เพราะมีปริมาณวัฏภาคภายในสูงกว่า คือประมาณ 35 – 75 % แล้วแต่ความหนืดที่ต้องการโดยมีการใช้สารเพิ่มเนื้อครีม (Bodying or stiffening agent) เช่น ไขมันและไขพืชหรือสัตว์ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว นอกจากนี้ กรณีของครีมชนิด O/W อาจมีการใส่สารเพิ่มความหนืด (Thickener agent) รวมด้วยในตำรับ เช่น Acacia, Veegum, Methylcellulose เป็นต้น ซึ่งช่วยเพิ่มความหนืดให้แก่วัฏภาคน้ำ ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่เป็นครีมชนิด O/W ได้แก่ ครีมทาผิว ครีมบำรุงขนอมผิว ครีมแต่งผม ครีมโกนหนวด ครีมทากันแดด ครีมระงับเหงื่อและกลิ่นตัว ครีมทาแก้สิว ครีมทาแก้ผื่น เป็นต้น

ประเภทที่สาม เรียกว่าอิมัลชันชนิดพิเศษคือ Anhydrous emulsion ซึ่งไม่มีน้ำอยู่เลย ประกอบด้วยน้ำมันและสาร Polyols เช่น Glycerin, Propylene glycol, PEG 400 เป็นต้น อิมัลชันที่ได้ อาจมีลักษณะใสหรือขุ่นขาว

ส่วนประกอบของครีมหรืออิมัลชัน

ผลิตภัณฑ์รูปแบบครีมหรืออิมัลชัน มีส่วนประกอบหลักสำคัญ 3 ส่วน คือ

ส่วนที่หนึ่งเรียกว่าวัฏภาคน้ำ (Water Phase) ได้แก่ น้ำและสารต่างๆ ซึ่งอาจเป็นของแข็งหรือของเหลวที่ละลายได้ในน้ำ อาจเป็นสารเพิ่มความหนืด เช่น Acacia, Veegum, Methylcellulose, Carbopol สารอิมัลซิฟิเคชัน เช่น Glycerin, propylene glycol หรือ glycol ทั้งหลาย สารกันเสีย เช่น Methylparaben, Sodium benzoate สารลดแรงตึงผิว เช่น Tween, Sodium lauryl sulfate สีย้อมที่ละลายน้ำ สารต้านออกซิเดชัน เช่น Sodium metabisulfite นอกจากนี้ อาจเป็นสารออกฤทธิ์อื่นที่ละลายน้ำได้ เช่น Cetyl pyridinium chloride, Benzalkonium chloride เป็นต้น สารต่างๆ เหล่านี้ อาจเติมลงในวัฏภาคน้ำได้ทั้งสิ้น ขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของสูตรในผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท

ส่วนที่สองเรียกว่าวัฏภาคน้ำมัน (Oil Phase) ได้แก่ น้ำมันต่างๆ เช่น Olive oil, Mineral oil, Castor oil ไขมัน เช่น Stearyl alcohol, Stearic acid, Cetyl alcohol, Lanolin ไขแข็ง เช่น Bee wax, Paraffin wax, Carnuba wax สีย้อมที่ละลายในน้ำมัน น้ำหอมต่างๆ สารกันหืน เช่น BHT, BHA สารลดแรงตึงผิว เช่น Span, Emulgin C 1000 หรือสารออกฤทธิ์ต่างๆ เช่น ฮอร์โมน วิตามิน เป็นต้น แล้วแต่ส่วนประกอบในสูตรของผลิตภัณฑ์แต่ละประเภทเช่นกัน

ส่วนที่สามตัวทำอิมัลชัน (Emulsifier) ได้แก่ สารลดแรงตึงผิว เช่น Tween, Span, Sodium lauryl sulfate คอลลอยด์ที่ชอบน้ำ เช่น Acacia, Gelatin ของแข็งอนุภาคละเอียด เช่น Bentonite, Colloidal magnesium aluminium silicate เป็นต้น ตัวทำอิมัลชันเป็นตัวสำคัญในการผสมผสานให้วัฏภาคน้ำและน้ำมันเข้าเป็นเนื้อเดียวกันได้

จากส่วนประกอบของอิมัลชัน ซึ่งมองดูแล้วการผลิตอิมัลชันน่าจะเป็นสิ่งที่ทำได้ง่าย แต่พบว่า การผลิตอิมัลชันให้ได้ดีคือมีลักษณะสวยงามน่าใช้ เนื้อเนียนเรียบ มีความคงตัวโดยไม่แยกชั้น มีความหนืดและได้ชนิดที่ต้องการนั้นเป็นเรื่องที่ยุ่งยากพอสมควร ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงปัจจัยใหญ่ๆ อย่างน้อย 2 ประการได้แก่

ประการที่หนึ่ง ความรู้ความเข้าใจในพื้นฐานเกี่ยวกับกลไกการเกิดอิมัลชัน ตัวทำอิมัลชัน และคุณสมบัติต่างๆ ของอิมัลชัน

ประการที่สอง ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเทคนิคที่ถูกต้องการในการผลิตอิมัลชัน เครื่องมือที่ใช้ในการผลิต การผสม เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและคงตัวดี ตลอดจนการวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับเพื่อปรับปรุงคุณภาพของผลิตภัณฑ์เพื่อให้เป็นไปตามความต้องการของตลาด

กลไกการเกิดอิมัลชัน

ปกติของเหลวสองชนิดซึ่งไม่เข้ากัน เมื่อถูกนำมารวมกัน เมื่อทิ้งไว้สักพักก็จะแยกกันอยู่เป็น 2 ชั้น เนื่องจากเกิดแรงดึงดูดระหว่างผิวขึ้น แต่เมื่อมีการเขย่าซึ่งเป็นการเพิ่มพลังงานและเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างของเหลวทั้งสอง จะทำให้ของเหลวนั้นกระจายตัวเป็นหยดเล็กๆ ในกันและกันได้ และมีลักษณะของอิมัลชันเกิดขึ้น แต่เกิดได้ไม่เสถียร การทำให้อิมัลชันเสถียรที่นิยมกันอย่างง่ายคือการเติมสารลดแรงตึงผิวที่เรียกว่า ตัวทำอิมัลชัน (Emulsifier) พร้อมๆ กับการลดขนาดของวัฏภาค

การผลิตผลิตภัณฑ์ครีม



ภาพที่ 38 : เครื่องผสมสำหรับผลิตผลิตภัณฑ์ครีม

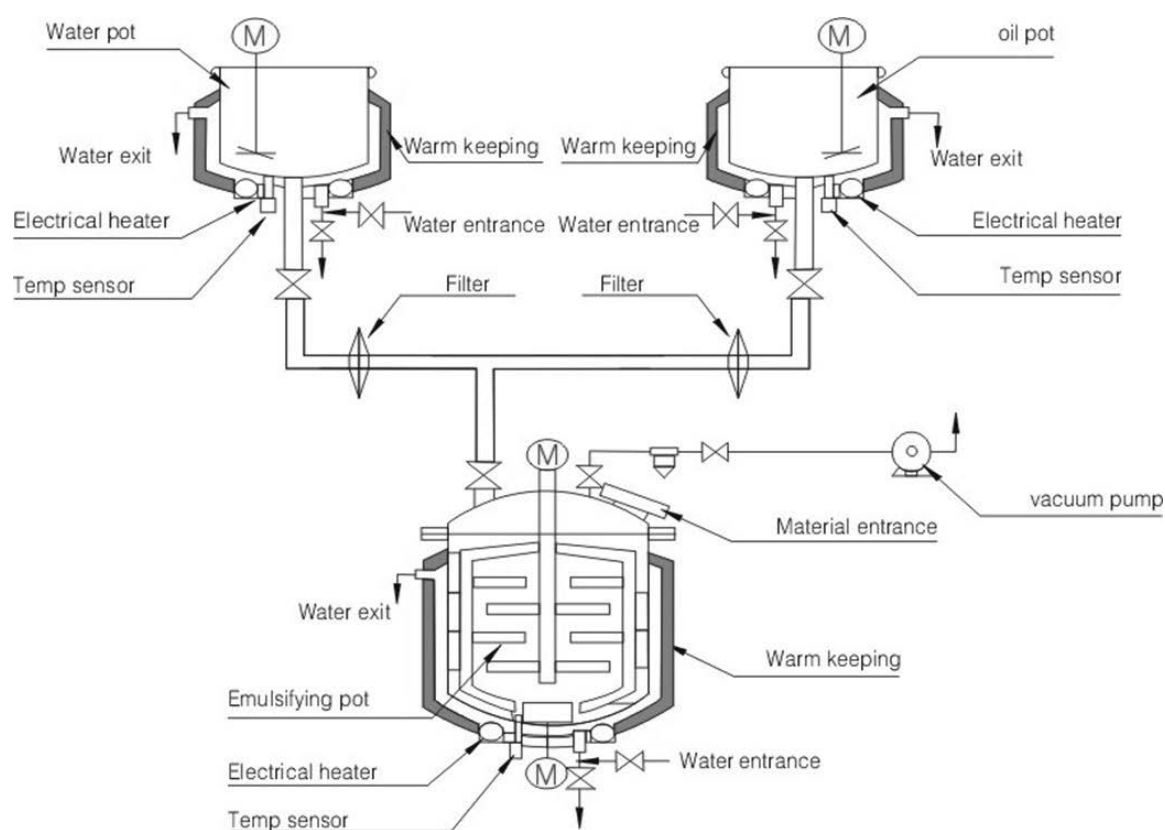
เครื่องผสมสำหรับผลิตผลิตภัณฑ์ครีม มักจะถูกออกแบบให้มี 3 ส่วนหลัก ดังนี้

ส่วนแรก ใช้หลอมวัตถุดิบไขมัน มักจะใช้อุณหภูมิประมาณ 72 องศาเซลเซียส

ส่วนที่สอง ใช้อุ่นวัตถุดิบน้ำให้มีความร้อนเท่ากับวัตถุดิบไขมัน

ส่วนแรกและส่วนที่สองไม่จำเป็นต้องมีใบกวน

ส่วนที่สาม ใช้ผสมวัตถุดิบไขมันกับวัตถุดิบน้ำ มักจะมีใบผสมสองแบบ แบบแรกเป็นการผสมเพื่อลดขนาดอนุภาคไขมันให้มีขนาดเล็กลงตามที่ต้องการรอบการผสมสูง ประมาณ 2,000-3,000 รอบต่อนาทีขึ้นไป ใบผสม แบบที่สองเป็นใบผสมที่ใช้ผสมรอบต่ำประมาณ 20-50 รอบต่อนาที ทำหน้าที่ผสมให้น้ำมันผสมกับน้ำเป็นเนื้อเดียวกัน มักจะมีใบปาด เพื่อให้สามารถผสมได้ดีและช่วยลดอุณหภูมิได้ดีขึ้น หลังจากที่ทำน้ำมันผสมแทรกตัวในส่วนน้ำได้ทั่วแล้ว



ภาพที่ 39 : Diagram แสดงส่วนต่างๆของเครื่องผสมผลิตภัณฑ์ครีม

กระบวนการผลิตยาขี้ผึ้ง (Ointment)

การผลิตยาขี้ผึ้ง จะคล้ายคลึงกับการผลิตครีม แต่มีรายละเอียดต่างกันเล็กน้อย การผลิตยาขี้ผึ้ง เริ่มจากการหลอมขี้ผึ้ง หรือแว็กซ์ ที่มีจุดหลอมเหลวสูงๆก่อน แล้วค่อยเติมขี้ผึ้ง หรือแว็กซ์ ที่มีจุดหลอมเหลวต่ำกว่าถัดไปเรื่อยๆจนหมด ถ้ามีการผสมตัวยาสำคัญที่มีขนาดอนุภาคใหญ่เกินไป ก็ต้องลดขนาดโดยใช้หัวปั่นรอบสูงช่วย จนได้ขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญที่ต้องการ หลังจากนั้นจะใช้ใบผสมรอบต่ำ พร้อมกับลดอุณหภูมิของถังผสมลง เพื่อลดความเสี่ยงจากการที่ตัวยาสำคัญอาจถูกทำลายที่อุณหภูมิสูง การผสมตัวยาสำคัญต้องผสมที่อุณหภูมิที่ต่ำที่สุดที่ขี้ผึ้งที่หลอมยังเป็นของเหลวอยู่โดยทั่วไป อยู่ที่ประมาณ 40-50 องศาเซลเซียส ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) ในการผลิตยาขี้ผึ้ง (Ointment) อาจพิจารณาได้ตามตัวอย่างข้างล่าง ดังนี้

**ตารางที่ 12 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP)
ในการผลิตยาขี้ผึ้ง (Ointment)**

Pharmaceutical Operation	Sample Process Parameter	Potential Quality Attribute
Mixing	Homogenizer features	Appearance
	Homogenization rotation	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Homogenization duration	pH
	Pumps and their features	Density
	Tank temperature	Viscosity
	Tank type and volume	Impurity
	Impeller type and localization	Microbial limit
	Mixing speed	Particle size and distribution
	Mixing duration	
	Product temperature	
	Feeding speed	
	Process temperatures	
	Process duration	
	Vacuum or inert gas pressure values	
Filtering	Filter type and size	Appearance
	Filter ΔP value	Sterility
	Integrity tests (Pre and post)	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Membrane filter capacity	pH
	Filtration speed	Density
	Secondary filter and features	Impurity
	Solution Viscosity	Particle size and distribution
	Filtration duration	Endotoxin limit
Filling and sealing	Pumps and their features	Appearance
	Flacon washing criteria	Sterility
	Tunnel passing speed	Endotoxin limit
	Tunnel temperature	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Filling needle and features	
	LAF Air flow speed and	

ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในขั้นตอนผสม ได้แก่ คุณสมบัติของหัวปั่น (Homogenizer Feature) ส่งผลต่อการลดขนาดของอนุภาคของตัวยา หัวปั่นแบบแรงเฉือนสูง (High Shear Mixer) สามารถลดขนาดอนุภาคได้ลงถึง 0.5 ไมครอน ซึ่งเล็กมากทำให้เนื้อครีมเนียนแต่ก็ต้องใช้รอบปั่นสูงมาก ต้องมีระบบ ลดความร้อนที่เกิดขึ้น

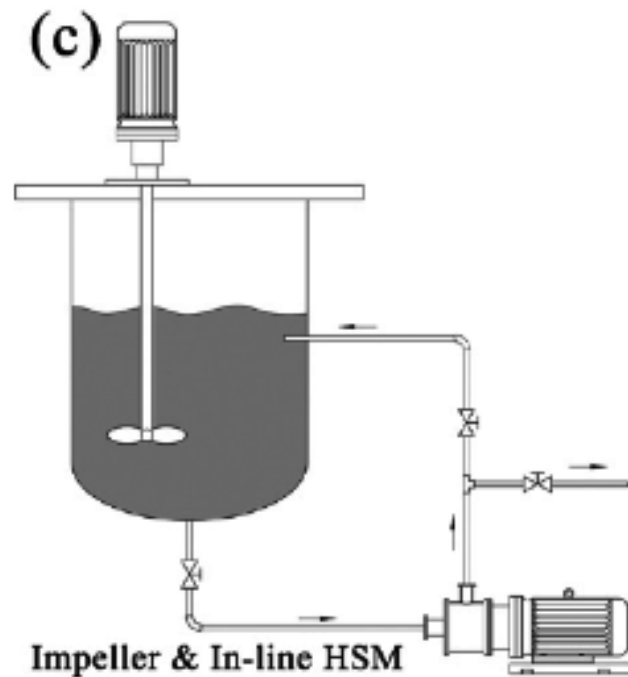
ตารางที่ 13 : Performance features of various dispersion devices

Performance features of various dispersion devices.

Type of devices	Energy dissipation range (m^2/s^3)	Typical size range (μm)
Static mixers	10–1000	50–1000
Agitated vessels	0.1–100	20–500
High shear mixers	1000–100,000	0.5–100
Valve homogenizers	$\sim 10^8$	0.5–1
Ultrasonics	$\sim 10^9$	0.2–0.5

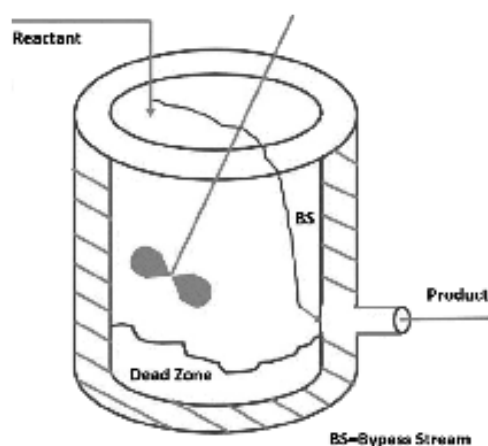
From Atiemo-Obeng and Calabrese [1].

ความเร็วรอบของการปั่นก็ส่งผลต่อทั้งการผสมเข้ากันและการลดขนาดไปพร้อมๆกัน ช่วงระยะเวลาในการปั่น และการผสมก็ส่งผลต่อความสามารถในการเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogeneity) ถ้ามีการใช้ปั๊มวนรอบก็จะช่วยทำให้การผสมมีการหมุนเวียนทำให้การผสมเร็วขึ้นและทั่วถึงกันดีขึ้น ดังภาพแสดง



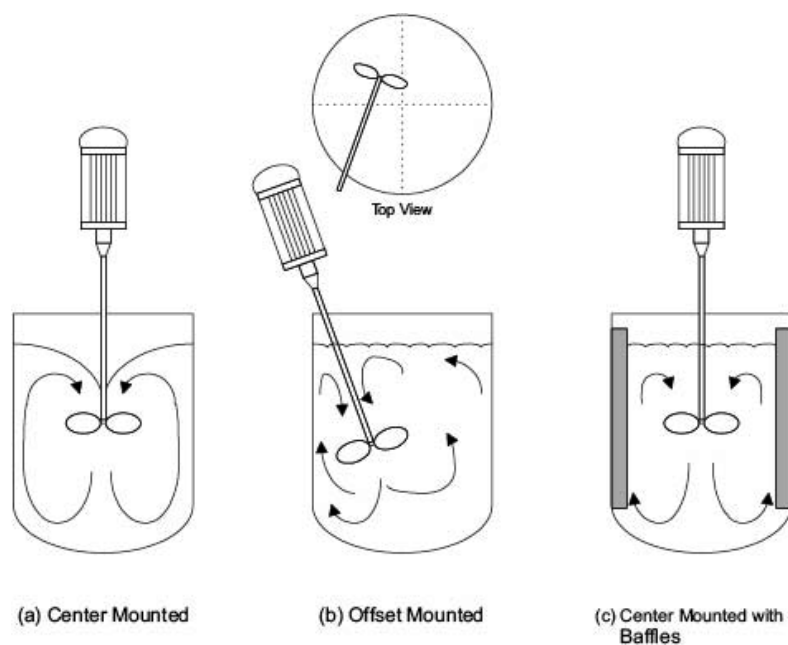
ภาพที่ 40 : ภาพแสดงความสามารถในการเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogeneity)

ชนิด ขนาด ของถังผสมก็มีผลต่อความสามารถในการผสมและการเข้ากันดี (Homogeneity) ถังผสมที่ออกแบบไม่ดีจะเกิดบริเวณที่ไม่เกิดการผสม (Dead Zone) ซึ่งอาจแก้ปัญหได้ โดยการปรับตำแหน่งและ/หรือองศาของใบกวน (Impeller) หรือติดใบขวาง (Buffer) การติดตั้งปั่นแบบ In-Line ก็ช่วยได้มาก



ภาพที่ 41 : ภาพแสดงการปรับตำแหน่งและ/หรือองศาของใบกวน (Impeller)

มุมมองในการวางใบผสมควรเอียง ไม่ควรเกิน 15 องศา ถ้ามากกว่า 15 องศา จะเกิดกระแสการไหลผ่านไปของสารที่เติมลงไป ไม่เกิดการผสม ได้ดังภาพ นอกจากนี้อาจทำให้เกิดกระแสน้ำวนดูดลงพื้น (Vortex) ถึงผสม การผสมจะไม่สมบูรณ์



ภาพที่ 42 : ภาพแสดงมุมมองในการวางใบผสม

มุมมองในการวางใบผสมควรเอียงประมาณ 15 องศา (b) เพื่อไม่ให้เกิดปรากฏการณ์กระแสน้ำวนดูดลงพื้นถึงผสม (Vortex) การผสมจะไม่สมบูรณ์ (a) กรณีที่ไม่สามารถเอียงใบผสมได้ การใช้ใบขวาง (Baffle) ก็จะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดปรากฏการณ์กระแสน้ำวนดูดลงพื้นถึงผสม (Vortex) ทำให้การผสมสมบูรณ์ เป็นเนื้อเดียวกันได้

อัตราการป้อนส่วนผสม (Feeding Speed) อุณหภูมิในการผสม ก็มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่ากัน จำเป็นต้องคำนึงถึงเสมอ โดยเฉพาะการผสมครีมชีส์ การเติมส่วนผสม หรือการลดอุณหภูมิเร็วเกินไป อาจทำให้เกิดการแยกชั้นได้

ในระหว่างการผสมโดยปกติอาจเกิดฟองได้ การใช้ระบบดูดอากาศออก หรือการสร้างให้เกิดสุญญากาศ (Vacuum) ในถังผสม จะช่วยลดฟองอากาศ ทำให้เนื้อผลิตภัณฑ์แน่นและเนียนขึ้นได้อย่างมาก

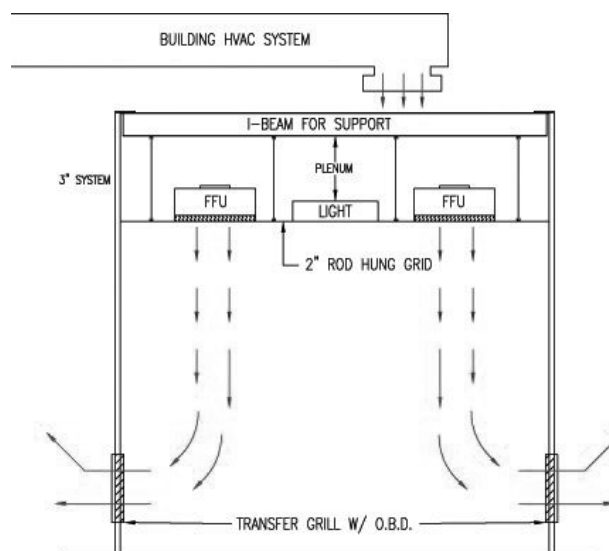
การผ่านก๊าซที่ไม่ทำปฏิกิริยากับสารต่างๆ ได้ง่าย เช่น ไนโตรเจน โดยปล่อยให้กลุ่มผิวหน้าส่วนบนของถังผสม เป็นการไล่ออกซิเจนออกไปจากถังผสม จะช่วยลดโอกาสที่ออกซิเจนจะไปทำปฏิกิริยากับสารต่างๆ ได้ ในระหว่างการผสม อาจส่งผลให้ครีมเปลี่ยนสี หรือมีสีเข้มขึ้น

การกรอง (Filtration)

เมื่อการผสมสิ้นสุด ผลิตภัณฑ์จะต้องกรองเพื่อเป็นการป้องกันสิ่งปนเปื้อน และช่วยให้เนื้อผลิตภัณฑ์เนียนขึ้น การเลือกชนิด ขนาดช่องเปิด (Pore size) ของแผ่นกรอง จะส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การบันทึกผลต่างแรงดันก่อนผ่านชุดกรองและหลังผ่านชุดกรอง จะช่วยให้สามารถประเมินได้ว่า แผ่นกรองอุดตันหรือฉีกขาดได้ เป็นการทดสอบยืนยัน (Integrity Test) จะช่วยให้มั่นใจได้ว่าตลอดทั้งกระบวนการกรองไม่มีข้อผิดพลาด การกรองต้องเป็นไปตามขีดความสามารถของแผ่นกรอง ความเร็วในการกรองต้องอยู่ในระดับที่ควบคุมได้ ถ้ามีชุดกรองชั้นที่สอง ต้องสามารถรองรับการกรองจากชุดแรกได้ดี ระยะเวลาในการกรองและขนาดของปั๊มที่เหมาะสม

การบรรจุและปิดผนึก (Filling and Sealing)

การบรรจุต้องบรรจุในห้องที่มีการควบคุมการไหลของอากาศให้มีอากาศไหลแบบ Laminar ความเร็วลมอยู่มาตรฐานตามที่กำหนดของห้องสะอาดเกรด A ภาชนะบรรจุต้องปราศจากเชื้อ มีการทำลายเชื้อที่อาจปะปนมาจนหมด ในสายการบรรจุต้องมีการตรวจเช็คความเร็วของสายพาน การควบคุมความสะอาดของอุโมงค์และหัวบรรจุและความเร็วในการผ่านอุโมงค์การบรรจุที่เหมาะสม เป็นต้น



ภาพที่ 43 : แสดงระบบ HVAC

โดยสรุปกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ชนิดของเหลว มีหลากหลายแบบ ในส่วนที่เป็น ยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน มักจะเป็นกระบวนการผสมแบบง่าย (Simple Mixing) ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) ไม่สลับซับซ้อนเหมือนกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ชนิดของเหลวจำพวก ยาน้ำแขวนลอย โลชั่น ครีม ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น อย่างไรก็ตามลำดับการเติมสารต่างๆ ในการผสมและขั้นตอนในการผสมของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ชนิดของเหลวทุกชนิดต้องมีการทวนสอบเพื่อให้แน่ใจว่ากระบวนการรับรองความถูกต้องของผลิตภัณฑ์ชนิดของเหลวได้ผ่านการรับรองความถูกต้องอย่างแท้จริง

บทที่ 4

การรับรองกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง (Oral Solid Dosage Process Validation)

การผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง

ผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็งแบ่งเป็น 3 รูปแบบใหญ่ๆ ได้แก่ ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาผง อาจมีการแยกย่อยไปอีกเช่น ยาเม็ดฟู ยาผงฟู ยาผงละลายน้ำ ยาเม็ดอม ยาเม็ดแตกตัวเร็ว ยาอมใต้ลิ้น ยาเคี้ยวก่อนกลืนและอื่นๆ

ในการผลิตยาเม็ด ยาแคปซูล หรือผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง มีปัจจัยต้องพิจารณาหลายประการ อาทิ ต้องคำนึงถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก รองลงมาได้แก่ รูปแบบของยา ความคงตัว ความเหมาะสมความนิยมของตลาดและการยอมรับของผู้ที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ผู้ผลิตยา ผู้ส่งจ่ายยา เภสัชกร เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องในการเก็บรักษา ผู้บริหารยา ผู้ใช้ยา และผู้เกี่ยวข้องอื่น

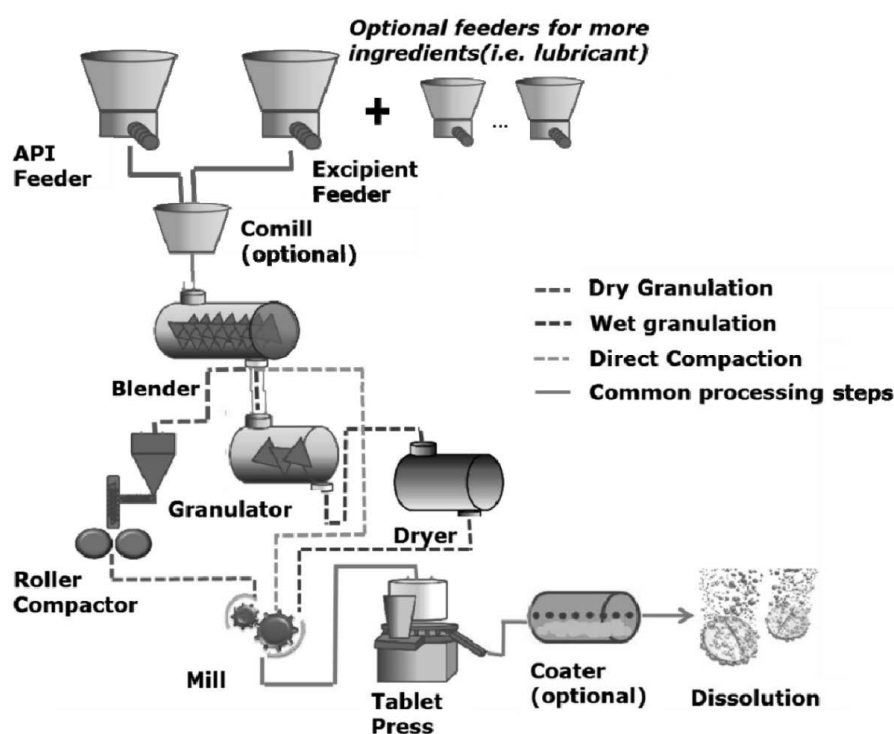
ตามนิยามของ ICH Q8 (R2) คุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาจะถูกกำหนดโดยข้อกำหนดเฉพาะและมาตรฐานคุณภาพที่วิกฤต (Specification and Critical Quality Standard) ที่มักถูกกำหนดโดยหน่วยงานราชการที่มีหน้าที่กำกับดูแล มาตรฐานคุณภาพที่วิกฤตจะเป็นกรอบในการกำหนดคุณลักษณะที่วิกฤตของผลิตภัณฑ์ (Critical Quality Attribute-CQA) ที่ต้องควบคุม

กระบวนการผลิตยาเหล่านี้มีความแตกต่างกันบ้าง อย่างไรก็ตามกระบวนการผลิตหลักในขั้นตอนการเตรียมผงยาหรือแกรนูลจะคล้ายคลึงกัน ก่อนที่จะนำแกรนูลไปเพื่อผลิตยาเม็ด ยาแคปซูล ยาผง ยาเม็ดฟู ยาผงฟู ยาเม็ดอม ยาเม็ดแตกตัวเร็ว ยาอมใต้ลิ้น และยาเคี้ยวก่อนกลืน ต้องมีการควบคุมปัจจัยที่กำหนดคุณภาพของผงยา และ/หรือแกรนูล อาทิ ขนาดของอนุภาค (Particle size) ความหนาแน่น (Density) ความสามารถในการไหล (Flowability) ความสามารถในการบีบอัดหรือกดอัด (Compressibility) ตัวแปรเหล่านี้เรียกรวมๆ ว่าตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP)

ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) หมายถึง องค์ประกอบของตัวแปรวิกฤตที่ส่งผลต่อคุณลักษณะที่วิกฤตของผลิตภัณฑ์ (Critical Quality Attribute-CQA) ที่มีความสัมพันธ์กับคุณลักษณะที่วิกฤตของวัตถุดิบนำมาใช้ในกระบวนการ (Critical Material Attribute-CMA)

ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) เป็นตัวแปรที่ต้องจัดการบนเงื่อนไขที่ถูกต้องของคุณลักษณะที่วิกฤตของวัตถุดิบนำมาใช้ในกระบวนการ (Critical Material Attribute-CMA) ที่เรียกว่าข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) ที่ต้องผ่านการรับรอง (Qualification) และ/หรือทวนสอบ (Verification) มาเป็นอย่างดี การละเลยต่อข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) อาจส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะที่วิกฤตของวัตถุดิบนำมาใช้ (Critical Material Attribute - CMA) รวมไปถึงเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการก็ต้องผ่านการรับรอง (Qualification) สอบเทียบและหรือทวนสอบ (Verification) มาเป็นอย่างดี จึงจะทำให้กระบวนการรับรองความถูกต้อง (Validation) ได้รับการยอมรับ

ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) เป็นตัวแปรที่ไม่ได้จำกัดอยู่แค่การเลือกสรรเครื่องมือที่ถูกต้อง แต่ยังหมายถึงตัวแปรในการควบคุมเครื่องมือและสิ่งแวดล้อมทั้งหลายในกระบวนการ อาทิ ความชื้น ความดันอากาศ ความสะอาดของทั้งเครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวก (Utilities) ทั้งหมดที่ผ่านการรับรองความสะอาด (Cleaning Validation) มาแล้ว นอกจากนี้ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) ยังหมายถึงเทคนิคต่างๆ ในการควบคุมตัวแปรอื่นๆ อาทิเช่น เทคนิคลำดับการเติมสาร (Order of addition) เทคนิคการผสม (Mixing Technic) เทคนิคในการกระจายสาร (Dispersing Technic) เทคนิคในการปั่นสร้างละออง (Emulsifying Technic) เทคนิคในการทำให้แห้ง (Drying Technic) เทคนิคในการทำเปียก (Wetting Technic) เทคนิคในการทำแกรนูล (Granulation Technic) ต่างๆ อาทิ การทำแกรนูลแบบเปียก (Wet Granulation) การทำแกรนูลแบบ วิธีอัดตรง (Direct Compression) เป็นต้น ตามภาพ



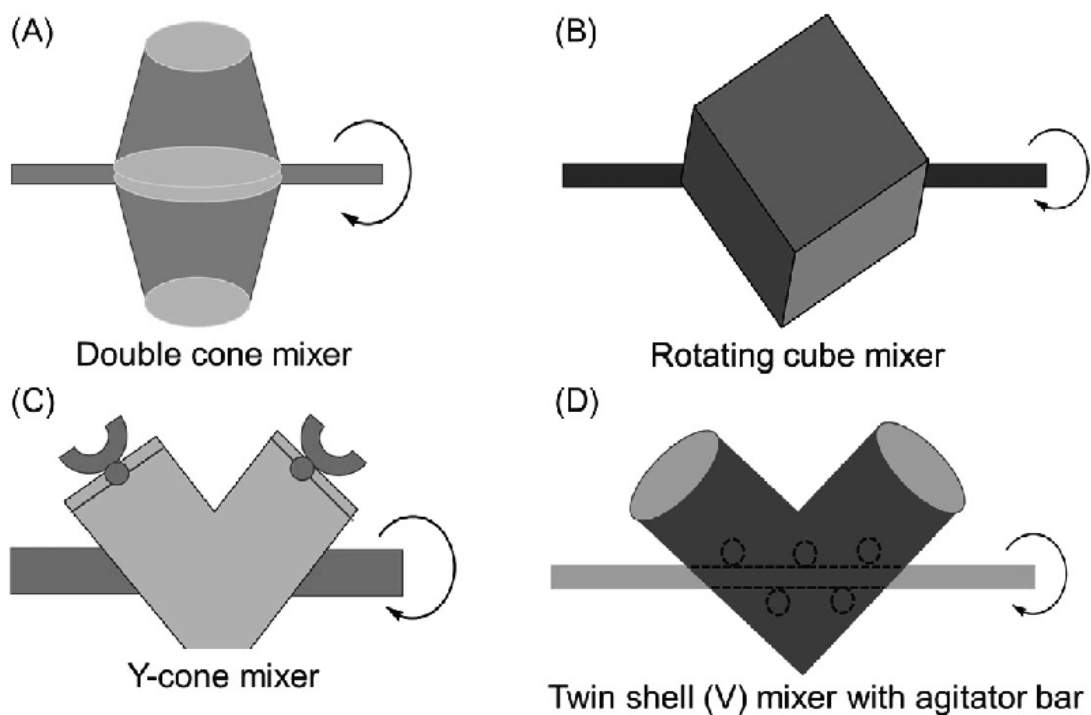
ภาพที่ 44 : แสดงตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP)

ตารางที่ 14 : แสดงกระบวนการในการผลิตยาเม็ดด้วยเทคนิคต่างๆ

ตัวอย่าง CMA CPP และ CQA ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นในกระบวนการผสม แสดงไว้ในตาราง

Pharmaceutical unit operations		
Input material attributes (Critical material attribute) (CMA)	Process parameters (Critical process parameters) (CPP)	Quality attributes (Critical quality Attribute) (CQA)
1. Blending/mixing		
▪ Particle size ▪ Particle size distribution ▪ Fines/oversize ▪ Particle shape ▪ Bulk/tapped/true density ▪ Cohesive/adhesive properties ▪ Electrostatic properties ▪ Moisture content	▪ Type and geometry of mixer ▪ Mixer load level ▪ Order of addition ▪ Number of revolutions (time and speed) ▪ Agitating bar (on/off pattern) ▪ Discharge method ▪ Holding time ▪ Environment temperature and RH	▪ Blend uniformity ▪ Potency ▪ Particle size ▪ Particle size distribution ▪ Bulk/tapped/true density ▪ Moisture content ▪ Flow properties ▪ Cohesive/adhesive properties ▪ Powder segregation ▪ Electrostatic properties

ตัวอย่างเช่น คุณลักษณะที่วิกฤตของผลิตภัณฑ์ (Critical Quality Attribute-CQA) ได้แก่ การผสมทั่วถึงกัน (Blend Uniformity) ที่ส่งผลต่อความสม่ำเสมอของความแรง (Potency) ของตัวยาในแต่ละเม็ด เป็นผลมาจากตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) อาทิเช่น ชนิดและโครงสร้างรูปทรงของเครื่องผสม (Type and Geometry of the Mixer) เทคนิคการผสมแบบต่างๆ ด้วยเครื่องมือชนิดต่างๆ เทคนิคลำดับการเติมสาร (Order of addition) เทคนิคในการทำให้แห้ง (Drying Technic) เทคนิคในการทำเปียก (Wetting Technic) เทคนิคในการทำแกรนูล (Granulation Technic) ต่างๆ เช่น การทำแกรนูลแบบเปียก (Wet Granulation) หรือการทำแกรนูลแบบวิธีอัดตรง (Direct Compression)



ภาพที่ 45 : แบบจำลองโครงสร้างรูปทรงของเครื่องผสม (Type and geometry of the Mixer) ชนิดต่างๆ

เครื่องผสมที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในปัจจุบันดังภาพที่แสดง



Y – Shape mixer (Normit Mixer)



V-Shape Mixer (General)

ภาพที่ 46 : ตัวอย่างเครื่องผสมแบบต่างๆ

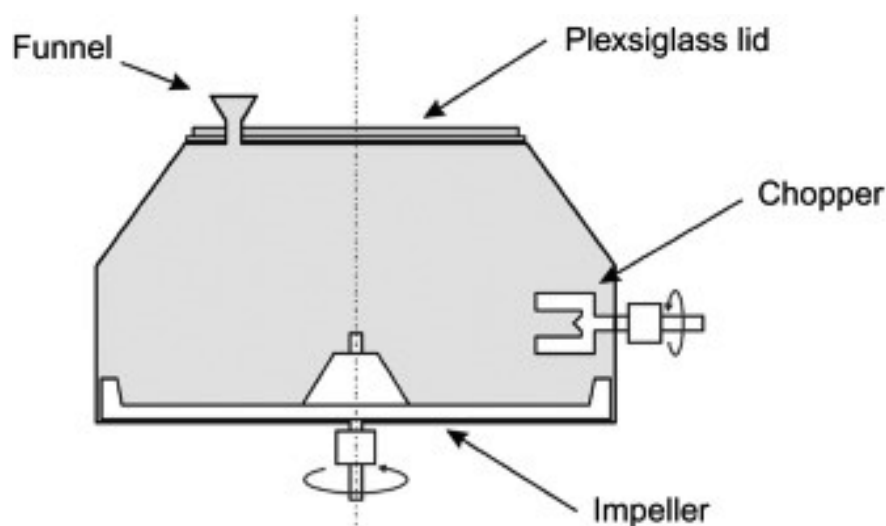


High Speed Mixer



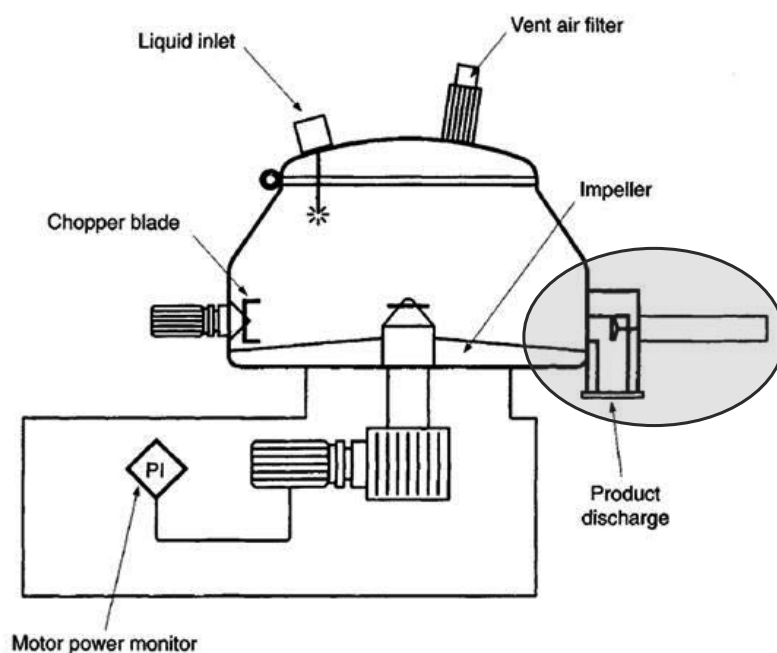
Kneader Mixer

เครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-speed Mixer) และเครื่องนวดผสม (Kneader Mixer) เครื่องผสมทั้งสองแบบสามารถใช้ได้ทั้งผสมแห้ง (Dry Granulation) และผสมเปียก (Wet Granulation) เครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-speed Mixer) มีข้อได้เปรียบในการปั่นผสมด้วยหัวตัด (Chopper) และใบผสมที่ปั่นด้วยความสูงกว่าเครื่องนวดผสม (Kneader Mixer) หัวตัด (Chopper) จะทำหน้าที่สับให้ส่วนผสมที่เกาะกัน เป็นก้อน (Lumpy Mass) เนื่องจากได้รับสารละลายตัวจับ (Binder Solution) มากเกินไปให้แยกออกจากกัน ใบกวน (Impeller) ก็จะทำหน้าที่กวาดให้ใบผสมส่วนที่แห้งมากกว่าผสมไปเรื่อยๆ โดยทั่วไปประมาณ 5-10 นาที ก็จะเปียกสม่ำเสมอ



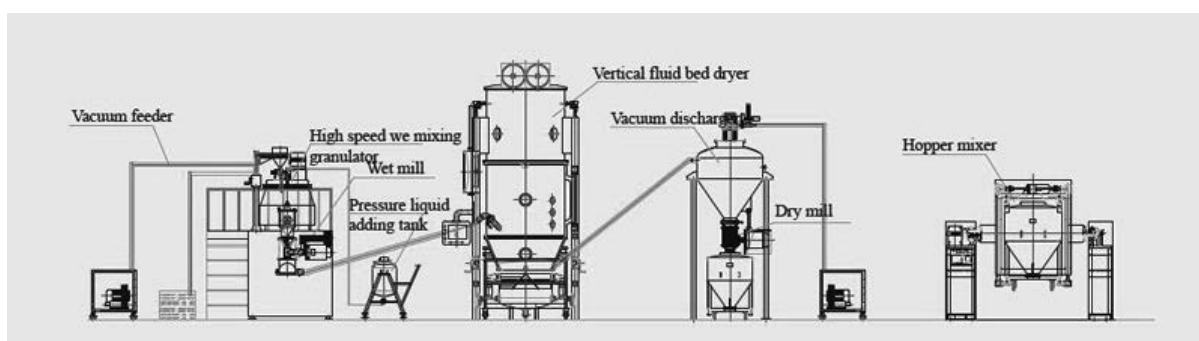
ภาพที่ 47 : ตัวอย่างเครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-Speed Mixer)

เครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-Speed Mixer) บางรุ่นออกแบบมาเพื่อให้สามารถทำแกรนูลเปียกได้โดยตรงบริเวณช่องปล่อยส่วนผสมเปียก (Discharge) ทำให้สะดวกมากและสามารถออกแบบสายการผลิตให้เป็นระบบปิด



ภาพที่ 48 : ตัวอย่างเครื่องผสมความเร็วสูง (Hi-Speed Mixer)

รูปแบบสายการผลิตของการผลิตยาเม็ดแบบระบบปิดที่เชื่อมเครื่องผสมความเร็วสูงกับเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดเบด (Fluid Bed Dryer) และชุดเครื่องผสมแบบไอปีซีที่มีถึงบรรจุสำหรับเคลื่อนย้ายผงแกรนูลระหว่างการผลิตในระบบปิด (Intermediate Bulk Containers –IBC) และเครื่องผสมแห้งไอปีซี (IBC-Blenders)



ภาพที่ 49 : การผลิตยาเม็ดแบบระบบปิด

ปัจจุบันชุดเครื่องผสมแบบไอปีซีที่มีถึงบรรจุสำหรับเคลื่อนย้ายผงแกรนูลระหว่างการผลิตในระบบปิด (Intermediate Bulk Containers –IBC) และเครื่องผสมแห้งไอปีซี (IBC-Blenders) กำลังได้รับความนิยมเพราะมีความสะดวกในการเคลื่อนย้ายในระบบปิด และสามารถทำความสะอาดในสถานที่ผลิตได้เลย (Cleaning in Place-CIP) บางรุ่นออกแบบให้ล้างอัตโนมัติและมีกระบวนการทวนสอบผลการล้างและเป่าแห้ง นิยมใช้ผสมแห้งในโรงงานที่มีการผลิตต่อเนื่องที่ต้องการควบคุมการปนเปื้อนไม่ให้เกิดขึ้นและมีขีดความสามารถในการผลิตสูงและยืดหยุ่น



ภาพที่ 50 : เครื่องผสมแบบไอบีซี

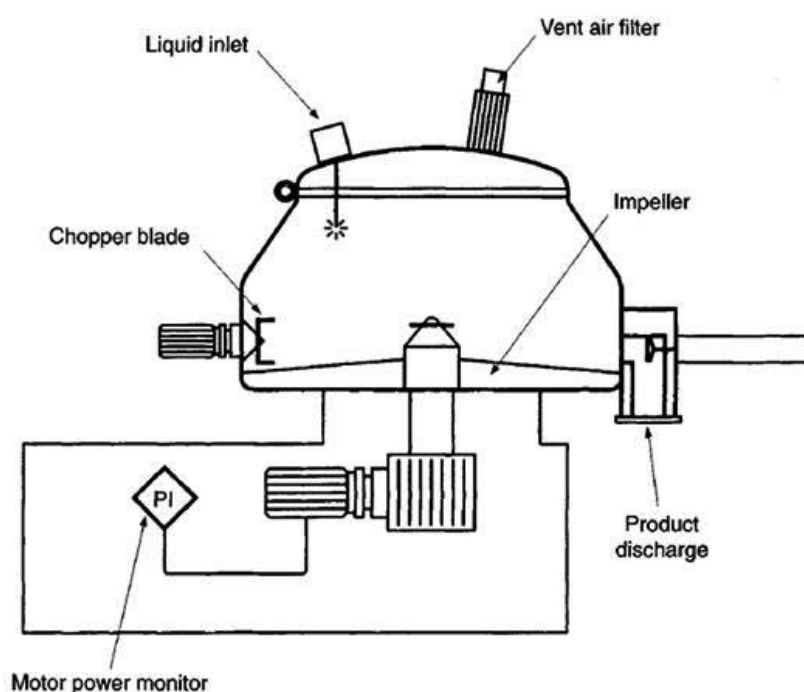
ที่มา : <https://www.saintytec.com/ibc-bin-blenders-from-global-manufacturers/>

ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter-CPP) มีบทบาทสำคัญในการรับรองความถูกต้องของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง

ตัวอย่าง ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง มีหลายขั้นตอนได้แก่ ขั้นตอนการผสมผงแห้ง ขั้นตอนผสมเปียก ขั้นตอนการทำแกรนูล ขั้นตอนการบรรจุผงแกรนูลในกรณียาผง ขั้นตอนในการตอกยาเม็ดในกรณีการผลิตยาเม็ด ขั้นตอนการบรรจุผงแกรนูลลงในแคปซูล ในกรณีการผลิตยาแคปซูล ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

ตัวอย่างการค้นหาตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเคลือบ สามารถพิจารณาในแต่ละขั้นตอนการผลิตใน 7 ขั้นตอนพื้นฐาน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การผสมแห้ง วิกฤตของกระบวนการในการผลิตโดยทั่วไป ได้แก่ ระยะเวลาในการผสม ความเร็วรอบในการผสมของเครื่องผสม อาจจะมีตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิตอื่นๆ อีกใน ขั้นตอนการผสมแห้ง ขึ้นอยู่กับความซับซ้อนของเครื่องผสม อาทิเช่น เครื่องผสมแบบแรงเฉือนสูง (Hi Shear Mixer) ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผสมแห้ง จะขึ้นอยู่กับทั้งความเร็วรอบของ ทั้งใบผสม (impeller) และ ใบตัด (Chopper blade)



ภาพที่ 51 : แสดงตัวแปรวิกฤตของการผสมแห้ง

ขั้นตอนที่ 2 การเตรียมน้ำยายัดเกาะ ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ได้แก่ ระยะเวลาในการเตรียมน้ำยายัดเกาะ อุณหภูมิที่ใช้เตรียมน้ำยายัดเกาะ สารละลายที่ใช้ในน้ำยายัดเกาะ คุณสมบัติที่วิกฤต -CQA ได้แก่ ความหนืดของน้ำยายัดเกาะที่กำหนดไว้ อัตราการระเหยของน้ำยายัดเกาะที่กำหนดไว้

ขั้นตอนที่ 3 การนวดผสม ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ได้แก่ ระยะเวลาในการนวดผสม ความเร็วรอบของใบผสม ความเร็วรอบของใบตัด คุณสมบัติที่วิกฤต -CQA ได้แก่ เนื้อผสมเกาะตัวกันดี ไม่เปียกหรือแห้งไป

ขั้นตอนที่ 4 การทำแห้ง ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ได้แก่ อุณหภูมิขาเข้าอุณหภูมิขาออก ของเครื่องอบแห้ง คุณสมบัติที่วิกฤต -CQA ได้แก่ ระยะเวลาในการอบแห้งความชื้นของแกรนูลได้ตามที่กำหนดไว้

ขั้นตอนที่ 5 การผสมแห้งขั้นที่สอง ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ได้แก่ ระยะเวลาในการผสม ความเร็วรอบในการผสม คุณสมบัติที่วิกฤต -CQA ได้แก่ อัตราการไหลของแกรนูลได้ดีตามที่กำหนดไว้

ขั้นตอนที่ 6 การอัดเม็ด ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ได้แก่ แรงอัดความเร็วรอบของเครื่องตอก คุณลักษณะที่วิกฤต -CQA ได้แก่ การแตกตัวได้ตามที่กำหนดความแข็งของเม็ดได้ตามที่กำหนดไว้

ขั้นตอนที่ 7 การเคลือบ ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ได้แก่ ความเร็วรอบของเครื่องเคลือบ อัตราการพ่นน้ำยาเคลือบ คุณลักษณะที่วิกฤต -CQA ได้แก่ การเคลือบที่สมบูรณ์ การแตกตัวของยาเม็ดเคลือบได้ตามที่กำหนด

ตารางที่ 15 : ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการในการผลิต -CPP ของการเคลือบ

ลำดับ	ขั้นตอน	ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ-CPP	คุณลักษณะที่วิกฤต-CQA
1	การผสมแห้ง ขั้นแรก	ระยะเวลาในการผสม ความเร็วรอบในการผสม	การผสมเข้ากันดี
2	การเตรียม น้ำยายัดเกาะ	ระยะเวลาในการเตรียม อุณหภูมิที่ใช้เตรียม สารละลายที่ใช้	ความหนืดที่กำหนดไว้ อัตราการระเหยที่กำหนดไว้
3	การนวดผสม	ระยะเวลาในการนวดผสม ความเร็วรอบของใบผสม ความเร็วรอบของใบตัด	เนื้อผสมเกาะตัวกันดีไม่เปื่อยก หรือแห้งไป
4	การทำแห้ง	อุณหภูมิขาเข้า อุณหภูมิขาออก ระยะเวลาในการอบแห้ง	ความชื้นของแกรนูลได้ตาม ที่กำหนดไว้
5	การผสมแห้ง ขั้นที่สอง	ระยะเวลาในการผสม ความเร็วรอบในการผสม	ขนาดของแกรนูล อัตราการไหลได้ตามที่กำหนดไว้
6	การอัดเม็ด	แรงอัด ความเร็วรอบของเครื่องตอก	การแตกตัวได้ตามที่กำหนด ความแข็งของเม็ดได้ตามที่กำหนดไว้
7	การเคลือบ	ความเร็วรอบของเครื่องเคลือบ อัตราการพ่นน้ำยาเคลือบ	การเคลือบสมบูรณ์ การแตกตัวได้ตามที่กำหนด

การวัดคุณลักษณะที่วิกฤต -CQA ของผลิตภัณฑ์ ทำได้หลากหลายรูปแบบ ส่วนใหญ่ อาศัยความรู้พื้นฐานเทคโนโลยีผง (Powder Technology) อาทิ กลไกการผสม กลไกการไหล กลไกการอัดผงยา คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical Property) ต่างๆ เช่น ขนาดของอนุภาค (Particle size) ความหนาแน่นรวม (Bulk Density) การวัดความหนาแน่นเคาะหรือความหนาแน่นจำเพาะ (Tapped Density) ดัชนีคาร์ร (Carr's index) หรือค่าความสามารถในการบีบอัด (Compressibility) ซึ่งมีความสำคัญอย่างใกล้ชิดกับความสามารถในการไหล (Flowability) หรืออัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner Ratio) ตามตาราง

ตารางที่ 16 : ความสามารถในการไหล (Flowability) หรืออัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner Ratio)

Sl. no.	Flowability	Carr's index (%)	Hausner ratio
1	Excellent	0–10	1.00–1.11
2	Good	10–15	1.12–1.18
3	Fair	16–20	1.19–1.25
4	Possible	21–25	1.26–1.34
5	Poor	26–31	1.35–1.45

กลไกการผสมยา (Mechanisms of Powder Blending)

กลไกการผสมผงยา แบ่งเป็น 3 แบบ

แบบที่หนึ่ง กลไกการแพร่ (Diffusion) เป็นการผสมโดยการแพร่แบบสุ่ม อนุภาคจะเคลื่อนที่ในทุกทิศทางแบบเดสุ่ม เช่นการผสมในเครื่องผสมรูปตัววี (V-Shape Mixer)

แบบที่สอง กลไกการผสมแบบการพา (Convection) เป็นการผสมอนุภาคการเคลื่อนจากที่หนึ่งไปอีกที่หนึ่งเช่นการผสมในเครื่องผสมแบบริบบอน (Ribbon Blender) เป็นเครื่องผสมที่มีพายเป็นแผ่นโลหะบางยาว ขดเป็นเกลียวคล้ายบันไดเวียนอยู่บนแกนที่หมุนได้ มักจะออกแบบให้มีความยาวของถังผสมประมาณ 2-3 เท่าของความกว้างตัวถัง ตัวถังอาจทำด้วยโลหะเป็นผนังสองชั้น เพื่อสามารถส่งน้ำเย็นหรือน้ำร้อนผ่านเข้าออกได้ เพื่อช่วยควบคุมอุณหภูมิขณะทำการผสม เครื่องผสมแบบนี้นิยมใช้อย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมอาหารทั่วไป ด้วยสามารถผสมได้ทั้งผงแห้งและผงแห้งผสมน้ำที่มีความหนืดระดับหนึ่ง ใบพายจะเป็นส่วนที่ช่วยขับเคลื่อนอนุภาคเคลื่อนตัวเป็นกลุ่มก้อน กลไกการผสมเกิดขึ้นในแบบการพา (Convection) เหมาะที่จะผสมอนุภาคที่มีสมบัติการลื่นไหลสูง ป้องกันการแยกตัว สามารถผสมได้ในเวลาสั้น

แบบที่สาม กลไกการผสมแบบการเคลื่อนผ่าน (Shear) ของชั้นแผ่นอนุภาค (Slip planes) เช่น การผสมในเครื่องผสมแรงเฉือนสูง (High Shear Mixer)

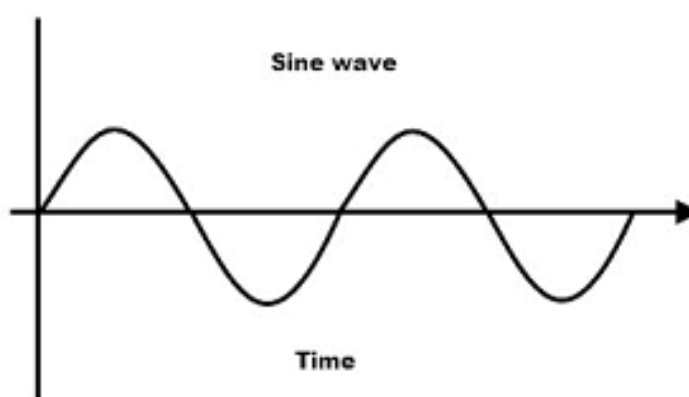
ปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการผสม

1. จำนวนปริมาตรของการผสม

จำนวนปริมาตรของการผสม ปกติจะอยู่ที่ 60-70 % ควรจะมีที่ว่างประมาณ 40 % เพื่อให้มีช่องว่างเพียงพอสำหรับการเคลื่อนไหวของสารผสมในการกลิ้ง ไถลตัว

2. ระยะเวลาในการผสมที่เหมาะสม

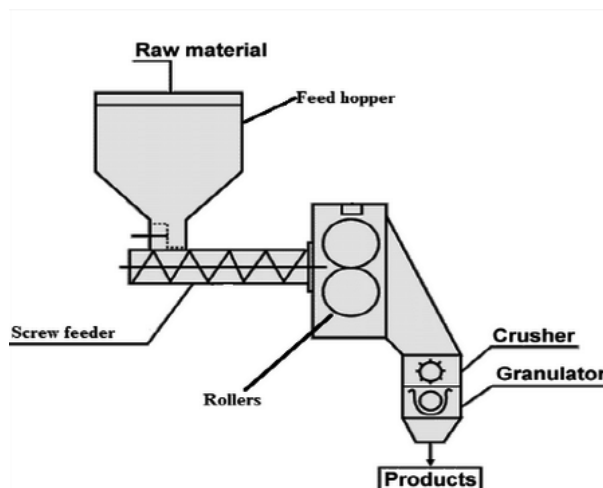
ระยะเวลาในการผสมที่เหมาะสม ต้องมีการทดลอง (Trials) โดยธรรมชาติของการผสม จะเกิดการผสม (Mix) และแยก (Demix) เป็นช่วงๆ ปกติแล้วจะอยู่ในช่วงเวลาประมาณ 10-20 นาที จึงจะเกิดการผสมที่ดีที่สุด แตกต่างกันไปตามชนิดของเครื่องผสม



ภาพที่ 52 : ระยะเวลาในการผสมที่เหมาะสม

3. ความหนาแน่นของอนุภาค

ความหนาแน่นของอนุภาคที่จะผสมกันควรจะใกล้เคียงกัน ควรจะอยู่ระหว่าง 0.45- 0.55 g/ml อย่างไรก็ตามถ้าขนาดอนุภาคผกผันกันมากก็จะทำให้ความหนาแน่นแตกต่างกันไปด้วย อาจต้องพิจารณาใช้เทคนิคการอัดผสมด้วยเครื่องคอมแพคเตอร์ (Compact) เพื่อสร้างผงแกรนูลที่มีความหนาแน่น ที่เหมาะสมแล้วค่อยนำมาผสมในขั้นตอนสุดท้าย 9 ตัวอย่างเครื่อง Roller Compactor



ภาพที่ 53 : ตัวอย่างเครื่อง Roller Compactor

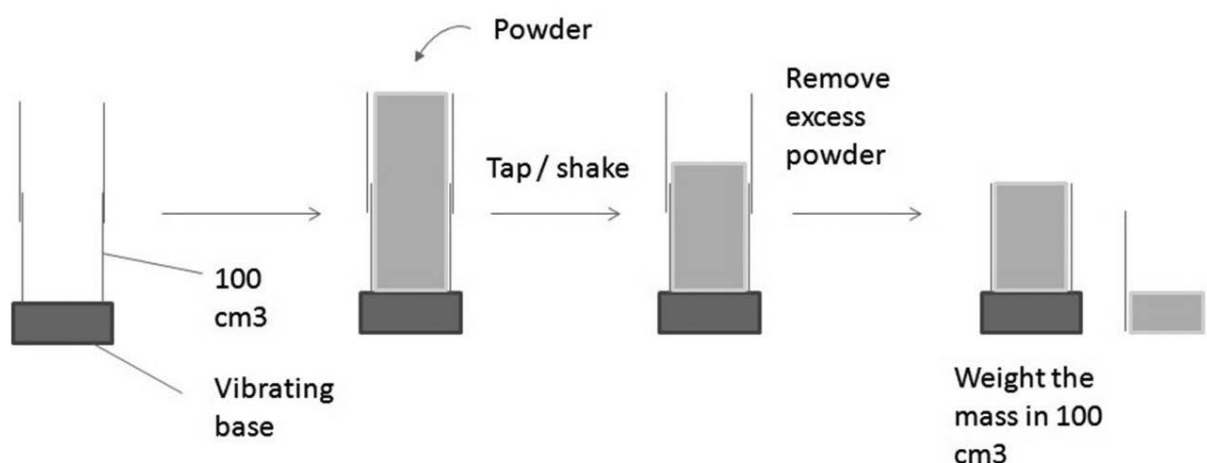
ความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability)

การไหลของอนุภาคผงหรือแกรนูลามีความสำคัญมาก ทั้งในขั้นตอนการผสมและขั้นตอนอัดเม็ด จะส่งผลต่อความสามารถในการผสมและน้ำหนักความสม่ำเสมอของเม็ดยาทำให้ปริมาณยาในแต่ละเม็ด ไม่สม่ำเสมอ ส่งผลต่อคุณลักษณะที่วิกฤต -CQA ของผลิตภัณฑ์

การวัดความหนาแน่นแบบต่างๆ

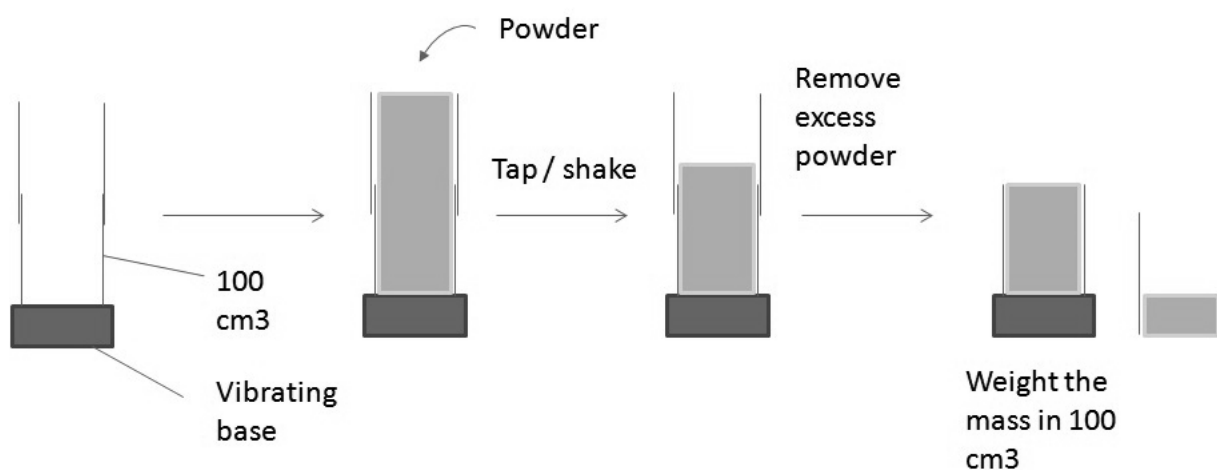
การวัดความหนาแน่นในสภาวะหลวมๆหรือความหนาแน่นรวม (Bulk Density)

มีวิธีการวัดดังนี้ เตรียมกระบอกลูกเต๋ขนาด 200 ml แล้วเทผงยาเข้าๆ ให้ผงยาไหลลงไปกองในกระบอกลูกเต๋ขนาด 200 ml จนถึงระดับ 100 ml จึงหยุด แล้วนำผงยาไปชั่งหาน้ำหนัก น้ำค่า น้ำหนักผงยาหารด้วยปริมาตร ในที่นี้คือ 100 ml จะได้ค่าความหนาแน่นรวม (Bulk Density)



ภาพที่ 54 : การวัดความหนาแน่นเคาะหรือความหนาแน่นจำเพาะ (Tapped Density)

การวัดความหนาแน่นในสภาวะแน่นจากการเคาะผงยาให้แน่นหรือความหนาแน่นจำเพาะ (Tapped Density) มีวิธีการวัด ดังนี้ เตรียมกระบอกลูกเต๋ขนาด 200 ml แล้วเทผงยาเข้าๆ ให้ผงยาไหลลงไปกองในกระบอกลูกเต๋ขนาด 200 ml จนถึงระดับ 100 ml ผงยาไม่สามารถยุบตัวได้อีกจึงหยุด แล้วนำผงยาไปชั่งหาน้ำหนัก น้ำค่า น้ำหนักผงยาหารด้วยปริมาตร ในที่นี้คือ 100 ml จะได้ค่าความหนาแน่นรวม (Tapped Density)



ภาพที่ 55 : การหาค่าความหนาแน่นรวม

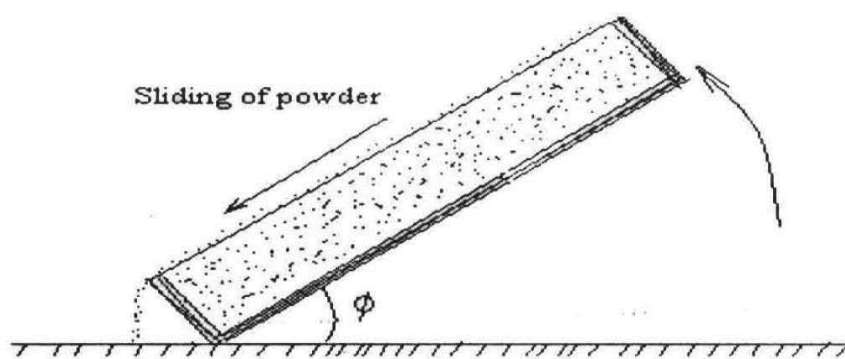
การนำค่าความหนาแน่นรวม (Bulk density) และการวัดความหนาแน่นจำเพาะ (Tapped Density) มาใช้ประเมินความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability) โดยประเมินจากค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner ratio) ซึ่งมีค่า เท่ากับ Tapped Density หารด้วย Bulk Density

Hausner ratio

ตารางที่ 17 : อัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner ratio) กับความสามารถในการไหล (Flowability)

Hausner ratio (Tapped Density / Bulk Density)	ความสามารถในการไหล (Flowability)
1.05–1.10	Excellent
1.11–1.15	Good
1.15–1.20	Fair
1.21–1.25	Passable
1.26–1.31	Poor
1.32–1.37	Very Poor
1.38–1.45	Extremely Poor

วิธีการวัดความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability) อาจทำได้โดยการวัดมุมทรงตัว (Angle of repose) หมายถึง มุมที่ทำให้เกิดการไหลของผงแกรนูล หรือ แกรนูลไม่อาจทรงตัวอยู่ได้ ต้องไหลเลื่อนลงมา ตามภาพที่แสดง



$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

ภาพที่ 56 : วิธีการวัดความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability)

ตารางที่ 18 : ตารางความสัมพันธ์ระหว่างมุมก่อกองและความสามารถในการไหลของผงแกรนูล

Flow properties	Repose angle (°)
Excellent	25-30
Good	31-35
Fair	36-40
Passable	41-45
Poor	46-55
Very poor	56-65
Very very poor	> 66

ถ้ามุมทรงตัว (Angle of repose) หรือมุมก่อกอง มีค่าน้อยๆ เช่น 25 องศา แสดงว่าผงแกรนูล มีความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability) ดีมาก แต่ถ้ามุมทรงตัว (Angle of repose) มีค่ามาก เช่น มากกว่า 45 องศา แสดงว่าความสามารถในการไหลของอนุภาคไม่ดีหรือแย่

ความสามารถในการไหลของอนุภาค (Flowability) ถือว่าเป็นคุณลักษณะที่วิกฤต -CQA ของผงแกรนูลที่ต้องควบคุมที่จะมีผลต่อความสามารถในการผสมและน้ำหนักความสม่ำเสมอของเม็ดยาทำให้ปริมาณยาในแต่ละเม็ดไม่สม่ำเสมอ ส่งผลต่อคุณลักษณะที่วิกฤต -CQA ของผลิตภัณฑ์

ความสามารถในการอัด (Compressibility index) หรือ ดัชนีคาร์ร (Carr's index) คำนวณได้จาก ความหนาแน่นจำเพาะลบความหนาแน่นรวมหารด้วยความหนาแน่นจำเพาะ ตามสูตรที่แสดง

ตารางที่ 19 : ตารางแสดงอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner ratio) ดัชนีคาร์ร (Carr's index) ที่มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิดกับความสามารถในการไหล (Flowability)

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \left(\frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \right)$$

ρ_{bulk} = Bulk density ρ_{tapped} = Tapped density

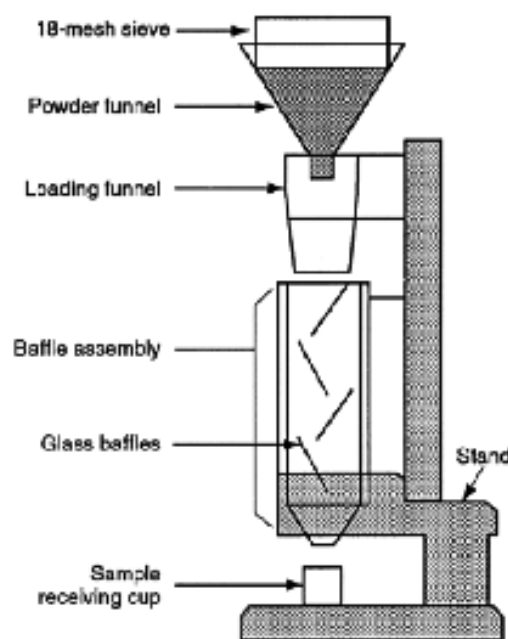
Sl. no.	Flowability	Carr's index (%)	Hausner ratio
1	Excellent	0–10	1.00–1.11
2	Good	10–15	1.12–1.18
3	Fair	16–20	1.19–1.25
4	Possible	21–25	1.26–1.34
5	Poor	26–31	1.35–1.45

ความสามารถในการอัด (Compressibility index) หรือ ดัชนีคาร์ร (Carr's index) มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิดกับความสามารถในการไหล ความสามารถในการอัดที่เหมาะสมกับงานผสม ควรมีค่าไม่เกิน 15% ผงแกรนูลจึงไหลดีเหมาะสมกับการผสม และการตอกเพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีความเปื่อยเบนของน้ำหนักเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน โดยปกติควรอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ตามตาราง

ตารางที่ 20 : เกณฑ์มาตรฐานความเปื่อยเบนของน้ำหนักเฉลี่ยยาเม็ดยาแคปซูล

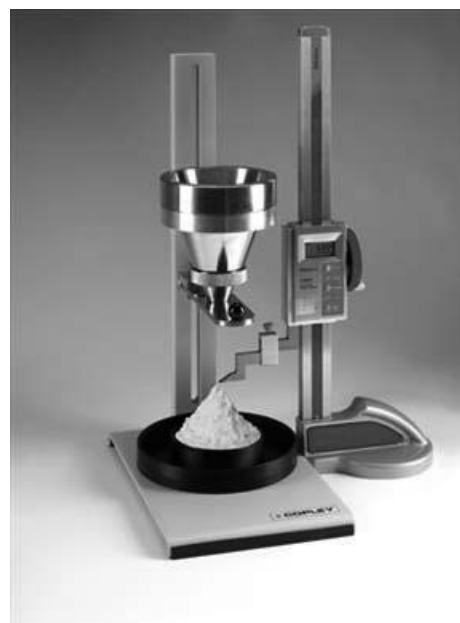
Average weight of tablet (According to IP/BP)	Limit	Average weight of tablet (According to USP)
80 mg or less	±10%	130mg or less
More than 80mg or Less than 250mg	±7.5%	130mg to 324mg
250mg or more	±5%	More than 324mg

ค่ามุมทรงตัว (Angle of repose) หรือ มุมก่อกอง อัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner Ratio) ดัชนีคาร์ร (Carr's index) ถือว่าเป็นตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter –CPP) ที่สำคัญในกระบวนการผลิตยาในกลุ่ม Oral Solid Dosage- OSD ตัวแปรหนึ่ง



ภาพที่ 57 : Scott volumeter

การรับรองความถูกต้องของกระบวนการ จึงต้องอาศัยตัวแปรวิกฤตเหล่านี้ในการดำเนินการ ในทางปฏิบัติการวัดค่ามุมทรงตัว (Angle of repose) หรืออาจเรียกว่ามุมก่อกอง มีเครื่องมือวัดหลายแบบ ได้แก่ แบบธรรมดา และแบบดิจิทัล ดังภาพ



ภาพที่ 58 : เครื่องมือวัดแบบธรรมดาและแบบดิจิทัล

อ้างอิง : <https://www.amazon.fr/MXBAOHENG-Appareil-repositionner-Particules-fluidit%C3%A9/dp/B07MY45M2>
<https://www.burnsautomation.com/products/powder-testing/angle-of-repose>

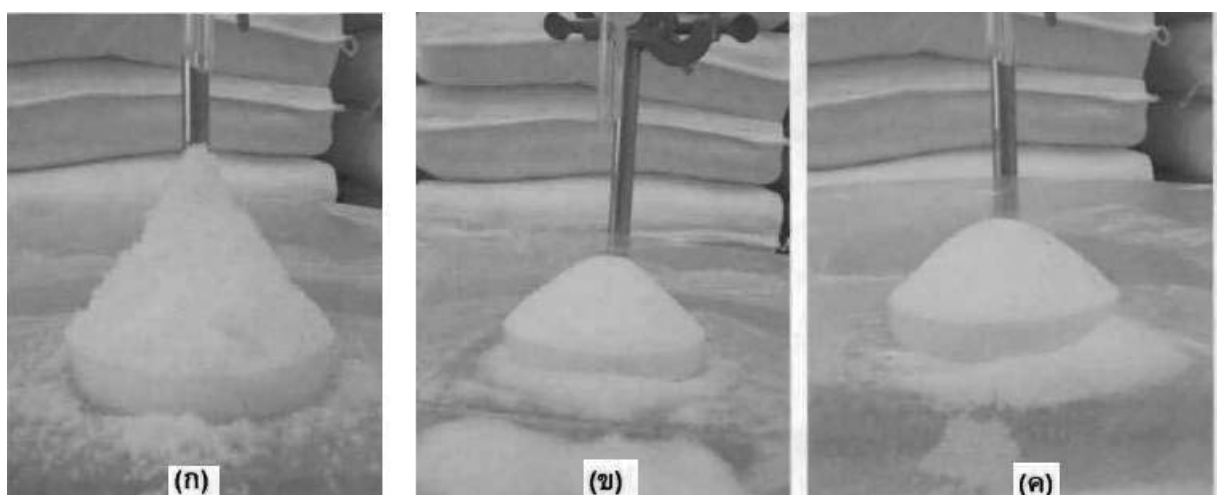


ภาพที่ 59 : ภาพการก่อกอง

ในกรณีที่เครื่องวัดมีราคาแพง การใช้กรวยแก้วมาทดแทนก็เป็นทางเลือกอีกทางหนึ่ง



ภาพที่ 60 : การใช้กรวยแก้ววัดมุมก่อกองทดแทนเครื่องวัด



ภาพที่ 61 : การทดลองวัดมุมก่อกองด้วยกรวยแก้ว โดยการวัดน้ำตาลทรายขาวบนสภาพต่างๆ กัน

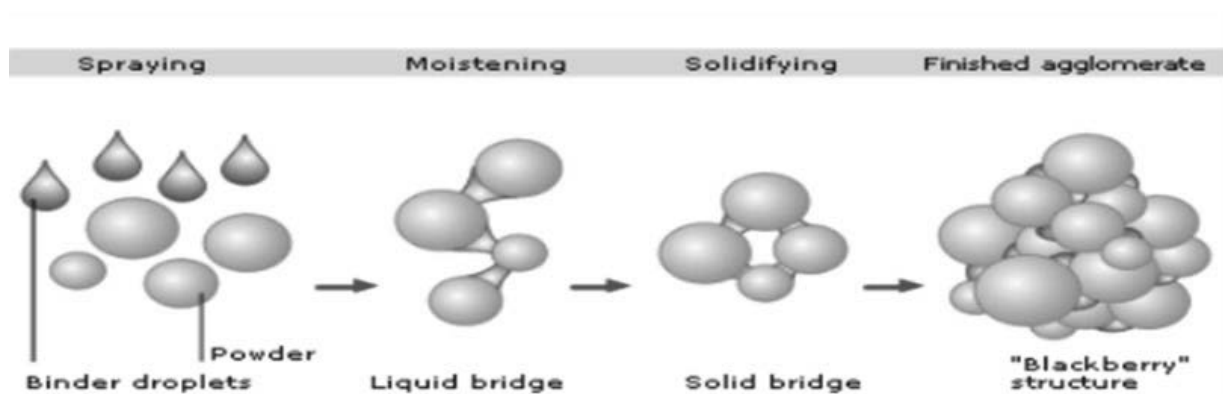
- ก. น้ำตาลทรายขาวที่เก็บจากเครื่องปั่นแยก (Centrifuge) มีมุกองเท่ากับ 51.61
 - ข. น้ำตาลทรายขาวที่เก็บหลังออกจากเครื่องอบ มีมุกองเท่ากับ 36.20
 - ค. น้ำตาลทรายขาวที่เก็บจากห้องบรรจุ มีมุกองเท่ากับ 36.62
- อ้างอิง : <http://www.foodnetworksolution.com/wiki/word/0186/>

กลไกการก่อแกรนูล (Granulation Mechanism)

การก่อแกรนูล ด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ (Low Shear Wet Granulator)



ภาพที่ 62 : ภาพแสดงเครื่องผสมเปียกแรงเฉือนต่ำและเครื่องแรง



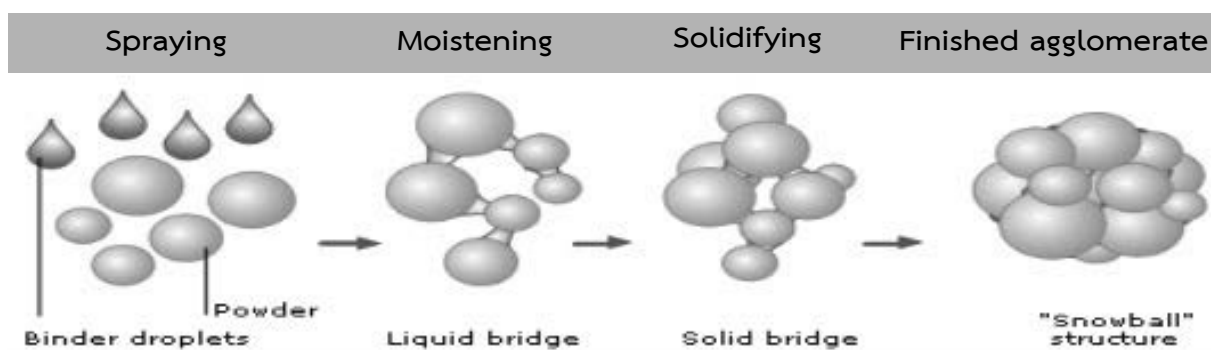
ภาพที่ 63 : ภาพแสดงกลไกการก่อแกรนูลด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ

Dust free
Good flowability
Easy to dose/handle
Good dispersion
Excellent solubility
Low bulk density



ภาพที่ 64 : ภาพแสดงกลไกการก่อแกรนูลด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ

กลไกการก่อแกรนูล ด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ (Low Shear Wet Granulator) เริ่มจากผงยาที่มีขนาดโดยประมาณ 50-100 ไมครอนผสมปนกัน การเติมสารยึดเกาะ (Binder) จะช่วยให้เกิดการยึดเกาะกันต่างๆ ด้วยสารละลายของสารยึดเกาะ (Binder Solution) เมื่อสารละลายของสารยึดเกาะ เริ่มระเหยไป จะเกิดการยึดเกาะที่แข็งแรงขึ้น มีการรวมตัวกันระหว่างกลุ่มของผงแกรนูลเกิดโครงสร้างแกรนูลคล้ายๆ พวงของผล Blackberry ดังภาพ ขนาดของกลุ่มของผงแกรนูลมีขนาดประมาณ 200-300 ไมครอน การก่อตัวของแกรนูลมีความสัมพันธ์กับเวลาในการนวดผสม ความเร็วรอบของใบผสม และอัตราการระเหยของสารละลายของสารยึดเกาะ



Dust free
Good flowability
Easy to dose/handle
Good dispersion
Compact structure
Low hygroscopic
Good solubility
High bulk density

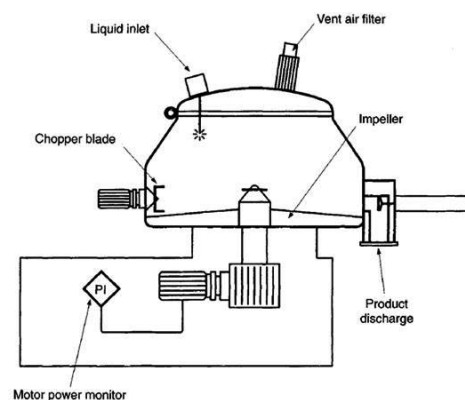


ภาพที่ 65 : ภาพแสดงกลไกการก่อแกรนูลด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ

การก่อแกรนูล ด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนสูง (High Shear Wet Granulator)



ภาพที่ 66 : Colette Hi Shear Mixer

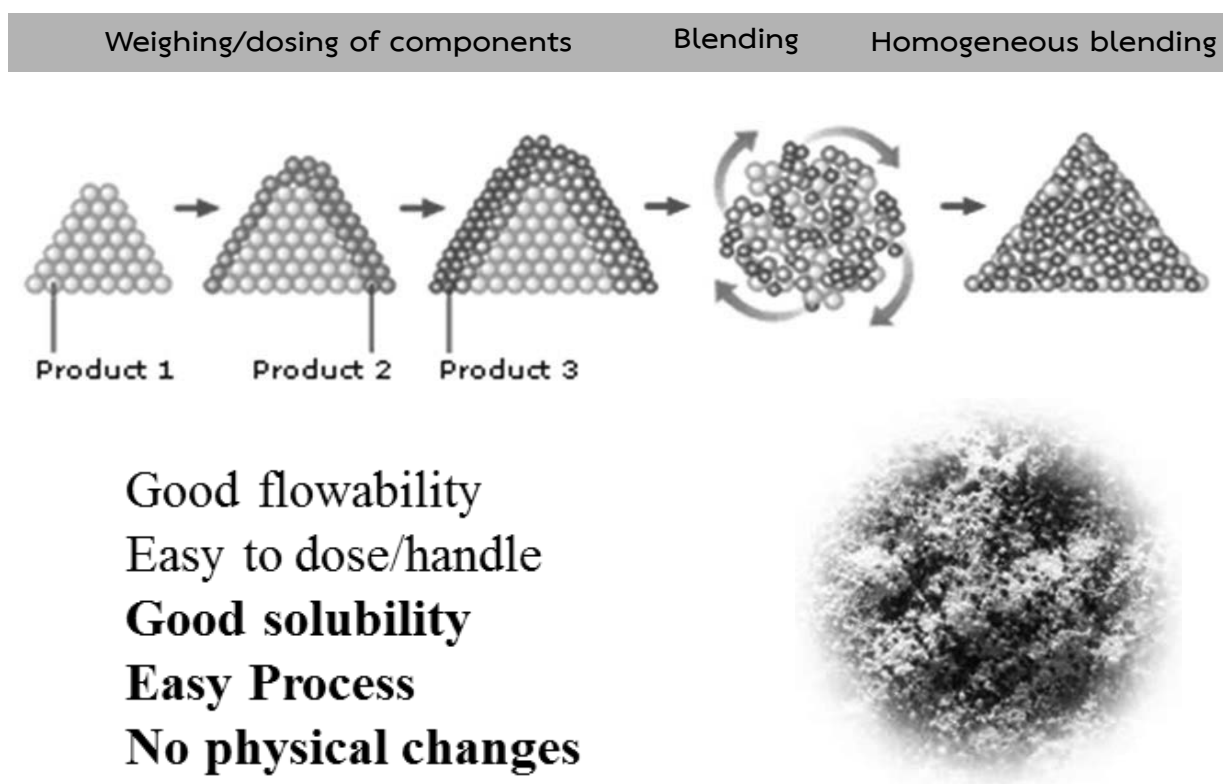


ภาพที่ 67 : Diosna Hi Shear Mixer

กลไกการก่อแกรนูล ด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนสูง (High Shear Wet Granulator) เริ่มจาก ผงยาที่มีขนาดโดยประมาณ 50-100 ไมครอนผสมปนกัน การเติมสารยึดเกาะ (Binder) จะช่วยให้เกิดการ ยึดเกาะห่างๆ ด้วยสารละลายของสารยึดเกาะ เมื่อสารละลายของสารยึดเกาะเริ่มระเหยไป จะเกิดการยึดเกาะที่แข็งแรงขึ้น มีการรวมตัวกันระหว่างกลุ่มของผงแกรนูล เกิดโครงสร้างแกรนูล ดังภาพ ลักษณะของกลุ่มของผงแกรนูลจะแน่นกว่าการผสมด้วยเครื่องผสมเปียกแบบแรงเฉือนต่ำ

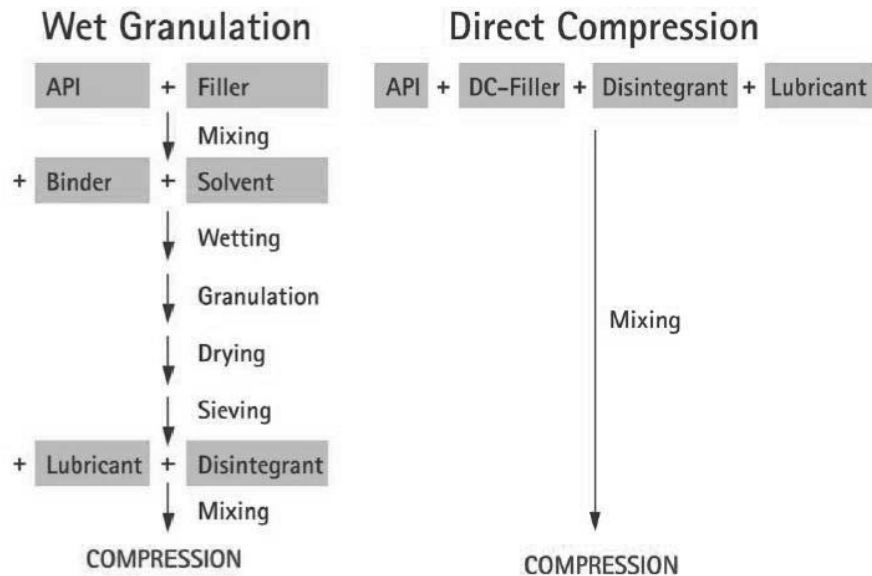
(Low Shear Wet Granulator) เพราะมีการบดอัดกลุ่มของผงแกรนูลให้เป็นเนื้อเดียวกัน มีขนาดประมาณ 200-300 ไมครอน การก่อตัวของแกรนูลมีความพัวพันกับเวลาในการนวดผสม ความเร็วรอบของใบผสม (Impeller) ความเร็วรอบของใบตัด (chopper) และอัตราการระเหยของสารละลายของสารยึดเกาะ

การก่อแกรนูล ด้วยวิธีอัดตรง (Direct Compression)



ภาพที่ 68 : ภาพแสดงกลไกการก่อแกรนูลด้วยวิธีอัดตรง (Direct Compression)

กลไกการก่อแกรนูลด้วยวิธีอัดตรง (Direct Compression) จะเกิดการเกาะกันลักษณะของผงแกรนูล มีการเปลี่ยนแปลงไม่มาก เนื่องจากไม่ได้มีการเติมสารยึดเกาะ จึงไม่มีแรงยึดเกาะจากสารยึดเกาะ การเกิดกลุ่มก้อนแกรนูลเกิดจากแรงอัดของลูกกลิ้ง หรือแรงอัดจากเครื่องตอกขนาดใหญ่ การเกาะมีลักษณะเป็นก้อน (Lumpy mass) ขนาดขึ้นอยู่กับบ้ำอัดและแรงอัด จึงต้องมีการแรงผ่านตะแกรงเพื่อลดขนาดของแกรนูลให้มีขนาดสม่ำเสมอ วิธีนี้มีฝุ่นมากกว่าสองวิธีแรก ภาพเปรียบเทียบการผลิตยาเม็ดแบบการผสมเปียก และการตอกอัดตรง จะเห็นได้ว่าสามารถลดขั้นตอนได้หลายขั้นตอน แต่ต้องใช้ตัวเพิ่มปริมาณที่มีราคาสูงเรียกว่า ตัวเพิ่มปริมาณสำหรับตอกตรง (Direct Compression – DC Filler)



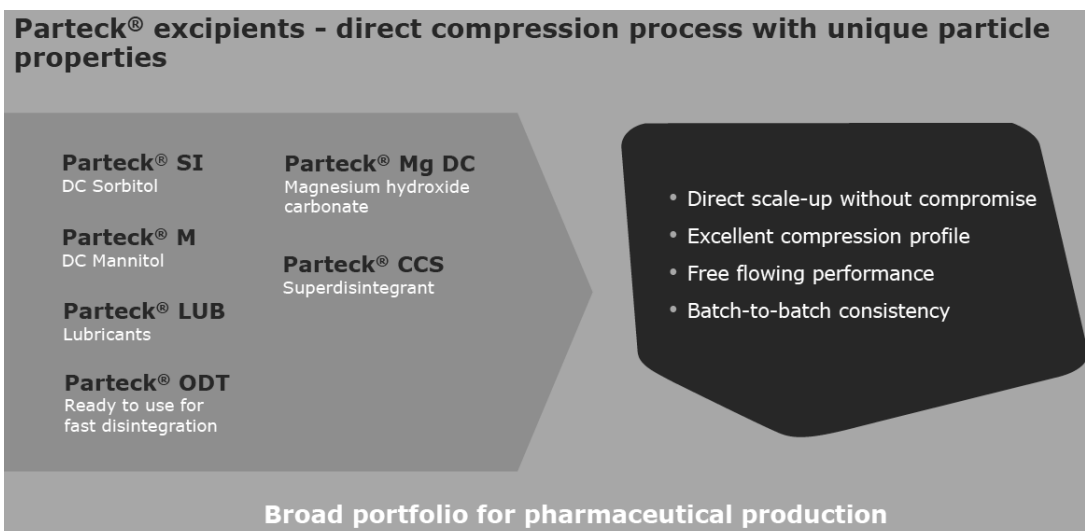
ภาพที่ 69 : การผลิตยาเม็ด

การผลิตยาเม็ดแบบการตอกตรงมีขั้นตอนสั้นกว่า ตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter –CPP) ที่ต้องจัดการก็ลดลงไปด้วย แต่คุณลักษณะที่วิกฤตของวัตถุดิบนำมาใช้ในกระบวนการ (Critical Material Attribute-CMA) เช่น ตัวเพิ่มปริมาณสำหรับตอกตรง (Direct Compression –DC Filler) มีข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) ที่ต้องรับรอง (Qualification) และ ทวนสอบ (Verification) มากกว่า อาทิ ต้องมี High Flowability , High Compressibility , Low Friability, High Dilution Capacity และ Particle size distribution ที่ต้องดีมาก

Properties of an ideal DC excipient

Requirements	Advantages in the tableting process
High flowability	• Ensure homogenous and rapid flow of powder • Smooth run of the machine, specially at higher speeds
High compressibility	• Higher production speeds • Smooth production process with little downtimes for repair and maintenance
Low friability	• Lower scrap rate of tablets in handling, transportation, packaging or coating • Cost reduction for maintenance and repair
High dilution capacity	• Less binder needed, reduction of the tablet size
Well-designed particle size distribution	• Uniform blending without segregation • Reproducibility with batch-to-batch consistency

ภาพที่ 70 : ตัวอย่าง ตัวเพิ่มปริมาณสำหรับตอกตรง (Direct Compression –DC Filler) ในทางการค้าของบริษัท Merck เช่น Parteck SI Parteck M และอื่นๆ

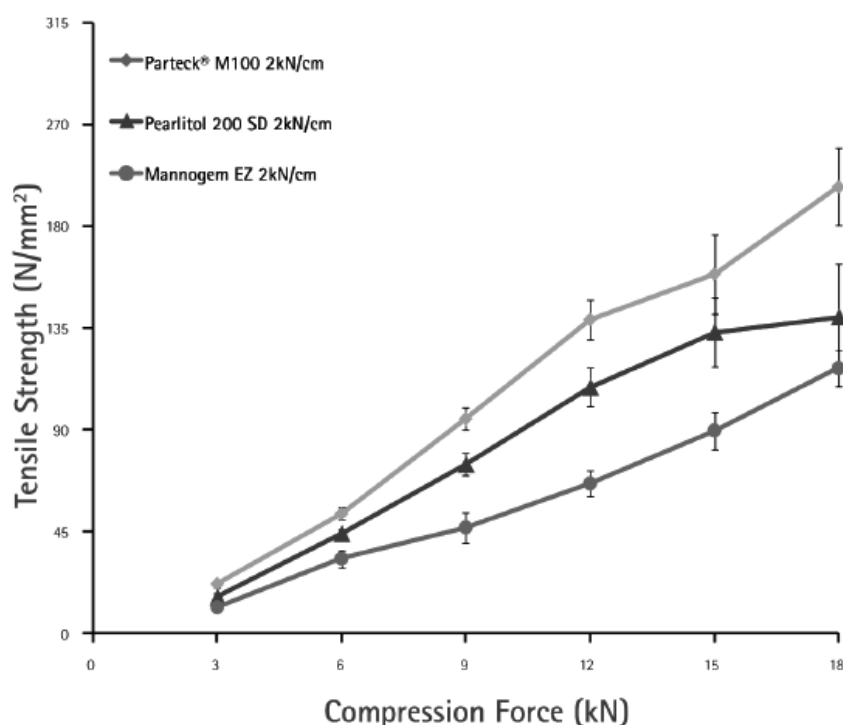


ภาพที่ 71 : Broad portfolio for pharmaceutical production

ตารางที่ 21 : ตัวแปรวิกฤติในการเคลือบยาเม็ด

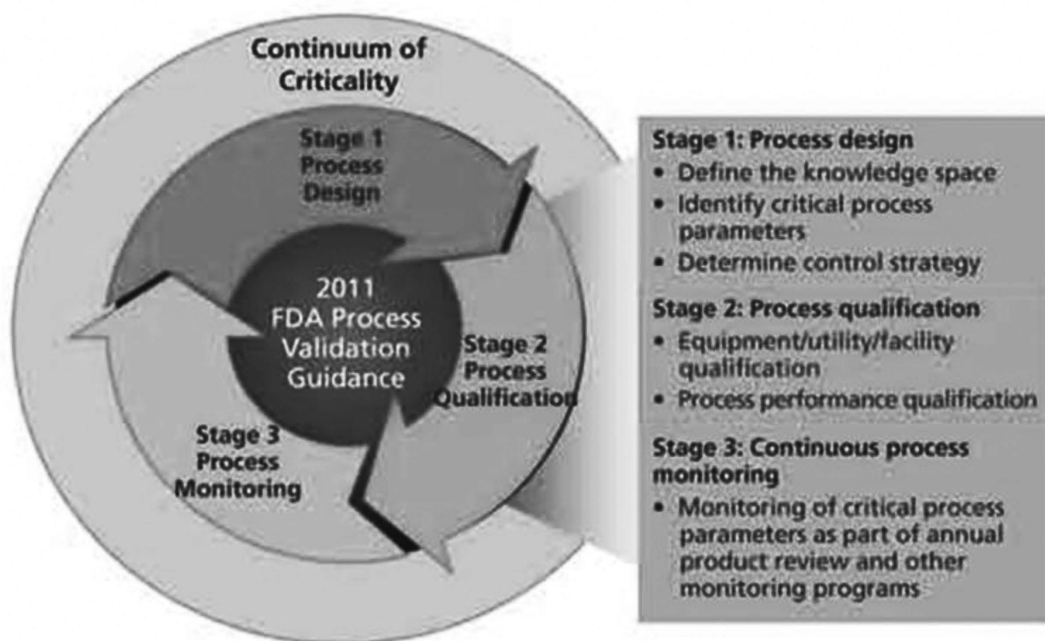
Variable name	Unit	Type	Range
Inlet air temperature (X1)	(°)	Independent variable	50-60°
Atomization air pressure (X2)	kg/cm ²	Independent variable	0.8-1.6 kg/cm ²
Spray rate (X3)	ml/min	Independent variable	40-67.5 ml/min
Pan load	kg	Constant	20 kg
Pan speed	RPM	Constant	8 rpm
Pattern pressure	kg/cm ²	Constant	1.2 kg/cm ²
CFM	cuF/min	Constant	700
Gun to bed distance	cm	Constant	15
Gun to gun distance	cm	Constant	11
%Solids used for Opadry	%w/w	Constant	10%

ในกรณีที่ต้องมีการเคลือบยาเม็ด (Coating) ตัวแปรวิกฤติของกระบวนการ (Critical Process Parameter –CPP) ได้แก่ ความเร็วรอบของหม้อเคลือบ อัตราการฉีดน้ำยาเคลือบ อุณหภูมิขาเข้าและขาออกของหม้อเคลือบ ความหนืดของน้ำยาเคลือบหรือเปอร์เซ็นต์ของของแข็งในน้ำยาเคลือบ ระยะห่างของปืนฉีดสารเคลือบ ปริมาณของยาเม็ดที่จะเคลือบในหม้อเคลือบ ความดันของปืนหัวฉีด และอื่นๆ ตามตาราง



ภาพที่ 72 : กราฟแสดงคุณสมบัติการต้านแรงดึงของสารตอกอัด 3 ชนิด

โดยสรุป การรับรองกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้รับประทานชนิดของแข็ง (Oral Solid Dosage Process Validation) มีหลายขั้นตอน ขั้นตอนแรกคือ การออกแบบกระบวนการ (Process Design) เป็นขั้นตอนที่สำคัญของตัวแบบหรือการพิจารณาในแบบวงจรชีวิต (Life cycle approach) ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ (Product Knowledge) และหลักการประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment) จะช่วยสามารถค้นหาตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter –CPP) ที่ถูกต้องแม่นยำ ส่งผลทำให้สามารถหากลยุทธ์ในการควบคุมกระบวนการได้ดีและถูกต้องแม่นยำ ในขั้นตอนที่สอง การรับรองความถูกต้องของเครื่องมืออุปกรณ์และสิ่งอำนวยความสะดวก จะช่วยให้สามารถประเมินและรับขีดความสามารถของกระบวนการได้ ในขั้นตอนที่สาม เพื่อให้การทำการทบทวนผลิตภัณฑ์ประจำปี (Annual Product Review) สมบูรณ์ การนำตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ (Critical Process Parameter –CPP) มาผนวกในการจัดทำทบทวนผลิตภัณฑ์ประจำปีร่วมกับข้อมูลต่างๆ อาทิ ข้อมูลย้อนกลับจากลูกค้า (Customer feedback) ข้อมูลจากระบบประกันคุณภาพ เช่น รายงานสิ่งที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด (Nonconforming-NC Report) และอื่นๆ เพื่อนำกลับขั้นตอนแรกคือกระบวนการออกแบบกระบวนการ (Process Design) ให้ดียิ่งขึ้นไปเรื่อยๆ เป็นวงจรการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง มีการตรวจสอบ (Monitor) ไปอย่างสม่ำเสมอ ตลอดวงจรการนำเสนอผลิตภัณฑ์ไปสู่ตลาด



ภาพที่ 73 : ตัวอย่างการประเมินความเสี่ยงการค้นหาค่าตัวแปรวิกฤตของกระบวนการ

ตารางที่ 22 : (Critical Process Parameter –CPP) ในการผลิตยาเม็ดเคลือบ

Table 3. Process Unit Operation Risk Assessment

CQA	Process Steps					
	Granulation	Drying	Milling	Blending	Compression	Coating
Appearance	Low	Low	Low	Low	Medium	High
Assay	Low	Low	Low	Medium	Low	Low
Impurity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Blend Uniformity	Low	Low	Medium	High	High	Low
Drug Release	Low	Low	Low	Medium	Medium	High
Particle Size Distribution	Medium	Low	High	Low	Low	Low
Justifications for High Rating	N/A	N/A	Milling screen size and speed can affect the PSD and therefore the powder flow and tablet fill weight control	Blending can affect blend uniformity, assay, and drug release profile	Compression can affect drug uniformity in the tablet based upon particle size variability and flow	The final appearance and drug release rate are affected by the coating quality and reproducibility

บทที่ 5

สถิติที่ใช้ในการรับรองความถูกต้อง (Statistic for Validation)

การรับรองความถูกต้องจำเป็นต้องใช้หลักการและวิธีการทางสถิติตามหลักความน่าเชื่อถือของข้อมูล (Data Integrity) สถิติที่ใช้ในการการรับรองถูกต้อง ทีมงานการรับรองความถูกต้องจำเป็นต้องมีความรู้ทางสถิติเพียงพอที่จะนำมาใช้ในการรับรองความถูกต้อง ความรู้ทางสถิติที่ต้องทบทวน มีดังต่อไปนี้

1) ประเภทของสถิติ

1.1) สถิติเชิงบรรยาย (Descriptive Statistics)

สถิติเชิงบรรยาย (Descriptive Statistics) คือการใช้สถิติบรรยายคุณลักษณะของสิ่งที่ต้องการศึกษาโดยใช้ข้อมูลที่มีอยู่ ซึ่งอาจจะเป็นกลุ่มใหญ่หรือเล็กก็ได้ โดยที่ผลของการศึกษาไม่สามารถนำไปอ้างอิงกลุ่มอื่นได้ โดยลักษณะในการบรรยายข้อมูลออกมานั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ลักษณะหลักๆ คือ

1.1.1) การบรรยายด้วยตัวเลข

การบรรยายด้วยตัวเลขนั้นเป็นการใช้ค่าทางสถิติหรือการใช้ตัวเลขตามที่สนใจ เช่น ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ฐานนิยมส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, พิสัยในการสรุปผลและอธิบายถึงข้อมูลออกมาในรูปของค่าต่างๆ ตามที่สนใจ โดยค่าทางสถิติที่สำคัญจะมีวัตถุประสงค์ในการใช้งานที่แตกต่างกัน และจะถูกแบ่งออกเป็น 3 ประเภทหลักๆ คือ

ก. การวัดแนวโน้มสู่ส่วนกลาง (Measures of Central Tendency): คือจำนวนหรือค่าของข้อมูลใดๆ ที่ใช้เป็นตัวแทนค่ากึ่งกลางสำหรับข้อมูลชุดที่พิจารณา ค่าที่หาได้นี้ทำให้สามารถทราบถึงลักษณะของข้อมูลทั้งหมดที่เก็บรวมมาได้ ยกตัวอย่าง เช่น การวัด ค่าเฉลี่ย (Mean), ค่ามัธยฐาน (Median), และค่าฐานนิยม (Mode) เป็นต้น

ข. การวัดการกระจายตัว (Measures of Dispersion): เป็นสถิติที่คำนวณออกมาเป็นตัวเลขเพื่ออธิบายลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล ค่าที่หาได้นี้ทำให้สามารถทราบถึงความแตกต่างของข้อมูลว่ามีมากน้อยแค่ไหน ยกตัวอย่างเช่น การวัดค่าพิสัย (Range), ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation), ความแปรปรวน (Variance), และสัมประสิทธิ์ความแปรผัน (Coefficient of Variation หรือ Relative Standard Deviation) เป็นต้น

ค. การวัดการแจกแจงข้อมูล (Measures of Shape): เป็นสถิติที่ใช้ศึกษาข้อมูลโดยใช้ความโค้งความถี่ของข้อมูล เพื่อใช้ในการอธิบายการแจกแจงว่ามีรูปร่างเป็นอย่างไร ยกตัวอย่างเช่น การวัดค่าความเบ้ (Skewness) และ การวัดค่าความโด่ง (Kurtosis) เป็นต้น

ตัวอย่างข้างต้นในตาราง แสดงข้อมูลของค่า Blend Uniformity ของผงยาชนิดหนึ่งในแต่ละ Batch ซึ่งสามารถสรุปข้อมูลเชิงบรรยายออกมาได้ดังนี้ รูปด้านล่าง

ตารางที่ 23 : แสดงค่า Blend Uniformity ของยาชนิดหนึ่งในแต่ละ Batch

Batch 1	Batch 2	Batch 3
101	100	102
98	99	104
99	101	99
100	103	97
103	97	101
102	102	100
101	100	102
100	101	98
102	102	103
104	99	102

ตารางที่ 24 : แสดงการสรุปข้อมูลเชิงบรรยายของข้อมูลจากตาราง 23

Descriptive Statistics: Batch1, Batch2, Batch3										
Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
Batch1	10	0	101.00	0.577	1.83	98.00	99.75	101.00	102.25	104.00
Batch2	10	0	100.40	0.562	1.78	97.00	99.00	100.50	102.00	103.00
Batch3	10	0	100.80	0.712	2.25	97.00	98.75	101.50	102.25	104.00

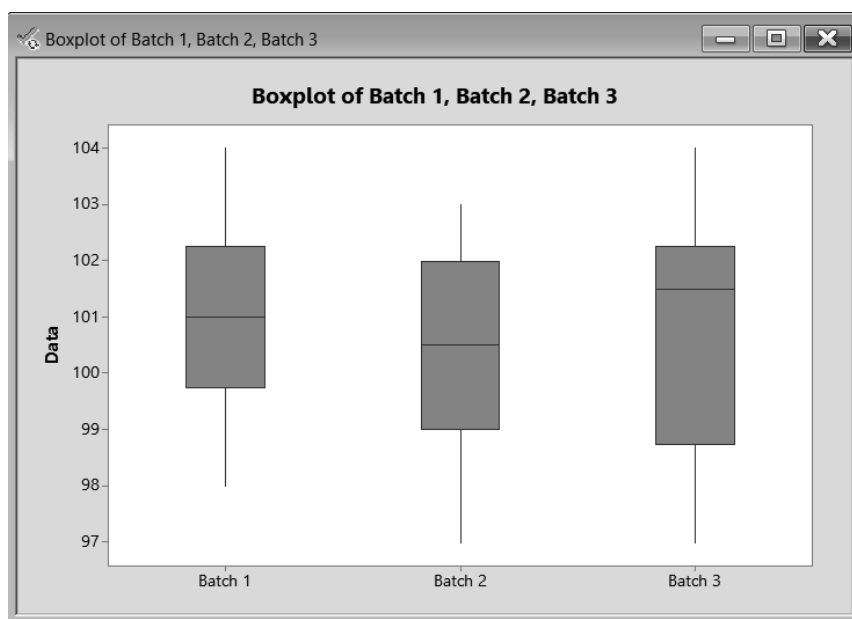
ค่าที่ได้จะแสดงถึงแนวโน้ม ความปกติ ความผิดปกติของข้อมูล ตัวอย่างเช่น ข้อมูลที่ได้จากรายงานควรจะเป็นข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติ (Normal Distribution Curve) ซึ่งพิจารณาได้จากค่าการวัดค่า ความเบ้ (Skewness) และการวัดค่าความโด่ง (Kurtosis) เช่น ค่าความเบ้ = 0 แสดงว่าข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติหรือสมมาตร ถ้าค่าความเบ้ > 0 จะเบ้ไปทางขวา ถ้าค่าความเบ้ < 0 จะเบ้ไปทางซ้าย ถ้าค่าความโด่ง = 3 แสดงว่าข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติโค้งปกติ ถ้าค่าความโด่ง > 3 ข้อมูลที่มี

การกระจายตัวปกติสูงกว่าโค้งปกติ แสดงว่าข้อมูลมีการกระจายตัวน้อย ถ้าค่าความโด่ง < 3 แทนกว่าโค้งปกติแสดงว่าข้อมูลมีการกระจายตัวมาก เป็นต้น

1.1.2) การบรรยายโดยใช้แผนภาพ

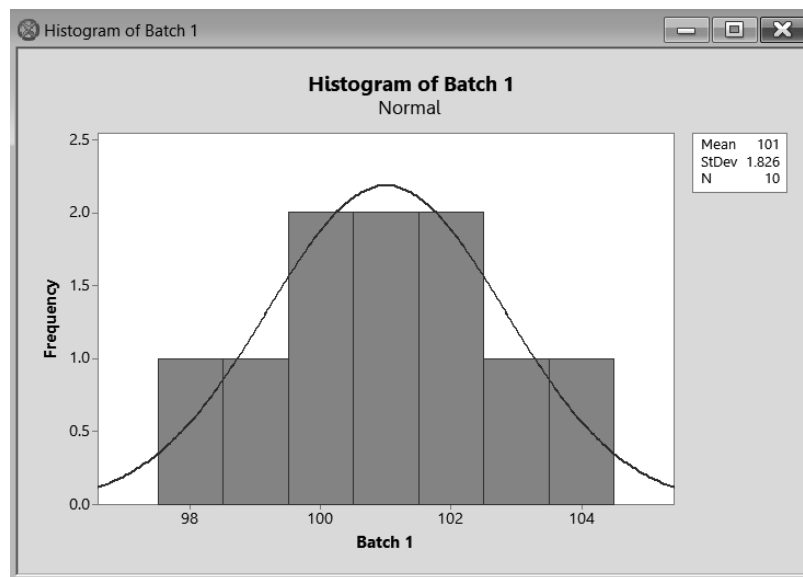
การบรรยายโดยใช้แผนภาพนั้นเป็นการแสดงลักษณะของข้อมูลในรูปแบบของแผนภาพทำให้ข้อมูลง่ายต่อการเข้าใจและเปรียบเทียบ โดยตัวอย่างข้างต้นแสดงแผนภาพทางสถิติที่มักใช้เป็นเครื่องมือในกระบวนการควบคุมคุณภาพ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ 7QC Tools มีดังนี้

กราฟ (Graph) : กราฟเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการแสดงข้อมูลที่สามารถทำให้ผู้ใช้เข้าใจและตีความหมายได้อย่างรวดเร็ว และยังสามารถนำกราฟมาเปรียบเทียบข้อมูลหลายๆชุดเพื่อให้เห็นความแตกต่างที่ชัดเจน ซึ่งกราฟนั้นมีอยู่หลายรูปแบบ เช่น กราฟแท่ง กราฟเส้น กราฟวงกลม box plot และอื่นๆ ดังตัวอย่างในรูปที่ 73 แสดงตัวอย่าง boxplot ของข้อมูลในตาราง



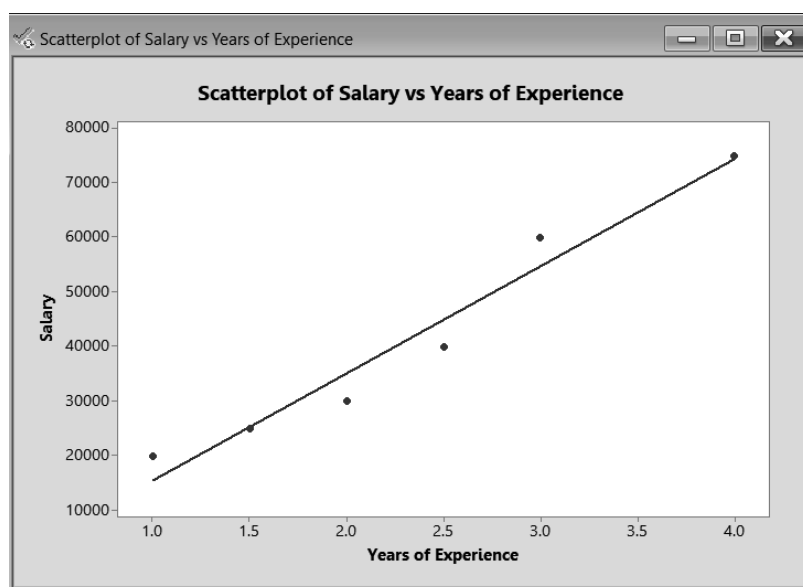
ภาพที่ 74 : Boxplot ของข้อมูล Blend Uniformity

ฮิสโตแกรม (Histogram) : ฮิสโตแกรม คือผังที่แสดงการกระจายของข้อมูลชุดหนึ่ง ซึ่งแสดงถึงคุณลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งเท่านั้น ยกตัวอย่างเช่น น้ำหนัก, ส่วนสูง, ความกว้าง, ความยาว เป็นต้น โดยแกนนอนจะแสดงคุณลักษณะนั้นๆ ที่ถูกแบ่งออกเป็นช่วงๆ และแกนตั้งจะแสดงค่าความถี่ของแต่ละช่วง ซึ่งกราฟฮิสโตแกรมนี้จะช่วยให้ผู้อ่านเข้าใจถึงการกระจายและความถี่ของข้อมูลว่ามีมากน้อยเพียงใด นอกจากนี้เรายังสามารถพล็อตขีดข้อกำหนด (Specification Limits) บนฮิสโตแกรมเพื่อให้เราสามารถทราบผลของงานผลิตจากกระบวนการว่าอยู่ในขอบเขตที่ยอมรับได้หรือไม่ มากน้อยเพียงใด ดังแสดงในรูป 74



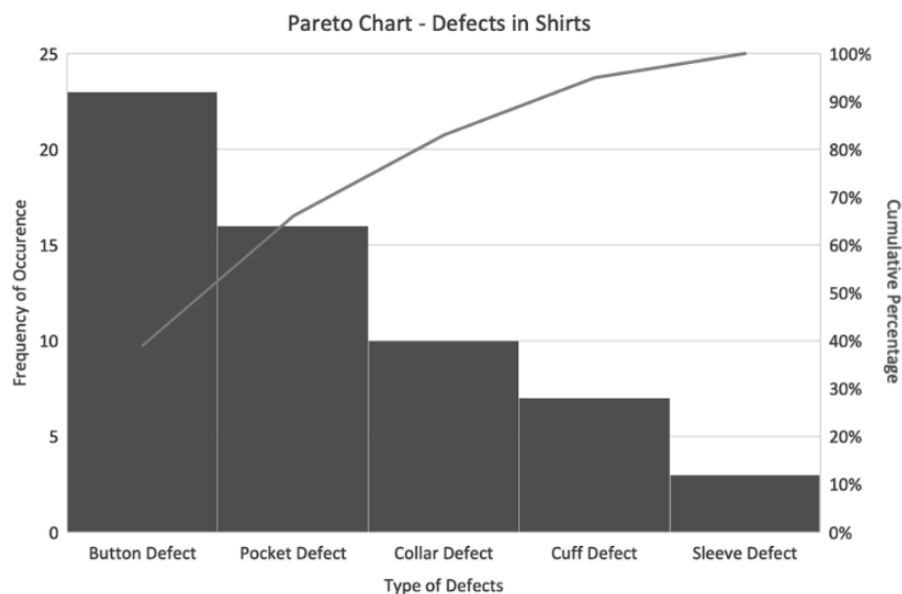
ภาพที่ 75 : แสดง Histogram ของข้อมูล Blend Uniformity ของ Batch ที่ 1

แผนภาพการกระจาย (Scatter Diagram) : แผนภาพการกระจายเป็นแผนภาพที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูล 2 ชุด หรือตัวแปร 2 ตัวแปร ว่ามีความสัมพันธ์กันมากน้อยเพียงใด ดังแสดงในรูปที่ 75



ภาพที่ 76 : แสดง Scatter Diagram ของข้อมูลตัวอย่างประสบการณ์การทำงานและเงินเดือน

แผนภาพพาเรโต (Pareto Chart) : แผนภาพพาเรโตเป็นเครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์และเรียงลำดับปัญหาตามความสำคัญของปัญหาในแต่ละหัวข้อตามความถี่จากมากไปหาความถี่น้อย เพื่อเป็นการช่วยบ่งชี้ว่าปัญหาใดเป็นปัญหาที่มีความสำคัญและควรที่จะแก้ไขก่อน ดังแสดงในรูปที่ 76



ภาพที่ 77 : แสดง Pareto Chart ของ Defects in Shirts

แผนภูมิควบคุม (Control Chart) : แผนภูมิควบคุมเป็นแผนภูมิที่ใช้ในการติดตามค่าของตัวแปรที่ต้องการควบคุม เช่น ค่าเฉลี่ยของความยาวของสินค้าที่ผลิต, สัดส่วนของเสียในกระบวนการผลิตว่าเกิดความผันแปรเกินระดับปกติหรือไม่ เพื่อให้สามารถทราบได้ว่าเมื่อใดควรจะต้องดำเนินการแก้ไขกระบวนการการผลิตเพื่อให้กระบวนการกลับสู่ระดับปกติ ซึ่งจะกล่าวถึงเพิ่มเติมและแสดงตัวอย่างในบทที่ 3 แผนภูมิควบคุม

1.2) สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

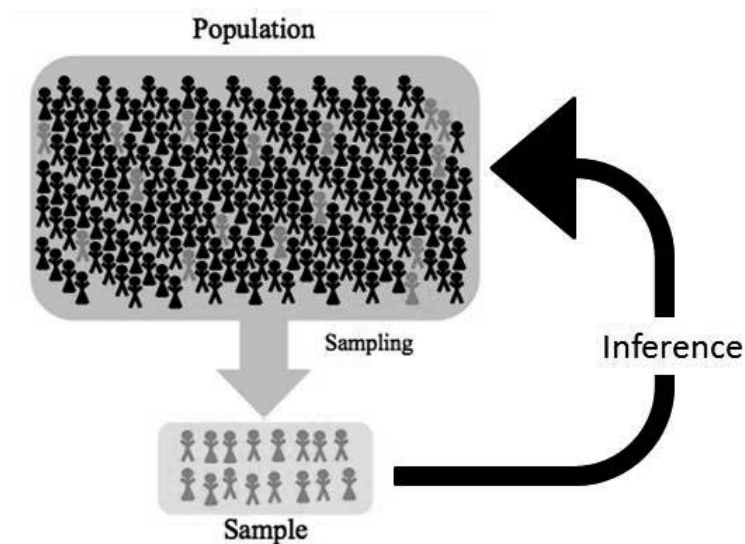
สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics) คือการใช้สถิติโดยการศึกษาข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างแล้วทำการสรุปผลที่ได้จากการศึกษากลุ่มตัวอย่างไปคาดการณ์ประชากร โดยอาศัยทฤษฎีความน่าจะเป็นและสถิติ ทั้งนี้สามารถแยกลักษณะของสถิติอนุมานได้ 2 ลักษณะ ดังนี้

1.2.1) การประมาณค่าพารามิเตอร์

ค่าพารามิเตอร์ คือ ค่าคงที่ที่แสดงลักษณะของประชากร หรือค่าที่สามารถคำนวณได้จากประชากร ซึ่งในการทำสถิติเชิงอนุมานนั้นเราพยายามที่จะประมาณค่าของค่าพารามิเตอร์ที่สนใจโดยใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างเนื่องจากในหลายๆครั้งเราไม่สามารถใช้เวลาไปกับการศึกษาข้อมูลของทั้งประชากรได้ เนื่องจากข้อจำกัดในหลายๆด้าน เช่น เวลาและค่าใช้จ่าย เป็นต้น โดยการประมาณค่าพารามิเตอร์ สามารถทำได้ 2 วิธี ก็คือ

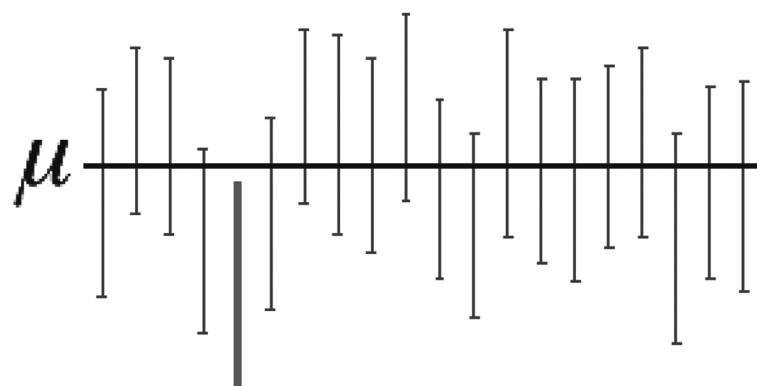
1) การประมาณการแบบบอกค่าเดียวหรือแบบจุดเดียว (Point Estimation) ยกตัวอย่างเช่นในการหาส่วนสูงเฉลี่ยของกลุ่มประชากรในหมู่บ้านใหญ่แห่งหนึ่ง เราสามารถทำการสุ่มคนในหมู่บ้านมาเป็นจำนวนหนึ่ง เพื่อหาค่าเฉลี่ยส่วนสูงออกมาเพื่อนำมาวิเคราะห์ได้ ซึ่งค่าที่ได้นั้นมีโอกาสคลาดเคลื่อนได้มากเนื่องจากเราไม่สามารถรู้ความสูงที่แท้จริงของประชากรทุกคนได้ เห็นได้จาก

รูปที่ 77



ภาพที่ 78 : แสดงการทำ Sampling เพื่อคาดการณ์ประชากร

2) การประมาณค่าแบบบอกเป็นช่วง (Interval Estimation) ซึ่งเป็นการใช้ข้อมูลกลุ่มตัวอย่างในการประมาณช่วงของค่าพารามิเตอร์ที่สนใจ ซึ่งการประมาณค่าแบบบอกเป็นช่วงที่มักใช้ในสถิติก็คือ ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval) ซึ่งเป็นช่วงของตัวเลขที่ครอบคลุมลักษณะที่แท้จริงของประชากรที่ระดับความเชื่อมั่นระดับหนึ่ง โดยช่วงความเชื่อมั่นนั้น จะประกอบไปด้วย ขีดจำกัดบน (upper interval) และ ขีดจำกัดล่าง (lower limit) และระดับความเชื่อมั่น (confidence level) ยกตัวอย่างการใช้งานดังรูปที่ 78 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการแปลความหมายของ 95% Confidence Interval ซึ่งก็คือ เมื่อเราสุ่มตัวอย่างออกมา 20 กลุ่ม และทำการสร้าง 95% Confidence Interval 20 ครั้ง จะเห็นว่า 19 ใน 20 ครั้ง หรือ 95% ของค่าเฉลี่ยของประชากร (μ) ที่แท้จริงจะอยู่ใน Confidence Interval ที่สร้างขึ้น



A 95% confidence interval indicates that 19 out of 20 samples (95%) from the same population will produce confidence intervals that contain the population parameter.

รูปที่ 79 : แสดงถึงการตีความหมายของช่วงความเชื่อมั่น

1.2.1.1) การคำนวณช่วงความเชื่อมั่น

โดยการคำนวณช่วงความเชื่อมั่นนั้นมีสูตรการคำนวณทั่วไป ดังข้างต้น

Confidence Interval

= Point Estimate

± (Critical Value)(Standard Error)

โดยวิธีการคำนวณช่วงความเชื่อมั่นนั้น มีวิธีการคำนวณที่แตกต่างกันออกไปตาม 2 ปัจจัยหลักก็คือการกระจายตัวของประชากร และ จำนวนข้อมูลที่สามารถได้ จากตารางที่ 25 จะเห็นได้ว่าในการคำนวณช่วงความเชื่อมั่นเราจะต้องทำการเลือก Critical Value ว่าควรจะมาจากรูปแบบใดและทำการ เลือกค่า Standard Deviation ที่ใช้ในการคำนวณ ว่าควรจะมาจากรูปแบบ Sample หรือ Population เพื่อนำไปใช้ในการคำนวณช่วงความเชื่อมั่นที่ถูกต้องตามหลักสถิติ

ตารางที่ 25 : แสดงถึงการเลือกใช้ distribution ในการคำนวณทางสถิติ

Data Characteristic	Small sample (n < 30)	Large sample (n ≥ 30)
Population is Normally distributed & Known SD	z & population SD	z & population SD
Population is Normally distributed & Unknown SD	T & sample SD	z or t & sample SD
Population is not normal distributed & Known SD	Not-available	Z & population SD
Population is not normal distributed & Unknown SD	Not-available	T & sample SD

ตัวอย่างการคำนวณช่วงความเชื่อมั่น : เม็ดยา 35 เม็ดถูกสุ่มมาตรวจวัดหาน้ำหนัก ซึ่งวัดค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลที่สามารถได้เท่ากับ 120 mg. และ 15 mg. ตามลำดับ จงหาช่วงความเชื่อมั่น 95% ของน้ำหนักเม็ดยาดังกล่าวนี้

เราสามารถหาช่วงความเชื่อมั่นได้จากการใช้ z-distribution เนื่องจากข้อมูลที่สามารถได้นั้นมากกว่า 30 ตัวอย่าง โดยค่า $Z_{\alpha/2}$ เป็นค่า Critical Value ที่สามารถหาได้จากตารางที่ 26 และ การสามารถใช้ sample standard deviation ในการคำนวณได้ เนื่องจากเราไม่ทราบ population standard deviation โดยค่า $\frac{SD}{\sqrt{n}}$ เป็นค่า Standard Error ตามสูตรต่อไปนี้

ตารางที่ 26 : แสดงค่า Z alpha/2 ที่ความเชื่อมั่นระดับต่างๆ

$$CI = \bar{X} \pm (Z_{\alpha/2}) \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

$$CI = 120 \pm 1.96 \frac{15}{\sqrt{35}} = (115.03, 124.97)$$

Confidence Level	Alpha	Z Alpha/2
90%	10%	1.645
95%	5%	1.96
99%	1%	2.579

1.2.2) การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis Testing)

การทดสอบสมมติฐานเป็นเทคนิคทางสถิติที่ใช้ในการสรุปผลของการตั้งสมมติฐาน โดยอ้างอิงจากข้อมูลในทางปฏิบัติผู้ใช้สถิติจะนำเอาปัญหาดังกล่าวมาตั้งเป็นสมมติฐาน แล้วทำการทดลองเก็บข้อมูลแล้วใช้การวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อสรุปผลและตัดสินใจว่าจะสามารถปฏิเสธสมมติฐานได้หรือไม่โดยอ้างอิงตามผลการวิเคราะห์ดังกล่าว โดยการตั้งสมมติฐานนั้นจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ก็คือการตั้งสมมติฐานหลัก (Null Hypothesis) แทนด้วยสัญลักษณ์ H_0 ซึ่งสมมติฐานหลักมักใช้ในการตั้งสมมติฐานว่าความเชื่อเบื้องต้นของสิ่งที่เราสนใจหาคำตอบไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลง และสมมติฐานรอง (Alternative Hypothesis) แทนด้วยสัญลักษณ์ H_a เป็นสมมติฐานที่เกิดขึ้นเมื่อเราสามารถปฏิเสธสมมติฐานหลัก

ตัวอย่างการตั้งสมมติฐาน:

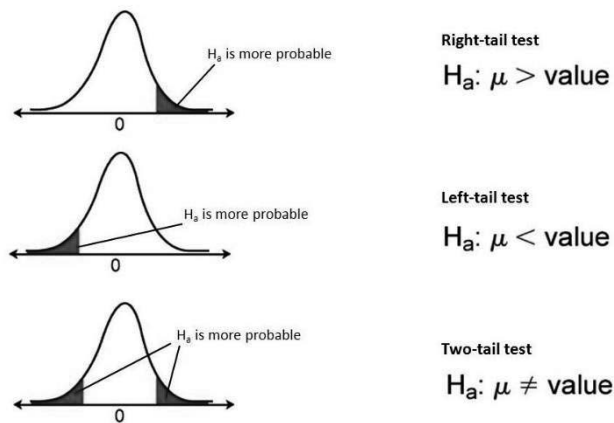
$$H_0 : \text{น้ำหนักของเม็ดยามีค่าเท่ากับ } 120 \text{ mg } \mu = 120$$

$$H_a : \text{น้ำหนักของเม็ดยามีค่าไม่เท่ากับ } 120 \text{ mg } \mu \neq 120$$

ในกรณีข้างต้นเราเรียกการทดสอบสมมติฐานแบบสองด้านแบบนี้ว่า Two-side hypothesis testing ซึ่งเป็นการทดสอบค่าที่สนใจว่าเท่ากับค่าที่กำหนดไว้หรือไม่ แต่ในบางครั้งเราต้องการที่จะทดสอบเปรียบเทียบว่ามากกว่าหรือน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้หรือไม่ การทดสอบแบบนี้เรียกว่า การทดสอบสมมติฐานแบบทางเดียว หรือ One-side hypothesis testing แสดงตัวอย่างดังต่อไปนี้ โดยในรูปที่ 79 แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของการทำ hypothesis testing สำหรับ one-tailed กับ two-tailed

$$H_0 : \text{น้ำหนักของเม็ดยามีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ } 120 \text{ mg } \mu = 120$$

$$H_a : \text{น้ำหนักของเม็ดยามีค่าน้อยกว่า } 120 \text{ mg } \mu < 120$$



ภาพที่ 80 : แสดงความแตกต่างระหว่าง one-tailed vs two-tailed testing

นอกจากนี้เนื่องจากข้อมูลที่นำมาทำ Hypothesis testing นั้น ได้มาจากการสุ่มตัวอย่างจึงมีโอกาสในการเกิดความผิดพลาดได้ซึ่งความผิดพลาดจะถูกแบ่งออกเป็น 2 แบบหลักๆก็คือ Type I Error และ Type II Error โดย Type I Error เกิดจากการปฏิเสธสมมติฐานหลัก ทั้งๆที่สมมติฐานหลักเป็นจริง และ Type II Error เกิดขึ้นเมื่อมีการไม่ปฏิเสธสมมติฐานหลักทั้งๆที่สมมติฐานหลักไม่เป็นจริง แสดงให้เห็นโดยสรุปดังตารางที่ 27 ต่อไปนี้

ตารางที่ 27 : แสดงความผิดพลาดที่เกิดขึ้นได้ในทางสถิติ

Error types		Null Hypothesis (H_0)	
		TRUE	FALSE
Decision about Null Hypothesis	Do not reject	Correct	Type II Error
	Reject	Type I Error	Correct

1.2.2.1) ขั้นตอนในการทำการทดสอบสมมติฐาน

- 1) การตั้งสมมติฐานหลัก และการตั้งสมมติฐานรอง
- 2) การกำหนดค่าระดับนัยสำคัญ (Level of significance)
- 3) การเก็บข้อมูล
- 4) การคำนวณตัวสถิติทดสอบ (test-statistic) และการตีความ p-value
- 5) การสร้างบริเวณในการปฏิเสธสมมติฐาน (Rejection Region)
- 6) สรุปผลทางสถิติ

ตัวอย่างการตั้งสมมติฐานและการสรุปผล 1 : ผลผลิตของโรงงานเคมีแห่งหนึ่งในแต่ละวัน ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 880 กิโลกรัมต่อวันในช่วงระยะเวลา 3 ปีที่ผ่านมา เจ้าหน้าที่การควบคุมคุณภาพอยากทราบว่าค่าเฉลี่ยนั้นได้เปลี่ยนแปลงไปแล้วหรือไม่ ด้วยระดับนัยสำคัญ 0.01 ($\alpha = 0.01$) จึงได้ทำการสุ่มวันตรวจสอบมาทั้งหมด 50 วัน และเก็บวัดข้อมูลค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ซึ่งมีค่าเท่ากับ 871 กิโลกรัม และ 21 กิโลกรัม ตามลำดับ เจ้าหน้าที่หน้าคนนี้จะทำการทดสอบสมมติฐานว่าค่าเฉลี่ยได้มีการเปลี่ยนแปลงไปหรือไม่ โดยการเริ่มจากการตั้งสมมติฐานหลักและสมมติฐานรอง ดังนี้

- 1) การตั้งสมมติฐานหลัก และการตั้งสมมติฐานรอง

$$H_0 : \text{ผลผลิตในแต่ละวันมีค่าเท่ากับ 880 ตัน } \mu_0 = 880$$

$$H_a : \text{ค่าเฉลี่ยของผลผลิตในแต่ละวันมีค่าไม่เท่ากับ 880 ตัน } \mu_0 \neq 880$$

- 2) การกำหนดค่าระดับนัยสำคัญ: เจ้าหน้าที่ควบคุมคุณภาพสนใจกำหนดด้วยระดับนัยสำคัญ 0.01 ($\alpha = 0.01$)

- 3) การเก็บข้อมูล : เจ้าหน้าที่ทำการสุ่มวันตรวจสอบมาทั้งหมด 50 วัน และวัดค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ ทั้ง 50 วันนี้ ได้ 871 กิโลกรัม และ 21 กิโลกรัม ตามลำดับ

- 4) การคำนวณตัวสถิติทดสอบ (test-statistic) และการตีความ p-value: ในการคำนวณตัวสถิติทดสอบนั้นจะใช้วิธีการคล้ายกับการคำนวณช่วงความเชื่อมั่น ก็คือการคำนวณจะแตกต่างกันออกไปตาม 2 ปัจจัยหลักก็คือการกระจายตัวของประชากร และ จำนวนข้อมูลที่สุ่มมาได้ เนื่องจากในการเก็บข้อมูลครั้งนี้ เรามีตัวอย่างมากกว่า 30 จึงสามารถใช้ z-distribution ในการคำนวณได้ และนอกจากนี้ เนื่องจากเราไม่ทราบ population standard deviation เราสามารถใช้ sample standard deviation ได้จากการใช้ตารางที่ 25 ด้านบน ซึ่งสูตรการคำนวณ test-statistic และการหาค่า p-value ของการตรวจสอบค่าเฉลี่ยก็คือ

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} = \frac{871 - 880}{21/\sqrt{50}} = -3.03$$

$$-value = P(z > 3.03) + P(z < -3.03) = 2(0.0012) = 0.0024$$

โดย p-value สำหรับ two-tailed test ก็คือพื้นที่ใต้โค้งปกติที่มีค่า z น้อยกว่า -3.03 และ z มากกว่า 3.03 มาบวกกันนั่นเอง

- 5) การสร้างบริเวณในการปฏิเสธสมมติฐาน (Rejection Region) : เนื่องจากการตั้งสมมติฐานนี้เป็นแบบ two-tailed test และในความเชื่อมั่น 99% ($\alpha=0.01$) เราสามารถสร้าง Rejection Region ได้ดังนี้

If $p - value < \alpha : H_0$ is rejected.

If $p - value \geq \alpha : H_0$ is not rejected.

$0.0024 < 0.01 : \text{So } H_0 \text{ is rejected}$

6) สรุปผลทางสถิติ: เนื่องจากสมมติฐานหลักถูกปฏิเสธ เราไม่สามารถสรุปได้ว่า ค่าเฉลี่ยของผลผลิตในแต่ละวันมีค่าเท่ากับ 880 กิโลกรัมได้ ด้วยความเชื่อมั่น 99%

ตัวอย่างการตั้งสมมติฐานและการสรุปผล 2 : โรงงานแห่งหนึ่งมีการผลิตยาครีมพญาอยขายในแต่ละวันเป็นจำนวนมาก เจ้าหน้าที่โรงงานต้องการทราบว่าค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของยาครีมพญาอยที่ผลิตมีค่ามากกว่า 15 กรัมตามที่ลูกค้าต้องการหรือไม่ ด้วยความเชื่อมั่น 95% เจ้าหน้าที่คนนี้จะทำการสุ่มตัวอย่างมา 6 ตัวอย่างจากข้อมูลประชากรที่มีการแจกแจงแบบปกติ ได้ผลดังต่อไปนี้ 17,31,12,17,13,25 (ค่าเฉลี่ย = 19.167 และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 7.387)

1) การตั้งสมมติฐานหลัก และ การตั้งสมมติฐานรอง

H_0 : ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของผลิตภัณฑ์มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 กรัม $\mu_0 \leq 15$

H_a : ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของผลิตภัณฑ์มีค่ามากกว่า 15 กรัม $\mu_0 > 15$

2) การกำหนดค่าระดับนัยสำคัญ: เจ้าหน้าที่โรงงานสนใจกำหนดด้วยระดับนัยสำคัญ 0.05 ($\alpha = 0.05$)

3) การเก็บข้อมูล : เจ้าหน้าที่ทำการสุ่มเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์มา 6 ตัวอย่าง โดยมีค่าเฉลี่ย = 19.167 และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 7.387

4) การคำนวณตัวสถิติทดสอบ (test-statistic) และการตีความ p-value : เนื่องจากจำนวนข้อมูลตัวอย่างที่เก็บมาน้อยกว่า 30 และ เราไม่ทราบส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากร แต่เราทราบว่าการกระจายตัวของน้ำหนักเป็นไปตามโค้งปกติ ตามตารางที่ 25 ด้านบน เราสามารถใช้ t-distribution ในการคำนวณ ได้ดังต่อไปนี้

$$t = \frac{\bar{X} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} = \frac{19.167 - 15}{7.387/\sqrt{6}} = 1.38$$

$$df = n - 1 = 6 - 1 = 5$$

$$p - value = P(t > 1.38) \approx 0.11$$

โดย p-value สำหรับ one-tailed test ก็คือพื้นที่ใต้โค้งที่มีค่า t มากกว่า 1.38 นั่นเอง สังเกตว่าเมื่อเป็นการทดสอบแบบ one-tailed จะสนใจพื้นที่แค่ข้างเดียวซึ่งต่างจาก two-tailed test ในข้อที่ผ่านมา

5) การสร้างบริเวณในการปฏิเสธสมมติฐาน (Rejection Region): เนื่องจากการตั้งสมมติฐานนี้ เป็นแบบ one-tailed test และในความเชื่อมั่น 95% ($\alpha=0.05$) เราสามารถสร้าง Rejection Region ได้ดังนี้

If $p - value < \alpha : H_0$ is rejected.

If $p - value \geq \alpha : H_0$ is not rejected.

$0.11 \geq 0.05 : \text{So } H_0 \text{ is not rejected}$

6) สรุปผลทางสถิติ : เนื่องจากสมมติฐานหลักไม่ถูกปฏิเสธ เราไม่สามารถสรุปได้ว่าค่าเฉลี่ยของน้ำหนักมีค่ามากกว่า 15 กิโลกรัม ในระดับความเชื่อมั่น 95%

2) การสุ่มตัวอย่างเพื่อการยอมรับ (Acceptance Sampling)

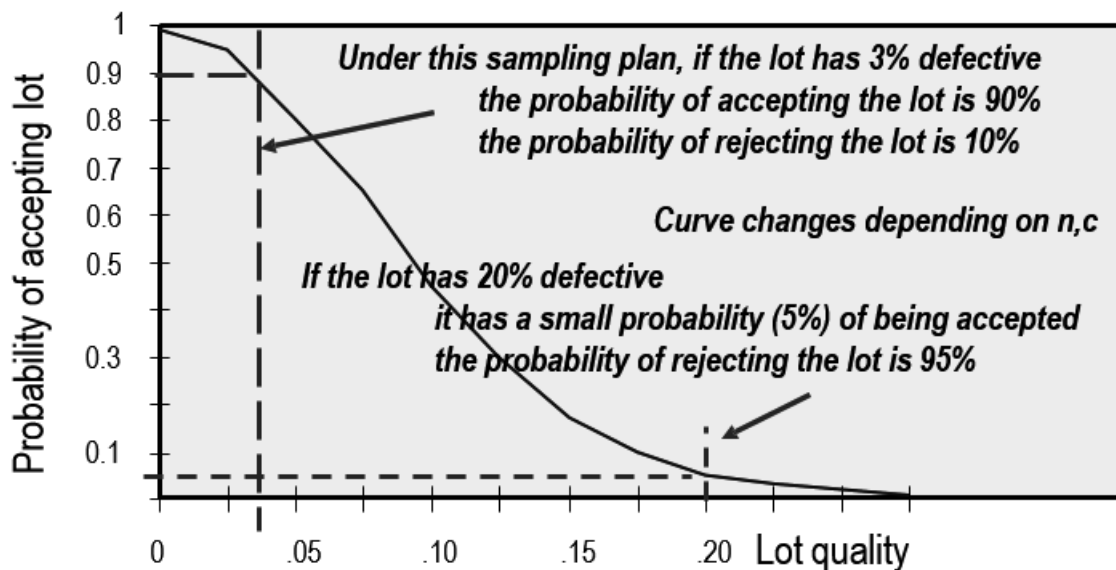
แผนการสุ่มตัวอย่างเพื่อการยอมรับเป็นเครื่องมือทางสถิติสำหรับใช้ในการตรวจสอบคุณภาพของล็อต (Lot) สินค้าโดยการสุ่มตัวอย่างมาบางส่วนเพื่อตรวจสอบและตัดสินใจว่าจะปฏิเสธหรือจะยอมรับสินค้าล็อตนั้นๆ เพื่อลดเวลาและค่าใช้จ่ายในการตรวจสอบสินค้าทั้งหมด (100% inspection) ตัวแปรที่สำคัญในการทำ Acceptance Sampling มีอยู่ 2 ตัวก็คือ Acceptable Quality Level (AQL) หมายถึงอัตราส่วนความบกพร่องที่มากที่สุดที่จะยอมรับได้โดยผู้ผลิตและผู้บริโภคในระยะยาว และ Lot Tolerance Percent Defective (LTPD) คืออัตราส่วนความบกพร่องที่มากที่สุดที่จะเกิดขึ้นได้แล้วยอมรับล็อตนั้นๆ นอกจากนี้เรายังสามารถนำข้อมูลที่ได้รับจากการตรวจสอบคุณภาพมาใช้ในการแก้ไขและปรับปรุงการผลิตอีกด้วย โดยการสุ่มตัวอย่างนั้นจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ตามลักษณะของข้อมูล ก็คือ แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ (Attribute Sampling Plan) และแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ (Variable Sampling Plan)

2.1) ความเสี่ยงในการทำ Acceptance Sampling

เนื่องจากการสุ่มตัวอย่างมาตรวจสอบแค่บางส่วนนั้นมีโอกาสผิดพลาดได้เนื่องจากเราไม่ได้ทำการตรวจสอบทั้งล็อต จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นได้ 2 ประการก็คือ

ความเสี่ยงของผู้ผลิต (Producer's Risk, $\alpha\beta$) : เป็นความเสี่ยงที่เกิดขึ้นเมื่อปฏิเสธล็อตต่างๆที่ล็อตนั้นเป็นล็อตที่มีคุณภาพดี (Type I Error)

ความเสี่ยงของผู้บริโภค (Consumer's Risk, $\alpha\beta$: เป็นความเสี่ยงที่เกิดขึ้นเมื่อยอมรับล็อต
 ทั่วๆที่ลื้ดตั้นเป็นลื้ดที่คุดนภาพไม่ดี (Type II Error)
 เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความน่าจะเป็นและความเสี่ยงของการยอมรับจากการชักสิ่งตัวอย่างที่มักใช้
 ก็คือ OC Curve บนแกน X จะเป็นสัดส่วนของสินค้าในลื้ดที่มีข้อบกพร่อง และแกน Y จะเป็นความน่า
 จะเป็นในการยอมรับสินค้าในลื้ดต่างๆ ดังรูปที่ 80 ด้านล่าง



รูปที่ 81 : แสดงตัวอย่าง OC Curve

2.2) แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ (Attribute Sampling Plan)

แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะมักนำไปใช้ในสายการผลิต (Production line) โดยการเทียบ
 สินค้ากับมาตรฐานที่กำหนดไว้ว่าสินค้าชิ้นที่สุ่มมาได้นั้นเป็นของดีหรือของเสีย ข้อดีของแผนการสุ่มตัวอย่าง
 เชิงคุณลักษณะนั้นก็คือ สามารถตรวจสอบได้ง่าย ส่วนข้อเสียก็คือ จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการตรวจสอบ
 ค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ ซึ่งแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะนั้น
 มีหลายประเภทและที่มักใช้ในอุตสาหกรรมมีดังต่อไปนี้

2.2.1) แผนการสุ่มตัวอย่างแบบลื้ด (Lot Acceptance Sampling Plan)

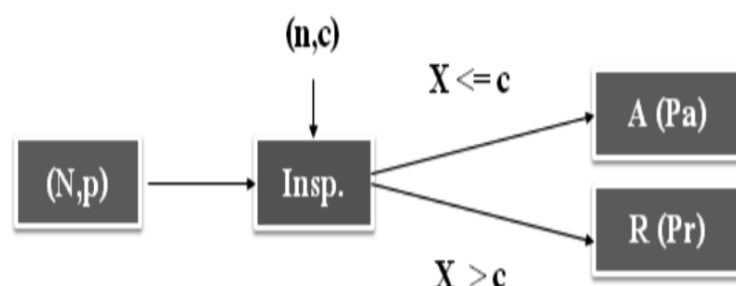
แผนการสุ่มตัวอย่างแบบลื้ดเป็นแผนการสุ่มตัวอย่างเพื่อที่จะตรวจสอบและตัดสินใจว่าจะ
 ปฏิเสธหรือจะยอมรับปฏิเสบนจำนวนสินค้าที่เสียหาย ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 3 แบบดังต่อไปนี้

2.2.1.1) แผนการสุ่มตัวอย่างครั้งเดียว (Single Sampling Plan)

แผนการสุ่มตัวอย่างครั้งเดียวเป็นการสุ่มตัวอย่างจากสินค้าใน
 ลื้ดเพียงครั้งเดียวเพื่อดูว่าจำนวนของเสียในลื้ดนั้นๆ มีมากกว่าที่กำหนดหรือไม่ แล้วทำการตัดสินใจว่า
 จะปฏิเสธหรือจะยอมรับสินค้าลื้ดนั้น ดังรูปที่ 10 N แสดงสินค้าที่ผลิตทั้งหมด, p แสดงอัตราส่วน

ของเสีย, n แสดงจำนวนสินค้าที่สุ่มออกมา, c แสดงจำนวนสินค้าที่เป็นตัวตัดสินใจว่าจะปฏิเสธหรือจะยอมรับล็อตนั้น เนื่องจากเป็นการสุ่มเพียงครั้งเดียวจึงจะต้องใช้จำนวนตัวอย่างที่มากกว่าแผนการสุ่มแบบอื่น โดยแผนการสุ่มตัวอย่างครั้งเดียวมักใช้ในสินค้าที่ไม่มีหรือไม่ค่อยมีการวิเคราะห์คุณภาพมาก่อน เนื่องจากเป็นการสุ่มสินค้าจำนวนมากเพื่อให้สามารถเข้าใจว่าสินค้าชนิดนี้อยู่ในเกณฑ์ที่ดีหรือไม่และถ้าหากทราบแล้วว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ดีก็สามารถเปลี่ยนไปเป็นการสุ่มตัวอย่างแบบอื่นได้เพื่อลดจำนวนตัวอย่างที่จะต้องสุ่มได้

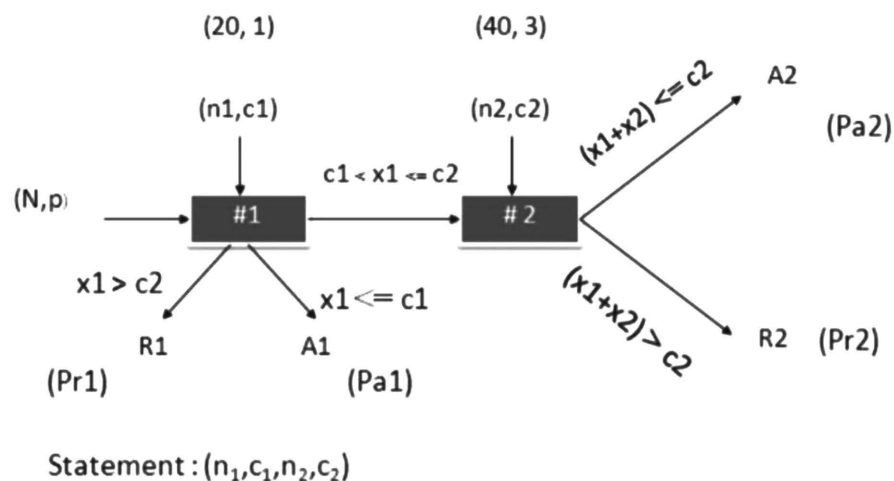
Statement: (n, c)



รูปที่ 82 : แสดงแผนการสุ่มตัวอย่างครั้งเดียว

2.1.1.2) แผนการสุ่มตัวอย่างสองครั้ง (Double Sampling Plan)

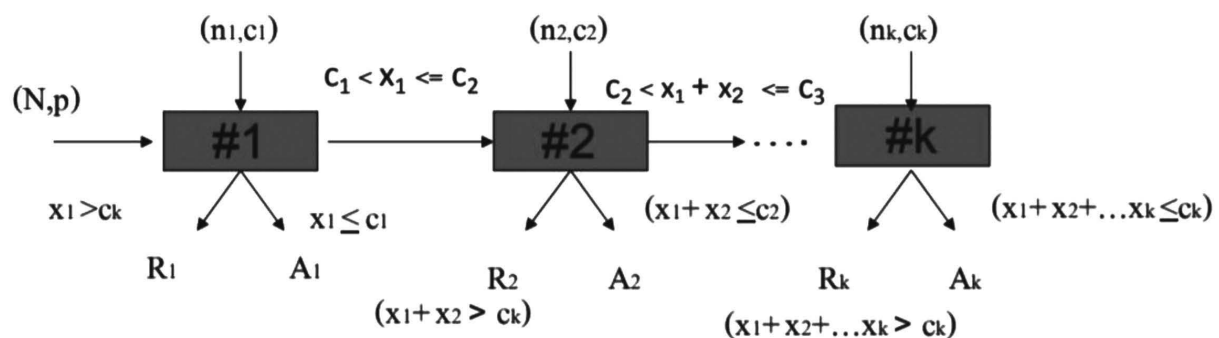
แผนการสุ่มตัวอย่างสองครั้งเป็นแผนการสุ่มตัวอย่างจากสินค้าล็อตเดียวแต่ทำการให้ออกาสุ่มสินค้าจากล็อตมาตรวจสอบมากถึง 2 ครั้ง ในกรณีที่สุ่มครั้งแรกแล้วไม่สามารถปฏิเสธหรือยอมรับล็อตได้ก็จะทำการสุ่มครั้งที่สอง โดยวิธีการสุ่มก็คือการสุ่มตัวอย่างครั้งแรกมาก่อนเพื่อดูว่าจำนวนของเสียนั้นมีค่าน้อยมากเท่าที่ กำหนดไว้หรือไม่ ถ้ามีค่าน้อยมากก็สามารถยอมรับล็อตนั้นได้เลย หรือว่าถ้าหากมีของเสียเยอะมากก็สามารถปฏิเสธล็อตนั้นได้เลย แต่ในอีกกรณีถ้าหากมีจำนวนของเสียไม่น้อยหรือไม่มากจนเกินไปทำให้ไม่สามารถยอมรับหรือปฏิเสธล็อตนั้นได้ในครั้งแรกก็ต้องทำการสุ่มครั้งที่สองเพื่อนับจำนวนของเสียในการสุ่มทั้งสองครั้งมารวมกันว่าเกินกว่าค่าที่กำหนดหรือไม่ ถ้าหากเกินก็จะทำการปฏิเสธล็อต และถ้าหากไม่เกินก็จะทำการยอมรับล็อตนั้นๆ ดังรูปที่ 82 แสดงให้เห็นถึงการสุ่มตัวอย่างสองครั้งว่าการสุ่มตัวอย่างครั้งแรกสุ่มมาทั้งหมด 20 ตัวอย่าง ถ้าหากกำหนดให้ c_1 และ c_2 คือ จำนวนสินค้าที่เป็นตัวตัดสินใจว่าจะปฏิเสธหรือจะยอมรับล็อตนั้นเป็น 1 และ 3 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าถ้าหากใน 20 ตัวอย่าง เราพบของเสียน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ตัวอย่าง เราก็สามารถจะยอมรับล็อตนั้นได้ทันที แต่ถ้าหากพบของเสียมากกว่า 3 ตัวอย่าง เราก็จะต้องปฏิเสธล็อตนั้นในทันที แต่ถ้าหากว่าพบของเสียระหว่าง 2 ถึง 3 ชิ้น ก็จะต้องทำการสุ่มครั้งที่สองเพื่อดูว่าของเสียในการสุ่มครั้งที่หนึ่งและครั้งที่สองรวมกันมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือไม่ ถ้าน้อยกว่าเท่ากับ 3 ก็จะทำการยอมรับล็อตนั้น แต่ถ้าหากมากกว่า 3 ก็จะต้องทำการปฏิเสธล็อตนั้นไป



ภาพที่ 83 : แสดงแผนการสุ่มตัวอย่างสองครั้ง

2.1.1.3) แผนการสุ่มตัวอย่างหลายครั้ง (Multiple Sampling Plan)

แผนการสุ่มตัวอย่างหลายครั้งเป็นแผนการสุ่มตัวอย่างที่สุ่มมาจากสินค้าล็อตเดียวหลายครั้ง ซึ่งเป็นการขยายจากแผนการสุ่มตัวอย่างสองครั้งซึ่งให้โอกาสในการสุ่มตัวอย่างสินค้าจากล็อตมาตรวจสอบมากกว่าสองครั้งและมีแนวคิดคล้ายกับการสุ่มตัวอย่าง 2 ครั้ง ดังรูปที่ 83

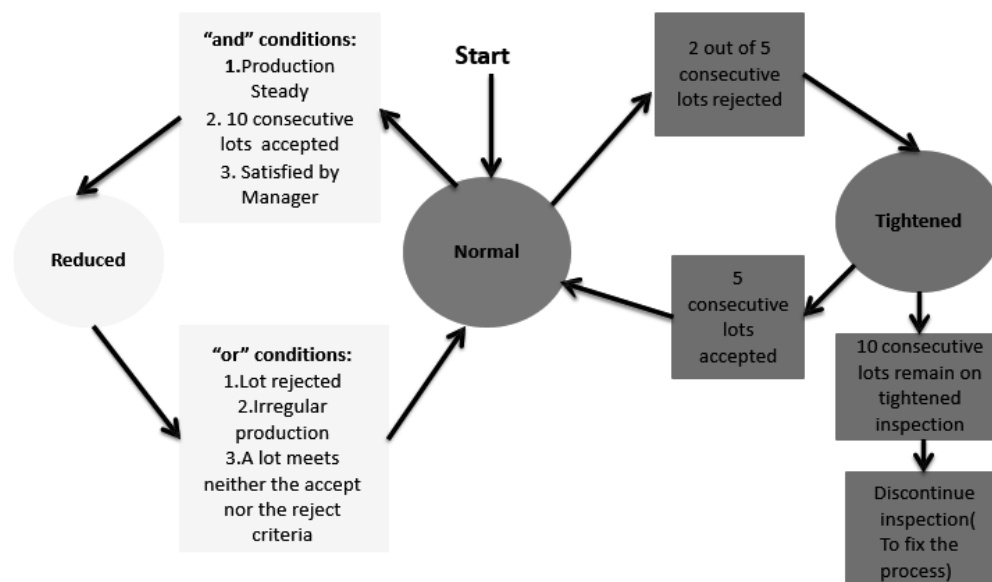


ภาพที่ 84 : แสดงแผนการสุ่มตัวอย่างหลายครั้ง

2.2.2) แผนการสุ่มตัวอย่าง MIL-STD-105E (MIL-STD-105E Sampling Plan)

แผนการสุ่มตัวอย่างแบบ MIL-STD-105E เป็นแผนการสุ่มตัวอย่างที่พัฒนามาจากแนวคิดของการใช้งาน Acceptance Quality Level (AQL) ซึ่งเป็นค่าที่ผู้ผลิตกับผู้บริโภคตกลงกันว่าจะยอมรับให้มีของเสียได้กี่เปอร์เซ็นต์ในระยะยาว โดยการสุ่มตัวอย่างแบบ MIL-STD-105E นั้นเป็นการนำแผนการสุ่มตัวอย่างแบบล๊อตมาใช้งาน แต่จะเพิ่มในส่วนของการกำหนดขนาดของล๊อตให้อยู่ในรูปตัวอักษร และทำการจำแนกระดับการตรวจสอบเป็น 2 ระดับ คือ ระดับการตรวจสอบทั่วไป (General Inspection Levels) ที่จะใช้งานกับสินค้าที่สามารถตรวจสอบคุณภาพได้ง่ายและเป็นการตรวจสอบแบบไม่ทำลาย (non-destructive inspection) และระดับการตรวจสอบแบบพิเศษ (Special Inspection Levels) ที่จะใช้งานกับสินค้าที่สามารถตรวจสอบคุณภาพได้ยากหรือเป็นการตรวจสอบแบบทำลาย (destructive inspection)

ในส่วนของระดับการตรวจสอบทั่วไปจะความเข้มงวดของการตรวจสอบออกเป็น 3 ระดับ ก็คือ การตรวจสอบแบบลดหย่อน (I) การตรวจสอบแบบปกติ (II) และ การตรวจสอบแบบเข้มงวด (III) และในส่วนของระดับการตรวจสอบแบบพิเศษก็จะแบ่งความเข้มงวดออกเป็น 4 ระดับคือ S1,S2,S3,S4 โดย S1 มีความเข้มงวดน้อยที่สุด และ S4 มีความเข้มงวดมากที่สุด โดยทั่วไปแล้วสำหรับระดับการตรวจสอบแบบทั่วไปจะเริ่มต้นระดับความเข้มงวดเป็นระดับปกติก่อนแล้วจะมีการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มงวดตามกฎ ดังรูปที่ 84 ซึ่งความเข้มงวดต่างๆนี้รวมกับขนาดของล็อตสินค้าที่ผลิตก็จะเป็นตัวบ่งบอกจำนวนตัวอย่างที่ควรจะมีมาในแต่ละล็อต (โดยตารางต่างๆที่เกี่ยวข้องกับมาตรฐาน MIL-STD-105E รวมไปถึงตารางที่ 27 และ ตารางที่ 28 นั้นหาได้จากเอกสาร Military Standard ที่เว็บไซต์ต่อไปนี้ <https://variation.com/wp-content/uploads/standards/mil-std-105e.pdf>)



ภาพที่ 85 : แสดงการเปลี่ยนแปลงความเข้มงวดในการทำ sampling plan ตาม MIL-STD-105E

ตัวอย่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่าง MIL-STD-105E : โรงงานแห่งหนึ่งผลิตเม็ดยาเม็ดละ 1,500 เม็ดและได้ตกลงกับผู้บริโภคไว้ว่าต้องการ AQL = 4% โดยการใช้แผนการสุ่มตัวอย่างสองครั้ง และความเข้มงวดระดับปกติและเป็นการตรวจสอบแบบไม่ทำลาย เจ้าหน้าที่ควบคุมคุณภาพจะสามารถหาจำนวนตัวอย่างที่ควรจะมีมาตรวจสอบได้ ตารางที่ 28 เนื่องจากเป็นการตรวจสอบแบบไม่ทำลายและมีความเข้มงวดระดับปกติ จึงเป็น General Inspection Level 2 เห็นได้ว่าเมื่อมีขนาดล็อตเท่ากับ 1,500 ก็จะได้ Code Letter ตัว K ต่อมาก็จะนำ Code Letter K ไปเทียบกับตารางแผนการชักสิ่งตัวอย่างเพื่อการยอมรับเชิงคู่แบบปกติในตารางที่ 29

จะเห็นได้ว่าจะทำการสุ่มตัวอย่าง 80 ตัวอย่างในครั้งแรก ถ้าหากจำนวนของเสียน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ก็จะมีการยอมรับล็อตนั้นทันที แต่ถ้าหากของเสียมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ก็จะมีการปฏิเสธ

ล็อตนั้นทันที แต่ถ้าหากของเสียอยู่ระหว่าง 6 – 8 ชิ้นแล้วก็จะทำการสุ่มอีกครั้งเป็นจำนวน 80 ตัวอย่าง ซึ่งถ้าหากของเสียรวมกันของทั้งสองล็อตมีค่ารวมกันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 ชิ้นก็จะทำการยอมรับ ล็อตนั้น แต่ถ้าหากมากกว่าหรือเท่ากับ 13 ชิ้นก็จะทำการปฏิเสธล็อต

ตารางที่ 28 : แสดงตาราง Code letter ของ MIL-STD-105E

Table I—Sample size code letters

(See 9.2 and 9.3)

Lot or batch size			Special inspection levels				General inspection levels		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	to	8	A	A	A	A	A	A	B
9	to	15	A	A	A	A	A	B	C
16	to	25	A	A	B	B	B	C	D
26	to	50	A	B	B	C	C	D	E
51	to	90	B	B	C	C	C	E	F
91	to	150	B	B	C	D	D	F	G
151	to	280	B	C	D	E	E	G	H
281	to	500	B	C	D	E	F	H	J
501	to	1200	C	C	E	F	G	J	K
1201	to	3200	C	D	E	G	H	K	L
3201	to	10000	C	D	F	G	J	L	M
10001	to	35000	C	D	F	H	K	M	N
35001	to	150000	D	E	G	J	L	N	P
150001	to	500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001	and over		D	E	H	K	N	Q	R

ตารางที่ 29 : แสดงตาราง Double Sampling Plans ที่ระดับความเข้มงวดปกติ ตาม MIL-STD-105E

Table III-A—Double sampling plans for normal inspection (Master table)

(See 9.4 and 9.5)

Sample size code letter	Sample	Sample size	Cumulative sample size	Acceptance Quality Limits (reduced inspection)																														
				0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000					
				Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re		
A																																		
B	First Second	2 2	2 4																															
C	First Second	3 3	3 6																															
D	First Second	5 5	5 10																															
E	First Second	8 8	8 16																															
F	First Second	13 13	13 26																															
G	First Second	20 20	20 40																															
H	First Second	32 32	32 64																															
I	First Second	50 50	50 100																															
J	First Second	80 80	80 160																															
K	First Second	125 125	125 250																															
L	First Second	200 200	200 400																															
M	First Second	315 315	315 630																															
N	First Second	500 500	500 1000																															
P	First Second	800 800	800 1600																															
Q	First Second	1250 1250	1250 2500																															
R	First Second	1250 1250	1250 2500																															

- ↓ = Use first sampling plan below arrow. If sample size equals or exceeds lot or batch size, do 100 percent inspection.
- ↑ = Use first sampling plan above arrow.
- Ac = Acceptance number.
- Re = Rejection number.
- * = Use corresponding single sampling plan.
- + = Use corresponding single sampling plan or double sampling plan for code letter B below.

2.3) แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ (Variable Sampling Plan)

แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ เป็นการใช้การวัดค่าคุณสมบัติของสินค้าด้วยเครื่องมือที่ได้ผลออกมาเป็นตัวเลข ซึ่งตัวเลขที่วัดได้นั้นจะถูกนำมาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แล้วจึงนำไปเปรียบเทียบกับค่าที่กำหนดไว้ ถ้าหากเป็นไปตามข้อกำหนดก็จะยอมรับล็อตนั้น แต่ถ้าหากไม่เป็นไปตามที่กำหนดไว้ก็จะทำการปฏิเสธล็อตนั้น นอกจากนี้แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณก็ยังมีข้อกำหนดเพิ่มเติมก็คือค่าที่ต้องการจะควบคุมนั้นจะต้องมีการแจกแจงแบบโค้งปกติ (Normal Distributed) ซึ่งข้อดีของการใช้แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณก็คือจำนวนตัวอย่างในการสุ่มจะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ และยังสามารถให้ความเข้าใจของค่าที่สนใจในสินค้าได้มากกว่า ในส่วนของข้อเสียก็คือข้อกำหนดการกระจายตัวของตัวแปรจะต้องเป็นไปตามโค้งปกติและถ้าหากมีค่าที่สนใจมากกว่า 1 ค่าก็จะต้องทำการสุ่มตัวอย่างสำหรับทุกๆค่าที่สนใจซึ่งอาจทำให้ต้องสุ่มหลายครั้ง

ยกตัวอย่าง การใช้งาน : กำหนดว่าความดันของอุปกรณ์ชิ้นหนึ่งกระจายตัวเป็นโค้งปกติและมีค่าเท่ากับ $L = 17,000$ psi (Lower Specification Limit) และ $\alpha = 800$ psi กำหนดให้ AQL , LTPD , α , β ที่ต้องการมีค่า 0.01, 0.08, 0.05, 0.1 ตามลำดับ จากตัวอย่างข้างต้นเราสามารถคำนวณหาจำนวนตัวอย่าง ที่ควรสุ่มจากการคำนวณด้านล่างโดย t_k คือค่าของ z-value ที่ทำให้มีพื้นที่ k ในส่วนหางของโค้งปกติ

$$t_\alpha = t_{0.05} = 1.645$$

$$t_\beta = t_{0.1} = 1.2816$$

$$t_{AQL} = t_{0.01} = 2.326$$

$$t_{LTPD} = t_{0.08} = 1.405$$

$$n = \left(\frac{t_\alpha + t_\beta}{t_{AQL} - t_{LTPD}} \right)^2 = 10$$

จากที่คำนวณเห็นได้ว่า จำนวนตัวอย่างที่จะต้องสุ่มจะเท่ากับ 10 ตัวอย่าง ต่อไปสามารถที่จะกำหนดว่าค่าเฉลี่ยที่วัดได้จากการสุ่มควรมากกว่าเท่าใดถึงจะยอมรับล็อตดังกล่าว ดังนี้

จากสมการข้างต้นได้ข้อสรุปว่า เราสามารถทำการยอมรับล็อตเมื่อเราสามารถคำนวณความผันแปรของอุปกรณ์ที่สุ่มมาได้มากกว่า 18,447 ก็ทำการยอมรับล็อตนั้น และถ้าหากน้อยกว่าก็ทำการปฏิเสธ ล็อตนั้น

ตัวอย่างข้างต้นเป็นการใช้คำนวณด้วย known population standard deviation แต่ถ้าหากเราไม่ทราบเราสามารถใส่ sample standard deviation แทนได้ และวิธีการหาค่า k และ n จะเปลี่ยนไป ดังนี้

$$k = \frac{1}{2} \left[t_{AQL} - \frac{t_\alpha}{\sqrt{n}} + t_{LTPD} + \frac{t_\beta}{\sqrt{n}} \right] = 1.809$$

$$\frac{\bar{X} - L}{\sigma} \geq 1.809$$

$$\frac{\bar{X} - 17,000}{800} \geq 1.809$$

$$\bar{X} \geq 18,447 \text{ psi}$$

3) แผนภูมิควบคุม (Control Chart)

จากข้อมูลที่ได้รับจากกระบวนการผลิตในทุกๆวัน การนำข้อมูลมาใช้ในการประเมินกระบวนการหาสาเหตุของความผิดปกติเพื่อที่จะหาทางปฏิบัติแก้ไขได้อย่างทันที่นั้นเป็นเรื่องที่สำคัญเป็นอย่างมาก คุณลักษณะหนึ่งที่เป็นที่ต้องการในกระบวนการผลิตก็คือสถานะควบคุมได้ หมายถึงการผลิตนั้นมีความสม่ำเสมอคงที่ เช่น การควบคุมระดับของเสียเฉลี่ยได้ 3% อย่างคงที่

โดยแผนภูมิควบคุมจะประกอบไปด้วยเส้นกึ่งกลาง ขีดจำกัดควบคุมบน (Upper Control Limit : UCL) และ ขีดจำกัดควบคุมล่าง (Lower Control Limit: LCL) โดยการกำหนดค่าของ UCL และ LCL จะขึ้นอยู่กับแต่ละกระบวนการว่ามีค่าเฉลี่ยและความผันแปรมากน้อยขนาดไหน เมื่อสามารถสร้างแผนภูมิควบคุมแล้วเราก็จะทำการสุ่มตัวอย่างในช่วงเวลาต่างๆเพื่อให้สามารถตรวจสอบได้ว่ากระบวนการดังกล่าวอยู่ในการควบคุมหรือไม่

3.1) ประเภทของแผนภูมิควบคุม

แผนควบคุมนั้นแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลักๆ ตามข้อมูลที่ควบคุมได้เป็น 2 ประเภท คือ

3.1.1) แผนภูมิควบคุมสำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่อง (Variable Control Chart)

แผนภูมิควบคุมสำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่องจะใช้กับข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องหรือเป็นค่าที่วัดมาได้เช่น น้ำหนัก ความยาว หรือความหนา เป็นต้น ซึ่งแผนภูมิในประเภทนี้ที่ใช้กันก็มีอยู่หลากหลายแตกต่างกันตามเงื่อนไขการใช้งานแต่ละประเภท ที่นิยมกันในอุตสาหกรรมก็จะมีแผนภูมิควบคุม $\bar{X} - R$, $\bar{X} - S$ ที่ใช้เมื่อกระบวนการมีอัตราการผลิตสูง สามารถสุ่มตัวอย่างได้ครั้งละมากกว่าหนึ่งชิ้นงาน และแผนภูมิ $X-MR$ ที่ใช้ในกรณีที่กระบวนการผลิตมีอัตราต่ำหรือเป็นกระบวนการผลิตสิ่งของที่มีความเป็นเนื้อเดียวกัน เช่น สารเคมี เป็นต้น

3.1.2) แผนภูมิควบคุมสำหรับข้อมูลแบบหน่วยนับ (Attribute Control Chart)

แผนภูมิควบคุมสำหรับข้อมูลแบบหน่วยนับนั้นจะใช้กับข้อมูลที่เป็นการนับ เช่น จำนวนของเสีย จำนวนรอยตำหนิ เป็นต้น ซึ่งเช่นเดียวกันแผนภูมิในประเภทนี้ก็มีอยู่หลากหลายตามการใช้งานของแต่ละประเภท ที่นิยมกันในอุตสาหกรรมก็จะมีแผนภูมิที่เกี่ยวข้องกับของเสีย เช่น np-chart และ p-chart และสำหรับรอยตำหนิก็จะนิยมใช้ c-chart และ u-chart เป็นต้น

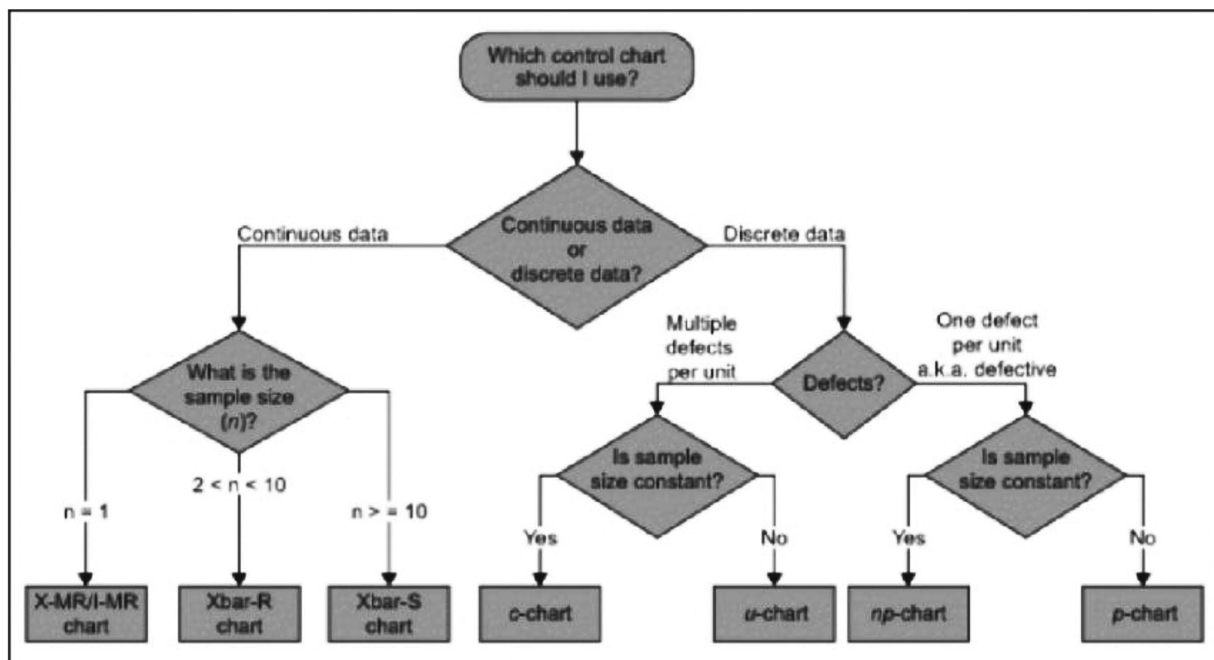
3.2) การสร้างแผนภูมิควบคุม (ไม่แน่ใจว่าจะแสดงทั้ง Attribute/Variable)

ขั้นตอนในการสร้างแผนภูมิควบคุม มีดังต่อไปนี้

1) **กำหนดสิ่งที่ต้องการควบคุม :** ในการกำหนดสิ่งที่ต้องการควบคุมควรที่จะกำหนดคุณลักษณะใดคุณลักษณะหนึ่งที่น่าสนใจ เพื่อที่จะทำการสร้างแผนภูมิควบคุม

2) **กำหนดจำนวนตัวอย่างที่สุ่ม จำนวนครั้งที่สุ่ม และความถี่ในการสุ่มตัวอย่าง :** การเก็บตัวอย่างจากการสุ่มในแต่ละครั้งมีผลต่อการเลือกใช้ประเภทของแผนภูมิควบคุม ซึ่งจะมีจำนวนตัวอย่างที่แนะนำในการสุ่มแต่ละครั้งดังรูปที่ 85 นอกจากนี้จำนวนครั้งที่ทำการสุ่มโดยทั่วไปแล้วก็จะทำมากกว่า 25 ครั้งเพื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ในการสร้างขีดจำกัดควบคุม (control limits) ส่วนความถี่ในการสุ่มตัวอย่างนั้นจะขึ้นอยู่กับความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิต เช่นถ้าหากเป็นกระบวนการที่เพิ่งเริ่มทำใหม่ก็อาจจะต้องสุ่มถี่กว่า เป็นต้น

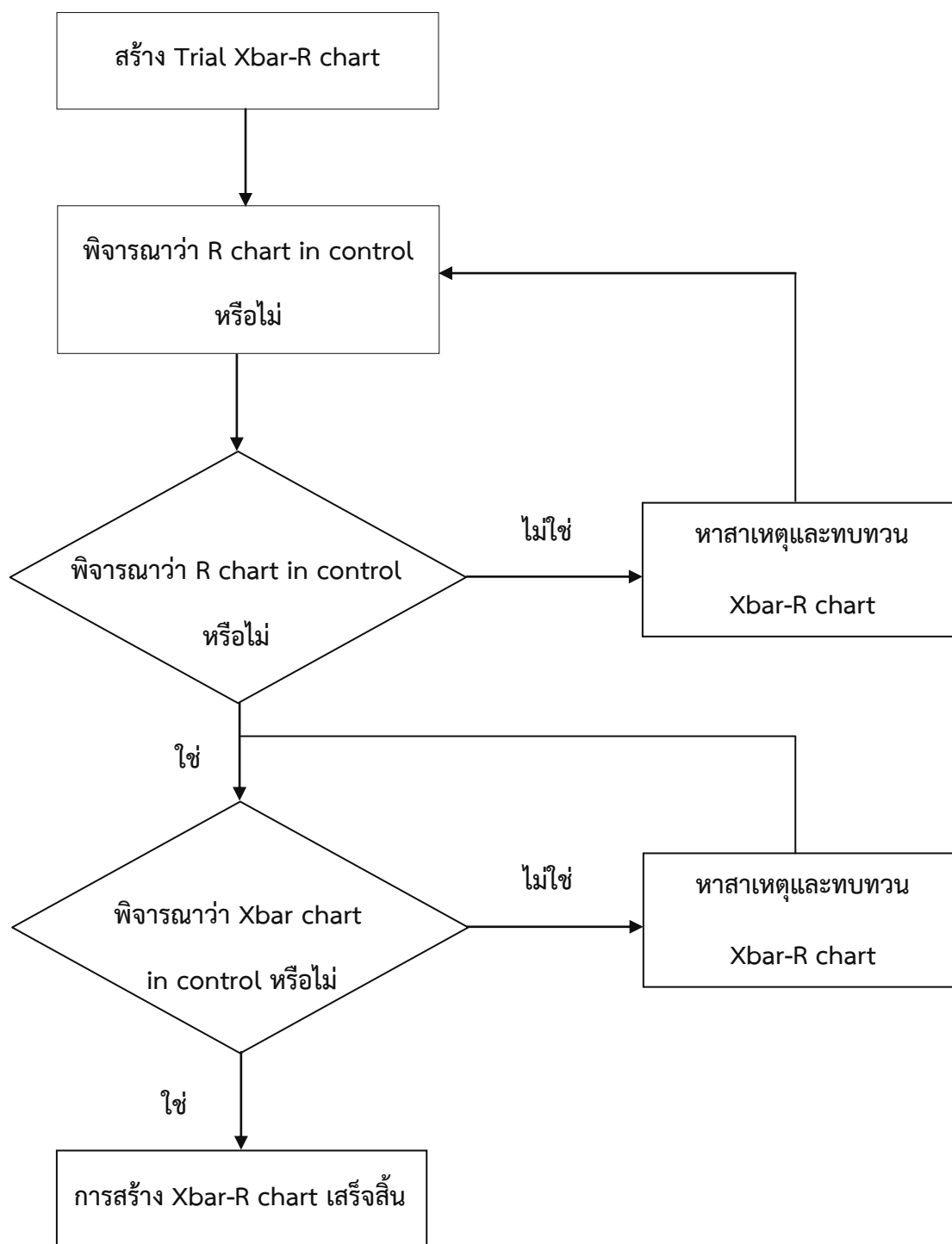
3) **เลือกประเภทของแผนภูมิควบคุม :** การเลือกใช้ประเภทของแผนควบคุมจะขึ้นอยู่กับประเภทของข้อมูลว่าเป็น continuous หรือว่าเป็น attribute/discrete data ซึ่งจะมีวิธีการใช้งานกราฟที่แตกต่างกันออกไป และนอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับ sample size อีกด้วยดังรูปที่ 85



ภาพที่ 86 : แสดงการวิธีเลือกใช้แผนภูมิควบคุม

4) เก็บข้อมูลและคำนวณค่าขีดจำกัดควบคุมเบื้องต้น : หลังจากที่ได้ทำการเก็บข้อมูลมาเรียบร้อยแล้ว เราก็สามารถที่จะคำนวณหาเส้นกึ่งกลาง ขีดจำกัดควบคุมบน และขีดจำกัดควบคุมล่างได้ เพื่อใช้ในการสร้างแผนภูมิทดลองก่อน (Trial chart)

5) สร้างแผนภูมิควบคุม : หลังจากที่ได้ทำการสร้างแผนภูมิทดลองแล้วเราจะต้องพิจารณาแผนภูมิว่าทุกจุดในแผนภูมิมีความผิดปกติหรือไม่ถ้าหากไม่มีเราก็สามารถนำแผนภูมิทดลองดังกล่าวไปใช้งานได้เลย แต่ถ้าหากมี จะต้องพิจารณาแผนภูมิดังกล่าวและวิเคราะห์หาสาเหตุของความผิดปกติให้ได้ก่อน ถ้าหากทราบสาเหตุแล้วให้ตัดจุดนั้นออกแล้วคำนวณค่าขีดจำกัดใหม่ แต่ถ้าหากไม่ทราบสาเหตุก็จะแก้ไขได้ 2 วิธีก็คือ ตัดจุดนั้นออกไปด้วยสมมติฐานว่ามีความปกติขึ้นจริงที่ไม่ทราบสาเหตุ หรือ คงจุดนั้นไว้ เพราะเป็นไปได้ว่าเกิดจากความผันแปรตามธรรมชาติของการผลิต โดยสำหรับแผนภูมิที่มีการพิจารณามากกว่า 1 แผนภูมิ เช่น $\bar{X} - R$, $\bar{X} - S$ ที่ใช้เมื่อกระบวนการมีอัตราการผลิตสูง สามารถสุ่มตัวอย่างได้ครั้งละมากกว่าหนึ่งชิ้นงาน และแผนภูมิ $X-MR$ จะต้องพิจารณาความไม่ปกติในแผนภูมิ R,S,MR ก่อนแล้วคำนวณขีดจำกัดใหม่ ดังรูปที่ 86



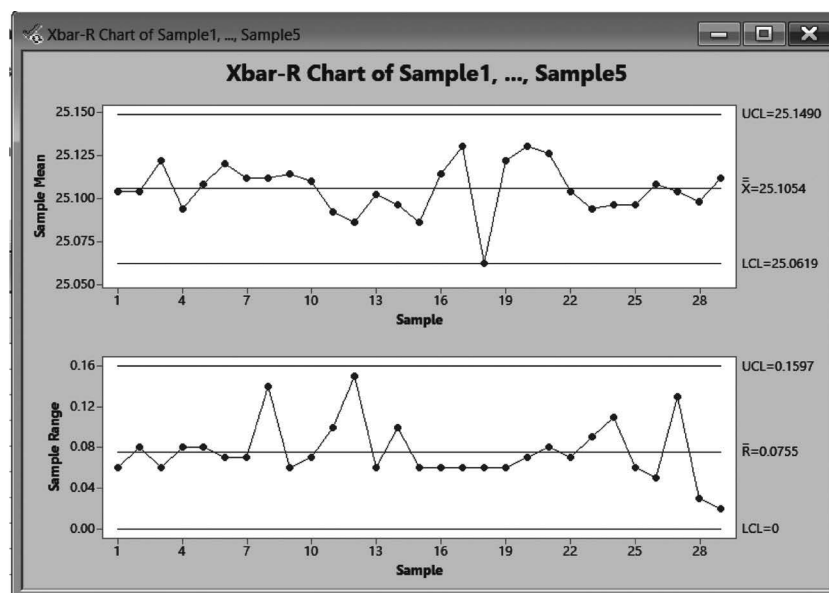
ภาพที่ 87 : แสดงขั้นตอนในการสร้าง Xbar-R chart

ยกตัวอย่างการสร้างแผนภูมิควบคุม $\bar{X}-R$: จากตารางที่ 30 แสดงตัวอย่างของการสุ่ม
วัตน้ำหนัทยาที่ผลิตได้ในแต่ละวัน

ตารางที่ 30 : การสุ่มวัดน้ำหนักยาที่ผลิตได้ในแต่ละวัน

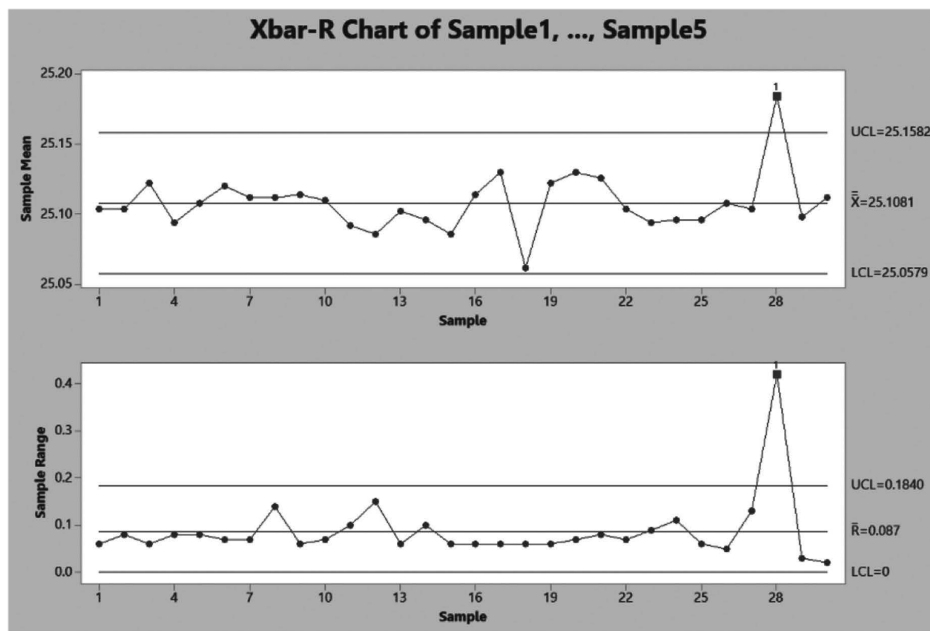
↓	C1-T	C2	C3	C4	C5	C6
	Sample Days	Sample1	Sample2	Sample3	Sample4	Sample5
1	Day 1	25.14	25.11	25.08	25.10	25.09
2	Day 2	25.11	25.06	25.13	25.08	25.14
3	Day 3	25.10	25.14	25.13	25.09	25.15
4	Day 4	25.13	25.07	25.09	25.05	25.13
5	Day 5	25.09	25.10	25.09	25.09	25.17
6	Day 6	25.15	25.14	25.15	25.08	25.08
7	Day 7	25.07	25.14	25.10	25.12	25.13
8	Day 8	25.18	25.05	25.18	25.04	25.11
9	Day 9	25.09	25.10	25.11	25.15	25.12
10	Day 10	25.11	25.14	25.12	25.11	25.07
11	Day 11	25.10	25.10	25.03	25.10	25.13
12	Day 12	25.14	25.15	25.11	25.03	25.00
13	Day 13	25.08	25.08	25.14	25.09	25.12
14	Day 14	25.04	25.12	25.09	25.14	25.09
15	Day 15	25.11	25.10	25.09	25.05	25.08
16	Day 16	25.14	25.14	25.11	25.08	25.10
17	Day 17	25.10	25.14	25.10	25.16	25.15
18	Day 18	25.04	25.09	25.07	25.03	25.08
19	Day 19	25.10	25.15	25.12	25.09	25.15
20	Day 20	25.10	25.13	25.17	25.15	25.10
21	Day 21	25.16	25.14	25.10	25.08	25.15
22	Day 22	25.12	25.06	25.10	25.11	25.13
23	Day 23	25.12	25.14	25.05	25.09	25.07
24	Day 24	25.14	25.10	25.03	25.07	25.14
25	Day 25	25.07	25.08	25.11	25.09	25.13
26	Day 26	25.08	25.10	25.13	25.12	25.11
27	Day 27	25.04	25.08	25.15	25.08	25.17
28	Day 28	25.08	25.12	25.13	25.09	25.50
29	Day 29	25.08	25.08	25.11	25.11	25.11
30	Day 30	25.11	25.12	25.10	25.11	25.12

จากการนำข้อมูลดังกล่าวมาสร้างแผนภูมิ Trial Xbar-R Chart ในโปรแกรม Minitab (จะแสดงวิธีการใช้งานในบทที่ 5) ได้ผลออกมาดังภาพที่ 87 ดังต่อไปนี้



ภาพที่ 88 : แสดง Trial Xbar-R Chart

สังเกตว่า ทั้งแผนภูมิ Xbar และ แผนภูมิ R มีจุดที่ทำให้ข้อมูลนั้นผิดปกติก็คือจุดที่ 28 เราจึงทำการหาสาเหตุของความผิดปกติที่จุด 28 แล้วพบว่าเกิดการวัดที่ผิดพลาดขึ้น เมื่อทราบสาเหตุแล้ว เราจึงสามารถตัดจุดที่ 28 ออกไปได้ และทำการคำนวณสร้างแผนภูมิอีกครั้ง ได้ผลดังภาพที่ 88 สังเกตว่า ไม่มีจุดใดเป็นจุดที่เกิดความผิดปกติแล้วเราจึงสามารถนำแผนภูมินี้ไปใช้งานได้เลย



ภาพที่ 89 : แสดง Xbar-R chart ที่สำเร็จเรียบร้อยแล้ว

3.3) การใช้แผนควบคุม

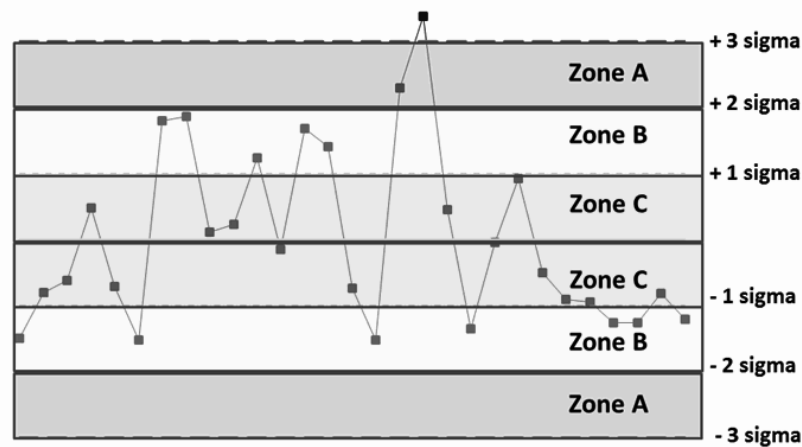
นอกจากนี้หลังจากที่สามารถสร้างแผนภูมิควบคุมสำเร็จแล้ว การนำแผนภูมิไปใช้งานเพื่อตรวจสอบความผิดปกตินั้นเป็นเรื่องที่สำคัญ และเพื่อความรวดเร็วในการหาลักษณะผิดปกติจากแผนภูมิควบคุม จึงได้มีการแบ่งแผนภูมิเป็นโซนต่างๆ ดังรูปที่ 89 และมีการใช้ กฎ 8 กฎ ที่เรียกว่า Western Electric Rules หรือ Sensitivity Rules ในการตรวจจับความผิดปกติในกระบวนการอีกด้วย ดังต่อไปนี้

- กฎข้อที่ 1 : จุดอยู่นอกขีดจำกัดควบคุม (ใช้สำหรับแผนภูมิ Xbar และ R)
- กฎข้อที่ 2 : 2 ใน 3 จุดต่อเนื่องกันอยู่ในโซน A หรือเกินโซน A ออกไป (ใช้กับแผนภูมิ Xbar เท่านั้น)
- กฎข้อที่ 3 : 4 ใน 5 จุดต่อเนื่องกันอยู่ในโซน B หรือเกินโซน B ออกไป (ใช้กับแผนภูมิ Xbar เท่านั้น)
- กฎข้อที่ 4 : การมีจุด 8 จุดต่อเนื่องกัน อยู่เหนือหรือต่ำกว่าเส้นกึ่งกลาง (ใช้สำหรับแผนภูมิ Xbar และ R)
- กฎข้อที่ 5 : มี 6 จุดต่อเนื่องกันไปในทิศทางเดียวกัน (ใช้สำหรับแผนภูมิ Xbar และ R)

กฎข้อที่ 6 : มี 14 จุด เปลี่ยนแปลงขึ้นและลงสลับกันอย่างต่อเนื่อง (ใช้สำหรับแผนภูมิ Xbar และ R)

กฎข้อที่ 7 : มีจุดที่ไม่อยู่ในโซน C ต่อเนื่องกันเกิน 6 จุด

กฎข้อที่ 8 : มี 15 จุดต่อเนื่องอยู่ในโซน C

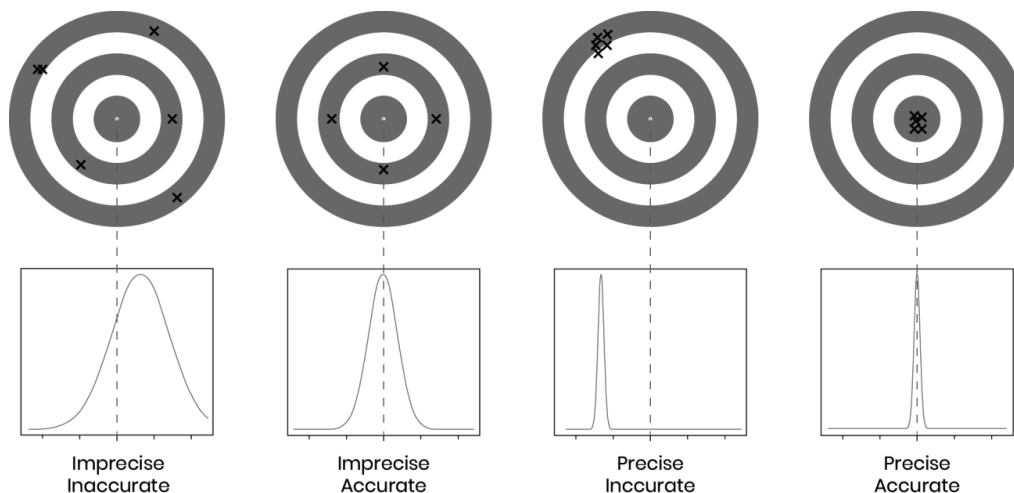


ภาพที่ 90 : แสดง Zone ต่างๆในแผนภูมิควบคุม

4) การวิเคราะห์ความสามารถของกระบวนการ (Process Capability Analysis)

การวิเคราะห์ความสามารถของกระบวนการเป็นการวิเคราะห์และแสดงถึงความสามารถในการผลิตสินค้าให้ได้ตรงตามข้อกำหนดของลูกค้า ซึ่งอยู่ในรูปแบบของขีดจำกัดข้อกำหนด (Specification Limits) โดยความสามารถของกระบวนการนั้นจะคำนึงถึง 2 ปัจจัยหลักก็คือ ความผันแปรของกระบวนการ และการเข้าใกล้ของค่ากลางของกระบวนการเทียบกับค่าเป้าหมาย (Target)

จากภาพที่ 90 แสดงให้เห็นถึงความสามารถของกระบวนการใน 2 ปัจจัย ก็คือ ความผันแปร และการเข้าใกล้ของค่ากลาง รูปทางซ้ายสุดจะเห็นได้ว่าจะเป็นกระบวนการที่มีความผันแปรสูง (Imprecise) และมีค่าเฉลี่ยไม่เข้าใกล้ค่ากลาง (Inaccurate) และรูปทางขวาสุดจะแสดงถึงกระบวนการที่ดีเยี่ยม โดยมีความผันแปรต่ำ (Precise) และมีความแม่นยำอีกด้วย (Accurate)



ภาพที่ 91 : แสดงถึงกระบวนการประเภทต่างๆ

4.1) ดัชนีวัดความสามารถของกระบวนการ

ดัชนีชี้วัดความสามารถกระบวนการที่มักใช้กันในอุตสาหกรรมมีอยู่ 4 ดัชนีหลักๆ และวิธีการคำนวณดังต่อไปนี้ (สามารถใช้โปรแกรมทางสถิติอย่าง Minitab ช่วยคำนวณได้ แสดงในบทที่ 5)

1. C_p : เป็นดัชนีแสดงศักยภาพของกระบวนการในระยะสั้น
2. C_{pk} : เป็นดัชนีแสดงความสามารถของกระบวนการในระยะสั้น
3. P_p : เป็นดัชนีแสดงศักยภาพของกระบวนการในระยะยาว
4. P_{pk} : เป็นดัชนีแสดงความสามารถของกระบวนการในระยะยาว

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\hat{\sigma}_{within}} \quad P_p = \frac{USL - LSL}{6\hat{\sigma}_{overall}}$$

$$C_{pu} = \frac{USL - \mu_x}{3\hat{\sigma}_{within}} \quad ; \quad C_{pl} = \frac{LSL - \mu_x}{3\hat{\sigma}_{within}}$$

$$P_{pu} = \frac{USL - \mu_x}{3\hat{\sigma}_{overall}} \quad ; \quad P_{pl} = \frac{LSL - \mu_x}{3\hat{\sigma}_{overall}}$$

$$C_{pk} = \min(C_{pu}, C_{pl}) \quad P_{pk} = \min(P_{pu}, P_{pl})$$

$$\hat{\sigma}_{overall} = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2 + \dots + (n_m-1)S_m^2}{(n_1-1) + (n_2-1) + \dots + (n_m-1)}}$$

$$\hat{\sigma}_{within} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{\bar{x}})^2}{nm - 1}}$$

โดยที่ S_i = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่ i

n_i = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ i

x_{ij} = ค่าของข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างที่ i และตัวที่ j ในกลุ่ม

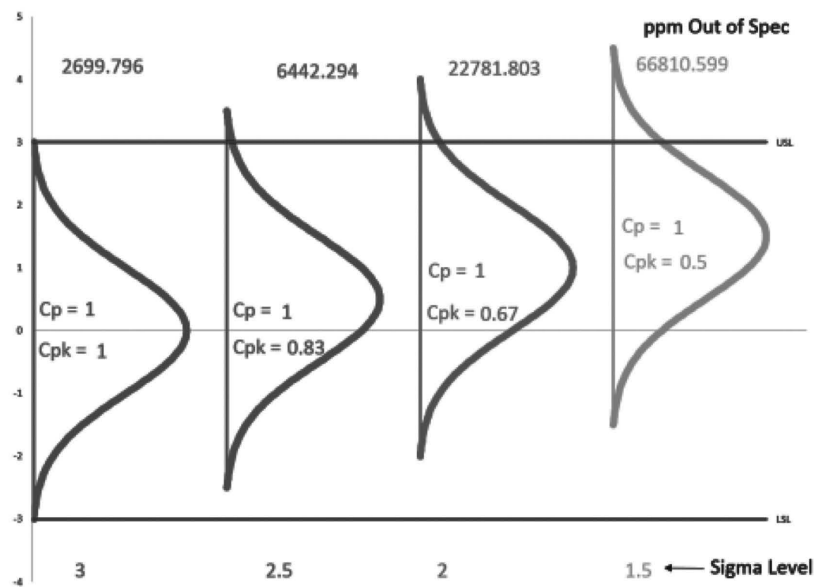
m = จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ทำการสุ่มมา

n = จำนวนข้อมูลในกลุ่มตัวอย่าง

โดยในการประมาณการค่าศักยภาพและความสามารถนั้น ต้องทำภายใต้สมมติฐาน 2 ข้อ ก็คือ ข้อมูลจะต้องมีการแจกแจงแบบปกติสามารถตรวจสอบได้โดย normality test และ ข้อมูลต้องมาจากกระบวนการที่ควบคุมได้ซึ่งตรวจสอบได้จาก control chart

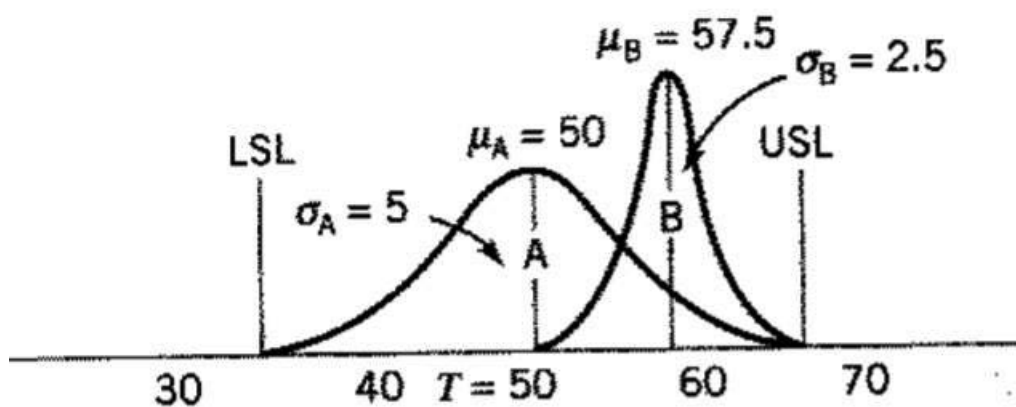
ข้อแตกต่างระหว่างศักยภาพกับความสามารถของกระบวนการ คือ ศักยภาพของกระบวนการจะพิจารณาจากระดับความผันแปรของกระบวนการแต่จะไม่ได้พิจารณาถึงค่าเฉลี่ยของกระบวนการ แต่ในส่วนความสามารถของกระบวนการจะแสดงถึงทั้งระดับความผันแปรและการเข้าใกล้เป้าหมายของค่าเฉลี่ยของกระบวนการรวมกันนั่นเอง โดยศักยภาพและความสามารถในระยะสั้นจะถูกประเมินโดยการใช้ความผันแปรระยะสั้น เช่น หลักชั่วโมง แต่ในส่วนในระยะยาวจะประเมินโดยการใช้ความผันแปรระยะยาว เช่น ในหลักสัปดาห์ ซึ่งเกณฑ์มาตรฐานที่มักใช้ในอุตสาหกรรมของค่า Cpk ก็คือ ถ้าหาก $Cpk > 1.33$ ถือว่าเป็นกระบวนการที่ capable ถ้าหาก $1 \leq Cpk \leq 1.33$ แล้วจะถือว่าเป็นกระบวนการที่ Acceptable และ ในกรณีที่ $Cpk < 1$ จะถือว่าเป็นกระบวนการที่ incapable

จากภาพที่ 91 แสดงให้เห็นการใช้งาน Cp และ Cpk จะเห็นได้ว่าเมื่อ $Cp = Cpk$ แล้ว กระบวนการนั้นจะเป็นกระบวนการที่มีกึ่งกลางบนเป้าหมาย แต่ถ้าหาก $Cpk < Cp$ จะเห็นว่า เป็นกระบวนการที่เฉลี่ยแล้ว อยู่นอกจุดกึ่งกลาง



ภาพที่ 92 : แสดงค่า Cp, Cpk ในกระบวนการที่แตกต่างกัน

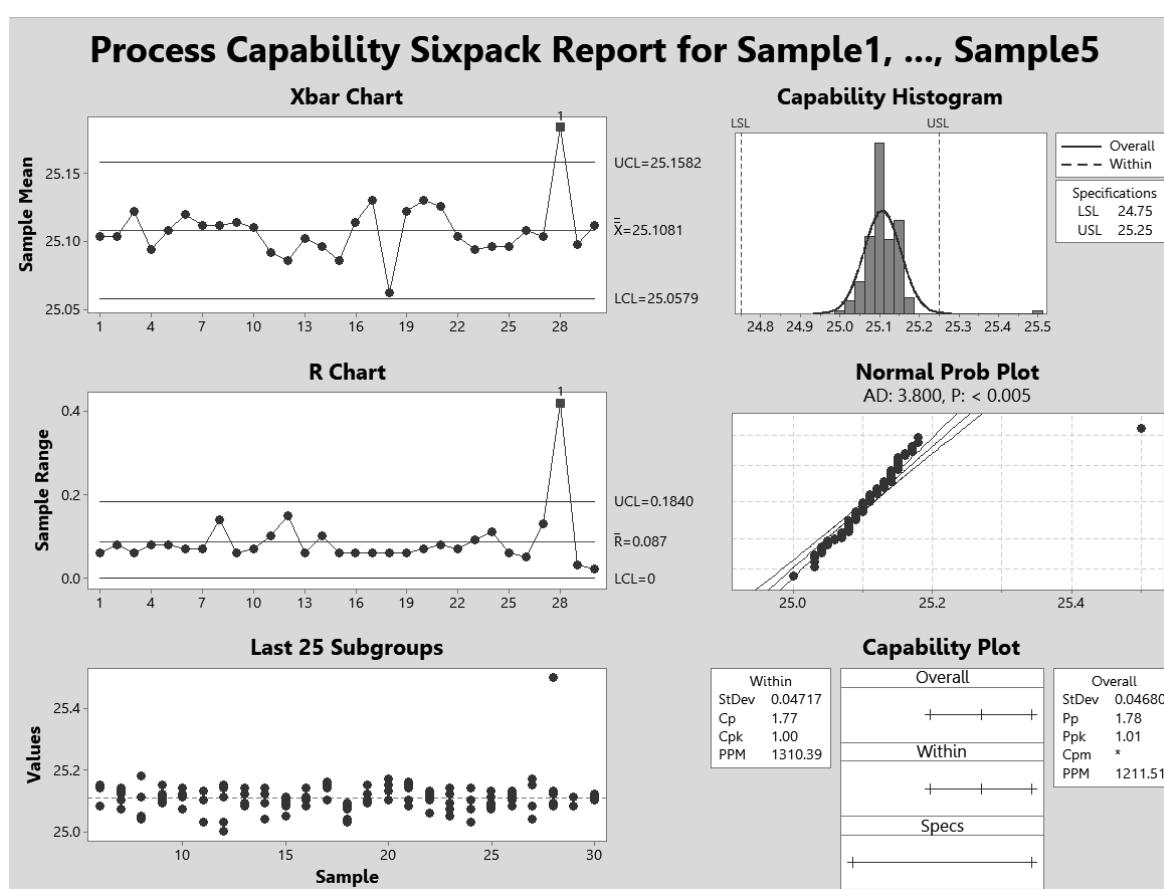
อีกตัวอย่างหนึ่งของการนำ Cp และ Cpk มาใช้งานเห็นได้จากภาพที่ 92 กระบวนการ A และ B มีค่า Cpk เท่ากับ 1 เหมือนกัน แต่รูปร่างการกระจายตัวแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด เนื่องจากค่ากระบวนการ B มีค่า $C_p = 2$ และส่วนของกระบวนการ A มีค่า $C_p = 1$ ซึ่งทำให้เห็นว่ากระบวนการ B นั้นมีศักยภาพมากกว่ากระบวนการ A เพราะว่าเมื่อพิจารณาการปรับค่าเฉลี่ยของ B เข้ามาใกล้ค่าเป้าหมายมากขึ้น (ซึ่งการปรับค่าเฉลี่ยมักทำได้ง่ายกว่าการลดการกระจายตัว) ก็จะสามารถทำให้กระบวนการ B ดีขึ้นได้มาก แต่ในส่วน of กระบวนการ A ที่มีการกระจายตัวสูง ซึ่งอาจจะทำการแก้ไขได้ยากกว่า



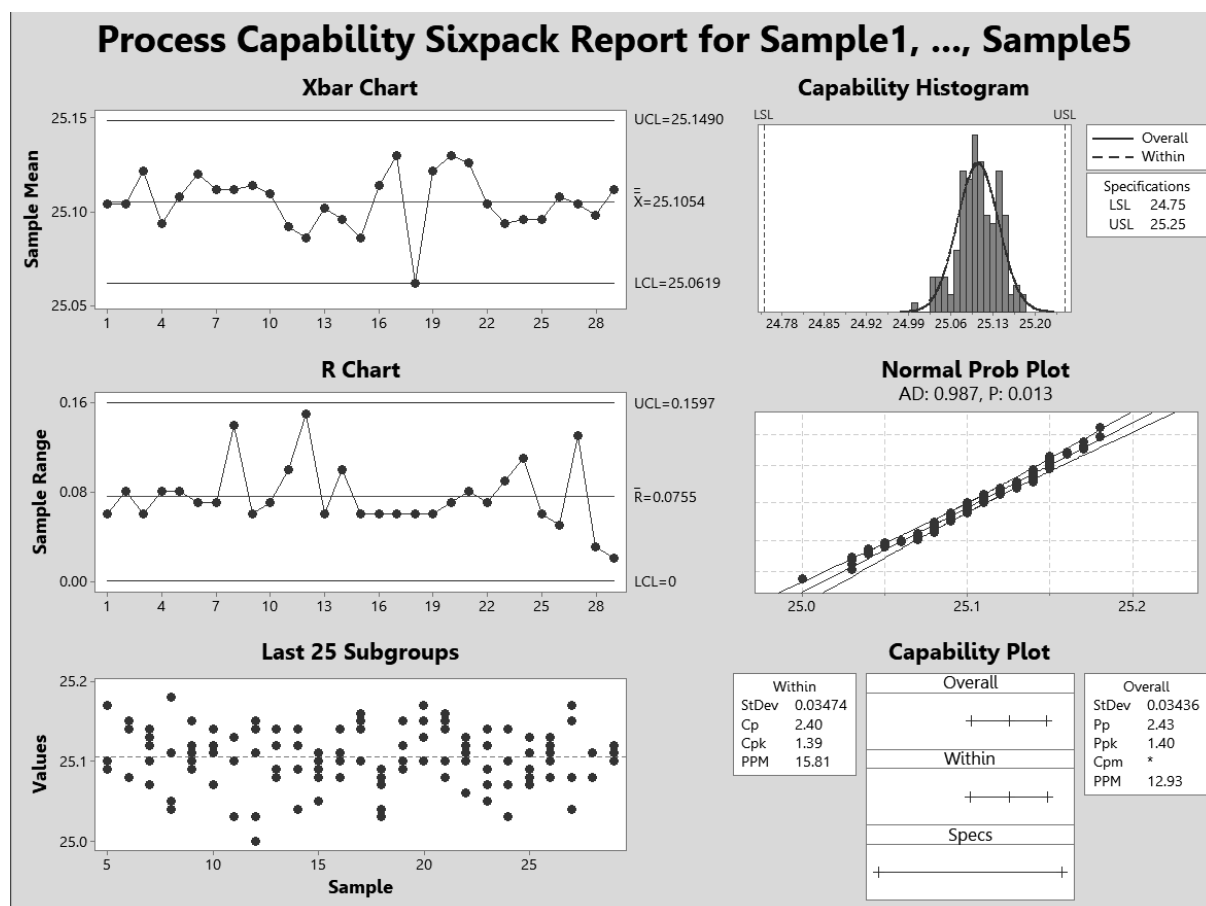
ภาพที่ 93 : แสดงตัวอย่างกระบวนการที่แตกต่างกันแต่มีค่า Cpk เท่ากัน

4.2) การวิเคราะห์ Process Capability Sixpack

ภาพที่ 93 แสดงการใช้งาน Process Capability Sixpack ของข้อมูลในรูปที่ 88 จะแสดงวิธีใช้งานในโปรแกรม Minitab ในบทต่อไป) จะเห็นได้ว่าภายใต้สมมติฐาน 2 ข้อของการใช้งาน Process Capability Analysis ซึ่งก็คือ Control Chart ต้องอยู่ในภาวะควบคุมได้ และการกระจายตัวของข้อมูลต้องเป็นแบบโค้งปกติ ซึ่งเห็นได้ว่ากระบวนการนี้ไม่ได้อยู่ในสภาวะปกติ แต่ว่าการกระจายตัวของข้อมูลเป็นไปตามโค้งปกติ เห็นได้จากกราฟ Normal Prob Plot ตรงกลางขวา (p-value < 0.005) จึงจำเป็นต้องหาสาเหตุของข้อบกพร่องก่อน เมื่อพบเจอแล้วเราก็จะสามารถลบข้อมูลจุดนั้นทิ้งแล้วทำการวิเคราะห์ใหม่ดังภาพที่ 94



ภาพที่ 94 : แสดง Process Capability Sixpack ของข้อมูล out of control



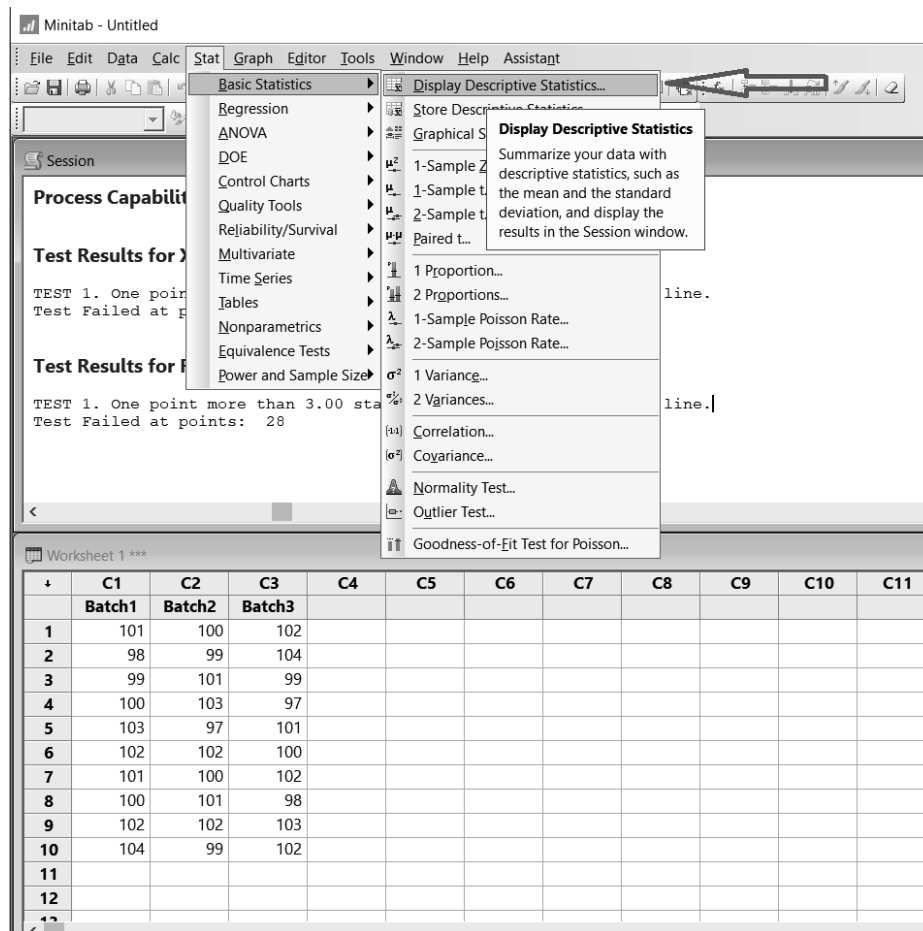
ภาพที่ 95 : แสดง Process Capability Sixpack ของข้อมูล in control

จะเห็นว่าค่าของ Cp ,Cpk, Pp, Ppk ของทั้งสองตัวอย่างแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดโดยตัวอย่างในภาพที่ 93 แสดงการใช้งานเครื่องมืออย่างไม่ถูกต้อง จึงอาจทำให้ผลของการวิเคราะห์ผิดพลาดได้ จึงควรระวังเรื่องสมมติฐานการใช้งานด้วย

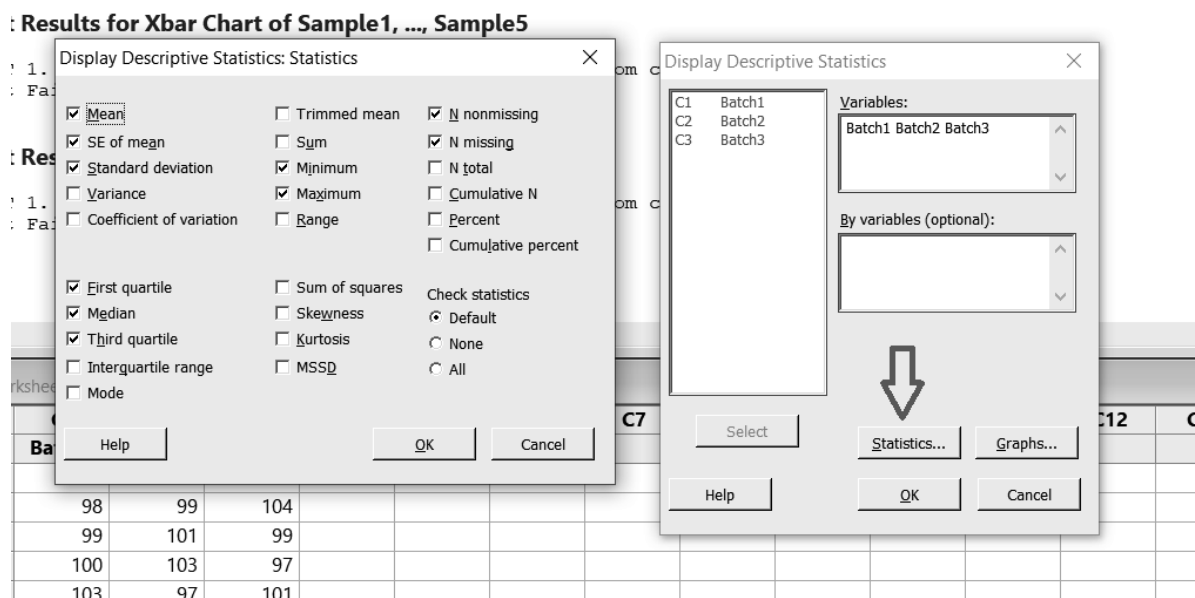
5) การใช้งานโปรแกรมทางสถิติ Minitab Version 17

5.1) การหา descriptive statistics

จากข้อมูลตัวอย่าง เราสามารถใช้งานโปรแกรม Minitab ในการแสดง Descriptive Statistics ของข้อมูลชุดนี้ได้โดยการกด Stat → Basic Statistics → Display Descriptive Statistics ดังภาพที่ 95 จากนั้นเราก็จะต้องทำการเลือก column ที่สนใจ นอกจากนี้ตัวโปรแกรมยังมี option ให้เลือกว่าจะแสดง descriptive statistics อะไรบ้าง โดยการคลิกไปที่ปุ่ม statistics ดังภาพที่ 96 และจะแสดงผลลัพธ์บนหน้าจอ ดังตารางที่ 31



ภาพที่ 96 : แสดงการหา Descriptive Statistics ในโปรแกรม Minitab



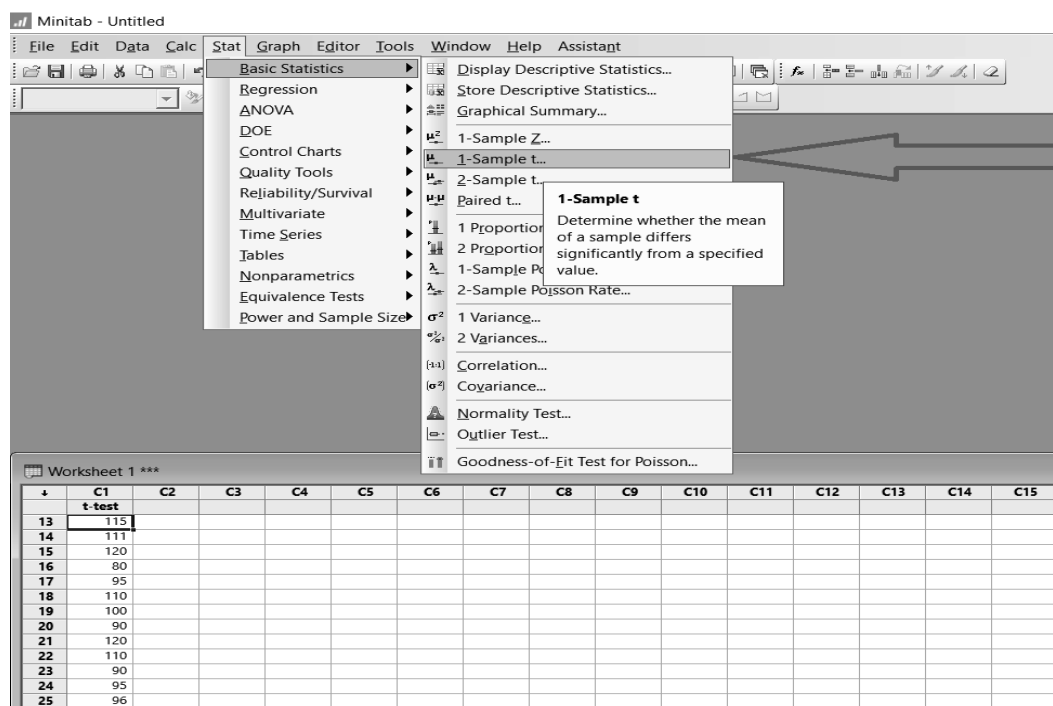
ภาพที่ 97 : แสดง Descriptive Statistics ต่างๆ ที่โปรแกรมคำนวณได้

ตารางที่ 31 : ผลลัพธ์ที่ได้จากโปรแกรมในการคำนวณ Descriptive Statistics

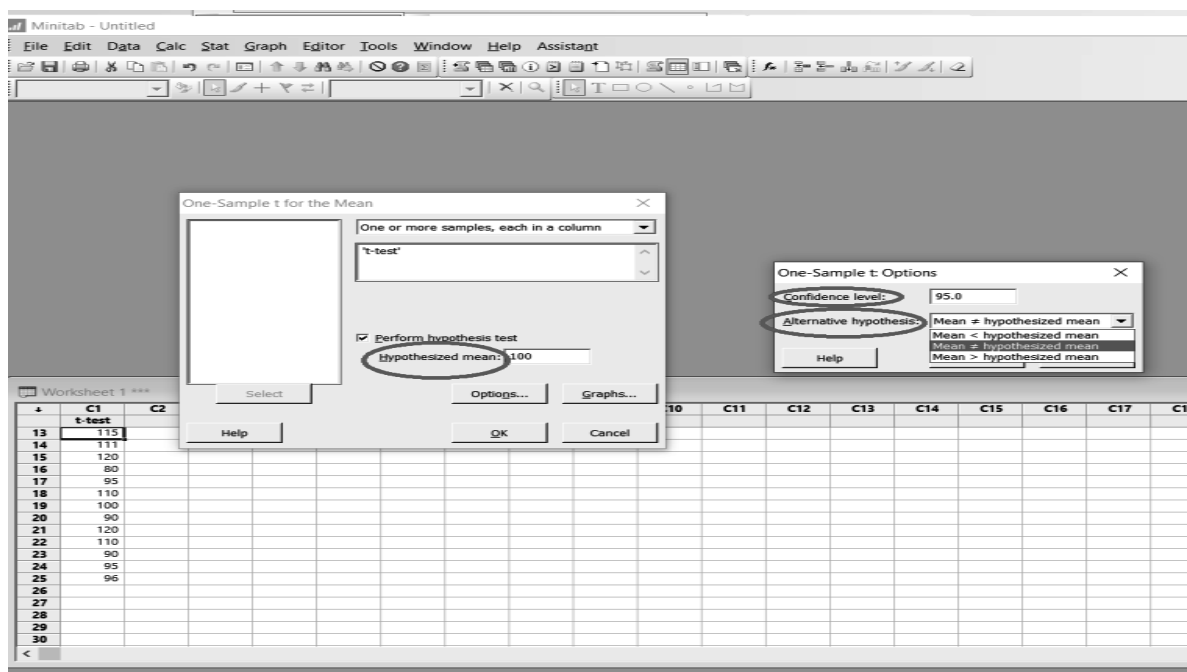
Descriptive Statistics: Batch1, Batch2, Batch3										
Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
Batch1	10	0	101.00	0.577	1.83	98.00	99.75	101.00	102.25	104.00
Batch2	10	0	100.40	0.562	1.78	97.00	99.00	100.50	102.00	103.00
Batch3	10	0	100.80	0.712	2.25	97.00	98.75	101.50	102.25	104.00

5.2) การหาช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval) และการทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis Testing)

จากข้อมูลตัวอย่าง เราสามารถใช้งานโปรแกรม Minitab ในการคำนวณช่วงความเชื่อมั่นและการทดสอบสมมติฐานของข้อมูลชุดนี้ได้โดยการกด Stat → Basic Statistics → 1-sample t หรือ 1-sample z ตามที่ต้องการได้ ดังภาพที่ 97 จะเห็นว่าตัวอย่างที่สุ่มมานั้นน้อยกว่า 30 ตัวอย่าง และการทราบมาล่วงหน้าว่าการกระจายตัวของข้อมูลเป็นแบบปกติ เราจึงสามารถใช้งาน 1-sample t ได้ ต่อไปเราสามารถกำหนดว่าจะตั้งสมมติฐานที่เท่าไรและเปลี่ยนระดับความเชื่อมั่นและสามารถปรับสมมติฐานรองได้ตามความต้องการดังภาพที่ 98 และเมื่อกด OK จะได้ผลลัพธ์ดังตารางที่ 32 เห็นได้ว่าข้อมูลชุดนี้มีช่วงความเชื่อมั่นที่ (94.38,103.62) และมี p-value = 0.659 ดังนั้นเราไม่สามารถที่จะปฏิเสธสมมติฐานหลักได้ว่าค่าเฉลี่ยของข้อมูลกลุ่มนี้เท่ากับ 100



ภาพที่ 98 : แสดงการหาช่วงความเชื่อมั่นและการทำ Hypothesis Testing ในโปรแกรม Minitab



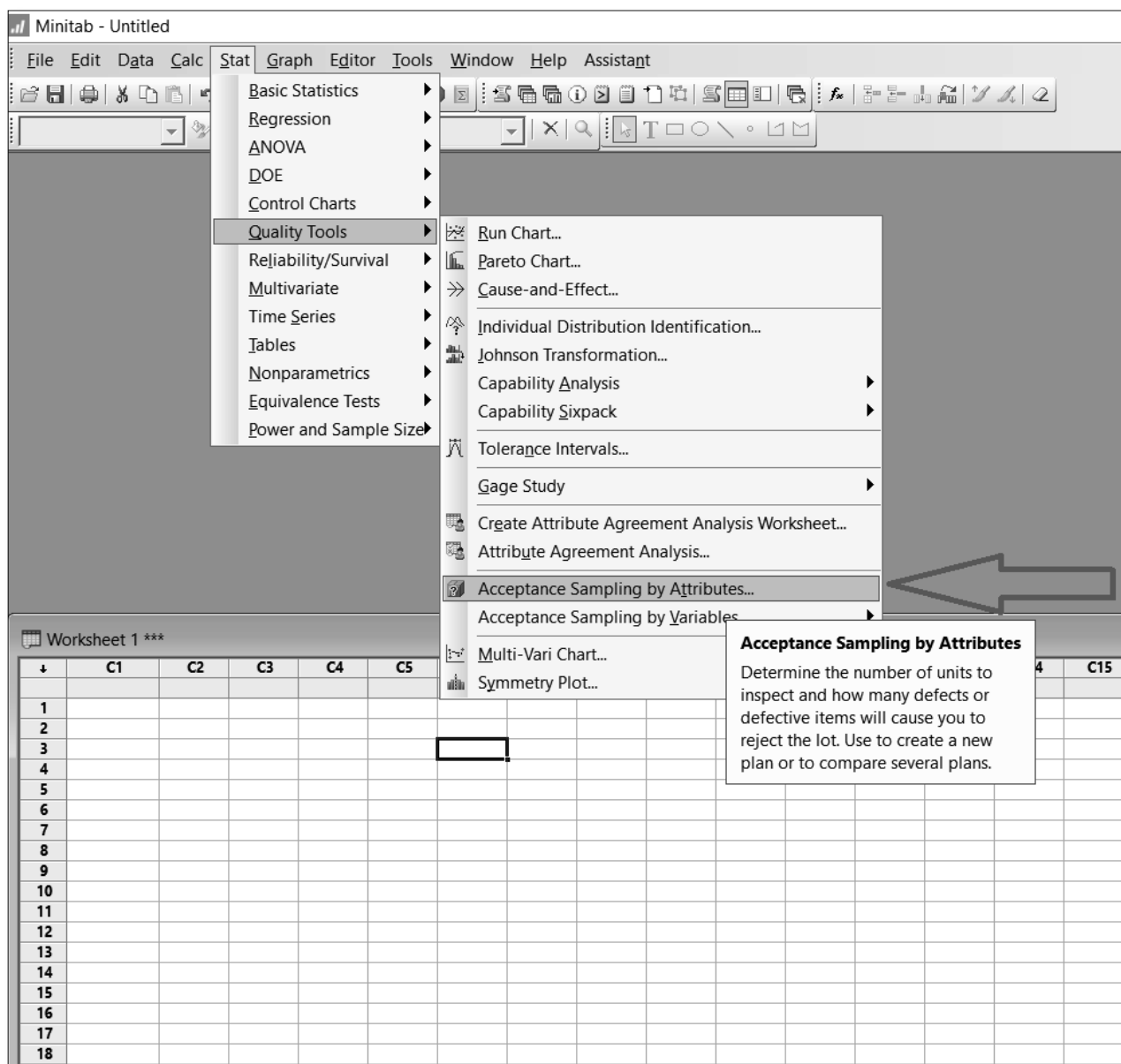
ภาพที่ 99 : แสดงการกำหนดค่าสมมติฐานและการกำหนด Alternative Hypothesis

ตารางที่ 32 : แสดงผลลัพธ์ของการหาช่วงความเชื่อมั่นและการทดสอบสมมติฐาน

One-Sample T: t-test								
Test of $\mu = 100$ vs $\neq 100$								
Variable	N	Mean	StDev	SE Mean	95% CI	T	P	
t-test	25	99.00	11.19	2.24	(94.38, 103.62)	-0.45	0.659	

5.3) การใช้งาน แผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ (Attribute Sampling Plan)

โปรแกรม Minitab สามารถช่วยให้เรากำหนดจำนวนข้อมูลที่เราจะสุ่มในแต่ละล็อต และจำนวน ของเสียก่อนที่จะปฏิเสธล็อตได้อย่างเหมาะสมโดยการกำหนดค่า AQL , LTPD , Producer's risk (Alpha), Consumer's risk (Beta), และ Lot size ได้ โดยการกด Stat → Quality Tools → Acceptance Sampling by Attributes ดังภาพที่ 99 ต่อไปจะมีหน้าต่างแสดงขึ้นมาให้ผู้ใช้งานกรอกค่า AQL, LTPD, Alpha , Beta และ Lot size เพื่อทำการหา Sampling Plan ที่เหมาะสม ดังภาพที่ 100 เมื่อกรอกเสร็จแล้วสังเกตได้จากผลลัพธ์ในภาพที่ 101 ว่าเราควรทำการสุ่มมาทั้งหมด 65 ชิ้น และถ้าหาก มีของเสียเกิน 2 ชิ้นแล้ว ควรทำการปฏิเสธล็อตนั้น



ภาพที่ 100 : แสดงการใช้งานการทำแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะในโปรแกรม Minitab

Acceptance Sampling by Attributes
✕

Create a Sampling Plan
▼

Options...

Measurement type:
Go / no go (defective)
▼

Graphs...

Units for quality levels:
Percent defective
▼

Acceptable quality level (AQL):
1

Rejectable quality level (RQL or LTPD):
8

Producer's risk (Alpha):
0.05

Consumer's risk (Beta):
0.10

Lot size:
1000

Help

OK

Cancel

Minitab - Untitled - [Session]

File Edit Data Calc Stat Graph Editor Tools Window Help Assistant

Variable N Mean StDev SE Mean 95% CI T P
t-test 25 99.00 11.19 2.24 (94.38, 103.62) -0.45 0.659

Acceptance Sampling by Attributes

Measurement type: Go/no go
Lot quality in percent defective
Lot size: 1000
Use binomial distribution to calculate probability of acceptance

Acceptable Quality Level (AQL) 1
Producer's Risk (α) 0.05

Rejectable Quality Level (RQL or LTPD) 8
Consumer's Risk (β) 0.1

Generated Plan(s)

Sample Size 65
Acceptance Number 2

Accept lot if defective items in 65 sampled ≤ 2 ; Otherwise reject.

Percent Defective	Probability Accepting	Probability Rejecting	AOQ	ATI
1	0.972	0.028	0.909	90.8
8	0.099	0.901	0.741	907.3

Average outgoing quality limit (AOQL) = 1.968 at 3.450 percent defective.

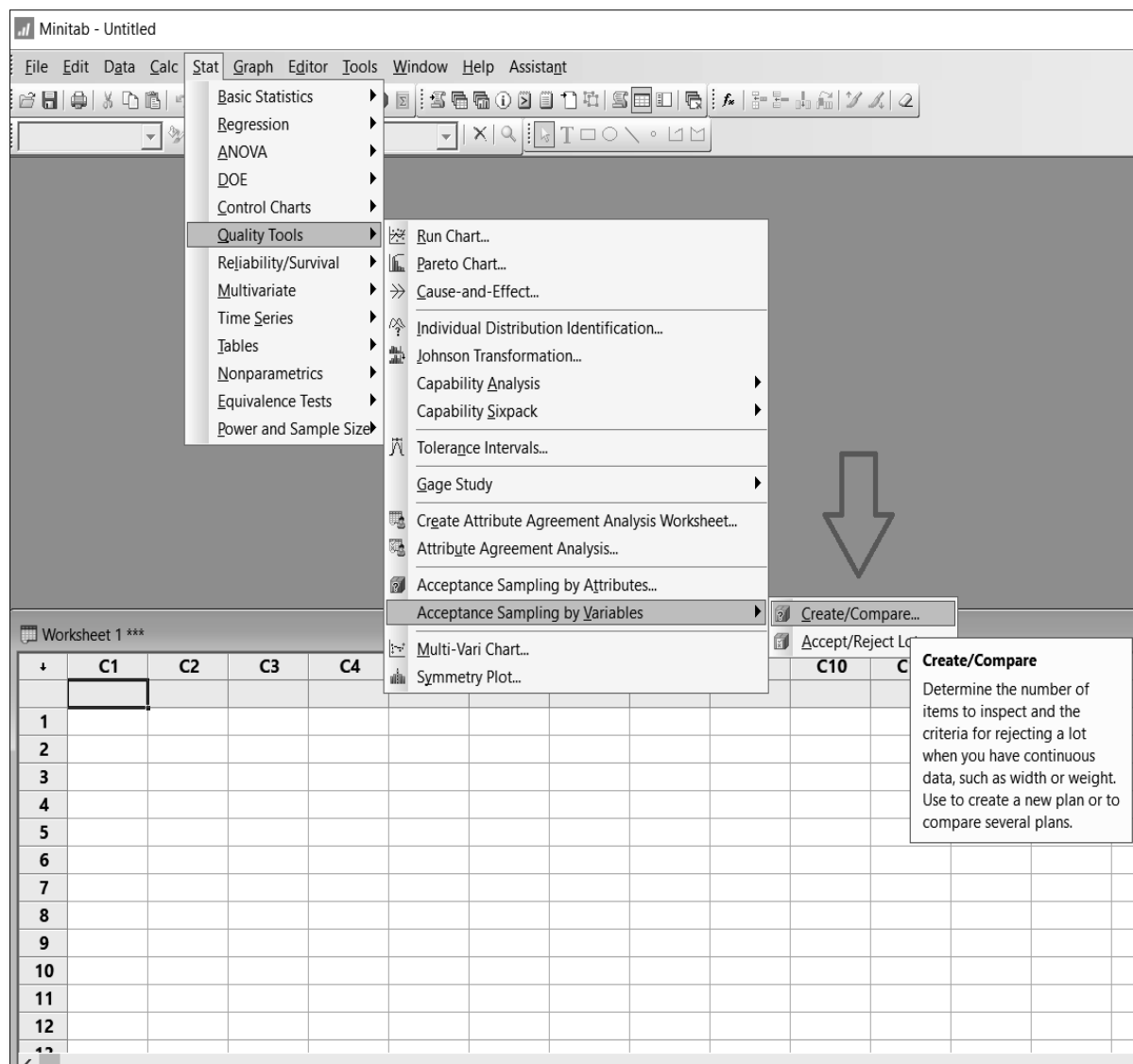
Graphs - Acceptance Sampling by Attributes

ภาพที่ 101 : แสดงหน้าต่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ

ภาพที่ 102 : แสดงผลลัพธ์ที่ได้ของการทำแผนสุ่มตัวอย่างเชิงคุณลักษณะ

5.4) การใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ (Variable Sampling Plan)

โปรแกรม Minitab สามารถช่วยให้เรากำหนดจำนวนข้อมูลที่เราจะสุ่มในแต่ละล็อตและค่าในการปฏิเสธล็อตได้อย่างเหมาะสมโดยการกำหนดค่า AQL, LTPD, Producer's risk (Alpha), และ Consumer's risk (Beta), Lower spec, Upper spec, Historical SD และ Lot size ได้ โดยการกด Stat → Quality Tools → Acceptance Sampling by Variables → Create/Compare ดังภาพที่ 102 ต่อไปจึงทำการกรอกค่า ที่ต้องการลงไป ในที่นี้จะกรอกค่าให้เหมือนกับตัวอย่าง Variable Sampling Plan ในบทที่ 2.3 เพื่อให้เห็นภาพดังภาพที่ 103 จากผลของตารางผลลัพธ์ในภาพที่ 104 แสดงให้เห็นว่า เราควรจะสุ่มตัวอย่างขึ้นมา 11 ตัว ซึ่งใกล้เคียงกับที่คำนวณได้ในตัวอย่างในบทที่ 2.3 นอกจากนี้ยังเห็นได้ว่า ค่า k มีค่าเท่ากับ 1.81 ซึ่งตรงกับที่คำนวณได้ในตัวอย่างในบทที่ 2.3 ทำให้ถ้าหากคำนวณค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างออกมาได้มากกว่า $[(800 \times 1.81) + 17000]$ แล้ว หรือว่า 18,447 จะทำการ



ยอมรับล็อตนั้น

Acceptance Sampling by Variables (Create/Compare) ×

Create a Sampling Plan ▼

Options...
Graphs...

Units for quality levels: Percent defective ▼

Acceptable quality level (AQL): 1

Rejectable quality level (RQL or LTPD): 8

Producer's risk (Alpha): 0.05

Consumer's risk (Beta): 0.10

Lower spec: 17000

Upper spec:

Historical standard deviation: 800 (Optional)

Lot size:

Help OK Cancel

ภาพที่ 103 : แสดงหน้าต่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณในโปรแกรม Minitab

Acceptance Sampling by Variables - Create/Compare

Lot quality in percent defective

Lower Specification Limit (LSL)	17000
Historical Standard Deviation	800
Acceptable Quality Level (AQL)	1
Producer's Risk (α)	0.05
Rejectable Quality Level (RQL or LTPD)	8
Consumer's Risk (β)	0.1

Generated Plan(s)

Sample Size 11
Critical Distance (k Value) 1.81094

 $Z.LSL = (\text{mean} - \text{lower spec}) / \text{historical standard deviation}$
Accept lot if $Z.LSL \geq k$; otherwise reject.

Percent Defective	Probability Accepting	Probability Rejecting
1	0.956	0.044
8	0.089	0.911

ภาพที่ 104 : แสดงหน้าต่างการใช้งานแผนการสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ

ภาพที่ 105 : แสดงผลลัพธ์ที่ได้ของการทำแผนสุ่มตัวอย่างเชิงปริมาณ

5.5) การสร้างแผนภูมิควบคุม (Control Chart)

จากข้อมูลตัวอย่าง เราสามารถใช้งานโปรแกรม Minitab ในการสร้างแผนภูมิควบคุมของข้อมูลชุดนี้ได้โดยการกด Stat → Control Chart และเลือกแผนภาพที่เหมาะสมดังภาพที่ 105 ในที่นี้จะแสดงตัวอย่างการสร้าง Xbar-R Chart ต่อไปหน้าต่างดังภาพที่ 106 จะแสดงขึ้นมา ในกรณีนี้เราทำการเลือก “observations for a subgroup are in one row of columns” เนื่องจากรูปแบบข้อมูลที่เก็บมาได้ในแต่ละครั้งของการสุ่ม เก็บมาแบบเป็นแถว หนึ่งแถวแสดง 1 ครั้งในการเก็บ (1 ครั้งเก็บ 5 ตัวอย่าง) เมื่อกด OK การสร้างแผนภูมิก็จะเสร็จสิ้นได้ผลลัพธ์ดังภาพที่ 107

Minitab - Untitled

File Edit Data Calc Stat Graph Editor Tools Window Help Assistant

Basic Statistics
Regression
ANOVA
DOE
Control Charts
Quality Tools
Reliability/Survival
Multivariate
Time Series
Tables
Nonparametrics
Equivalence Tests
Power and Sample Size

Box-Cox Transformation...

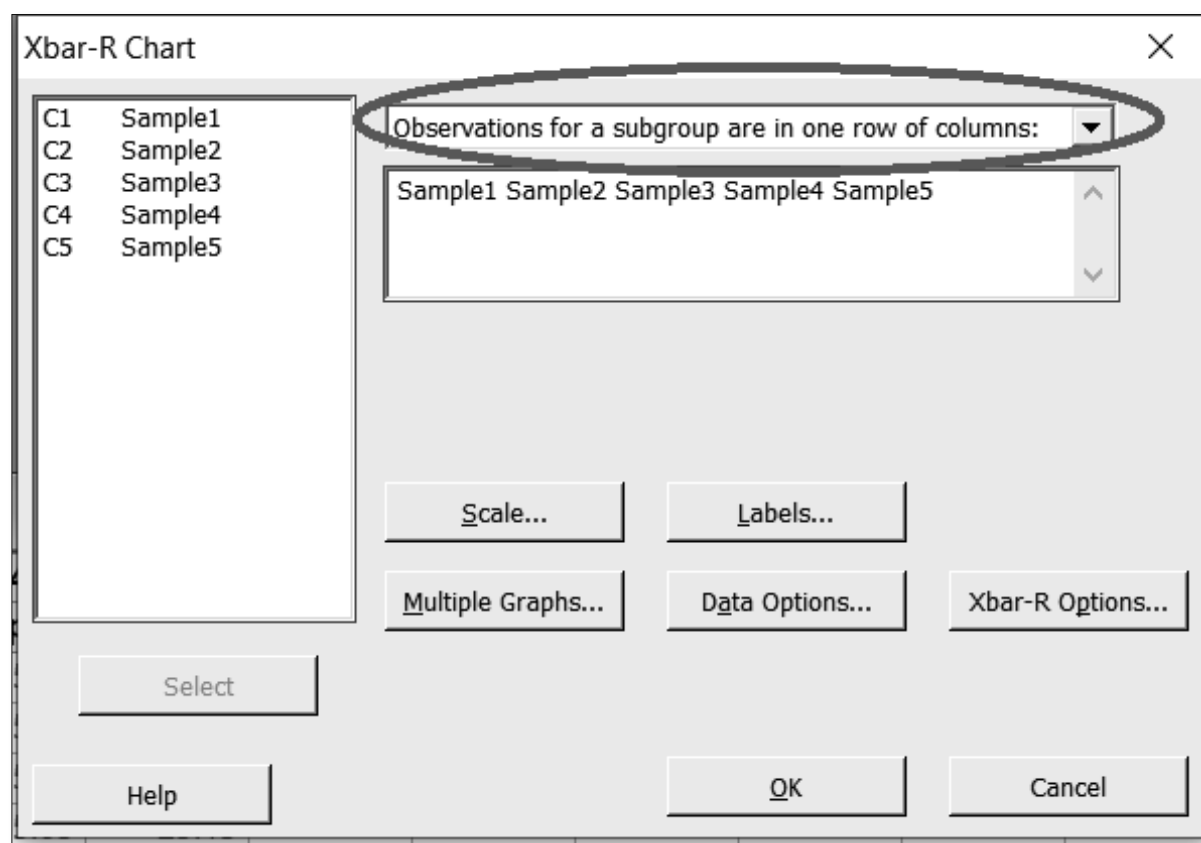
Variables Charts for Subgroups
Variables Charts for Individuals
Attributes Charts
Time-Weighted Charts
Multivariate Charts
Rare Event Charts

Xbar-R...
Xbar-S...
I-MR-R/S (Between/Within)...
Xbar...
R...
S...
Zone...

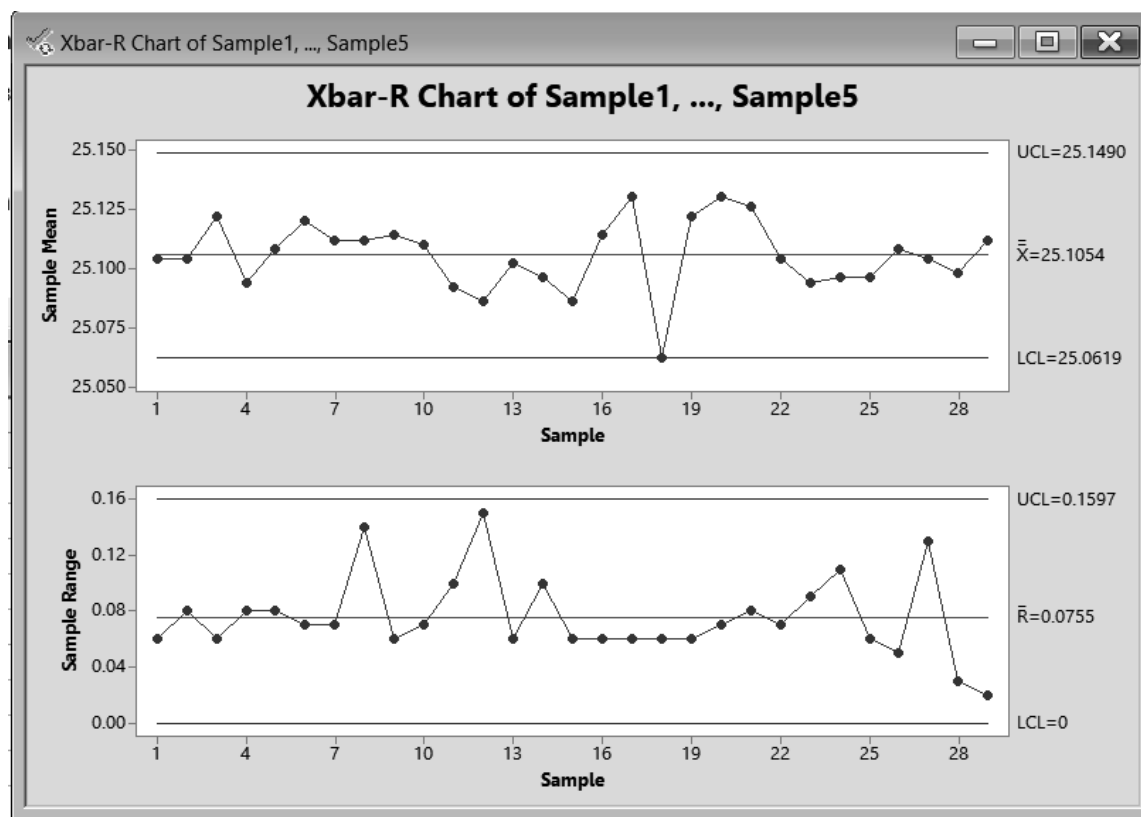
Xbar-R
Monitor the mean and the variation (range) of your process when you have continuous data in subgroups. Works best with subgroup sizes of 8 or less.

Worksheet 1 ***

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
	Sample1	Sample2	Sample3	Sample4	Sample5								
1	25.14	25.11	25.08	25.10	25.09								
2	25.11	25.06	25.13	25.08	25.14								
3	25.10	25.14	25.13	25.09	25.15								
4	25.13	25.07	25.09	25.05	25.13								
5	25.09	25.10	25.09	25.09	25.17								
6	25.15	25.14	25.15	25.08	25.08								
7	25.07	25.14	25.10	25.12	25.13								
8	25.18	25.05	25.18	25.04	25.11								
9	25.09	25.10	25.11	25.15	25.12								
10	25.11	25.14	25.12	25.11	25.07								
11	25.10	25.10	25.03	25.10	25.13								
12	25.14	25.15	25.11	25.03	25.00								
13	25.08	25.08	25.14	25.08	25.17								



ภาพที่ 106 : แสดงการสร้าง Xbar-R Chart ในโปรแกรม Minitab

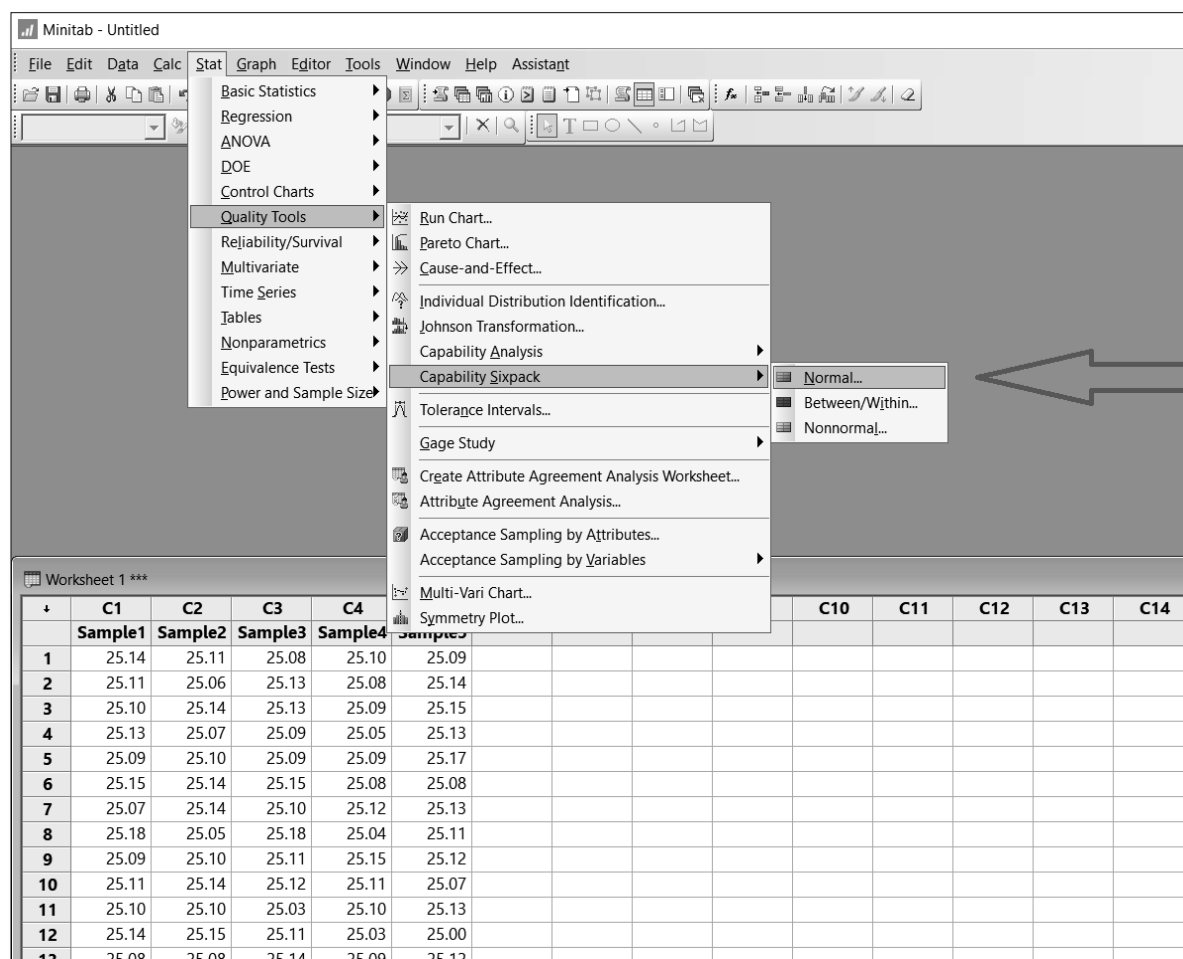


ภาพที่ 107 : แสดงหน้าต่าง Xbar-R Chart

ภาพที่ 108 : แสดงผลลัพธ์ที่ได้จากการสร้าง X-bar R chart

5.6) การสร้าง Process Capability Sixpack

จากข้อมูลตัวอย่าง เราสามารถใช้งานโปรแกรม Minitab ในการสร้าง Process Capability Sixpack...ของข้อมูลชุดนี้ได้โดยการกด Stat → Quality Tools → Capability Sixpack → Normal ดังภาพที่ 108 หลังจากนั้นเราก็สามารถที่จะกำหนด Lower Spec และ Upper Spec รวมไปถึง Historical Mean และ Standard deviation (optional) ได้ และเนื่องจากรูปแบบของข้อมูลนั้นเป็นรูปแบบเดียวกับข้อมูลในหัวข้อ 5.5) จึงทำการเลือก Subgroups across row of ดังภาพที่ 109



และเมื่อกด OK การสร้าง Process Capability Sixpack ก็จะเสร็จสิ้น ได้ผลลัพธ์ดังภาพที่ 110

Capability Sixpack (Normal Distribution) ✕

C1 Sample1
C2 Sample2
C3 Sample3
C4 Sample4
C5 Sample5

Select

Help

Data are arranged as

☐ Single column:

Subgroup size:
(use a constant or an ID column)

☒ Subgroups across rows of:

Sample1 Sample2 Sample3 Sample4
 Sample5

Lower spec:

Upper spec:

Historical mean: (optional)

Historical standard deviation: (optional)

OK

Cancel

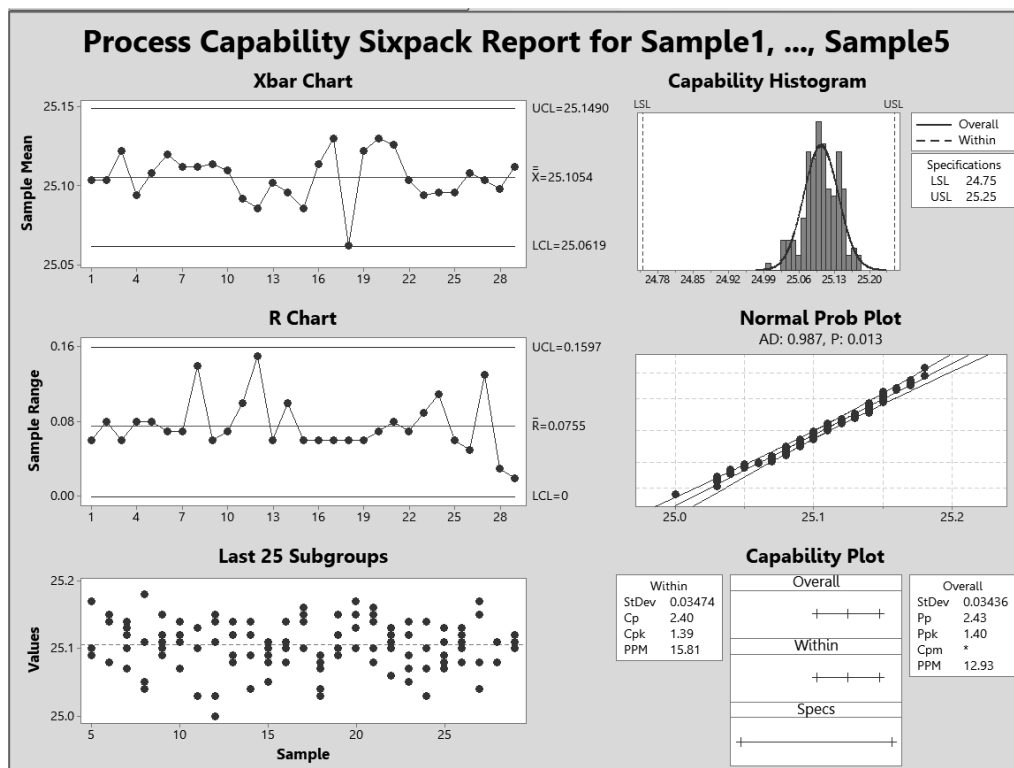
Transform...

Tests...

Estimate...

Options...

ภาพที่ 109 : แสดงการสร้าง Process Capability Sixpack ในโปรแกรม Minitab



ภาพที่ 110 : แสดงหน้าต่างการกรอกข้อมูลของการสร้าง Process Capability Sixpack

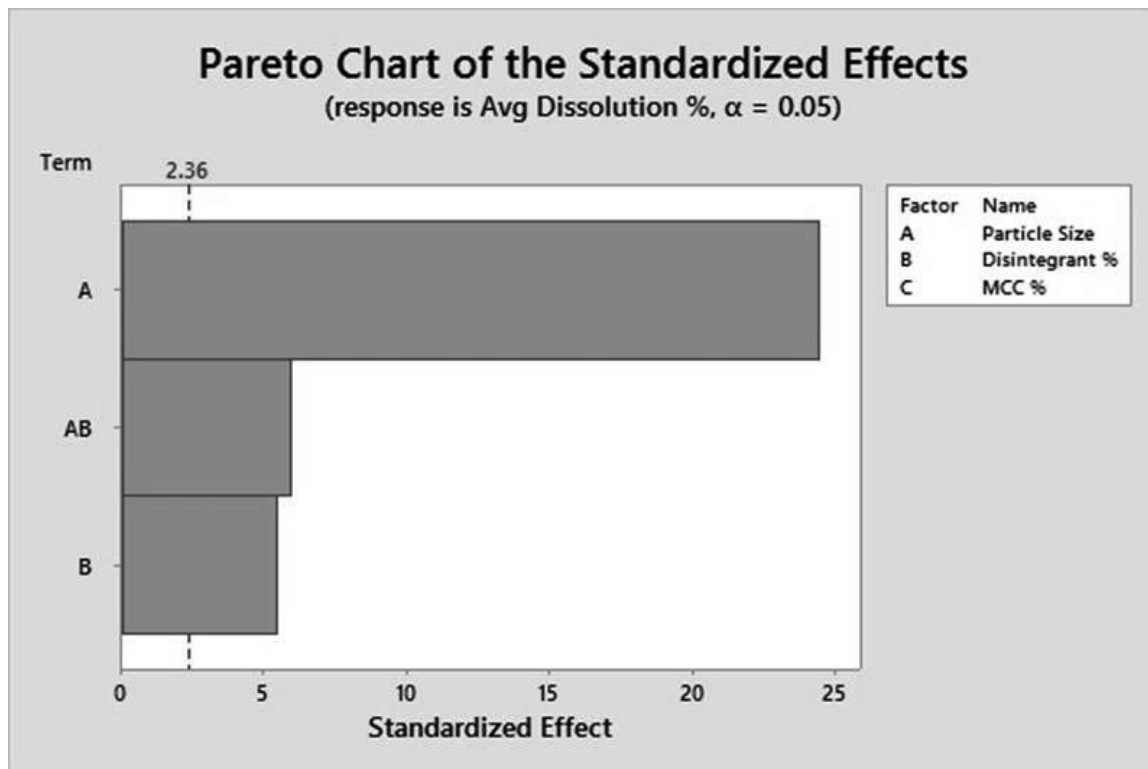
ภาพที่ 111 : แสดงผลลัพธ์การสร้าง Process Capability Sixpack

การพัฒนาความสามารถขององค์กรในการรับมือกับความหลากหลายของปัจจัยต่างๆ ที่เป็นตัวแปรสำคัญในการออกแบบกระบวนการ เครื่องมือทางสถิติและการคำนวณ จะช่วยให้สามารถค้นหาตัวแปรวิกฤตที่สำคัญในกระบวนการ (Critical Process Control Parameter-CPP) ตัวอย่างเช่น การใช้วิธีที่เรียกว่า DOE (Design of Experiments-DOE) ในการค้นหาตัวแปรวิกฤตที่สำคัญในกระบวนการ (CPP) ตัวอย่างเช่น กระบวนการผลิตยาเม็ด พบว่าตัวแปรที่มีผลต่อคุณภาพยาเม็ด ได้แก่ ปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยเติมเต็ม (Filler) สารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) การค้นหาตัวแปรวิกฤตที่สำคัญในกระบวนการทำได้โดยการวิเคราะห์ตัวแปรดังกล่าวกับเปอร์เซ็นต์ในการปลดปล่อยด้วยตามตารางข้างล่าง ปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยเติมเต็ม (Filler) ในที่นี้หมายถึง Microcrystalline Cellulose (MCC) สารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ในหน่วยไมครอน

ตารางที่ 33 : ตาราง การปลดปล่อยด้วยเฉลี่ย (Average Dissolution) Particle Size

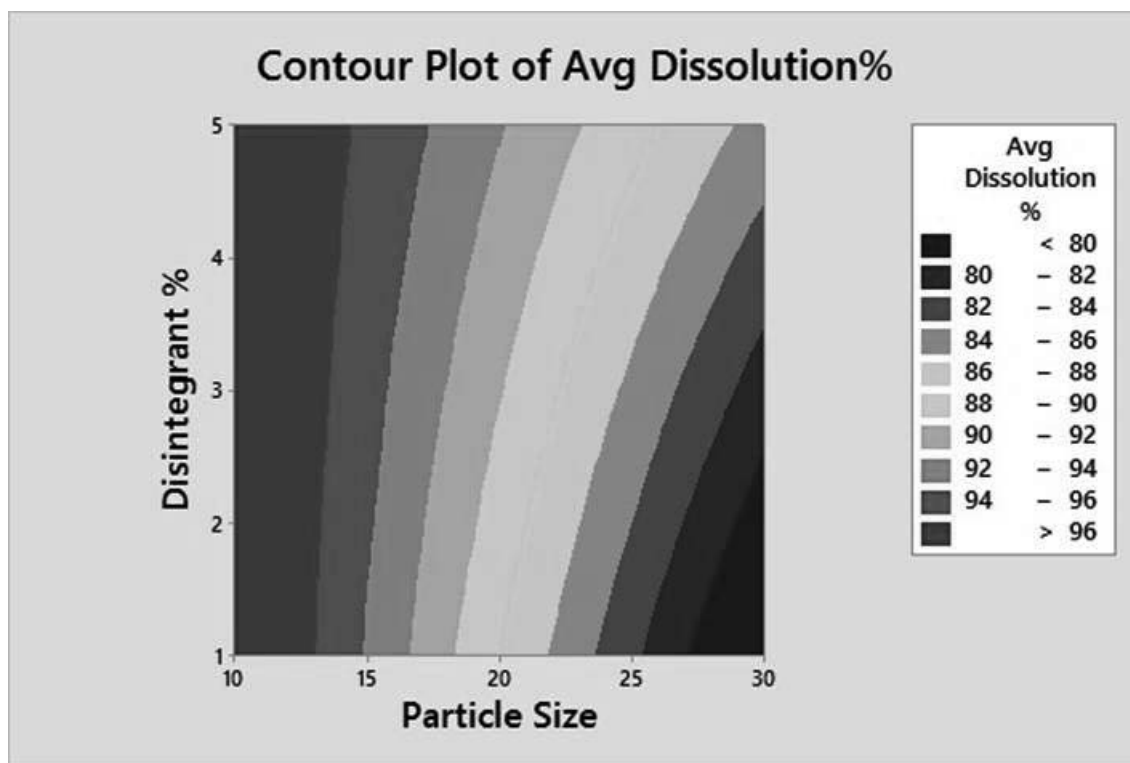
Particle Size	Disintegrant%	MCC%	Avg Dissolution %
10	1	33.3	99.5
10	5	33.3	98.7
10	5	66.7	99.0
30	1	66.7	76.0
20	3	50.0	92.0
20	3	50.0	91.0
30	5	33.3	86.0
10	1	66.7	99.0
20	3	50.0	89.4
30	5	66.7	84.0
30	1	33.3	77.0

การใช้โปรแกรมมินิแทบ (Minitab) ที่ออกแบบมาช่วยให้การประมวลผลทำได้ง่ายขึ้น



ภาพที่ 112 : พาเรโต้ที่แสดงให้เห็นตัวแปรวิกฤตที่สำคัญในกระบวนการ (CPP) ที่ส่งผลต่อคุณภาพ ของยา
เม็ดโดยวัดจากเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย (Average Dissolution)

จากแผนภาพตัวแปรที่ส่งผลต่อเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย (Average Dissolution) มีสองตัว ได้แก่ ปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของเกรนูล (Particle size) ในหน่วยไมครอน



ภาพที่ 113 : แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ในหน่วยไมครอนกับเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย

จากข้อมูลทางสถิติที่ความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซนต์ (p-values = 0.05) จะพบว่าปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ที่สามารถผ่านเส้นตัดสีแดง แสดงว่าตัวแปรปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ส่งผลต่อเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ยอย่างมีนัยยะสำคัญ ที่ความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซนต์ ปริมาณสารช่วยเติมเต็ม (Filler) ในที่นี้หมายถึง Microcrystalline Cellulose (MCC) ไม่ส่งผลต่อเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย

เมื่อนำมาสร้างภาพความสัมพันธ์ จะได้ภาพความสัมพันธ์ที่เป็นกรอบสี่ สีน้ำเงินเข้ม ปานกลาง อ่อน และสีฟ้าอ่อน หมายถึงเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ยน้อยกว่า 80 เปอร์เซนต์ เปอร์เซนต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 80 - 82 เปอร์เซนต์ 82 - 84 เปอร์เซนต์ 84 - 86 เปอร์เซนต์ 86 - 88 เปอร์เซนต์ ตามลำดับ ส่วนสีเขียวเข้มให้เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ยสูงสุด จากภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) ในหน่วยไมครอนกับเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ย นำมาออกแบบสูตรยาเม็ดที่ดีที่สุดได้โดยเลือกสูตรที่มีปริมาณสารช่วยในการแตกตัว (Disintegrant) 1 เปอร์เซนต์ และขนาดอนุภาคของแกรนูล (Particle size) 10 ไมครอน และปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยเติมเต็ม (Filler) ในที่นี้หมายถึง Microcrystalline Cellulose (MCC) จำนวน 33.3 เปอร์เซนต์ ที่จะทำให้เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาเฉลี่ยสูงสุด

บรรณานุกรม

- ณัฐชา ทวีแสงสกุลไทย. SQC Acceptance Sampling Plan: มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์, 2561.
- ดร.นภัสสวงศ์ โอสถศิลป์. เอกสารคำสอนเรื่องการควบคุมคุณภาพ (Quality Control) : มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์, 2561.
- นพดล เหลืองภิรมย์. การจัดการนวัตกรรม: สำนักพิมพ์ดวงกมล, 2555.
- นพดล เหลืองภิรมย์. หลักการบริหาร: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช, 2556.
- นพดล เหลืองภิรมย์ สถาบันการแพทย์แผนไทย. คู่มือมาตรฐานการผลิตยาสมุนไพร WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines: กทม: โรงพิมพ์สามเจริญพาณิชย์, 2558.
- นพดล เหลืองภิรมย์. กัญชา เทคโนโลยีการผลิตจากอดีต ปัจจุบัน และแนวโน้มในอนาคต : กรุงเทพมหานคร: อิมเพรสพริ้นติ้ง, 2562.
- Bala, G., An integrated approach to process validation: Pharm. Eng. 14(3) (1994).
- Chapman, K. G. A history of validation in the United States: Part I. Pharm Tech 15(10): 82-96, 1991.
- D. Narayana Murthy and K. Chitra: a review article on cleaning validation International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Vol. 4(9): 3317-3327, 2013.
- Eugenie Khlebnikova. Introduction to Statistical Applications for Process Validation: Institute of Validation Technology, 2013.
- FDA. Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices January, 2011.
- FDA. Guideline on General Principles of Process Validation – May, 1987.
- FDA/ICH, (CDER and CBER), Q7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients, guidance for industry, August 2001.
- FDA/ICH, (CDER and CBER), Q8 (R2) Pharmaceutical Development, guidance for industry, November 2009.
- FDA/ICH, (CDER and CBER), Q9 Quality Risk Management, guidance for industry, June 2006.

FDA/ICH (CDER and CBER) Q10 Pharmaceutical Quality System, guidance for industry, April 2009.

ICH (International Conference on Harmonization) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Development and Manufacture

Drug Substances Report Q11 May 2012. Retrieved Date May 5 2020, from http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf

MIL-STD-105E Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes, Washington DC

Montgomery, D.C. (2005). Introduction to Statistical Quality Control, 5th ed., Wiley, New York.

WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles1 Annex 2. Retrieved Date May 5, 2020. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1

WHO (World Health Organization), 2017. Guidelines for Drinking Water Quality.

Fourth Edition Incorporating the First Addendum. ISBN 978-92-4-154995-0

Eugenie Khlebnikova. Introduction to Statistical Applications for Process Validation: Institute of Validation Technology, 2013.

Department of Defense. MIL-STD-105E Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes, Washington DC, 1989.

Montgomery, D.C. Introduction to Statistical Quality Control, 5th ed., Wiley, New York. 2005.

