



TIPA

Thai Industrial
Pharmacist
Association

Journal

วารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม

Volume 9

Issue 1

March 2021

ISSN 2773-9198 (online)

www.tipa.or.th

บทบรรณาธิการ

ในปี พ.ศ. 2564 สมาคมเภสัชกรรมอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ได้ปรับเปลี่ยนรูปแบบของวารสารจากแบบพิมพ์เป็นเล่มเป็นรูปแบบออนไลน์ โดยสามารถเข้าถึงได้โดยไม่ได้จำกัดเฉพาะสมาชิกของสมาคมฯ เท่านั้น เภสัชกรทุกท่าน รวมทั้งผู้สนใจสามารถอ่านวารสารนี้ได้ผ่านเว็บไซต์ของสมาคม นอกจากนั้นสมาคมฯ โดยปรับซื้อวารสารใหม่ให้สอดคล้องกับชื่อของสมาคมฯ ซึ่งได้มีการเปลี่ยนชื่อไปก่อนหน้านี้

วารสารเภสัชกรรมอุตสาหกรรม ปีที่ 9 ฉบับที่ 1 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2564 ประกอบด้วยบทความหลากหลาย ทั้งจากท่านผู้ทรงคุณวุฒิ นักวิจัย และเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานวิชาชีพในแวดวงเภสัชอุตสาหกรรมเช่นเดิม บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง ทางด้านเภสัชกรรมอุตสาหกรรม 2 เรื่อง หลักการทั่วไปการพัฒนาสูตรตำรับและกระบวนการผลิต และการปรับกระบวนการทำแห้งเยือกแข็งที่เหมาะสม บทความวิชาการ 1 เรื่อง คือ แผ่นตารางทำการของเอ็กเซลสำหรับการทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณยา ตอนที่ 3: การตรวจสอบความถูกต้องของเทมเพลตของแผ่นตารางทำการของเอ็กเซล และบทความเกี่ยวข้องกับประสบการณ์วิชาชีพ ได้แก่ ทำไมประเทศไทยจึงไม่มียาใหม่ ประสบการณ์จากโรงงาน และ Pre-use post sterilisation integrity testing (PUPSIT) – Dilemma

กองบรรณาธิการนำเสนอบทสัมภาษณ์ ภก. ธารณ อุ่นปิโยดม กรรมการผู้จัดการ บริษัท แอโรแคร์ จำกัด และ บริษัท อินแพคฟาร์มา จำกัด บทปกิณกะหลากหลายเรื่อง แฉมท่ายด้วยภาพกิจกรรม และข่าวประชาสัมพันธ์ของสมาคมฯ

คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านสมาชิกจะได้รับประโยชน์จากวารสารนี้ตามสมควร ทั้งนี้กองบรรณาธิการมีความมุ่งมั่นตั้งใจที่จะพัฒนาคุณภาพและเนื้อหาให้ดียิ่ง ๆ ขึ้น ทั้งเชิงวิชาการและวิชาชีพ และขออภัยรับข้อเสนอแนะจากท่านผู้อ่าน เพื่อนำมาปรับปรุงคุณภาพของวารสารให้ดียิ่งขึ้นในโอกาสต่อไปเพื่อเป็นประโยชน์สูงสุดแก่มวลสมาชิกและวิชาชีพเภสัชกรรม □



ศ.ดร.ภก.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์
บรรณาธิการ
sriamornsak_p@su.ac.th

วารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม

Thai Industrial Pharmacist Association (TIPA) Journal

ISSN 2286-8968

วัตถุประสงค์

วารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม (TIPA Journal) เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) จัดทำขึ้นเพื่อพิมพ์เผยแพร่ต้นฉบับและบทความที่เกี่ยวข้องกับองค์ความรู้ทางเภสัชอุตสาหกรรม (industrial pharmacy; manufacturing pharmacy) เทคโนโลยีเภสัชกรรม (pharmaceutical technology) เภสัชการ (pharmaceutics) รวมทั้งเนื้อหาและศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง เช่น เภสัชตำรับ (pharmacopeia) ระเบียบปฏิบัติที่ดีทางการผลิต (Good Manufacturing Practice; GMP) ชีวสมมูล (bioequivalence) การประกันคุณภาพ/การควบคุมคุณภาพ (quality assurance/ quality control) เภสัชภัณฑ์กัมมันตรังสี (radiopharmaceuticals) เภสัชกรรมเชิงฟิสิกส์ (physical pharmacy) เครื่องสำอาง (cosmetics) เทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) การเผยแพร่วารสารนี้ทำทั้งในลักษณะรูปเล่ม และในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (e-journal) ผ่านเว็บไซต์ของสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย)

วารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มพูนความรู้ ส่งเสริมวิทยาการและความก้าวหน้าทางเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้อง ให้แก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) หน่วยงานฯ แหล่งฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ ณาจารย์ นิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ นักวิจัย บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข และผู้สนใจทั่วไป

กำหนดการออกวารสาร

วารสารนี้เป็นวารสารราย 6 เดือน มีกำหนดออกปีละ 2 ครั้ง คือ เดือนมีนาคม และเดือนกันยายน

บรรณาธิการ

ศ.ดร. ภก.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ภก.อนวัช มิตรประทาน

ภก.ชัยสิทธิ์ ศรีวิชชุพงษ์

กองบรรณาธิการ

ภญ.ไศรดา หวังเมธิกุล

ผศ.ดร.ภก.สถาพร นิมกุลรัตน์

ผศ.ดร.ภญ.สุนทรา เอกอนันต์กุล

รศ.ดร.ภก.ศรีสกุล สังข์ทองจีน

ภญ.พัฒนา มั่งจักร

ภญ.ปทุมพร ขนวิวัฒนะกุล

ภก.วิทยา นาคาชน

ภก.ศรุต พึ่งพระ

เจ้าของ

สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย)

เลขที่ 40 สุขุมวิท 38 (ซอยสันติสุข) เขตคลองเตย

กรุงเทพมหานคร 10110

โทรศัพท์: 0-27135592 โทรสาร: 0-27135593

อีเมล: info@tipa.or.th

เว็บไซต์: www.tipa.or.th

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารยีนตีพิมพ์งานตีพิมพ์ต้นฉบับประเภทต่างๆ ได้แก่ บทความวิจัย/นิพนธ์ต้นฉบับ (research article/original article) บทความปริทัศน์ (review article) ปกิณกะ (miscellany) จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor) บทความทุกเรื่องจะได้รับการพิจารณาจากกองบรรณาธิการ โดยผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่พิมพ์ตามข้อกำหนดของรูปแบบวารสารจำนวน 1 ชุด พร้อมแผ่นดิสเก็ตต์หรือซีดี มายัง

บรรณาธิการวารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม
สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย)
40 สุขุมวิท 38 (ซอยสันติสุข) เขตคลองเตย
กรุงเทพมหานคร 10110

ทั้งนี้ ต้นฉบับบทความอาจส่งทางไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์ (e-mail) มายังบรรณาธิการที่ sriamornsak_p@su.ac.th ไฟล์ต้นฉบับควรสร้างด้วยโปรแกรม Microsoft Word โดยยึดหลักต่อไปนี้

1. ละเว้นการจัดรูปแบบเอกสารอัตโนมัติ (autoformat) เช่น heading และรายการย่ออัตโนมัติต่างๆ และไม่ต้องจัดรูปแบบให้เหมือนบทความที่เสร็จสมบูรณ์พร้อมตีพิมพ์แต่อย่างใด
2. ในการพิมพ์ หากจะเว้นวรรคระหว่างคำหรือประโยคต้องทำโดยการเคาะ space bar หนึ่งครั้ง
3. ใช้ตัวอักษร TH SarabunPSK ขนาด 14 pt
4. ในการสร้างตาราง ต้องสร้างโดยใช้คำสั่งหรือเครื่องมือสร้างตารางของโปรแกรม MS Word ไม่ใช่การใช้เครื่องมือในการวาดเส้นหรือวาดรูป เพื่อวาดเส้นต่างๆ ประกอบกันเป็นตาราง

ในการส่งบทความ ผู้นิพนธ์ควรแนบนามจริงและที่อยู่ พร้อมสังกัดของผู้นิพนธ์อย่างชัดเจน ในกรณีที่ผู้

นิพนธ์เป็นหมู่คณะ ให้ระบุชื่อ corresponding author ซึ่งบรรณาธิการสามารถติดต่อได้โดยสะดวก

กองบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์ในการพิจารณาและตีพิมพ์ต้นฉบับ/บทความทุกเรื่อง ต้นฉบับที่ส่งมาเพื่อการพิจารณาต้องไม่ใช่ต้นฉบับที่กำลังได้รับการพิจารณาอยู่โดยวารสารอื่น เนื้อหาในต้นฉบับควรเกิดจากการสังเคราะห์ความคิดขึ้นโดยผู้นิพนธ์เอง ไม่ได้ลอกเลียนหรือดัดทอนมาจากบทความอื่นโดยไม่ได้รับอนุญาตหรือปราศจากการอ้างอิงที่เหมาะสม

การอ้างอิง

การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบตัวเลขยก (superscript) ระบุที่ท้ายเนื้อหาที่นำมาอ้างอิง เรียงตามลำดับการอ้างอิงที่ปรากฏในบทความ และนำมารวบรวมไว้ในรายการเอกสารอ้างอิงที่อยู่ท้ายเรื่อง โดยใช้รูปแบบการอ้างอิงดังตัวอย่างต่อไปนี้

1. Research articles

Sriamornsak P, Burapapad K. Dissolution enhancement of itraconazole by evaporative recrystallization. Chem Eng Res Design 2015; 100(1): 444-451.

2. Book chapters & Books

Sriamornsak P, Thongborisute J, Takeuchi H. Liposome-based mucoadhesive formulations for oral delivery of macromolecules. In: Bernkop-Schnürch A (ed). Oral delivery of macromolecular drugs. 2009; New York, Springer, pp. 169-193.

Patton TC. Paint flow and pigment dispersion: a rheological approach in coating and ink technology. 1979; New York, Wiley, pp. 126-204.

วีระชัย ณ นคร. สนวนพฤษศาสตร์สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ เล่ม 2. 2539; กรุงเทพมหานคร, โอ เอส พรีนติ้งเฮาส์, น. 60,80,103.

วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล, พร้อมจิต ศรลัมพ์, วิจิต เปานิล, รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล (บรรณาธิการ). สมุนไพรพื้นบ้านล้านนา. 2539; กรุงเทพมหานคร, อัมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง (มหาชน), น. 55.

3. Thesis & Dissertation

พูนศิริ อรุณเนตร. ผลการสอนโดยใช้กระบวนการกลุ่มต่อความรู้เรื่องโรคเบาหวาน พฤติกรรมการดูแลตนเอง และการควบคุมโรคของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน. วิทยานิพนธ์ พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต. กรุงเทพฯ. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2541.

4. Abstracts & Proceedings

Paeratakul O, Bodmeier R. Microporous coatings prepared from aqueous latexes. 4 th National Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta. Pharm Res 1989;6(9):S102.

Bodmeier R, Paeratakul O. Process and formulation variables affecting the drug release from beads coated with aqueous ethyl cellulose latexes. Proceedings of the 10th International Pharmaceutical Technology Conference, Bologna, Italy. Apr. 1991.

5. Patents

Higuchi T, US Patent 4,439,196 (1984).

6. Others

The United States Pharmacopeial Convention. General information chapter <1231> water for pharmaceutical purposes.

United States Pharmacopeia 33rd Ed.

Philadelphia, National Publishing, 2009.

U.S. Food and Drug Administration. Guide to inspections of high purity water systems, 1993.

Pratt TA, Kuckelman JF. The learned intermediary doctrine and direct-to-consumer advertising of prescription drugs. (Accessed on 27 June 2003, at <http://www.thefederation.org/documents/pratt.htm>)

จิรพจน์ พิภน้อย. พืชสมุนไพร. (สืบค้นข้อมูลวันที่ 7 ธันวาคม 2548, ที่ <http://www.med.tu.ac.th/Department/Herbs/main.html>)

หมายเหตุ: หากมีชื่อผู้พิมพ์มากกว่า 6 ท่าน ให้ระบุ 5 ชื่อแรก แล้วตามด้วย “และคณะ” หรือ “et al.”

กิตติกรรมประกาศ

กิตติกรรมประกาศ (acknowledgements) เพื่อกล่าวขอบคุณบุคคล หน่วยงาน สถาบัน ที่สนับสนุนการวิจัย ครอบคลุมในหน้าสุดท้ายของเนื้อความ ควรระบุแหล่งทุน ที่สนับสนุนงานวิจัย

ลิขสิทธิ์

ต้นฉบับที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือเป็นสิทธิ์ของวารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) การนำข้อความใดๆ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งหรือทั้งหมดของต้นฉบับไปตีพิมพ์ใหม่จะต้องได้รับอนุญาตจากเจ้าของต้นฉบับ และวารสารก่อน

ความรับผิดชอบ

ผลงานและความคิดเห็นที่ปรากฏในบทความนี้เป็นความรับผิดชอบของผู้พิมพ์ ทั้งนี้ไม่รวมความผิดพลาดอันเกิดจากเทคนิคการพิมพ์

บอกกล่าวจากนายกฯ

สวัสดีค่ะท่านสมาชิกและท่านผู้อ่าน

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับแรกของปี 2564 ซึ่งสถานการณ์ทั่วโลกยังคงอยู่ในช่วงการระบาดของไวรัส COVID-19 และในประเทศไทยเองก็พบกับสถานการณ์การระบาดของไวรัส COVID-19 ระลอกที่ 2 ซึ่งทำให้ประชาชนคนไทยยังคงใช้ชีวิตในวิถี New Normal กันต่อไป ในขณะที่การพัฒนาวัคซีนของหลายๆบริษัทเพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อของไวรัส COVID-19 ได้ดำเนินไปและกำลังอยู่ในระหว่างการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งดิฉันหวังว่าประเทศไทยเราจะมีวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อของไวรัส COVID-19 ในไม่ช้า

ในปีที่ผ่านมาสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ได้จัดกิจกรรมสัมมนาออนไลน์เพื่อส่งเสริมเผยแพร่ความรู้ด้านต่างๆ จำนวน 14 ครั้งซึ่งสมาชิกได้ให้ความสนใจและเข้าร่วมรับฟังเป็นจำนวนมาก และในปี 2564 นี้ สมาคมฯ ยังคงจัดกิจกรรมสัมมนาออนไลน์ต่อเนื่อง เพื่อส่งเสริม เพิ่มพูนความรู้ที่ปรับเปลี่ยนไปตามสถานการณ์ของโลกในปัจจุบันให้กับสมาชิกได้รับทราบ

หวังว่าทุกท่านจะยังคงให้ความช่วยเหลือสนับสนุนวารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม เป็นวารสารราย 6 เดือน เริ่มตีพิมพ์เป็นครั้งแรกในเดือนมีนาคม 2556 ฉบับนี้เป็นฉบับย่างเข้าสู่ปีที่ 9 แล้ว

วารสารฉบับนี้ปรับชื่อวารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม เป็นวารสารเภสัชกรอุตสาหกรรม ตามชื่อสมาคม และจัดทำเป็นวารสารแบบอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อให้สมาชิกสามารถเข้าถึงข้อมูล และจัดเก็บได้ง่ายขึ้น แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันนี้สมาชิกสามารถดาวน์โหลดวารสารฉบับตีพิมพ์ที่ผ่านมาซึ่งวางอยู่บนเว็บไซต์ของสมาคมได้ค่ะ www.tipa.or.th

ในนามสมาคมฯ ขอขอบคุณกองบรรณาธิการ ผู้เขียนบทความ คณะทำงาน และผู้สนับสนุนในการจัดทำวารสารนี้ทุกท่านค่ะ



ภญ.รุ่งนภา อัมรินทร์นุเคราะห์
นายกสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย)



สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) Thai Industrial Pharmacist Association

ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย)

1. ศ.ดร. ภาณุกาญจน์พิมล ฤทธิเดช
2. ภก.เกษม กาญจนวงศ์
3. ศ.(พิเศษ) ดร. ภก.จอมจิน จันทรสกุล
4. ดร.ภก.นิลสุวรรณ ลีลารัศมี
5. ภก.ปราโมทย์ ชลยุทธ์
6. ภก.ปริญญ์ เปาทอง
7. ภก.วีรยุทธ จิรรัศมี
8. ภก.ศุภชัย สายบัว
9. ภาณุโศรดา หวังเมธีกุล
10. ผศ.ดร. ภก.สถาพร นิมกุลรัตน์
11. ศ.เกียรติคุณ ดร. ภก.สมพล ประคองพันธ์
12. ศ.(พิเศษ) ดร. ภาณุสุมนา ขมิวลัย
13. ภก.อรรถพล อุดมวนิช
14. ภาณุอิษฏา ศิริมนตรี

คณะกรรมการบริหาร สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) พ.ศ. 2563-2565

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. ภาณุรุ่งนภา อัมรินทร์นุเคราะห์ | นายกสมาคมฯ |
| 2. ภาณุ.กนกวรรณ ประสิทธิ์พร | อุปนายก |
| 3. ศ.ดร.ภก.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ | อุปนายก |
| 4. ดร.ภาณุ.สุภาณี ดวงธีรปรีชา | กรรมการ |
| 5. ภาณุ.สุตา ไพศาลชัชวาล | กรรมการ |
| 6. ภาณุ.สุพรรณิการ์ จันทรมานิตย์ | กรรมการ |
| 7. ภาณุ.ปทุมพร ขนวิฒนะกุล | กรรมการ |
| 8. ภก.ประเสริฐ เลิศเลอพันธ์ | กรรมการและฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ |
| 9. ภาณุ.วรรณิ วัฒนตพงศ์ | กรรมการและปฎิคม |
| 10. ภาณุ.พัฒนา มั่งจักร | กรรมการและเหรัญญิก |
| 11. ภก.ทรงเกียรติ เกียรติพิริศรี | กรรมการและประชาสัมพันธ์ |
| 12. ภก.อาทิตย์ สอดแสงอรุณงาม | กรรมการและนายทะเบียน |
| 13. ภก.กฤตกร ภูมิวงศ์พิทักษ์ | กรรมการฝ่ายวิชาชีพ |
| 14. ภาณุ.พร้อมพร จ่านธนาโชติ | กรรมการฝ่ายวิชาการ |
| 15. ภาณุ.นพวรรณ อังกูรคันสนีย | กรรมการและเลขธิการ |

สารบัญ

บทบรรณาธิการ.....	i
ข้อมูลวารสาร กองบรรณาธิการ.....	ii
คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์.....	iii
บอกกล่าวจากนายกฯ.....	v
รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษา และคณะกรรมการบริหารสมาคม.....	vi
สารบัญ	vii

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

หลักการทั่วไปของการพัฒนาสูตรตำรับและกระบวนการผลิต.....	1
พฤษัช อภิลาศมงคล และ นิติ สันแสนดี	
การปรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งที่เหมาะสม	18
อนวัช มิตรประทาน	

บทความวิชาการ

แผ่นตารางทำการของเอ็กเซลสำหรับการทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณยา (Excel Spreadsheets for Uniformity of Dosage Units Testing) ตอนที่ 3: การตรวจสอบความถูกต้องของเทมเพลตของแผ่นตารางทำการของเอ็กเซล.....	28
ภูริวัฒน์ ลิ้มสวัสดิ์	

บทความทั่วไป/ประสบการณ์วิชาชีพ

Pre-use Post Sterilization Integrity Testing (PUPSIT) – Dilemma	46
Somasundaram G (Som)	
ทำไมประเทศไทยจึงไม่มียาใหม่.....	49
ธนโชติ เรืองสาตรา	
ประสบการณ์จากโรงงาน.....	54
จอมจิน จันทรสกุล	

ปกิณกะ

บทสัมภาษณ์ ภก.ธนากร อุ๋นปิโยดม

กรรมการผู้จัดการ บริษัท แอโรแคร์ จำกัด และ บริษัท อินแพคฟาร์มา จำกัด.....	66
กองบรรณาธิการ	

ประชาสัมพันธ์

ภาพกิจกรรมของสมาคมฯ	71
กองบรรณาธิการ	
แสดงความยินดีกับ ภก.ธนากร อุ๋นปิโยดม.....	85
กองบรรณาธิการ	
แสดงความยินดีกับ ภก.บุญฤทธิ์ กิจเจริญโรจน์.....	86
กองบรรณาธิการ	
แสดงความยินดีกับ ภก.ลือชา วรวิวรรณ.....	87
กองบรรณาธิการ	
แสดงความยินดีกับ รศ.ดร.ภก.กัมปนาท หวลบุตรา	88
กองบรรณาธิการ	
แสดงความยินดีกับ ภญ.พลตรีหญิง อิชฎา ศิริมนตรี.....	89
กองบรรณาธิการ	
แก้คำผิด.....	90
กองบรรณาธิการ	



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 2004-1-000-001-04-2564

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ: 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ: 31 มีนาคม 2565

สมาชิกสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) สามารถเข้าทำแบบทดสอบผ่านเว็บไซต์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (<http://www.ccpe.pharmacycouncil.org/>)

เรื่อง

หลักการทั่วไปของการพัฒนาสูตรตำรับและกระบวนการผลิต

ผู้เขียน

ภก. พฤกษ์ อภิลาตมงคล และ ภก. นิติ สันแสนดี

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่ออธิบายหลักการพื้นฐานของการพัฒนาสูตรตำรับและกระบวนการผลิต
2. เพื่อสนับสนุนการนำหลักการและแนวคิดต่างๆ ด้านสูตรและกระบวนการผลิตไปประยุกต์ใช้จริง

คำสำคัญ

ขนาดรุ่นการผลิตยา กระบวนการผลิตยา การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตยา

หลักการทั่วไปของการพัฒนาสูตรตำรับและกระบวนการผลิต

General principles of formulation and manufacturing process development



ภก. พฤกษ์ อภิลาสมงคล

องค์การเภสัชกรรม

e-mail: phrueg.api@gmail.com



ภก. นิตี สันแสนดี

องค์การเภสัชกรรม

e-mail: niti.san@gpo.or.th

บทคัดย่อ

การผลิตยาตั้งแต่ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา จนถึงการผลิตยาเพื่อจำหน่าย ในแต่ละขั้นมีข้อกำหนดและมุมมองที่แตกต่างกัน โดยในการผลิตยารุ่นทดลอง มีการผลิตยาในปริมาณน้อยเพื่อศึกษาวิจัย (Lab scale) โดยการทดสอบความคงตัวของสูตรตำรับยา และวางแผนควบคุมการผลิตเพื่อให้กระบวนการผลิตสามารถนำไปใช้ได้จริง ส่วนการผลิตยาในปริมาณที่มากขึ้น คือรุ่นการผลิตนำร่อง (Pilot scale) หรือรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (Production หรือ Commercial scale) เป็นการพัฒนาระบบการผลิตโดยใช้พื้นฐานจากการศึกษาวิจัย แต่อาจมีการปรับเปลี่ยนอุปกรณ์หรือกระบวนการผลิตไปจากเดิมเพื่อให้สามารถผลิตยาได้ในปริมาณที่มากขึ้น โดยในการผลิตยาแต่ละรุ่นที่กล่าวมานั้น จะสอดคล้องกับการจัดทำรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ซึ่งเป็นข้อมูลที่ผู้ผลิตจะต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อยืนยันว่ากระบวนการผลิตดังกล่าวถูกต้องคงที่ สม่าเสมอ และสามารถนำไปใช้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพได้

ขนาดรุ่นการผลิต (batch size)

หมายถึง ปริมาณการผลิตของผลิตภัณฑ์ ซึ่งเกิดจากกระบวนการผลิตที่ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามข้อกำหนดมาตรฐาน การผลิตยาในปัจจุบันเริ่มต้นจากรุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ (lab scale) รุ่นการผลิตต้นแบบ (pilot scale) จนถึงรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ซึ่งทั้งสามรุ่นการผลิตที่กล่าวมานั้นมีความแตกต่างกันในเรื่องของกระบวนการ ในการเพิ่มปริมาณการผลิตแต่ละครั้งจะส่งผลให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเปลี่ยนแปลงไป [1-3, 4]

2. รุ่นการผลิตต้นแบบ

รุ่นการผลิตต้นแบบ เป็นการผลิตเพื่อยืนยันว่าข้อมูลสูตรยา ขั้นตอนการผลิต และการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ในระหว่างการผลิต ที่พัฒนาจากรุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ มีประสิทธิภาพเพียงพอสำหรับการนำไปใช้กับรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายได้ [1-3, 4]

3. รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (production scale หรือ commercial scale)

รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย หมายถึงการผลิตภายหลังการผลิตยาได้รับอนุมัติทะเบียนยาแล้ว ผู้ผลิตต้องทำการผลิตตามข้อมูลสูตรยา สถานที่ผลิต กระบวนการผลิต เครื่องมือและอุปกรณ์, ตลอดจนการควบคุมขั้นตอนสำคัญระหว่างการผลิต ตามที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา [1-3, 4]

การวางแผนและดำเนินการในแต่ละขั้นตอนของการผลิตยา

ในการเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิตจากรุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ เป็นรุ่นการผลิตต้นแบบ จนถึงรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายนั้น ผู้ผลิตยาจำเป็นต้อง

1. รุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ

รุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ เป็นการผลิตยาดังตัวอย่างเพื่อการวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับยา มีจุดประสงค์หลักเพื่อตรวจสอบความเข้ากันได้ของตัวยาสสำคัญกับสารเพิ่มปริมาณ (excipients) ในตำรับการศึกษาทดลองจากยาดังตัวอย่างจะทำให้สามารถกำหนดขั้นตอนของการผลิต ลำดับขั้นตอนของการผสมตัวยาสสำคัญกับสารเพิ่มปริมาณ เครื่องมือที่นำมาใช้ในในแต่ละขั้นตอน สิ่งที่ต้องควบคุมในระหว่างการผลิต จนถึงการจัดข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ยา (finished product specification) [1-3, 4]

ดำเนินการวางแผนในแต่ละขั้นตอนของการเปลี่ยนแปลงขนาดรุ่นการผลิตอย่างเหมาะสมและเพียงพอต่อการควบคุมคุณภาพ รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ซึ่งการดำเนินการดังกล่าวสามารถแบ่งได้เป็น 3 กระบวนการ ได้แก่ การออกแบบกระบวนการ (process design) การตรวจสอบรับรองกระบวนการ (process qualification) และการพิสูจน์ยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (continued process verification) [1-2, 4]

ปริมาณการผลิตยาในรุ่นการผลิตต้นแบบนั้นอาจผลิตขึ้นมาเพียงจำนวนหนึ่ง แต่ในรุ่นการผลิตยาเพื่อจำหน่าย รุ่นการผลิตอาจเพิ่มเป็น 10 เท่าหรือ 100 เท่าจากเดิม ดังนั้นผู้ผลิตอาจจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนอุปกรณ์หรือขั้นตอนบางอย่างเพื่อให้สามารถผลิตยาได้ตามปริมาณที่ต้องการ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ต้องอาศัยหลักการและเหตุผลรองรับที่เพียงพอ รวมถึงมีการวางแผนและตรวจสอบอย่างสม่ำเสมอ [1-3, 4]

1. การออกแบบกระบวนการ

การออกแบบกระบวนการ มีจุดประสงค์เพื่อทำความเข้าใจพื้นฐานของผลิตภัณฑ์ยาและกระบวนการผลิต เช่น รูปแบบยา (dosage form) ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ยา ขั้นตอนการผสมสารเพิ่มปริมาณ เครื่องมือที่ใช้ในการผลิต และปัจจัยแวดล้อมของการผลิต เป็นต้น การออกแบบกระบวนการที่ดีควรคำนึงถึงปัจจัย 2 ประการ ได้แก่ ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการผลิต และการวางแผนควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการผลิต การพิจารณาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการผลิตอย่างครอบคลุมตั้งแต่ในขั้นตอนการผลิตในห้องปฏิบัติการ จนถึงขั้นตอนการผลิตเพื่อจำหน่าย จะช่วยให้ผู้ผลิตทราบความเหมาะสมของเครื่องมือและอุปกรณ์ และปัจจัยที่ต้องระมัดระวังในระหว่างการผลิต ซึ่งนำไปสู่การวางแผนควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการผลิตได้^[1-2, 4]

1.1 การพิจารณาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการผลิต

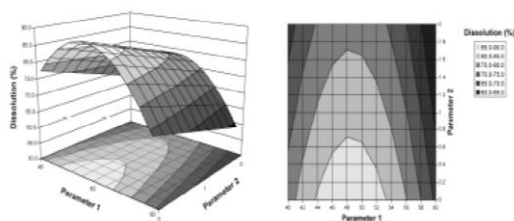
- วัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (drug substance); สมบัติของตัวยาสสำคัญที่มีผลกระทบต่อการบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา เช่น การละลาย ขนาด และรูปร่างของอนุภาค พหุสัณฐาน การไหล ความสามารถในการตอกเม็ด และความเข้ากันได้กับสารเพิ่มปริมาณในตำรับ เป็นต้น ปัจจัยต่าง ๆ ที่พบในขั้นตอนนี้จะช่วยกำหนดพารามิเตอร์ในการควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ เช่น การตรวจสอบขั้นตอนการสังเคราะห์ตัวยาสสำคัญ หรือการกำหนดค่าสารเจือปน (impurities หรือ residual solvents)^[1-2, 4]

- การพัฒนสูตรตำรับ (formulation development); การคัดเลือกส่วนประกอบในตำรับส่งผลโดยตรงกับความสามารถในการผลิต ในการพัฒนสูตรตำรับควรคำนึงถึงหน้าที่และความเข้ากันได้ระหว่างตัวยาสสำคัญกับสารเพิ่มปริมาณในตำรับเพื่อให้ส่วนประกอบแต่ละชนิดสามารถทำหน้าที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น หากสารเพิ่มปริมาณในตำรับมีการสลายตัวแล้วทำให้การหาปริมาณ (assay) ของตัวยาสสำคัญลดลง ผู้ผลิตควรเลือกสารเพิ่มปริมาณชนิดอื่นที่ทำหน้าที่เดียวกันมาใช้ทดแทน หรือหากไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ ผู้ผลิตควรศึกษาเพิ่มเติมถึงปริมาณที่เหมาะสมของสารเพิ่มปริมาณดังกล่าวที่สามารถใช้ได้โดยไม่กระทบกับข้อกำหนดด้านคุณภาพของตัวยาสสำคัญหรือความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ จากนั้นจึงทดลองผลิตยาในขั้นตอนการผลิตในห้องปฏิบัติการ โดยอ้างอิงจากกระบวนการผลิตอื่นที่คล้ายคลึงกัน เพื่อพิจารณาปัจจัยหรือความเสี่ยงที่อาจเกิดในผลิตภัณฑ์นั้นก่อน อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการผลิตในระดับขั้นตอนการผลิตต้นแบบ หรือขั้นตอนการผลิตเพื่อจำหน่ายแล้ว ผู้ผลิตควรทำการพิจารณาความเสี่ยงนั้นซ้ำอีกครั้ง^[1-2, 4]

- การพัฒนกระบวนการ (process development); ในแต่ละขั้นของการผลิต ผู้ผลิตควรศึกษาผลกระทบที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงขนาดขั้นตอนการผลิตตั้งแต่ ขั้นตอนการผลิตในห้องปฏิบัติการ ขั้นตอนการผลิตต้นแบบ จนถึงขั้นตอนการผลิตเพื่อจำหน่าย เช่น การเปลี่ยนแปลงเครื่องมือในการผลิตจะต้องมีการระบุเหตุผลประกอบไว้อย่างเหมาะสม หรือพารา

มีเตอร์สำคัญที่ต้องมีการควบคุมในขั้นตอนวิกฤติ (critical steps) ในกระบวนการผลิตอาจตรวจสอบพบได้เพียงในรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายเท่านั้น เป็นต้น ดังนั้นการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ผู้ผลิตจะต้องทำการก่อนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ท้องตลาด เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการผลิตนั้นสามารถผลิตยาที่มีคุณภาพออกมาได้จริง^[1-2, 4]

• **พื้นที่การออกแบบ (design space):** หมายถึงการพิจารณากำหนดปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลในกระบวนการผลิต รูปแบบเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ หรือรูปแบบของเครื่องมือที่ใช้ จนถึงสูตรคำนวณที่ไม่ซับซ้อนมากนัก เช่น การกำหนดช่วงเวลาในการผสม หรือการกำหนดขนาดของเครื่องมือที่ใช้ผสม เป็นต้น แต่หากปัจจัยดังกล่าวมีความซับซ้อน ผู้ผลิตอาจต้องใช้การคำนวณทางสถิติมาประกอบการทดลองก่อนที่จะกำหนดพื้นที่การออกแบบนั้น เช่น การเปรียบเทียบผลของการทำแกรนูล ที่มีผลกระทบกับค่าการแตกตัวของผลิตภัณฑ์ ปัจจัยที่เกิดในขั้นตอนการทำแกรนูล อาจแสดงในรูปของพารามิเตอร์ต่าง ๆ เช่น ขนาดของแกรนูล (parameter 1) หรือ ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ A (parameter 2) ดังแสดงในรูปต่อไปนี้^[1-2, 4]



ที่มา: annex C - ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration^[1]

จากรูปจะพบว่า ขนาดของแกรนูลและปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ A ในตำรับ จะทำให้ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งข้อมูลนี้จะทำให้ผู้ผลิตสามารถตัดสินใจเลือกขนาดของแกรนูล และปริมาณที่เหมาะสมของสารเพิ่มปริมาณ A ที่ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่ละลายมากกว่าร้อยละ 80^[1-2, 4]

พื้นที่การออกแบบดังกล่าวอาจใช้ในการผลิต รุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ หรือรุ่นการผลิตต้นแบบก็ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ควรมีการตรวจสอบในรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายเสมอ และผู้ผลิตควรแน่ใจว่ารายงานการตรวจสอบนั้นไม่ขัดกับรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต^[1-2, 4]

1.2 การวางแผนควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการผลิต

• เมื่อสูตรตำรับยาและปัจจัยควบคุมระหว่างการผลิตคงที่แล้ว สิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นลำดับต่อมาคือการกำหนดแผน เพื่อควบคุมให้มีผลกระทบจากปัจจัยที่กล่าวมาในช่วงต้นให้น้อยที่สุด ได้แก่ ส่วนประกอบในตำรับ อุปกรณ์การผลิต ปัจจัยที่ต้องควบคุมในระหว่างการผลิต บุคลากร และสภาวะแวดล้อม การควบคุมปัจจัยเหล่านี้ให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานได้จะทำให้สามารถผลิตยาออกมาได้อย่างมีคุณภาพ^[1-2, 4]

พื้นที่การออกแบบและการวางแผนเพื่อควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการผลิต ควรมีการตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ และสามารถเปลี่ยนแปลงหรือปรับปรุงเนื้อหาได้เมื่อผู้ผลิตมีความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตมากขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว

สามารถเกิดขึ้นได้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา
[1-2, 4]

2. การตรวจรับรองกระบวนการ (process qualification)

การตรวจรับรองกระบวนการมีจุดประสงค์เพื่อพิสูจน์ว่าการการออกแบบกระบวนการนั้นสามารถนำไปใช้ผลิตยาเพื่อจำหน่ายได้ และสามารถทำซ้ำได้ ประกอบด้วย การกำหนดเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิต และการตรวจรับรองสมรรถนะของกระบวนการ (process performance qualification; PPQ) โดยการกำหนดเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับแต่ละกระบวนการการผลิตยา และทดสอบใช้ให้มั่นใจว่าสามารถใช้งานได้จริง เช่น การทดสอบการทำงานของเครื่องมือผสมเมื่อมีปริมาณส่วนผสมเต็มความจุสูงสุดของตัวเครื่อง หรือการทดสอบให้เครื่องมือหยุดการทำงานชั่วคราวในขณะผสม เป็นต้น [1-2, 4]

การตรวจรับรองสมรรถนะของกระบวนการจะต้องดำเนินการให้แล้วเสร็จก่อนเริ่มการผลิตยาเพื่อจำหน่าย โดยแต่ละหัวข้อควรมีการศึกษาข้อมูลให้เพียงพอสำหรับนำไปใช้ในการผลิต หัวข้อในการทดสอบสมรรถนะดังกล่าวอาจมีเกณฑ์ทดสอบเข้มงวดมากกว่าในการผลิตเพื่อจำหน่าย เช่น มีการเก็บจำนวนตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์มากกว่า มีพารามิเตอร์และหัวข้อทดสอบเข้มงวดกว่า เป็นต้น การกำหนดพารามิเตอร์และเกณฑ์ในการทดสอบหรือพิจารณาควรมีเหตุผลรองรับ โดยเหตุผลดังกล่าวอาจมาจากการการศึกษาวิจัยก็ได้ เช่น การกำหนดปริมาณตัวอย่างที่ควรสุ่ม ขนาดการผลิตที่เหมาะสมสำหรับรุ่นการผลิตต้นแบบ เป็นต้น ข้อมูลเหล่านี้จะ

นำไปสู่การจัดทำแผนแม่บทของการตรวจสอบความถูกต้อง (validation master plan; VMP) ซึ่งอธิบายขั้นตอนการผลิต สภาวะแวดล้อมของการผลิต แผนการสุ่มตัวอย่าง หัวข้อการทดสอบระหว่างกระบวนการ หลักการและเหตุผลประกอบ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ผลิตเห็นภาพรวมและปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในกระบวนการผลิตได้ชัดเจน การตรวจรับรองกระบวนการที่ดีควรใช้สถานที่ สภาวะ อุปกรณ์ และบุคลากรเดียวกันในการผลิตเพื่อจำหน่าย [1-2, 4]

เนื้อหาในรายงานการตรวจรับรองสมรรถนะของกระบวนการผลิตควรเป็นข้อมูลสรุปและวิเคราะห์จากผลที่ได้จากการออกแบบกระบวนการ รวมถึงสิ่งที่ไม่เป็นไปตามแผน หรือสิ่งที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากที่คาดการณ์ไว้ ผู้ผลิตควรรายงานแผนการแก้ไขและข้อกำหนดเบื้องต้นอย่างคร่าว ๆ ไว้ด้วย เพื่อเป็นแนวทางการดำเนินการสำหรับการผลิตในครั้งถัดไป [1-2, 4]

3. การพิสูจน์ยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่อง (continued process verification)

หมายถึง การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่เกิดหลังจากมีการตรวจรับรองกระบวนการมาแล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้ง เพื่อรับประกันว่าระบบคุณภาพ (quality system) ของโรงงาน สามารถควบคุมกระบวนการ เครื่องมือ และสภาวะต่าง ๆ ได้ โดยระบบคุณภาพที่ดีจะช่วยให้ผู้ผลิตสามารถตรวจจับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และวิธีการดำเนินการเพื่อแก้ปัญหาได้ ข้อมูลที่ได้รับจาก

การตรวจสอบยืนยันกระบวนการอย่างต่อเนื่องจะช่วยให้เห็นแนวโน้มของการผลิต การควบคุมสภาวะ และการใช้เครื่องมือต่าง ๆ จนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การสุ่มตัวอย่าง ในการทดสอบความถูกต้องแบบต่อเนื่องนี้ ยังคงใช้เกณฑ์การทดสอบอย่างเข้มงวดมากกว่าในรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย เช่นเดียวกับการจัดทำข้อมูลการตรวจรับรองกระบวนการ และอาจต้องทำซ้ำจนกว่าพารามิเตอร์เหล่านั้นจะคงที่ และสามารถประยุกต์ให้ดำเนินการในการผลิตเพื่อจำหน่ายได้ แต่หลักเกณฑ์หรือข้อกำหนดต่าง ๆ ควรมีการตรวจสอบซ้ำอยู่เป็นระยะอย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของอุปกรณ์และกระบวนการ เช่น พารามิเตอร์วิกฤต (critical parameters) อาจมีความถี่ในการทบทวนมากกว่าพารามิเตอร์ทั่วไป ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ผลิตสามารถตัดสินใจเพิ่ม - ลดเกณฑ์ในการทดสอบได้ในอนาคต ^[1-2, 4]

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation)

ในเอกสารการขึ้นทะเบียนยาแต่ละตำรับประกอบด้วยข้อมูลการวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับยา รูปแบบยา และคำอธิบายวิธีการผลิตตั้งแต่ในระดับรุ่นการผลิตในห้องปฏิบัติการ รุ่นการผลิตต้นแบบ จนถึงรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะช่วยให้สามารถระบุปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความเป็นเนื้อเดียวของผลิตภัณฑ์ และความสามารถในการทำซ้ำของกระบวนการผลิต ข้อมูลดังกล่าวจะ

สอดคล้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตในรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย ^[1-2, 4-6] การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการผลิตนั้นมีสมรรถนะเพียงพอ และสามารถรองรับการผลิตได้อย่างคงที่โดยทั่วไปแล้ว รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตประกอบด้วยแผนการตรวจสอบความถูกต้อง และผลการดำเนินการผลิตในรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย จำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน ^[1-2, 4-6]

การตรวจสอบความถูกต้องของการผลิตในอุตสาหกรรมยา สามารถแบ่งออกได้เป็น

- การตรวจสอบความถูกต้องก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (prospective validation) หมายถึงการตรวจสอบความถูกต้องที่ ทำก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย
- การตรวจสอบความถูกต้องพร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (concurrent process validation) คือ การตรวจสอบความถูกต้องที่ใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่กำลังดำเนินการผลิตอยู่ในปัจจุบัน ^[1-2, 4-7]
- การตรวจสอบความถูกต้องแบบย้อนหลัง (retrospective process validation) คือ การตรวจสอบความถูกต้องโดยการรวบรวมข้อมูลจำนวน 10 - 20 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายที่มีในอดีต เพื่อตรวจสอบว่ากระบวนการผลิตและการวิเคราะห์มีความคงที่ ^[1-2, 4-7]

1. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบยาของแข็ง (solid dosage form)

รูปแบบยาของแข็ง เป็นยากลุ่มที่มีการผลิตมากที่สุดในปัจจุบัน ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบ ยาเม็ด แคปซูล ผง แกรนูล หรือรูปแบบยาสอด การผลิตยาในกลุ่มนี้เพื่อจำหน่ายจะต้องมีสูตรตำรับและกระบวนการผลิตคงที่ ที่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อน จึงจะเริ่มผลิตเพื่อจำหน่ายได้ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่กระทบปริมาณสูตรตำรับหรือกระบวนการการผลิต ผู้ผลิตจึงต้องวางแผนเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงนั้นมีผลกระทบกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา^[1, 7-8]

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของกลุ่มรูปแบบยาของแข็ง จะต้องมีความเฉพาะเจาะจงกับสูตรตำรับยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต รวมถึงหัวข้อการทดสอบ การควบคุมปัจจัยที่มีผลกระทบต่อกระบวนการผลิตจะมีความแตกต่างกันตามกระบวนการที่ใช้ และรูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา การจัดทำข้อมูลจึงต้องมีการพิจารณาที่ละเอียดรอบคอบ^[8]

• **สูตรตำรับยาและปริมาณต่อรุ่นการผลิต** ในการผลิตยาในรูปแบบยาของแข็ง รายการสูตรยาหรือปริมาณของส่วนประกอบแต่ละชนิดในตำรับจะต้องเป็นปริมาณคงที่ รวมถึงการระบุข้อมูลปริมาณสารเพิ่มปริมาณที่ใส่เกิน (overages) การเพิ่มปริมาณของรุ่นการผลิตจะต้องมีการวางแผนและการจัดการข้อมูลที่เพียงพอ เพื่อแสดงว่ารุ่นการผลิตที่เพิ่มขึ้นมานั้นสามารถผลิตยาที่มีคุณภาพ และคงสภาพได้ไม่

ต่างจากรุ่นการผลิตเดิม หากการเปลี่ยนแปลงนั้นเป็นการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย เช่น การควบคุมปัจจัยแวดล้อมหรือขั้นตอนมาตรฐานในการปฏิบัติงาน (standard operating procedure; SOP) ของการดูแลเครื่องมือ เป็นต้น อาจไม่มีผลกระทบโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยามากนัก แต่หากการเปลี่ยนแปลงนั้นมีผลกระทบโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ เช่น การเปลี่ยนแปลงเวลาผสม เปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการอบแห้ง เปลี่ยนแปลงขั้นตอนการฆ่าเชื้อ หรือการเปลี่ยนแปลงเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต เป็นต้น ซึ่งเป็นสาเหตุให้กระบวนการผลิตเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ผู้ผลิตจะต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตซ้ำอีกครั้ง (re-validation) และกระบวนการดังกล่าวต้องได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนที่ผู้ผลิตจะนำไปใช้ผลิตยาเพื่อจำหน่าย^[1-2, 8]

• **เครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต** การคัดเลือกเครื่องมือ หรือการจัดประเภทเครื่องมือเพื่อใช้งานในการผลิตแต่ละกระบวนการนั้นขึ้นอยู่กับขั้นตอนการผลิต เช่น การผสม การอบแห้ง การทำแกรนูล การเคลือบ เป็นต้น ดังตัวอย่างแสดงในตาราง^[1]

ขั้นตอนการผลิต	เครื่องมือ / อุปกรณ์
การผสม	diffusion blender (tumble) convective blender pneumatic blender
การบด	fluid energy mill impact mill cutting mill compression mill tumbling mill
การทำแกรนูล	dry granulator wet high-shear granulator wet low-shear granulator low-shear tumble granulator extrusion granulator rotary granulator fluid bed granulator spray dry granulator
การอบแห้ง	direct heating, static solids bed direct heating, moving solids bed direct heating, fluidized solids bed (Fluid bed dryer) direct heating, dilute solids bed, spray dryer
การเคลือบ	pan coating gas suspension vacuum film coating
การบรรจุ	plate-type

- ขั้นตอนและกระบวนการผลิต การอธิบายขั้นตอน และข้อกำหนดที่ควรมีการตรวจสอบ ดังตัวอย่างการผลิตในรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของ กระบวนการผลิต สามารถใช้แผนภาพ (process flow diagram) เพื่อความเข้าใจแก่ผู้อ่าน ซึ่งหัวข้อ แสดงในตาราง^[1]

ขั้นตอนการผลิต	ยาเม็ด	แคปซูล	ผง / แกรนูล	พารามิเตอร์
การร่งวัตถุดิบ	✓	✓	✓	• ขนาดของ mesh / sieve
การลดขนาดแบบแห้ง	✓ DB	✓ DB	✓ DB	• ความเร็วของเครื่องมือ • อัตราเร็วของการเติม
การผสม	✓	✓	✓	• เวลาและความเร็วในการผสม • ปริมาณของวัตถุดิบ • ขนาดของ sieve
การทำแกรนูล	✓ WG	✓ WG	✓ WG	• ปริมาณของวัตถุดิบ • เวลาและความเร็วในการผสม • อุณหภูมิ • อัตราเร็วของการเติมวัตถุดิบ
การร่งเปียก	✓ WG	✓ WG	✓ WG	• รอบของการหมุนของเครื่องมือก่อนที่ • ความดัน • อุณหภูมิ
การอบแห้ง	✓ WG	✓ WG	✓ WG	• เวลาที่ใช้ • การกระจายตัวของอุณหภูมิ
การตอกเม็ด	✓	-	-	• การตั้งค่าอุปกรณ์ตอกเม็ด • ความเร็วของการตอกเม็ด
การเคลือบ	✓	✓	-	• ปริมาณของวัตถุดิบ • การตั้งค่าอุปกรณ์เคลือบ • อุณหภูมิ • อัตราเร็วของการพ่นสี • รอบของการหมุนของเครื่องมือก่อนที่ • อัตราเร็วของการพ่นลม
การบรรจุลงแคปซูล	-	✓	-	• การตั้งค่าอุปกรณ์บรรจุ • ความเร็วของการบรรจุ • ระบบการเติมวัตถุดิบ (bulk)
การบรรจุแผง	✓	✓	✓	• การตั้งค่าอุปกรณ์บรรจุ • ความเร็วของการบรรจุ • ระบบการเติมวัตถุดิบ
สภาวะแวดล้อมของกระบวนการผลิต	✓	✓	✓	• อุณหภูมิ • ความชื้น

หมายเหตุ

DB: ใช้กับกระบวนการผลิตแบบ dry blending

WG: ใช้กับกระบวนการผลิตแบบ wet granulation

- แผนการสุ่มตัวอย่าง ในแต่ละขั้นตอนระหว่างการผลิตต้องกำหนดแผนการเก็บตัวอย่างที่เหมาะสมและเกณฑ์การตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าพารามิเตอร์ระหว่างกระบวนการผลิตยังสามารถควบคุมได้ดี

ข้อมูลการสุ่มตัวอย่างและการทดสอบระหว่างกระบวนการควรมีการกำหนดข้อมูลต่างๆดังตัวอย่างแสดงในตาราง^[1]

ขั้นตอนการผลิต	แผนการสุ่ม	พารามิเตอร์ของผลิตภัณฑ์	ข้อกำหนด
การอบแห้ง	อย่างน้อย 3 ตัวอย่างจากสามจุดที่แตกต่างกันในเครื่องอบแห้ง	น้ำหนักที่ลดลงระหว่างการอบแห้ง	กำหนดเป็นตัวเลข หรือเป็นเปอร์เซ็นต์
การบดหรือการผสม	อย่างน้อย 3 ตัวอย่างจากยี่สิบจุดที่แตกต่างกันใน convective blender	• ความเป็นเนื้อเดียวกัน	• กำหนดเป็นตัวเลข หรือเปอร์เซ็นต์ เช่น ให้มีความเป็นเนื้อเดียวกันอยู่ระหว่าง $\pm 10\%$
		• ลักษณะภายนอก	• กำหนดลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น ผงสีขาว แกรนูลสีเหลือง
การตอกเม็ด หรือ การบรรจุลงแคปซูล	สุ่มเก็บตัวอย่างเป็นระยะจากเครื่องตอกเม็ด หรือ เครื่องบรรจุแคปซูล	• ความแข็ง • การแตกตัว • การละลาย	• กำหนดเป็นตัวเลขโดยมีเกณฑ์ขึ้น สูงสุด - ต่ำสุด พร้อมกับระบุค่าเฉลี่ย
การเคลือบ	สุ่ม 1 ตัวอย่างจากสิบจุดในอุปกรณ์เคลือบยาเป็นระยะ เช่น ทุก 30 นาที	• ลักษณะภายนอก	• กำหนดลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า
		• การหาปริมาณด้วยสำคัญ	• กำหนดเป็นตัวเลข หรือเปอร์เซ็นต์ เช่น 95.0 - 105.0% ของที่กำหนดในฉลาก
		• การปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์	• กำหนดชื่อของเชื้อแบคทีเรียเฉพาะเจาะจง เช่น <i>E.Coli</i> <i>P.Aeruginosa</i> พร้อมระบุเกณฑ์การตรวจพบ • กำหนดจำนวนเชื้อแบคทีเรียไม่เจาะจง เช่น total yeasts / molds count พร้อมระบุเกณฑ์การตรวจพบ
การพิมพ์	สุ่ม 1 ตัวอย่างจากเครื่องพิมพ์แคปซูล เป็นระยะ เช่น ทุก 10 นาที	• ลักษณะภายนอก	• กำหนดลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น สีตัวอักษรที่ปรากฏบนเม็ดยาหรือแคปซูล
การบรรจุเม็ดยาลงในภาชนะบรรจุ	สุ่ม 1 ภาชนะบรรจุเป็นระยะ เช่น ทุก 15 นาที	• ลักษณะภายนอก	• กำหนดลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น สีลักษณะของภาชนะ ข้อความบนฉลาก การรั่วซึม

• การกำหนดหน่วยระยะเวลา (holding time)

ส่วนประกอบของยาที่ผ่านกระบวนการผสมต่าง ๆ จนกระทั่งเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จะต้องถูกกักไว้ในภาชนะที่ใช้ในระหว่างการผลิตเป็นระยะเวลาหนึ่งเพื่อรอการตรวจสอบมาตรฐาน ดังนั้นการศึกษาหน่วยระยะเวลาดังกล่าวจะช่วยให้ผู้ผลิตทราบว่าผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป นั้นสามารถคงตัวอยู่ในสภาวะระหว่างการผลิตได้นานเท่าใด จากนั้นผู้ผลิตจะสามารถวางแผนการนำผลิตภัณฑ์นั้นไปวิเคราะห์ก่อนที่จะปล่อยผ่านเข้าสู่กระบวนการบรรจุลงในภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ต่อไป ^[1]

2. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบยาปราศจากเชื้อ (sterile dosage form)

รูปแบบยาปราศจากเชื้อสามารถอยู่ในรูปแบบของเหลว ผง หรือรูปแบบกึ่งแข็งก็ได้ การควบคุมปัจจัยระหว่างกระบวนการผลิตจัดเป็นข้อกำหนดสำคัญที่จะช่วยให้ได้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ เพื่อฉีดเข้าเส้นเลือด กล้ามเนื้อ หรือผลิตภัณฑ์สำหรับดวงตา

สถานที่และพื้นที่สำหรับการผลิต

เกรด	ขั้นตอนการผลิต
A	การผสมส่วนประกอบในตำรับเข้าด้วยกัน หรือการบรรจุผลิตภัณฑ์ยาลงในภาชนะบรรจุ
C	การบรรจุผลิตภัณฑ์ยา หรือการผสมที่เกิดก่อนการกรอง
D	การวางอุปกรณ์ที่จะใช้ในลำดับถัดไป หรือจัดเก็บอุปกรณ์หลังจากทำความสะอาดแล้ว

ที่มีคุณภาพ การควบคุมให้กระบวนการปราศจากเชื้อสามารถทำได้หลายรูปแบบ เช่น การใช้ความร้อน การใช้รังสีไอออน การใช้ก๊าซเอธิลีนออกไซด์ หรือใช้เทคนิคการกรอง เป็นต้น ^[1, 9]

จากแนวคิดด้านสูตรตำรับยาและการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบยาของแข็งที่กล่าวไว้ในข้างต้น หลักเกณฑ์พารามิเตอร์บางหัวข้อทดสอบสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับการผลิตยาปราศจากเชื้อได้ โดยการผลิตยาปราศจากเชื้อจะมีหลักเกณฑ์และข้อกำหนดที่เข้มงวดมากกว่า ^[8 - 9]

• สถานที่และพื้นที่สำหรับการผลิต ยาปราศจากเชื้อจะต้องมีการกำหนดพื้นที่อย่างชัดเจนสำหรับแต่ละขั้นตอนการผลิตเช่น การกักวัตถุดิบ การกรอง การบรรจุเป็นต้น โดยมีระบบป้องกันอย่างเหมาะสมในแต่ละพื้นที่ รวมถึงการแยกพื้นที่สำหรับบุคคลผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการและเครื่องมืออุปกรณ์ที่ใช้ในระหว่างการผลิตออกจากกันตามหลักปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก ดังตัวอย่างแสดงในตาราง^[1, 10]

โดยข้อกำหนดการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ มีรายละเอียดดังนี้^[10]

Grade	Air sample (CFU/m ³)	Settle plates (diameter 90 mm) (CFU/4 hours)	Contact plates (diameter 55 mm) (CFU/plate)	Glove print (5 fingers) (CFU/glove)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

หมายเหตุ

CFU: colony forming units

ค่าที่แสดงในตารางเป็นค่าเฉลี่ย และระยะเวลาในการวางถาดใน Settle plates ไม่เกินถาดละ 4 ชั่วโมง

• **ขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อ** อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต ภาชนะบรรจุ และส่วนผสมต่าง ๆ ที่ใช้ในตำรับยาจะต้องทำให้ปราศจากเชื้อด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น

1. การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อน (heat sterilization) หรือการใช้ความร้อนแบบแห้ง (depyrogenation) ผู้ผลิตต้องศึกษารายละเอียดการแพร่ผ่านของความร้อนเข้าไปในอุปกรณ์และวัตถุดิบ รวมถึงการกระจายของความร้อนในบริเวณต่าง ๆ ของแต่ละขั้นตอนการผลิต โดยอาจแสดงเป็นแผนภาพจุดความร้อน สำหรับการใช้ความร้อนแบบแห้ง ปริมาณของเชื้อ (endotoxin titer) จะต้องลดลงไม่น้อยกว่า 10^3 ของปริมาณเชื้อเริ่มต้น จึงจะถือว่าขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื่อนั้นมีประสิทธิภาพเพียงพอสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ^[1]

2. การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการใช้รังสี (irradiation) ใช้เมื่อวัตถุดิบไม่สามารถทนต่อความร้อนได้ โดยรังสีที่มักจะใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยาปราศจากเชื้อ เช่น รังสีแกมมา รังสีเอกซ์ หรือการยิงอิเล็กตรอน เป็นต้น ผู้ผลิตจะต้องศึกษาปริมาณรังสีที่เพียงพอต่อการทำให้ปราศจากเชื้อ แหล่งกำเนิดรังสีและกลไกของการทำให้ปราศจากเชื้อ^[1]

3. การกรอง (filtration) เป็นวิธีที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้โดยไม่ใช้ความร้อน โดยการกรองผ่านเยื่อกรองที่มีขนาด 0.2 μm หรือเล็กกว่า วัสดุที่ใช้ในการทำเยื่อกรอง เช่น ไนลอน โพลีคาร์บอนเนต เซลลูโลสอะซิเตด เป็นต้น^[1] ขั้นตอนระหว่างการผลิตและพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในการผลิตของกลุ่มของเหลวปราศจากเชื้อ ดังตัวอย่างในตาราง^[9]

ขั้นตอนการผลิต	อุปกรณ์และเครื่องมือ	พารามิเตอร์
การผสม	• homogenizer	• ลักษณะทั่วไป (appearance)
	• ถังผสม	• อุณหภูมิ • pH • ความถ่วงจำเพาะ • ปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ • ความหนืด
การกรองแบบปราศจากเชื้อ	• เครื่องมือกรอง	• ค่าความต่างของความดัน (ΔP) • อัตราเร็วของการกรอง • ความจุของกระดาดกรอง • ขนาดของอนุภาค
การบรรจุและปิดผนึก	• laminar air flow	• sterility test • endotoxin limit
	• อุปกรณ์ปิดผนึก	• อุณหภูมิ • pH • ความถ่วงจำเพาะ • ปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ • ปริมาณเอ็นโดท็อกซิน • ปริมาณและความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ • การรั่วซึมจากภาชนะบรรจุ • ปริมาณของเหลวในภาชนะบรรจุ
การอบฆ่าเชื้อ	• autoclave	• ความดันอากาศภายใน • ระยะเวลาในการอบ • ปริมาณและตำแหน่งที่วางผลิตภัณฑ์

3. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรูปแบบยาแก้มแข็ง (semisolid dosage form)

ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาแก้มแข็งส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้ภายนอก (topical) เช่น ผิวหนัง โพรงจมูก หู ชั้นนอก ดวงตา หรือทวารหนัก เป็นต้น รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย ครีม เจล ขี้ผึ้ง^[8] สูตรตำรับรูปแบบยาแก้มแข็งจะประกอบด้วยวัฏภาคสองส่วน คือ วัฏภาคน้ำมันและวัฏภาคน้ำ โดยวัตถุดิบตัวยาสำคัญจะละลายอยู่ในวัฏภาคใดวัฏภาคหนึ่ง ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์รูปแบบยาแก้มแข็งจะขึ้นอยู่กับขนาดอนุภาค แรงตึงผิว และพลศาสตร์การไหลของผลิตภัณฑ์ ขั้นตอนการผลิตยาแบบแก้มแข็งที่ใช้ภายนอกจะมีความเข้มข้นน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ยาสำหรับฉีด หรือผลิตภัณฑ์ยาแบบรับประทาน^[8, 11]

• **สูตรตำรับยาและปริมาณต่อรุ่นการผลิต**
ส่วนประกอบในตำรับยาสำหรับใช้ภายนอกประกอบด้วยวัฏภาคน้ำ (aqueous phase) และวัฏภาคน้ำมัน (oleaginous phase) รวมกับสารเพิ่มปริมาณที่ทำให้ผลิตภัณฑ์มีความคงสภาพ เช่น microcrystalline cellulose หรือ sodium carboxymethylcellulose เป็นต้น โดยสารเพิ่มปริมาณในตำรับแต่ละชนิดมีขั้นตอนการเติมที่ค่อนข้างเฉพาะเจาะจง และเป็นไปตามคุณสมบัติทางเคมีของสารเพิ่มปริมาณแต่ละชนิด^[11]

• **ขั้นตอนและกระบวนการผลิต** ผู้ผลิตยาแบบกึ่งแข็งจะต้องมีความเข้าใจในคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของสารแต่ละชนิดที่ใช้ในตำรับเป็นอย่างดี เพื่อให้สามารถควบคุมพารามิเตอร์ต่าง ๆ ระหว่างกระบวนการผลิตได้ ดังนี้^[11]

1. การควบคุมอุณหภูมิระหว่างการผลิต ถือเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดของกลุ่มตำรับนี้ การใช้ความร้อนมากเกินไปจะทำให้เกิดการเสื่อมสลายของสารเพิ่มปริมาณแต่ละชนิด แต่หากใช้ความร้อนน้อยเกินไปจะทำให้ส่วนผสมของตำรับไม่เข้ากัน สำหรับการผลิตรูปแบบขี้ผึ้งที่เป็น oil-in-water หากอุณหภูมิของวัฏภาคน้ำมันและน้ำมีความแตกต่างกันมากเกินไป จะทำให้ส่วนผสมทั้งสองวัฏภาคไม่เข้ากัน และไม่สามารถก่อตัวเป็นขี้ผึ้งได้^[11]

นอกจากนี้ อัตราเร็วของการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน การเพิ่มความร้อนที่มากเกินไปจะทำให้มีการระเหยของสารต่าง ๆ ที่ใช้ในตำรับมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณของผลผลิต (yield) มีค่าน้อยตามไปด้วย หรือหากเพิ่มความร้อนเร็วเกินไปจะทำให้ผิวของเนื้อครีมที่สัมผัสกับอุปกรณ์เกิดการไหม้ได้ ส่วนการลดอุณหภูมิที่เร็วเกินไปจะทำให้เกิดการตกตะกอน การตกผลึก หรือทำให้ความหนืดของเนื้อผลิตภัณฑ์สูงขึ้น^[11]

2. การผสม ลำดับของการผสมสารเพิ่มปริมาณแต่ละชนิดขึ้นกับคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี กล่าวคือ การเติมสารเพิ่มปริมาณเข้าในวัฏภาคที่ถูกต้องจะส่งผลดีต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น การเติมพอลิเมอร์จำพวก xanthan gum หรือ carbomers

จะต้องค่อย ๆ เติมอย่างช้า ๆ เพื่อป้องกันการจับตัว
เป็นก้อน หรือการเติม parabens ก่อนการทำ
emulsification เพื่อลดระยะเวลาการเกาะกับสาร
ลดแรงตึงผิวเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น เป็นต้น ^[11]

ขั้นตอนและพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในการผลิตยาแบบ
กึ่งแข็ง ดังตัวอย่างแสดงในตาราง^[11]

ขั้นตอนการ ผลิต	อุปกรณ์และ เครื่องมือ	พารามิเตอร์ของอุปกรณ์	ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์
การผสม	• blade mixer • kinder	• ความเร็วของการผสม • ปริมาณของ bulk ที่เติมลงในเครื่องผสม • ลำดับขั้นของการผสม	• ความเป็นเนื้อเดียวกัน • ความหนืด • ความหนาแน่น
การ แพร่กระจาย	• homogenizer • colloid mill	• ความดัน • ความเร็วของการหมุน • อุณหภูมิ • เวลา • ลำดับขั้นของการผสม	• ความหนืด • ขนาดและการกระจายของอนุภาค • ความถ่วงจำเพาะ
การลดขนาด	• hammer mill • colloid mill • ball mill	• อัตราเร็วของ mill • ปริมาณของ bulk ที่เติมลงในเครื่องผสม • อัตราเร็วของการเติม • ความดันอากาศ	• ขนาดอนุภาค • ความหนาแน่น • ความแรงของผลิตภัณฑ์ • ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาค

เอกสารอ้างอิง

1. ASEAN Guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration. Version 3. 0: Version adopted in 19th ACCSQ-PPWG meeting, Jul 2012.
2. European Medicines Agency. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, June 2017.
3. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: immediate release solid oral dosage forms, scale up and approval changes (SUPAC- IR) , November 1995.
4. European Medicines Agency. Guideline on process validation for finished products - Information and data to be provided in regulatory submissions, November 2016.
5. ASEAN. ASEAN common technical dossier, December 2016.
6. ASEAN. ASEAN variation guideline for pharmaceutical products. Final adopted document, July 2012.
7. Anju G, Pandey P. Process validation of pharmaceutical dosages form: A review. Biomed J Sci & Tech Res 2017;1(5):1467-1475.
8. Raval N, Tambe V, Maheshwari R, Deb PK, Tekade RK. Scale- up studies in pharmaceutical products development. In: Tekade RK (ed,) . Dosage form design considerations (Vol. 1). London. Academic Press, 2018: pp.669-700.
9. Mesut B, Özsoy Y, Aksu B. The place of drug product critical quality parameters in quality by design. Turk J Pharm Sci 2015;12(1):75-92.
10. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. WHO Technical Report Series No. 961, 2011: 261-284.
11. Valentine. E PN. Semi solid dosage forms manufacturing: Tools, critical process parameters, strategies, optimization and validation. Sch Acad J Pharm 2014;3(2):153-161.



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 2004-1-000-002-04-2564

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ: 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ: 31 มีนาคม 2565

สมาชิกสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) สามารถเข้าทำแบบทดสอบผ่านเว็บไซต์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (<http://www.ccpe.pharmacycouncil.org/>)

เรื่อง

การปรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งที่เหมาะสม

ผู้เขียน

ภก. อนวัช มิตรประทาน

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยต่าง ๆ และแนวทางในการปรับกระบวนการทำแห้งในแต่ละขั้นตอน
2. เพื่อให้ทราบถึงวิธีการหาค่าปัจจัยที่สำคัญที่ใช้ในการปรับกระบวนการทำแห้ง

คำสำคัญ

freeze-drying process optimization, freezing, primary drying, secondary drying, annealing, collapse temperature, safety margin temperature, primary drying end point

การปรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งที่เหมาะสม (Freeze-Drying Process Optimization)



กก. อนวัช มีตรประภา

สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

E-mail: anawatch@yahoo.com

บทคัดย่อ

การทำแห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) มีการใช้ในอุตสาหกรรมยาอย่างกว้างขวางเพื่อให้ยาที่มีความคงสภาพอยู่ได้นาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีราคาแพง ยาที่มีความคงสภาพต่ำ เช่น โปรตีนต่าง ๆ แต่อย่างไรก็ดี การทำแห้งแบบเยือกแข็งเป็นกระบวนการที่มีค่าใช้จ่ายสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งค่าพลังงานที่ใช้ ดังนั้น การปรับกระบวนการทำแห้งจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้กระบวนการทำแห้งมีระยะเวลาสั้นที่สุด ซึ่งจะทำให้ลดการใช้พลังงานที่ไม่จำเป็น และลดค่าใช้จ่ายได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้ได้ผลิตภัณฑ์แห้งที่สวยงาม มีคุณลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญที่น่าพอใจอีกด้วย ในการปรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ปัจจัยหลักที่ต้องคำนึงถึง คือ อุณหภูมิและความดัน โดยเฉพาะอุณหภูมิที่มีการเปลี่ยนสถานะของผลิตภัณฑ์ ทั้งค่า eutectic temperature (T_{eu}) และ glass transition temperature (T_g') รวมทั้ง collapse temperature (T_c) นอกจากนี้ในแต่ละขั้นตอนของการทำแห้งแบบเยือกแข็งมีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงที่แตกต่างกัน เช่น อุณหภูมิผลิตภัณฑ์ อัตราการลดหรือเพิ่มอุณหภูมิ การทำ annealing ความดันห้องทำแห้ง ระยะเวลาที่ใช้ในการทำแห้งปฐมภูมิ ฯลฯ ซึ่งจะต้องมีการปรับให้เหมาะสมในแต่ละขั้น อีกทั้งการปรับปรุงปัจจัยในขั้นตอนหนึ่งก็จะมีผลต่อการทำแห้งในขั้นต่อไป ด้วย ดังนั้น ต้องมีการพิจารณาปรับค่าต่าง ๆ อย่างเหมาะสมและอาจจะต้องคำนึงถึงส่วนประกอบของสูตรตำรับประกอบไปด้วย

บทนำ

การทำแห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) มีการใช้อย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมยาเพื่อที่จะทำให้ยาที่มีความคงสภาพอยู่ได้นาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในยาที่มีราคาแพง ยาที่มีความคงสภาพต่ำ ยาที่เสียสภาพได้ง่ายที่อุณหภูมิสูง หรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ เนื่องจากการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะทำให้ผลิตภัณฑ์แห้งโดยไม่ทำให้ยาหรือผลิตภัณฑ์เสียสภาพจากความร้อนและมีความชื้นในผลิตภัณฑ์ต่ำ ส่งผลให้การสลายตัวของผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาทางเคมีหรือกายภาพเกิดได้น้อยมาก การทำแห้งแบบเยือกแข็ง ของเหลวหรือตัวทำละลายจะถูกกำจัดออกจากผลิตภัณฑ์ที่เป็นน้ำแข็งโดยวิธีการระเหิด (sublimation) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์แห้ง และสามารถละลายกลับให้อยู่ในรูปแบบของเหลวตามสูตรตำรับ เช่นเดิมโดยใช้ตัวทำละลาย (solvent) เมื่อต้องการใช้

อย่างไรก็ดี กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง นับว่าเป็นกระบวนการในการผลิตที่ค่อนข้างมีราคาสูง ทั้งการลงทุนซื้อเครื่องจักรและระบบรองรับ รวมทั้งค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการทำงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งพลังงานที่ใช้ในกระบวนการทำแห้ง ดังนั้น การปรับกระบวนการทำแห้งที่เหมาะสม (freeze-drying process optimization) จึงมีความสำคัญ ซึ่งจะช่วยให้กระบวนการทำแห้งมีการควบคุมให้อยู่ในสภาวะที่เหมาะสมและมีระยะเวลาที่เพียงพอ ไม่ยาวนานเกินไป เพื่อลดการใช้พลังงานที่ไม่จำเป็นซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตที่มีรุ่นการผลิตขนาดใหญ่ ซึ่งค่าใช้จ่ายจะสูงขึ้นอย่างมากเนื่องจากต้องใช้เวลาในการทำแห้งยาวนาน การทำแห้งแบบเยือกแข็งมี 3 ขั้นตอน คือ การแช่แข็ง (freezing) การทำแห้งปฐมภูมิ (primary drying) และการทำแห้งทุติยภูมิ (secondary drying) แต่ละ

ขั้นตอนมีปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการทำแห้งที่แตกต่างกัน ดังนั้นการปรับกระบวนการทำแห้งจึงจะควรพิจารณาการปรับปัจจัยต่าง ๆ ในแต่ละขั้นให้มีความเหมาะสม

เครื่องมือในการวิเคราะห์ทางความร้อนที่จำเป็นในการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

การทำแห้งแบบเยือกแข็งมีปัจจัยควบคุมที่สำคัญที่มีผลต่อกระบวนการทำแห้ง คือ อุณหภูมิและความดัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งอุณหภูมิที่มีการเปลี่ยนแปลงสถานะของผลิตภัณฑ์ทั้ง eutectic temperature (T_{eu}) ของสารผสมยูเทคติก และ glass transition temperature (T_g') ของผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในรูปอสัณฐาน รวมทั้ง collapse temperature (T_c) ซึ่งเป็นอุณหภูมิสูงสุดที่ผลิตภัณฑ์จะสามารถทนได้ในช่วงการทำแห้งปฐมภูมิโดยไม่ทำให้โครงสร้างยุบตัว ค่าเหล่านี้สามารถหาได้จากการใช้เครื่องมือในการวิเคราะห์ทางความร้อน โดยวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพหรือเคมี รวมทั้งการดูดหรือคายพลังงานเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ เช่น

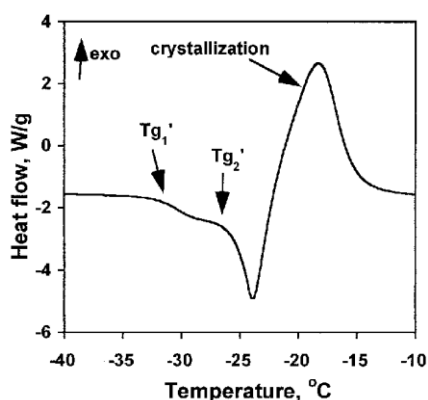
1. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC (รูปที่ 1) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ทางความร้อน โดยวัดความแตกต่างระหว่างการถ่ายเทความร้อน (heat flow) ไปยังตัวอย่างหรือออกจากตัวอย่างเทียบกับจานมาตรฐาน สามารถใช้ในการหาค่า T_{eu} และ T_g' ได้โดยการทำให้ผลิตภัณฑ์เป็นน้ำแข็งอย่างสมบูรณ์แล้วค่อย ๆ เพิ่มอุณหภูมิขึ้น เมื่อผลิตภัณฑ์มีการเปลี่ยนสถานะจาก glassy stage เป็น rubbery stage โมเลกุลก็จะมี การเคลื่อนไหวมากขึ้น DSC ก็จะตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของค่า heat flow ทำให้สามารถหาค่าอุณหภูมิที่เกิดการเปลี่ยนแปลงสถานะดังกล่าวได้ ดังแสดงตัวอย่างกราฟที่ได้จากเครื่อง DSC ในรูปที่ 2



รูปที่ 1 เครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC)

ที่มา : <https://www.labcompare.com/473-Photocalorimeter-Photo-Differential-Scanning-Calorimeter-Photc-DSC/866-Photo-DSC-204-F1-Phoenix-Differential-Scanning-Calorimeter/>



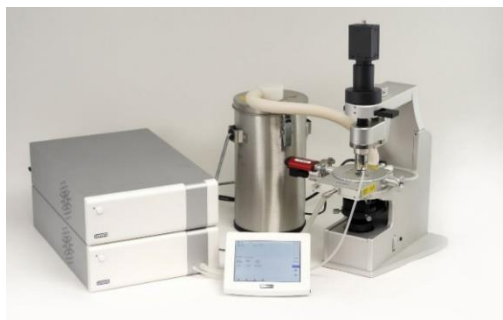
รูปที่ 2 ตัวอย่าง DSC heating profile ของการแช่แข็งสารละลาย mannitol (10% w/w) ซึ่งแสดงค่า T_g'

ที่มา : Pyne A, Surana R, Suryanarayanan R. Crystallization of Mannitol below T_g' during Freeze-Drying in Binary and Ternary Aqueous Systems. Pharm Res. 2004;19:901-908.

2. Freeze-dry Microscopy (FDM)

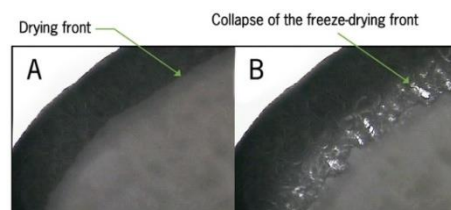
FDM (รูปที่ 3) เป็นเครื่องมือที่รวมเอาเทคนิคของกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง รวมกับชุดทำแห้งแบบเยือกแข็งที่สามารถควบคุมและตรวจสอบอุณหภูมิและความดันได้อย่างถูกต้อง ทำให้สามารถสังเกตการเปลี่ยนแปลงของตัวอย่างเมื่อมีการ

ปรับเปลี่ยนค่าปัจจัยควบคุมต่าง ๆ โดยเฉพาะอุณหภูมิ ทำให้สามารถหาค่า T_c ได้อย่างถูกต้อง ชัดเจน ผ่านทางกล้องจุลทรรศน์ ดังตัวอย่างภาพจาก FDM ในการทดสอบหาค่า T_c ในรูปที่ 4



รูปที่ 3 เครื่อง Freeze-dry Microscopy

ที่มา : <https://www.epmmagazine.com/news/best-served-cold/>



รูปที่ 4 ตัวอย่างภาพจาก FDM ในการทดสอบหา T_c

ที่มา : Herrera M, Tattitini Jr V, Pitombo RNM, Gutierrez JM, Borgognoni C, et al. Freeze-dried snake antivenoms formulated with sorbitol, sucrose or mannitol: Comparison of their stability in an accelerated test. Toxicon. 2014;90:56-63.

การทำแห้งแบบเยือกแข็ง ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ

1. การแช่แข็ง (freezing) เป็นการทำให้ผลิตภัณฑ์อยู่ในสถานะของแข็งโดยการลดอุณหภูมิ
2. การทำแห้งปฐมภูมิ (primary drying) เป็นกำจัดน้ำจากของแข็งให้กลายเป็นไอ (การระเหิด) โดยการลดความดันให้อยู่ในสภาวะสุญญากาศ
3. การทำแห้งทุติยภูมิ (secondary drying) เป็นการกำจัดน้ำที่จับอยู่กับโมเลกุลของผลิตภัณฑ์

(bound water)

แต่ละขั้นตอนก็มีปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการทำแห้งที่แตกต่างกัน ดังนั้นการปรับกระบวนการทำแห้งจึงต้องพิจารณาการปรับปัจจัยต่าง ๆ ในแต่ละขั้นตอน ดังต่อไปนี้

การแช่แข็ง (freezing)

การแช่แข็ง เป็นขั้นตอนแรกของการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ซึ่งขั้นตอนนี้น้ำส่วนใหญ่จะแยกออกจากตัวยา และกลายเป็นน้ำแข็ง การแช่แข็งมักจะทำให้ผลิตภัณฑ์เกิดสภาวะที่อาจเกิดความไม่คงสภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาประเภทโปรตีน เช่น การเกิดสภาวะ pH สูงขึ้นจากเกลือบัฟเฟอร์กลายเป็นผลึกหรือผลของการเกิดน้ำแข็งทำให้น้ำของตัวยาถูกแยกออกมาจากเฟสโปรตีน ทำให้เกิด ice-aqueous interface และทำให้ความแรงของไอออนสูงขึ้นอย่างมาก ส่งผลให้โปรตีนเสียสภาพ ซึ่งปัญหาการเกิดสภาวะ pH สูงขึ้นสามารถลดได้โดยการเลือกเกลือบัฟเฟอร์ที่เหมาะสม เลี่ยงการใช้เกลือฟอสเฟต ซักซิเนต และทาร์เตรต หรือลดความเข้มข้นของบัฟเฟอร์ (1-2) ส่วนการเกิดโปรตีนเสียสภาพที่ ice-aqueous interface สามารถลดได้โดยการเพิ่มความเข้มข้นของโปรตีน หรือการใช้สารลดแรงตึงผิว (3)

อัตราการแช่แข็งก็มีผลต่อการทำแห้งแบบเยือกแข็งในขั้นตอนต่อไป อัตราการแช่แข็งที่ช้า ($0.5^{\circ}\text{C}/\text{นาท}$) จะทำให้ขนาดของผลึกน้ำแข็งมีขนาดใหญ่ และมีพื้นที่ผิวของน้ำแข็งน้อย ซึ่งจะทำให้ใช้ระยะเวลาการทำแห้งสั้นกว่า เนื่องจากโครงสร้างของผลึกน้ำแข็งใหญ่กว่า แรงต้านทานการไหลของไอน้ำน้อย แต่ก็จะทำให้ใช้เวลาในการแช่แข็งยาวนาน และส่งผลให้โปรตีนเสียสภาพได้มากเนื่องจากเกิดการแยกเฟส (4) ในขณะที่อัตราการแช่แข็งที่เร็ว ($2.0^{\circ}\text{C}/\text{นาท}$) จะทำให้ขนาดของผลึกน้ำแข็งมีขนาดเล็กและมีพื้นที่ผิว

ของน้ำแข็งมาก ซึ่งจะส่งผลให้เวลาในการทำแห้งผลิตภัณฑ์แห้งยาว เนื่องจากการไหลของไอน้ำมีแรงต้านทานสูงเพราะโครงสร้างของผลึกน้ำแข็งมีขนาดเล็ก ดังนั้นอัตราการแช่แข็งปานกลาง ($1^{\circ}\text{C}/\text{นาท}$) น่าจะมีความเหมาะสม ซึ่งลดการเกิดการแยกเฟสและทำให้โครงสร้างผลึกน้ำแข็งไม่เล็กจนเกินไป นอกจากนี้ ยังทำให้โครงสร้างน้ำแข็งในแต่ละขดมีความใกล้เคียงกันด้วย (5)

หลังจากขั้นตอนการแช่แข็งแล้วผลิตภัณฑ์จะต้องอยู่ในสถานะที่เป็นของแข็งอย่างสมบูรณ์ ซึ่งอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์จะต้องต่ำกว่า glass transition temperature (T_g') หรือ eutectic temperature (T_{eu}) โดยทั่วไปแล้วอาจตั้งอุณหภูมิสุดท้ายที่ -40°C หากค่า T_g' หรือ T_{eu} สูงกว่า -38°C ซึ่งหลังจากแช่แข็งจนถึงอุณหภูมิสุดท้ายแล้วจะต้องแช่แข็งต่ออีกระยะเวลาหนึ่งให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์เป็นน้ำแข็งอย่างสมบูรณ์ หากผลิตภัณฑ์มีปริมาณบรรจุมากก็จะใช้เวลาาน โดยทั่วไปแล้วจะบรรจุผลิตภัณฑ์สูงไม่เกิน 2 เซนติเมตร เพื่อป้องกันการเกิดแรงต้านทานการไหลของไอน้ำ ซึ่งจะช่วยลดระยะเวลาในการทำแห้งปฐมภูมิและทุติยภูมิ (5)

Annealing เป็นกระบวนการปรับโครงสร้างของผลึกน้ำแข็งให้มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีความสม่ำเสมอ โดยการแช่เยือกแข็งจนผลิตภัณฑ์มีอุณหภูมิถึงค่าที่ตั้งไว้ แล้วเพิ่มอุณหภูมิให้สูงกว่า T_g' ประมาณ $10-20^{\circ}\text{C}$ เป็นระยะเวลาหนึ่งแล้วจึงลดอุณหภูมิถึงค่าที่ตั้งไว้อีกครั้ง ซึ่งการทำ annealing จะช่วยลดความต้านทานการไหลของไอน้ำและส่งผลให้เวลาในการทำแห้งปฐมภูมิลดลง (6,7)

การทำแห้งปฐมภูมิ (primary drying)

โดยทั่วไปแล้วการทำแห้งปฐมภูมิจะเป็นช่วงที่ใช้เวลานานที่สุด ดังนั้นการปรับกระบวนการทำแห้ง

ในช่วงนี้จึงส่งผลต่อต้นทุนการผลิตอย่างชัดเจน (8) หลักที่ใช้ในการปรับในช่วงการทำแห้งปฐมภูมิจะเป็น การเลือกอุณหภูมิผลิตภัณฑ์ (product temperature, T_p) ที่เหมาะสม ทำให้ผลิตภัณฑ์มีอุณหภูมิถึงอุณหภูมิ ที่ต้องการอย่างรวดเร็ว และคงอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ คงที่ที่อุณหภูมิที่ต้องการตลอดช่วงการทำแห้งปฐมภูมิ (5) อุณหภูมิผลิตภัณฑ์ควรจะมีค่าต่ำกว่า collapse temperature, T_c เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีคุณลักษณะ ภายนอกที่สวยงาม โดยช่วงอุณหภูมิที่ต่ำกว่านี้ เรียกว่า temperature safety margin เป็นที่ทราบ กันอยู่แล้วว่าอุณหภูมิผลิตภัณฑ์สูงจะทำให้กระบวนการ ทำแห้งเร็วขึ้น การเพิ่มขึ้น 1°C จะช่วยลดเวลา การทำแห้งปฐมภูมิประมาณ 13% (9) ดังนั้นกระ บวนการทำแห้งจะปรับเครื่องที่อุณหภูมิผลิตภัณฑ์สูง ที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ (8) หรือตั้งค่าอุณหภูมิ ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการใกล้เคียงกับ T_c ที่สุดเท่าที่จะทำได้ แต่ยิ่งใกล้ก็จะมีเสี่ยงกับการที่ผลิตภัณฑ์จะยุบตัว (collapse) ดังนั้นจะต้องมี temperature safety margin ประมาณ 5°C แต่หากระยะเวลาการทำแห้ง แบบเยือกแข็งยาวนาน อาจปรับลงเหลือ 2°C โดย ทั่วไปแล้วอุณหภูมิผลิตภัณฑ์ไม่ควรสูงกว่า -15°C เพราะอาจทำให้การถ่ายเทความร้อนหรือมวลสาร เกิดขึ้นเกินกว่าที่ความสามารถของเครื่องจะรับได้ ซึ่ง จะส่งผลให้การควบคุมความดันและอุณหภูมิของ ผลิตภัณฑ์เสียไป (5)

การทำแห้งปฐมภูมิ จะทำที่ความดันต่ำเพื่อช่วย เพิ่มอัตราการระเหิดของน้ำแข็ง ความดันห้องทำแห้ง (chamber pressure, P_c) มีผลต่อทั้งการถ่ายเท ความร้อนและมวลสาร และเป็นปัจจัยสำคัญสำหรับการ ออกแบบกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ความดันห้องทำแห้งควรมีค่าต่ำกว่าความดันไอของ น้ำแข็งที่อุณหภูมิผลิตภัณฑ์เป้าหมาย เพื่อให้อัตรา การระเหิดสูง ยิ่งความดันห้องทำแห้งมีค่าต่ำอัตรา

การระเหิดก็ยิ่งสูง แต่อย่างไรก็ดี ความดันห้องทำ แห้งที่ต่ำเกินไปก็ทำให้เกิดปัญหา เช่น ผลิตภัณฑ์มี การถ่ายเทความร้อนที่มีความแตกต่างกันมาก ทำให้ อุณหภูมิผลิตภัณฑ์มีความแตกต่างกันมากในแต่ละ ช่วง (10) โดยทั่วไปแล้วจะตั้งค่าความดันห้องทำแห้ง ที่ 50-200 mTorr มีรายงานว่าความดันห้องทำแห้ง ปานกลาง (100-150 mTorr) จะช่วยให้การถ่ายเท ความร้อนมีความสม่ำเสมอ (10)

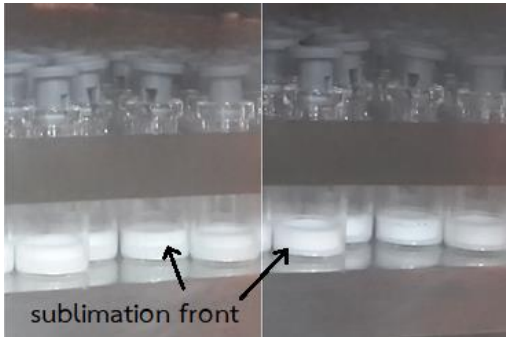
จุดยุติของการทำแห้งปฐมภูมิ (primary drying end point)

จุดยุติของการทำแห้งปฐมภูมิ เป็นจุดที่น้ำแข็ง ระเหิดไปหมดแล้ว ไม่จำเป็นต้องยืดระยะเวลาการ ทำแห้งปฐมภูมิต่อไปให้เป็นการสิ้นเปลืองทั้งเวลา และพลังงานโดยไม่จำเป็น จุดยุติของการทำแห้งปฐม ภูมิสามารถตรวจวัดได้จากหลาย ๆ วิธี ดังนี้

1. การสังเกตดูผิวหน้าการระเหิด (sublimation front)

เมื่อผลิตภัณฑ์ที่เป็นน้ำแข็งเข้าสู่ช่วงการทำแห้ง ปฐมภูมิ ความดันห้องทำแห้งลดต่ำกว่าความดันไอ ของน้ำแข็ง ไอน้ำจะระเหิดไปเรื่อย ๆ จนผิวหน้าของ ผลิตภัณฑ์แห้ง รอยต่อระหว่างผลิตภัณฑ์แห้งและ ผลิตภัณฑ์ที่เป็นน้ำแข็ง เรียกว่า sublimation front หรือผิวหน้าการระเหิด (รูปที่ 5) ซึ่งรอยต่อนี้จะค่อย ๆ เคลื่อนลงมาเรื่อย ๆ จนถึงก้นขวดจนไม่เห็นน้ำแข็ง ซึ่งอาจแปลได้น้ำน้ำแข็งระเหิดไปหมดแล้ว ซึ่งวิธีนี้ เป็นวิธีที่ง่าย ไม่ต้องใช้อุปกรณ์เพิ่มเติม แต่ก็เป็นการ บอกได้คร่าว ๆ เท่านั้น แต่ก็มีสิ่งที่ต้องระวัง คือ เมื่อ ผิวหน้าการระเหิดถึงก้นขวดแล้ว อาจยังมีน้ำแข็งอยู่ ภายในผลิตภัณฑ์เพราะผลิตภัณฑ์ด้านนอกจะได้รับ พลังงานมากกว่า ทำให้น้ำระเหิดออกไปได้เร็วกว่า นอกจากนี้ ตำแหน่งขวดยาที่สามารถสังเกตผิวหน้า การระเหิดมักจะอยู่แถวหน้าด้านประตูหรือด้านข้าง

ของเครื่อง ซึ่งจะได้รับการถ่ายเทพลังงานมากกว่า
ขวดที่อยู่ถัดเข้าไปข้างใน ดังนั้น หากเห็นว่าผิวหน้า
การระเหิดของขวดแก้วหน้าหมดไปแล้ว อาจจะต้อง
ยืดระยะเวลาออกไปช่วงหนึ่งให้มันใจว่าน้ำแข็งในยา
ทุกขวดได้ระเหิดไปหมดแล้ว อย่างไรก็ตาม แม้วิธีการนี้
ทำได้ง่ายแต่ก็ไม่สามารถใช้เป็นตัวแทนของทั้งรุ่นการ
ผลิตได้



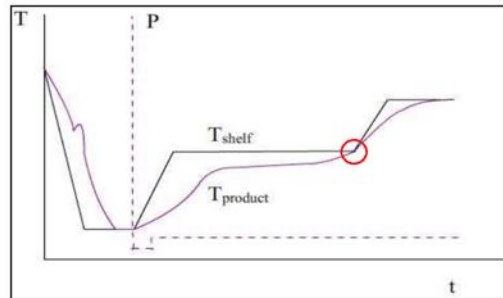
รูปที่ 5 ผิวหน้าการระเหิด (sublimation front)

ที่มา : อนวัช มิตรประทาน, 2564.

2. การดูค่าอุณหภูมิผลิตภัณฑ์

การหาจุดยุติของการทำแห้งปฐมภูมิสามารถดูได้
จากอุณหภูมิผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้นจนเท่ากับอุณหภูมิของ
ชั้นทำแห้ง (shelf temperature) เนื่องจากเมื่อ
สิ้นสุดการทำแห้งปฐมภูมิน้ำแข็งในขวดจะระเหิดไป
หมดแล้ว (10) (รูปที่ 6) อุณหภูมิผลิตภัณฑ์จะสูงขึ้น
อย่างรวดเร็วแล้วคงที่ แต่อย่างไรก็ดีอุณหภูมิที่ได้จาก
ขวดที่ติดเซ็นเซอร์วัดอุณหภูมิไม่สามารถใช้เป็น
ตัวแทนของขวดอื่น ๆ ทั้งรุ่นการผลิตได้ เนื่องจาก
ขวดที่ติดสายเซ็นเซอร์จะมีลักษณะการเป็นน้ำแข็งที่
แตกต่างกันไป ผลึกน้ำแข็งใหญ่กว่า ทำให้มีการระเหิด
ได้เร็วกว่า ส่งผลให้ระยะเวลาในการทำแห้งปฐมภูมิ
สั้นกว่า (11) นอกจากนี้ปกติแล้วขวดที่ติดสาย
เซ็นเซอร์มักจะวางอยู่ในแถวด้านหน้า ซึ่งจะทำให้
ขวดนั้นเสร็จสิ้นการทำแห้งปฐมภูมิเร็วกว่าขวดที่อยู่

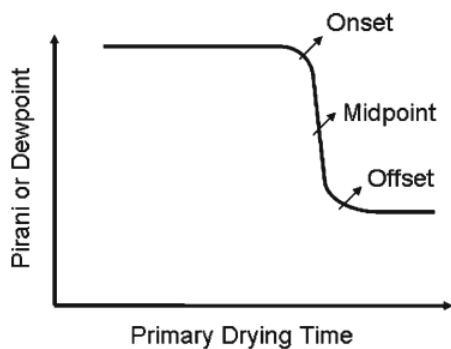
ด้านในเพราะขวดในแถวด้านหน้าได้รับการถ่ายเท
ความร้อนจากการแผ่รังสีด้วย (10)



รูปที่ 6 จุดที่อุณหภูมิผลิตภัณฑ์เท่ากับอุณหภูมิของ
ชั้นทำแห้ง

ที่มา : Baishya H, Hui LS, Ping XX, Zibin Z. Lyophilization
cycle comparison and scale-up of esomeprazole
sodium for injection between lab scale and scale-up
batches vs FDM study. Int J Pharm Sci Res. 2016; 7(11)
:4407-13..

3. การเปรียบเทียบความดันที่ได้จาก capacitance
manometer และเกจวัดความดันสุญญากาศ Pirani
ระหว่างการทำแห้งความดันห้องทำแห้งจะถูก
ควบคุมโดย capacitance manometer ซึ่งวัดค่า
ความดันสัมบูรณ์ภายในห้องทำแห้ง ในขณะที่เกจวัด
ความดันสุญญากาศ Pirani ทำงานโดยหลักการของ
การวัดการนำความร้อนของก๊าซภายในห้องทำแห้ง
(12) เกจ Pirani จะอ่านค่าได้สูงกว่า capacitance
manometer ประมาณ 60% ในระหว่างการทำแห้งปฐม
ภูมิ เมื่อก๊าซทั้งหมดในห้องทำแห้งคือไอน้ำ ทั้งนี้
เพราะการนำความร้อนของไอน้ำมีค่าประมาณ 1.6
เท่าของการนำความร้อนของไนโตรเจน (13) ด้วย
คุณสมบัตินี้จึงสามารถใช้เกจวัดสุญญากาศ Pirani
ในการหาจุดยุติของการทำแห้งปฐมภูมิได้ ซึ่งที่จุดนี้
จะเห็นว่าความดันที่วัดได้จาก Pirani จะตกลงอย่าง
รวดเร็ว ซึ่งแสดงว่าไอน้ำในห้องทำแห้งหมดไปแล้ว
(รูปที่ 7)



รูปที่ 7 ค่าความดันที่วัดได้จากเกจวัดสูญญากาศ Pirani หรือค่าจุดน้ำค้างที่ตกลงอย่างรวดเร็วเมื่อน้ำหมดไป

ที่มา : Patel SM, Doen T, Pikal, MJ. Determination of end point of primary drying in freeze-drying process control. AAPS PharmSciTech. 2010;11(1):73–84.

4. การวัดค่าจุดน้ำค้าง (dew point)

จุดน้ำค้างเป็นคุณสมบัติทางกายภาพ (physical parameter) ที่แสดงอุณหภูมิที่น้ำที่อยู่ในรูปก๊าซเกิดการควบแน่นเป็นของเหลวบนพื้นผิวที่มีเย็นกว่า ซึ่งในการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ค่าจุดน้ำค้างจะแสดงความเข้มข้นของน้ำที่อยู่ในสถานะก๊าซ การวัดใช้หลักการเปลี่ยนแปลงความจุไฟฟ้าของแผ่นฟิล์มอลูมิเนียมออกไซด์ซึ่งจะสูงขึ้นจากการดูดซับน้ำที่ค่าความดันย่อย (partial pressure) ที่ให้ จากนั้นเซ็นเซอร์จะแปลงความจุไฟฟ้าส่งออกมาเป็นค่าความต่างศักย์ และเทียบเพื่ออ่านเป็นค่าจุดน้ำค้าง/จุดน้ำค้าง หรือความดันย่อยของน้ำ (14) เช่นเดียวกับเกจวัดสูญญากาศ Pirani เมื่อค่าจุดน้ำค้างเริ่มตกลงแสดงว่าการระเหิดเสร็จสิ้น (รูปที่ 7)

5. การทดสอบวัดค่าความดันสูงขึ้น (pressure rise test)

การทดสอบวัดค่าความดันสูงขึ้นเป็นการวัดหาจุดยุติการทำแห้งปฐมภูมิ โดยการปิดวาล์วระหว่างห้องทำแห้งและคอนเดนเซอร์ให้แยกจากกันเป็น

ระยะเวลาสั้น ๆ เช่น 30 วินาที แล้ววิเคราะห์ค่าความดันที่สูงขึ้น หากมีความดันสูงขึ้นน้อยมากหรือมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์การยอมรับ ถือว่าการระเหิดเสร็จสิ้นแล้ว ซึ่งวิธีการนี้มีข้อดีคือทำได้ง่าย ไม่ทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหาย ไม่ต้องติดตั้งอุปกรณ์เพิ่ม และสามารถทดสอบได้ทั้งรุ่นการผลิต

การทำแห้งทุติยภูมิ (secondary drying)

โดยทั่วไปแล้วหลังจากจบการทำแห้งปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์จะยังมีน้ำหลงเหลืออยู่ประมาณ 5-20% ขึ้นอยู่กับสูตรตำรับ (5) เมื่อเข้าสู่การทำแห้งทุติยภูมิ ซึ่งเป็นช่วงสุดท้ายของการทำแห้งแบบเยือกแข็ง น้ำที่ยังเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์ซึ่งอยู่ในรูปของเหลวและจับแน่นอยู่กับผลิตภัณฑ์จะถูกกำจัดออกด้วยวิธีคายความชื้น (desorption) เพื่อจะทำให้ความชื้นหลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์น้อยที่สุด โดยทั่วไปแล้วจะไม่เกิน 1% ซึ่งในช่วงนี้จะต้องเพิ่มอุณหภูมิสูงกว่าการทำแห้งปฐมภูมิเพื่อให้ น้ำที่ค้างอยู่ถูกกำจัดออกไปได้

อัตราการเพิ่มอุณหภูมิในการทำแห้งทุติยภูมิควรจะมีการเพิ่มขึ้นช้า ๆ เพราะหากอุณหภูมิเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว อาจส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างแบบอสัณฐานยุบตัวได้ โดยเฉพาะในช่วงแรกของการทำแห้งทุติยภูมิซึ่งยังมีปริมาณความชื้นหลงเหลืออยู่ค่อนข้างสูงและค่า T_g' ค่อนข้างต่ำ (5) ดังนั้นอัตราการเพิ่มอุณหภูมิที่ 0.1-0.15 °C/นาที ในผลิตภัณฑ์แบบอสัณฐานน่าจะมีความเหมาะสมและปลอดภัย ส่วนผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างแบบผลึกปกติแล้วไม่ค่อยยุบตัวในช่วงการทำแห้งทุติยภูมิสามารถใช้อัตราการเพิ่มอุณหภูมิที่สูงกว่าได้ เช่น 0.3-0.4 °C/นาที (5) อัตราการกำจัดน้ำในช่วงนี้ขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิผลิตภัณฑ์ ไม่ได้ขึ้นอยู่กับความดันของห้องทำแห้ง ดังนั้นความดันห้องทำแห้งสามารถใช้เท่า

กับการทำแห้งปฐุมภูมิได้ (15)

เมื่อเพิ่มอุณหภูมิจนถึงอุณหภูมิสุดท้ายในการทำแห้งหุติยภูมิแล้ว ผลิตภัณฑ์ควรจะคงอยู่ที่อุณหภูมินั้นในระยะเวลาที่เพียงพอที่จะกำจัดน้ำได้อย่างที่ต้องการ โดยทั่วไปแล้วการใช้อุณหภูมิสูงและเวลายาวจะให้ผลดีกว่าการใช้อุณหภูมิต่ำแต่ระยะเวลายาว (15) เช่น ใช้ระยะเวลาในการทำแห้ง 3-6 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิสุดท้ายอยู่ในช่วง 40-50 °C โดยปรับตามสูตรตำรับ ระยะเวลาในการทำแห้งหุติยภูมิที่เหมาะสมสามารถหาได้จากการตรวจวัดความชื้นที่เหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์ในระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างการทำแห้ง

หุติยภูมิ โดยการเก็บตัวอย่างออกมาโดยไม่รบกวนกระบวนการทำแห้ง เช่น การใช้ sample thief และนำมาตรวจหาปริมาณความชื้นที่หลงเหลืออยู่ด้วยวิธี Karl Fischer titration, thermal gravimetric analysis (TGA) หรือ IR spectroscopy (16) แล้วนำมาวิเคราะห์หาจุดที่ค่าความชื้นที่หลงเหลือต่ำกว่าเกณฑ์ที่ตั้งไว้เพื่อใช้เป็นจุดยุติการทำแห้งหุติยภูมิ

จากข้อมูลในการปรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในแต่ละขั้นตอนที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นซึ่งมีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงที่แตกต่างกัน สามารถสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 1 ดังนี้

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการปรับกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งในแต่ละขั้นตอน

ขั้นตอนการทำแห้ง	การแช่แข็ง	การทำแห้งปฐุมภูมิ	การทำแห้งหุติยภูมิ
ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึง	อุณหภูมิแช่แข็ง	อุณหภูมิผลิตภัณฑ์	อุณหภูมิผลิตภัณฑ์
	อัตราการแช่แข็ง	อัตราการเพิ่มอุณหภูมิ	อัตราการเพิ่มอุณหภูมิ
	ทำ annealing หรือไม่	ค่า T_c	จุดยุติของการทำแห้งหุติยภูมิ
	อุณหภูมิการ annealing	temperature safety margin	
	ค่า T_g' หรือ T_{eu}	ความดันห้องทำแห้ง	
		จุดยุติของการทำแห้งปฐุมภูมิ	

สรุป

การปรับกระบวนการทำแห้งมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์แห้งที่สวยงาม มีคุณลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญที่น่าพอใจ และใช้เวลาในการทำแห้งสั้นที่สุดเพื่อลดการใช้พลังงาน และลดค่าใช้จ่ายในการทำแห้ง ปัจจัยหลักที่ต้องคำนึงถึง คือ อุณหภูมิและความดัน โดยเฉพาะอุณหภูมิที่มีการเปลี่ยนแปลงสถานะของผลิตภัณฑ์ ทั้งค่า T_{eu} , T_g' และ T_c นอกจากนี้ในแต่ละขั้นตอนของการทำแห้งแบบเยือก

แข็งก็มีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงที่แตกต่างกัน เช่น อุณหภูมิผลิตภัณฑ์ อัตราการลดหรือเพิ่มอุณหภูมิ การทำ annealing ความดันห้องทำแห้ง ระยะเวลาที่ใช้ในการทำแห้งปฐุมภูมิ ฯลฯ ซึ่งจะต้องมีการปรับให้เหมาะสมในแต่ละขั้น ซึ่งการปรับปรุงภายในขั้นตอนหนึ่งก็จะมีผลต่อการทำแห้งในขั้นตอนต่อ ๆ ไปด้วย นอกจากนี้ อาจจะต้องคำนึงถึงส่วนประกอบของสูตรตำรับประกอบด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Murase N, Franks F. Salt precipitation during the freeze concentration of phosphate buffer solutions. *Biophys Chem.* 1989;34: 293–300.
2. Shalae E, Johnson-Elton T, Change L, Pikal MJ. Thermophysical properties of pharmaceutically compatible buffers at sub-zero temperatures: implications for freeze drying. *Pharm Res.* 2002;19:195–211.
3. Chang BS, Kendrick BS, Carpenter JF. Surface-induced denaturation of proteins during freezing and its inhibition by surfactants. *J Pharm Sci.* 1996;85:1325–1330.
4. Heller MC, Carpenter JF, Randolph TW. Protein formulation and lyophilization cycle design: prevention of damage due to freeze-concentration induced phase separation. *Biotechnol Bioeng.* 1999;63: 166–174.
5. Tang XC, Pikal MJ. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. *Pharm Res.* 2004;21:191–200.
6. Pikal MJ, Shah S, Senior D, Lang JE. Physical chemistry of freeze-drying: measurement of sublimation rates for frozen aqueous solutions by a microbalance technique. *J Pharm Sci.* 1983;72:635–650.
7. Searles JA, Carpenter JF, Randolph TW. Annealing to optimize the Primary drying rate, reduce freezing-induced drying rate heterogeneity, and determine $T(g)'$ in pharmaceutical lyophilization. *J Pharm Sci.* 2001;90: 872–887.
8. Pikal MJ. Freeze-drying of proteins part II: formulation selection. *BioPharm.* 1990;3:26–30.
9. Pikal MJ. Freeze-drying of proteins. Part I: process design. *BioPharm.* 1990;3:18–28.
10. Pikal MJ, Roy ML, Shah S. Mass and heat transfer in vial freeze-drying of pharmaceuticals: role of the vial. *J Pharm Sci.* 1984;73:1224–1237.
11. Roy ML, Pikal MJ. Process control in freeze drying: determination of the end point of sublimation drying by an electronic moisture sensor. *J Parenter Sci Technol.* 1989; 43:60–66.
12. Nail SL, Johnson W. Methodology for in-process determination of residual water in freeze-dried products. *Dev Biol Stand.* 1992; 74:137–51.
13. Patel SM, Doen T, Pikal MJ. Determination of end point of primary drying in freeze-drying process control. *AAPS PharmSci Tech.* 2010;11(1),73–84.
14. Roy ML, Pikal MJ. Process control in freeze drying: determination of the end point of sublimation drying by an electronic moisture sensor. *J Parenter Sci Technol.* 1989; 43(2):60–6.
15. Pikal MJ, Shah S, Roy ML, Putman R. The secondary drying stage of freeze drying: drying kinetics as a function of temperature and chamber pressure. *Int J Pharm.* 1990; 60:203–217.
16. Kamat MS, Lodder RA, DeLuca PP. Near-infrared spectroscopic determination of residual moisture in lyophilized sucrose through intact glass vials. *Pharm Res.* 1989; 6:961–965.

แบบตารางทำการขงอีกเซลสำหรับการทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณยา
(Excel Spreadsheets for Uniformity of Dosage Units Testing)

ตอนที่ 3: การตรวจสอบความถูกต้องของแผนเพลทของแผ่นตารางทำการของอีกเซล



ภก.ดร.รศ. ภูริวัฒน์ ลิ้มสวัสดิ์
 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 E-mail: drphuriwat@gmail.com



ภญ.ดร.อ. อรชума นาคสุริยะ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
E-mail: ornchuma77@gmail.com

1. บทนำ

บทความตอนที่ 3 นี้แสดงถึงแนวทางในการตรวจสอบความถูกต้องของโปรแกรมประยุกต์ (application) ของผู้ปลายทาง (end user) คือ แผ่นตารางทำการ (spreadsheet) ของโปรแกรมเอ็กเซล (Excel) สำหรับการทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณยา ในสภาวะแวดล้อมตามหลักปฏิบัติที่ดี (GxP) โดยเครื่องมือของแผ่นตารางทำการนั้นสามารถนำไปใช้ได้อย่างกว้างขวาง เช่น เป็นฐานข้อมูล เครื่องคิดเลข ทำเอกสาร รวมทั้งเป็น เทมเพลต (template) เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติที่ซับซ้อน เครื่องมือเหล่านี้ถูกใช้สำหรับกิจกรรมที่ถูกควบคุมบังคับตาม GxP (GxP regulated

activities) ซึ่งมีความท้าทายในการประยุกต์ใช้ เพื่อให้สอดคล้องตามข้อกำหนดดังกล่าว

เนื่องด้วยความยืดหยุ่นและความสามารถของ
แผ่นตารางทำการ ทำให้ผู้ใช้สามารถสร้างเครื่องมือ
ตั้งแต่การคำนวณอย่างง่ายไปจนถึงการวิเคราะห์ที่
ซับซ้อนของการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ในที่นี่จะ
เน้นเฉพาะไปที่แผ่นตารางทำการ เพราะผู้ใช้
คอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลมีโอกาสนี้ หรือมีความสามารถ
ที่จะสร้างโปรแกรมประยุกต์ของแผ่นตารางทำการ
เพื่อใช้ในการประมวลผลข้อมูลเชิงควมบังคับ

ระดับความเข้มงวดของข้อกำหนดของการ
ตรวจสอบความถูกต้อง และการทวนสอบที่ถูกรับใช้กับ
โปรแกรมประยุกต์ของผู้ใช้ปลายทางนั้น ควรอยู่บน

พื้นฐานของความเสี่ยง ความซับซ้อน และนวัตกรรม ที่นำมาประยุกต์ใช้ ซึ่งบทความนี้ให้แนวทางและ แสดงวิธีการตรวจสอบความถูกต้องเพื่อช่วยให้ ผู้ปฏิบัติงานสามารถเลือกใช้วิธีการตรวจสอบความ ถูกต้องที่เหมาะสม

2. ชนิดของโปรแกรมประยุกต์

โปรแกรมประยุกต์ในหัวข้อนี้จะเน้นไปที่แผ่น ตารางทำการสำหรับประมวลผลข้อมูลของการ ควบคุมบังคับที่พบในสภาวะแวดล้อม GxP ซึ่งเป็นไป ตามหลักการของ Good automated manufacturing practice (GAMP 5) ⁽¹⁾

2.1 แผ่นตารางทำการแบบใช้แล้วทิ้ง

(Disposable spreadsheets)

แผ่นตารางทำการอาจถูกใช้ในวิถีทางเดียวกันกับ เครื่องคิดเลขมือถือ ตัวอย่างเช่น ผลลัพธ์ (output) จากการทดสอบในห้องปฏิบัติการจำนวนสิบข้อมูล ถูกใช้เป็นค่าป้อนเข้า (input) สำหรับการคำนวณ ค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ซึ่งใน สถานการณ์นี้สำเนาอิเล็กทรอนิกส์จะไม่ถูกเก็บรักษา ไว้ในระบบคอมพิวเตอร์

การใช้งานแผ่นตารางทำการในลักษณะนี้ควรถูก เก็บเป็นเอกสารในวิถีทางเดียวกันกับการใช้เครื่องคิด เลขมือถือ เช่น ค่าป้อนเข้าและผลลัพธ์ถูกบันทึกและ ลงนาม โดยผลลัพธ์ทั้งหมดสามารถถูกพิมพ์ ตัดฉลาก และลงนาม และมีการบันทึกที่แสดงถึงวิธีการ คำนวณอย่างละเอียดซึ่งสามารถทำได้ง่ายขึ้นโดยการ พิมพ์สำเนาของแผ่นตารางทำการที่แสดงสูตรภายใน เซลล์ โดยเอกสารกระดาษนี้จะกลายเป็นส่วนหนึ่ง ของบันทึก GxP

การคำนวณที่ถูกใช้เพื่อประมวลข้อมูล GxP ควร ถูกทวนสอบ (verify) ซึ่งหมายความว่า ขั้นตอนวิธี (algorithm) ที่อยู่ในฟังก์ชันมาตรฐานของแผ่น

ตารางทำการไม่จำเป็นต้องถูกตรวจสอบสำหรับ ความถูกต้อง แต่ควรแสดงว่าการคำนวณเหล่านี้ถูก นำมาใช้ได้อย่างถูกต้อง ตัวอย่าง คือ $(a+b)*c$ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจาก $a+(b*c)$ และ ความคลาดเคลื่อนแบบนี้สามารถเกิดขึ้นได้ง่าย จึง ต้องมีการทวนสอบถึงลำดับขั้นตอนการ ประมวลผลซึ่งทำได้โดยการพิมพ์สูตรในเซลล์ หรือ การทบทวนโดยบุคคลที่สาม

2.2 แผ่นตารางทำการที่ถูกเก็บรักษาเป็นเอกสาร (Spreadsheets retained as documents)

ในกรณีนี้แผ่นตารางทำการจะถูกใช้เหมือนกับ เอกสารประมวลคำ (word processing document) แต่แผ่นตารางทำการสามารถถูกใช้เพื่อทั้งบันทึกและ จัดการกับข้อมูล GxP และมีความยืดหยุ่นของการ จัดการมากกว่า เช่น การจัดลำดับข้อมูลซึ่งทำให้แผ่น ตารางทำการมีประโยชน์มากในการจัดการเอกสาร เมื่อแผ่นตารางทำการอยู่ในรูปเอกสารที่เป็นกระดาษ การคำนวณควรถูกทวนสอบและถูกอธิบายใน เอกสารกระดาษนั้น ซึ่งการคำนวณนี้ควรประกอบ ด้วยการพิสูจน์ว่าสูตรได้ถูกใช้อย่างถูกต้องตามที่ ตั้งใจไว้หรือไม่ ตามที่อธิบายในหัวข้อ 2.1

2.3 แผ่นตารางทำการเป็นฐานข้อมูล (Spreadsheets as databases)

แผ่นตารางทำการในอีกรูปแบบหนึ่ง คือ เป็น ฐานข้อมูลอย่างง่ายเพื่อจัดการและ/หรือเก็บรักษา ข้อมูล GxP ในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ โดยข้อมูล มักจะถูกปรับปรุงบ่อยครั้งซึ่งจะทำให้ยากต่อการ ควบคุมเนื่องจากแผ่นตารางทำการขาดการควบคุม แท้จริงที่มีอยู่ในโปรแกรมฐานข้อมูลซึ่งมีความสำคัญ ในการทำให้มั่นใจถึงความสมบูรณ์ของข้อมูล (data integrity) แผ่นตารางทำการมักจะมีขีดจำกัดหรือไม่ มีความสามารถในการจำกัดการแก้ไขข้อมูลโดยผู้ใช้ หรือไม่สนับสนุน audit trails ดังนั้นผู้ใช้ควรทราบ

ถึงข้อจำกัดและจุดอ่อนของแผ่นตารางทำการเมื่อถูกใช้เป็นทางเลือกสำหรับทำฐานข้อมูล

2.4 การใช้เป็นเทมเพลต (Template Applications)

การใช้ทั่วไปของแผ่นตารางทำการ คือ การทำงานซ้ำ ๆ แบบอัตโนมัติ โดยใช้เทมเพลต (template) ซึ่งเทมเพลตมีความหลากหลาย ตั้งแต่แบบฟอร์มอย่างง่ายไปจนถึงการประมวลข้อมูลที่ซับซ้อน และการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติหรือการทำเหมืองข้อมูล (data mining) เทมเพลตอาจถูกใช้ในการทำตารางและประมวลข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก หรือ สำหรับประมวลผลลัพธ์ของการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ (QC) ก่อนที่จะปล่อยผ่านเกสซ์ภัณฑ์

3. วิธีการในการประเมินความเสี่ยง

สำหรับวัตถุประสงค์ในเชิงปฏิบัติ ควรจะมีวิธีการเพื่อประเมินถึงศักยภาพของความเสี่ยงที่จะมีผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย คุณภาพของผลิตภัณฑ์ และความสมบูรณ์ของข้อมูลในกรณีทีโปรแกรมประยุกต์เกิดการล้มเหลว และโปรแกรมนั้นสามารถถูกจัดการเช่นเดียวกับโปรแกรมประยุกต์ชนิดอื่น ๆ ดังนั้นแผ่นตารางทำการที่ทำการคำนวณเพื่อใช้ในการตัดสินใจสำหรับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำหรับผู้บริโภคควรมีผลลัพธ์ในการประเมินความเสี่ยงเหมือนกับผลที่เกิดจากการวิเคราะห์ผิดพลาดจากเครื่องมือในห้องปฏิบัติการ เช่น การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ที่ปนเปื้อนจะมีผลกระทบสูงต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ส่วนแผ่นตารางทำการที่ใช้คำนวณค่าเฉลี่ยของผลผลิตของการผลิตจะให้ผลกระทบต่ำกว่า เนื่องจากข้อมูลนี้มุ่งความสนใจไปที่กำลังการผลิต (productivity) มากกว่า ถึงแม้ว่าจะมีผลกระทบต่อ GxP เหมือนกัน

เพราะว่าการที่ผลผลิตต่ำก็จะแสดงถึงปัญหาเชิงคุณภาพได้เช่นกัน

4. การจัดประเภทของ GAMP 5

การกำหนดประเภทของโปรแกรมประยุกต์เป็นฟังก์ชันของความซับซ้อนและความใหม่ของแผ่นตารางทำการ โปรแกรมประยุกต์ เช่น ไมโครซอฟท์เอ็กเซล ถูกพิจารณาว่าเป็นประเภทที่ 1 โปรแกรมประยุกต์ของผู้ใช้ปลายทางอื่น ๆ ถูกมองว่าเป็นความต่อเนื่องที่ทอดข้ามไปยังประเภท 3, 4 และ 5 (ดูตารางที่ 1)

แผ่นตารางทำการที่ใช้เพียงฟังก์ชันบิวท์อิน (built-in) เพื่อทำการคำนวณแทนที่ใช้เครื่องคิดเลขมือถือจัดเป็นประเภทที่ 3 แผ่นตารางทำการที่ใช้เพียงเพื่อสร้างตารางและไม่มีการคำนวณถูกพิจารณาว่าเป็นเอกสาร (document) จึงจัดอยู่ในประเภทที่ 3 ด้วย ตัวอย่างเช่น นักวิเคราะห์ของห้องปฏิบัติการอาจสร้างแผ่นตารางทำการเพื่อทำการคำนวณที่เกี่ยวข้องกับการสอบสวน "Out of Specification" เมื่อฟังก์ชันเชิงเลขคณิตของแผ่นตารางทำการถูกใช้จะต้องมีการอธิบายการคำนวณให้ครบถ้วนและบันทึกเป็นเอกสารลายลักษณ์อักษร รวมทั้งการทวนสอบว่าสูตรถูกใช้ได้อย่างเหมาะสม และข้อมูลที่กำลังวิเคราะห์เป็นข้อมูลที่ถูกต้อง การทวนสอบนี้สามารถทำเป็นเอกสารโดยมีนักวิเคราะห์คนอื่นหรือหัวหน้างานคอยตรวจสอบแผ่นตารางทำการและให้การอนุมัติ โดยไม่ต้องมีการทวนสอบเพิ่มเติมเพราะไม่จำเป็นที่จะต้องทดสอบความถูกต้อง (accuracy) ของการคำนวณ

เมื่อใช้แผ่นตารางทำการเพื่อทำเป็นเทมเพลต เทมเพลตนี้จะถูกจัดเป็นประเภท 3 ถึง 5: ซึ่งขึ้นกับความซับซ้อน, ดูหัวข้อ 2.4 โดยรายละเอียดของเทมเพลตแต่ละประเภทมีดังนี้:

- เทมเพลตของแผ่นตารางทำการที่มีความซับซ้อนมากขึ้น โดยมีการใช้ Boolean operations เช่น IF, AND, OR เป็นต้น เทมเพลตประเภทนี้อาจจะมี multiple potential logic paths เทมเพลตที่วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติที่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของ basic infrastructure package ความซับซ้อนเหล่านี้ทำให้เทมเพลตกลุ่มนี้ถูกจัดให้อยู่ในประเภทที่ 4
- เทมเพลตที่ใช้ custom macros หรือ sophisticated หรือ nested logic หรือ lookup functions ถูกจัดประเภทให้เป็นประเภทที่ 5

ตารางที่ 1. ความต่อเนื่องของประเภทสำหรับโปรแกรมประยุกต์ของผู้ใช้ปลายทาง (End User)

	Spreadsheets	Analysis Tools
Category 5	Custom Macros Sophisticated Lookup Functions Nested Boolean Functions Networked Spreadsheets Applications	Custom Macros
Category 4	Customized Functions Simple Boolean Functions Complex Template Statistical Functions	Complex Analysis based on Labels
Category 3	Range Operations Cell Relationships Simple Templates Arithmetic Operators Printing Functions	Simple Analysis based on Predefined Queries
Category 1	Spreadsheets Office Application	Package for Building SW Tool

5. การควบคุมบนฐานของความเสี่ยง

(Risk-based controls)

ความเสี่ยงตาม GxP ควรถูกประเมินตามหัวข้อดังนี้:

- ความสมบูรณ์ของข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมของแฟ้มข้อมูล
- ความซับซ้อนของโปรแกรมประยุกต์ – โปรแกรมประยุกต์ที่ซับซ้อนมากขึ้นทำให้มีโอกาสสำหรับความคลาดเคลื่อนมากขึ้น
- ผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย คุณภาพของผลิตภัณฑ์ หรือความสมบูรณ์ของข้อมูล

การควบคุมด้วยพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยงเหล่านี้ควรถูกจัดทำขึ้นโดยเน้นที่:

- ระดับของการทวนสอบ
- การควบคุมความปลอดภัย (ทั้งรหัสโปรแกรมประยุกต์และการบันทึกที่เกี่ยวข้องกับ GxP ในโปรแกรมประยุกต์นั้น)
- การควบคุมของการเปลี่ยนแปลง
- การควบคุมของโครงสร้างพื้นฐาน (infrastructure) ที่ใช้กับโปรแกรมประยุกต์ของผู้ใช้ปลายทาง

6. ระดับของการทวนสอบ

ขอบเขตและความเคร่งครัดของการทวนสอบนั้น จะอยู่บนพื้นฐานของความเสี่ยง ความซับซ้อน และความใหม่ของโปรแกรมประยุกต์นั้น

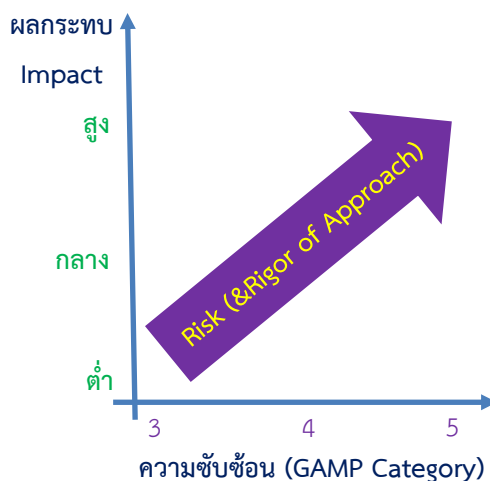
โปรแกรมประยุกต์ที่มีความเสี่ยงต่ำต้องการการทวนสอบที่เข้มงวดน้อย โปรแกรมประยุกต์ที่ซับซ้อนและมีความเสี่ยงสูงต้องการการทวนสอบที่เคร่งครัดมากขึ้น ปริมาณของการแยกสาขาทางตรรกะ (logical branch) หรือการตัดสินใจเชิงเหตุผลในโปรแกรมประยุกต์เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีถึงความซับซ้อน เช่น ถ้าหลายฟังก์ชันตรรกะ (IF, AND, OR เป็นต้น) หรือ lookup tables ถูกนำมาใช้จะทำให้มีความซับซ้อนสูงขึ้น

มาโคร (macro) จะเพิ่มความซับซ้อนให้กับโปรแกรมประยุกต์เช่นกัน แม้ว่ามาโครถูกสร้างจากการกดปุ่มเพียงครั้งเดียวโดยไม่มีการเขียนรหัส แต่ก็ยังคงมีภาษาโปรแกรมอยู่เบื้องหลัง และถึงแม้ว่ามาโครที่เป็นเพียงลำดับของการกระทำโดยอัตโนมัติเป็นสิ่งที่น่ากังวลน้อยกว่ามาโครที่มีสาขาของตรรกะซึ่งกำหนดได้จากการเขียนรหัสด้วยภาษาวิซวลเบสิก มาโครเหล่านี้จะทำให้เกิดความท้าทายในการทดสอบถึงการทำหน้าที่ในรูปแบบที่แสดงให้เห็นเป็นเอกสาร มาโครที่มีสาขาของตรรกะต้องมีการทวนสอบที่เข้มงวดมากขึ้นพร้อมทั้งให้ความสนใจกับทุกเส้นทางของตรรกะที่นำมาใช้

7. วิธีการตรวจสอบความถูกต้องที่ปรับขนาดได้ (Scalable validation approach)

ภาพแสดงความเสี่ยงจากสองปัจจัยของผลกระทบต่อผู้ป่วยและความซับซ้อนโดยรวมสามารถสร้างได้โดยวาดปัจจัยทั้งสองนี้ลงในกราฟดังแสดงในรูปที่ 1 การจัดประเภทของระบบจะเคลื่อนไปทางขวาตามแกน x และ/หรือขึ้นไปตามแกน y เมื่อ

ความเสี่ยงโดยรวมของโปรแกรมประยุกต์สูงขึ้น ดังนั้นการตรวจสอบความถูกต้องและการควบคุมเชิงปฏิบัติควรเพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่สอดคล้องกันด้วย



รูปที่ 1 วิธีการตรวจสอบความถูกต้องบนพื้นฐานของผลกระทบและความซับซ้อน

8. เทมเพลตของแผนตารางทำการประมวลผลสำหรับหัวข้อ Uniformity of Dosage Units ตาม USP

จากการประเมินความเสี่ยงและความซับซ้อนพบว่า

- ผลลัพธ์ที่ได้จากการประมวลผลหัวข้อ Uniformity of Dosage Units ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย
 - เทมเพลตมีความซับซ้อนปานกลาง – มีการใช้ฟังก์ชันทางสถิติ และเส้นทางเชิงตรรกศาสตร์ แต่ไม่มีการใช้มาโคร
 - เทมเพลตนี้มีความเสี่ยงสูงและความซับซ้อนปานกลางจึงสามารถจัดประเภทตาม GAMP 5 ได้เป็นประเภทที่ 4
- วิธีการที่แนะนำให้ใช้กับเทมเพลตประเภทที่ 4 คือ
- แผนการการตรวจสอบความถูกต้อง User Requirements Specification (URS) FS/ DS

traceability และการทวนสอบเชิงเอกสารโดยบุคคลที่สามว่าการคำนวณในเทมเพลตเป็นสิ่งที่ถูกต้อง

- การควบคุมการเปลี่ยนแปลง ควบคุมรุ่นเทมเพลต และกระบวนการสำรองข้อมูล
- รักษาความปลอดภัยจากการเปลี่ยนแปลงที่ไม่ได้รับอนุญาต
- รักษาความปลอดภัยโดยจำกัดการเข้าถึงได้โดยผู้ใช้ที่ได้รับอนุญาตเท่านั้น

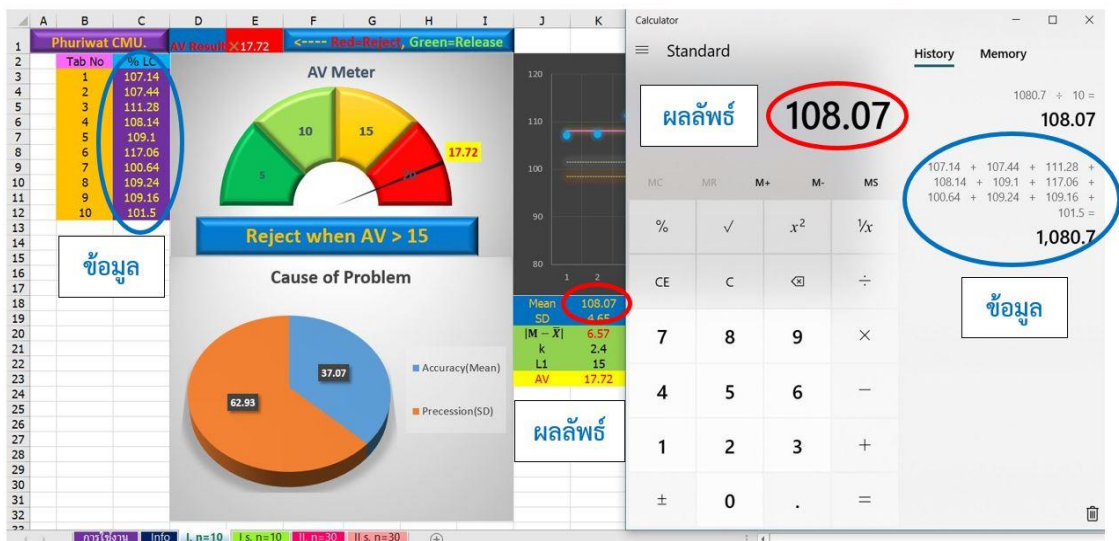
9. การตรวจสอบความถูกต้องของเทมเพลต

9.1 การตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณค่าเฉลี่ย ($\bar{X}$, Xbar) ของเทมเพลตเทียบกับเครื่องคิดเลข (การคำนวณด้วยมือ)

หนึ่งในวิธีการตรวจสอบความถูกต้อง คือ การ

เทียบผลลัพธ์ที่ได้จากเทมเพลตกับผลลัพธ์ที่ได้จากเครื่องคิดเลขหรือซอฟต์แวร์มาตรฐานทางการค้า อีกวิธีหนึ่งของวิธีการตรวจสอบความถูกต้อง คือ การเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ได้จากแผ่นตารางทำการกับข้อมูลอ้างอิงที่ถูกต้องพิมพ์

พิจารณาถึงการคำนวณค่าเฉลี่ย ($\bar{X}$) ในสมการคำนวณ acceptance value (AV) เมื่อ $AV = |M - \bar{X}| + ks$ การคำนวณในเทมเพลตจะใช้ฟังก์ชัน $= AVERAGE(C3:C12)$ ได้ผลลัพธ์เท่ากับ 108.07 (ดังแสดงในรูปที่ 2) ส่วนการทวนสอบโดยใช้เครื่องคิดเลข (calculator) โดยบวกค่าของข้อมูลทั้ง 10 ค่าจากเซลล์ c3 ถึง c12 ได้ผลรวมเท่ากับ 1080.7 นำมาหารด้วย 10 ก็จะได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 108.07 เมื่อเทียบผลลัพธ์การหาค่าเฉลี่ยในเอ็กเซลพบว่าเท่ากับค่าเฉลี่ยที่ได้จากเครื่องคิดเลขดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ผลลัพธ์การหาค่าเฉลี่ยในเอ็กเซลและค่าเฉลี่ยที่ได้จากเครื่องคิดเลข

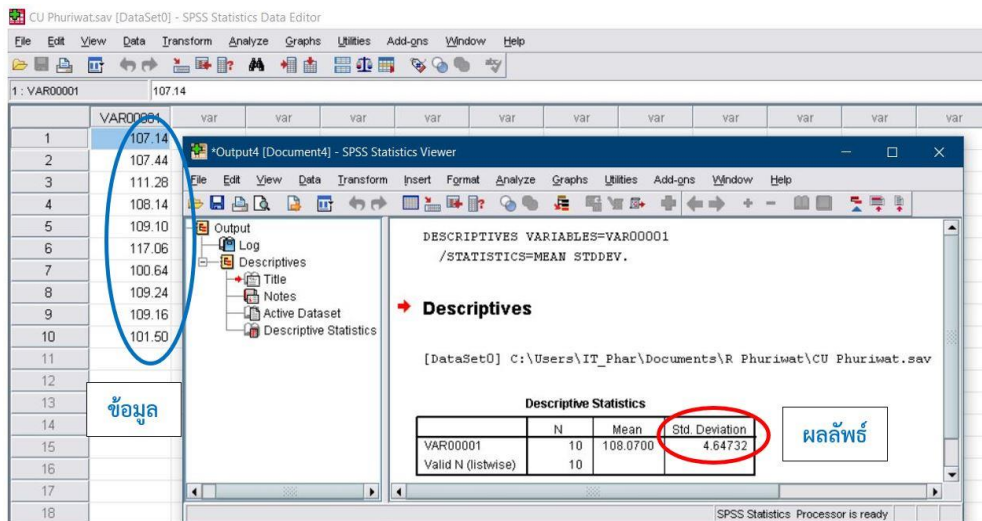
9.2 การตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน s โดยเทมเพลตเทียบกับการใช้ซอฟต์แวร์มาตรฐานทางการค้า

พิจารณาถึงการคำนวณค่าส่วนเบี่ยงเบน

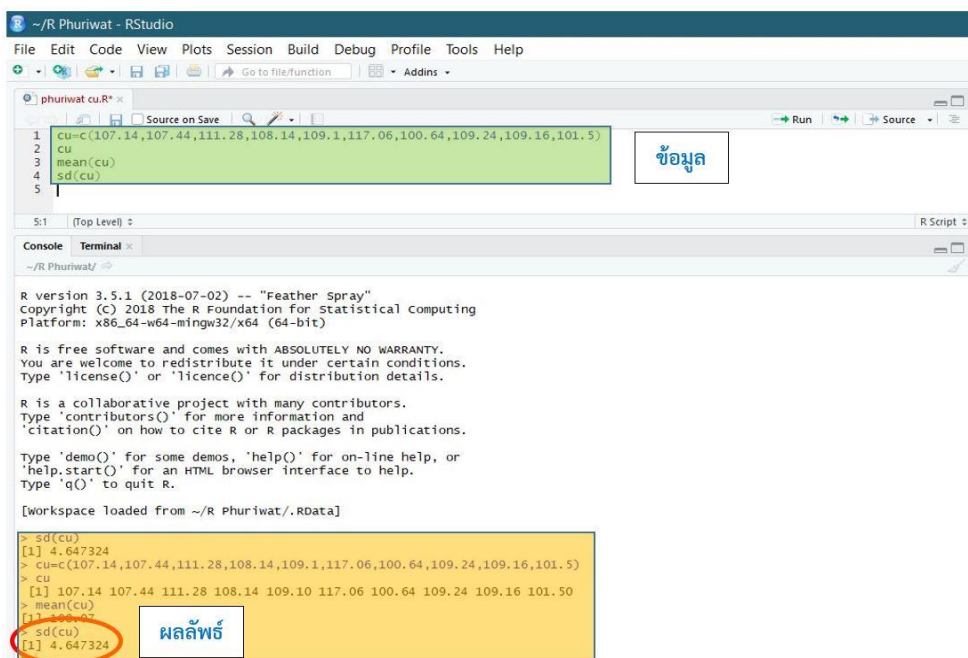
มาตรฐาน (s) ในสมการ $AV = |M - \bar{X}| + ks$ การคำนวณในเทมเพลตจะใช้ฟังก์ชัน $= STDEV.S(C3:C12)$ ได้ผลลัพธ์เท่ากับ 4.65 ซึ่งผ่านการปัดค่าให้มีทศนิยมสองตำแหน่ง (ดังแสดงในรูปที่ 2) ส่วนการทวนสอบ

โดยใช้ซอฟต์แวร์มาตรฐานทางการค้า คือ โปรแกรม SPSS ซึ่งได้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 4.647 (ดังแสดงในรูปที่ 3) แล้วยังได้ทำการทวนสอบซ้ำอีกครั้ง โดยใช้โปรแกรม R ซึ่งได้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 4.647 (ดังแสดงในรูปที่ 4) เมื่อนำค่าที่ได้มา

ปิดให้มีทศนิยมสองตำแหน่งแล้วจะเท่ากับ 4.65 เมื่อทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์การหาค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในเอ็กเซลพบว่าเท่ากับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ได้จากโปรแกรม SPSS และ R ดังแสดงในรูปที่ 2 - 4



รูปที่ 3 ผลการคำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (s) โดยใช้โปรแกรม SPSS



รูปที่ 4 ผลการคำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (s) โดยใช้โปรแกรม R

9.3 การคำนวณค่าของ $|M - \bar{X}|$

แนวคิดที่นำมาใช้ทำเทมเพลตนี้ คือ การกำหนดขอบเขตของความซับซ้อนของเทมเพลตให้น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ คือ พยายามจะไม่ใช้มาโครซึ่งจะทำให้เทมเพลตมีความซับซ้อนสูงจนจัดอยู่ในประเภทที่ 5 ในการทำเทมเพลตนี้จึงเลือกใช้เพียงฟังก์ชันแบบบิวท์อินอย่างง่ายที่มีอยู่แล้วในเอ็กเซลเท่านั้น ทำให้เทมเพลตนี้จัดอยู่ในประเภทที่ 4 ตาม GAMP5 เทมเพลตที่เขียนขึ้นมานี้จะทำการเทียบค่า $\bar{X}$ ให้สอดคล้องกับการคำนวณในทั้งสามกรณีตามหัวข้อ 9.3.1 ด้านล่างนี้โดยอัตโนมัติ โดยใช้ฟังก์ชัน IF จำนวน 4 ฟังก์ชัน จากนั้นทำการประมวลผลเพื่อหาค่าสมบูรณ์ แล้วจึงบันทึกลงในเซลล์ K20 ต่อไป

9.3.1 กรณีที่ 1 เมื่อ $T \leq 101.5$ จะกำหนดค่า M ตามเงื่อนไขต่อไปนี้ (3)

- ถ้า $\bar{X} < 98.5\%$ ให้ $M = 98.5\%$,
ดังนั้น $|M - \bar{X}| = |98.5 - \bar{X}|$
- ถ้า $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ ให้ $M = \bar{X}$,
ดังนั้น $|M - \bar{X}| = 0$
- ถ้า $\bar{X} > 101.5\%$ ให้ $M = 101.5\%$,
ดังนั้น $|M - \bar{X}| = |101.5 - \bar{X}|$

ฟังก์ชันที่นำมาใช้คือ simple IF ซึ่งเป็นฟังก์ชันที่ถูกใช้มากที่สุดในเอ็กเซล ฟังก์ชันนี้มีความซับซ้อนต่ำ และสามารถแกะรอยได้ง่าย วากยสัมพันธ์ (syntax) ของฟังก์ชัน IF คือ =IF (condition, trueStatement, falseStatement) ฟังก์ชัน IF จะเช็คสภาวะการณ์แรกที่อยู่ในวงเล็บ ถ้าสภาวะการณ์นี้เป็นจริง ฟังก์ชันก็จะส่งคืนข้อกำหนดที่สองในวงเล็บลงในเซลล์ แต่ถ้าสภาวะการณ์นี้เป็นเท็จ ฟังก์ชันจะส่งคืนข้อกำหนดที่สามในวงเล็บลงในเซลล์ฟังก์ชันนั้น

IF 1 ตัว สามารถแตกกิ่งก้านสาขาการตัดสินใจ (Decision Tree) ออกไปได้ 2 กิ่ง คือ ผลลัพธ์จากกรณีเงื่อนไขเป็น TRUE และผลลัพธ์จากกรณีเงื่อนไข

เป็น FALSE

วิธีเขียนสูตร

=IF(logical_test, [value_if_true], [value_if_false])

=IF(เงื่อนไขที่เราใส่เข้าไปให้ทดสอบ, [ถ้าจริงจะทำอันนี้], [ถ้าเท็จจะทำอันนี้])

ในการดำเนินการประมวล $|M - \bar{X}|$ นี้จะแบ่งการพิจารณาเป็นสองส่วนที่แยกออกจากกันก่อนแล้วในการประมวลผลขั้นตอนสุดท้ายจึงนำผลลัพธ์ทั้งสองส่วนมารวมกัน ส่วนแรกจะพิจารณาในกรณีที่ $\bar{X} < 98.5\%$ ส่วนที่สองจะพิจารณาในกรณีที่ $\bar{X} > 101.5\%$ ดังแสดงในรูปที่ 5

9.3.1.1 กรณีที่ $\bar{X} < 98.5\%$

ตามเงื่อนไขในหัวข้อ 9.3.1 ให้ $M = 98.5\%$, ดังนั้น $|M - \bar{X}| = |98.5 - \bar{X}|$ ในการตรวจสอบความถูกต้องนี้ จะทำการลองสมมติให้ $\bar{X}$ เท่ากับ 97.0, 98.5 และ 108.07

9.3.1.1.1 $\bar{X}$ เท่ากับ 97.0

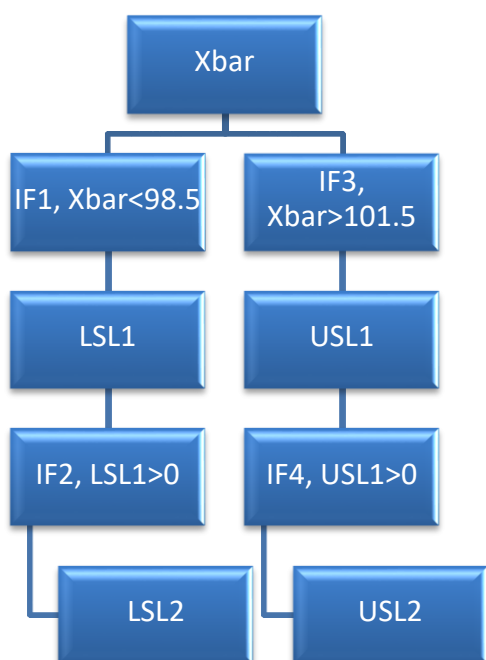
เซลล์ฟังก์ชัน IF แรกที่ใช้ (เซลล์ฟังก์ชันนี้ถูกให้ชื่อว่า LSL1) คือ IF(Xbar<98.5, Xbar, 0) ในกรณีนี้ค่าเฉลี่ย (Xbar) เท่ากับ 97.0 การประมวลผลของฟังก์ชันจะตรวจสอบพบว่า ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 97.0 น้อยกว่า 98.5 เป็นจริง จึงทำตามข้อกำหนดจริงซึ่งส่งคืนค่าเฉลี่ย 97.0 ลงในเซลล์ LSL1 ค่าในเซลล์ LSL1 จะถูกส่งไปตรวจสอบในเซลล์ฟังก์ชัน IF ที่สองต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 5

เซลล์ฟังก์ชัน IF ที่สอง (เซลล์ฟังก์ชันนี้ถูกให้ชื่อว่า LSL2) คือ IF(LSL1>0, 98.5-LSL1, 0) ในกรณีนี้ค่า LSL1 เท่ากับ 97.0 การประมวลผลของฟังก์ชันจะตรวจสอบพบว่า LSL1 เท่ากับ 97.0 ซึ่งมากกว่า 0 เป็นจริง จึงทำตามข้อกำหนดจริงซึ่งนำค่า 98.5 มาลบกับ LSL1 ในที่นี้คือ 98.5-97.0 จึงส่งคืนค่า 1.5 ลงในเซลล์ LSL2 ค่าในเซลล์ LSL2 จะถูกใช้ในการประมวลผลลัพธ์สุดท้าย $|M - \bar{X}|$ ต่อไป

9.3.1.1.2 $\bar{X}$ เท่ากับ 98.5 และ 108.07

ฟังก์ชัน IF แรกที่ใช้คือ $IF(\bar{X} < 98.5, \bar{X}, 0)$ ในกรณีที่ค่าเฉลี่ย ($\bar{X}$) เท่ากับ 98.5 หรือ 108.07 การประมวลผลของฟังก์ชันจะตรวจสอบพบว่า ค่าเฉลี่ยทั้งสองมีค่ามากกว่า 98.5 ทำให้ผลการตรวจสอบเป็นเท็จ จึงส่งคืนค่า 0 ลงในเซลล์ให้ชื่อว่า LSL1 ค่าในเซลล์ LSL1 จะถูกส่งไปตรวจสอบในฟังก์ชัน IF ที่สองต่อไป

ฟังก์ชัน IF ที่สองคือ $IF(LSL1 > 0, 98.5 - LSL1, 0)$ ในกรณีที่ $LSL1 = 0$ จากฟังก์ชัน IF แรก การประมวลผลของฟังก์ชันจะตรวจสอบพบว่า LSL1 มีค่าไม่มากกว่า 0 ทำให้ผลการตรวจสอบเป็นเท็จ ฟังก์ชันจึงคืนค่า 0 ลงในเซลล์ที่ให้ชื่อว่า LSL2 ค่าในเซลล์ LSL2 จะถูกใช้ในการประมวลผลผลลัพธ์สุดท้าย $|M - \bar{X}|$ ต่อไป



รูปที่ 5 การเรียงลำดับการดำเนินการของฟังก์ชัน IF จำนวนสี่ฟังก์ชัน

9.3.1.2 กรณีที่ $\bar{X} > 101.5\%$

ตามเงื่อนไขในหัวข้อ 9.3.1 ให้ $M = 101.5\%$, ดังนั้น $|M - \bar{X}| = |101.5 - \bar{X}|$ ในการตรวจสอบความถูกต้องนี้ จะทำการลองสมมติให้ $\bar{X}$ เท่ากับ 97.0, 98.5 และ 108.07

9.3.1.2.1 $\bar{X}$ เท่ากับ 97.0 และ 98.5

ฟังก์ชัน IF ที่สามที่ใช้ (เซลล์ฟังก์ชันนี้ถูกให้ชื่อว่า USL1) คือ $IF(\bar{X} > 101.5, \bar{X}, 0)$ ในกรณีที่ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 97.0 และ 98.5 การประมวลผลของฟังก์ชันจะตรวจสอบพบว่า ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 97.0 และ 98.5 มากกว่า 101.5 เป็นเท็จ จึงคืนค่า 0 ลงในเซลล์ USL1 ค่าในเซลล์ USL1 จะส่งไปตรวจสอบในฟังก์ชัน IF ที่สี่ต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 5

ฟังก์ชัน IF ที่สี่ (เซลล์ฟังก์ชันนี้ถูกให้ชื่อว่า USL2) คือ $IF(USL1 > 0, USL1 - 101.5, 0)$ ในกรณีที่ค่า USL1 เท่ากับ 0 การประมวลผลจะตรวจสอบพบว่า USL1 มากกว่า 0 เป็นเท็จ จึงนำส่งค่า 0 ลงในเซลล์ที่ให้ชื่อว่า USL2 ค่าในเซลล์ USL2 จะถูกใช้ในการประมวลผลผลลัพธ์สุดท้าย $|M - \bar{X}|$ ต่อไป

9.3.1.2.2 $\bar{X}$ เท่ากับ 108.07

ฟังก์ชัน IF ที่สามที่ใช้คือ $IF(\bar{X} > 101.5, \bar{X}, 0)$ ในกรณีนี้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 108.07 การประมวลผลของฟังก์ชันจะตรวจสอบพบว่าค่า 108.07 มีค่ามากกว่า 101.5 เป็นจริง ผลการตรวจสอบเป็นจริงจึงคืนค่า 108.07 ลงในเซลล์ให้ชื่อว่า USL1 ค่าในเซลล์ USL1 จะถูกส่งไปตรวจสอบในฟังก์ชัน IF ที่สี่ต่อไป

ฟังก์ชัน IF ที่สี่คือ $IF(USL1 > 0, USL1 - 101.5, 0)$ ในกรณีนี้ $USL1 = 108.07$ จากฟังก์ชัน IF ที่สาม การประมวลผลของฟังก์ชัน IF ที่สี่จะตรวจสอบพบว่า USL1 เท่ากับ 108.07 ซึ่งมากกว่า 0 จริง จึงนำค่า LSL1 มาลบกับ 101.5 ในที่นี้คือ $108.07 - 101.5$ จึงส่งคืนค่า 6.57 ลงในเซลล์ที่ให้ชื่อว่า USL2 ค่าใน

เซลล์ USL2 จะถูกใช้ในการประมวลผลผลลัพธ์สุดท้าย $|M - \bar{X}|$ ต่อไป

9.3.1.3 การประมวลค่า $|M - \bar{X}|$

จากฟังก์ชัน IF ทั้งสี่ข้างบนให้ผลลัพธ์สุดท้ายออกมา 2 เซลล์คือ LSL2 และ USL2 ในการการประมวลค่า $|M - \bar{X}|$ จะใช้ค่าผลบวกของ LSL2+USL2 เป็นค่าคำตอบ ดังแสดงในตารางที่ 2

9.3.2 กรณีที่ 2 เมื่อ $T > 101.5$ ยาที่มีการเผื่อตัวยา (เช่น ยาที่สลายตัวได้ง่าย เช่น วิตามินซี) ยาที่ค่าเฉลี่ยจากค่าขีดจำกัดล่างและขีดจำกัดบนมากกว่า 101.5% เช่น ช่วง 90-115% = 102.5% สำหรับยาที่มี therapeutic index ที่กว้าง เช่น ยาปฏิชีวนะ จึงต้องกำหนดค่า M แล้วนำค่า $\bar{X}$ มาเทียบกับค่า M

ได้ 3 กรณี ตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. เมื่อ $\bar{X}$ น้อยกว่า 98.5%, กำหนดให้ $M = 98.5\%$, ดังนั้น $|M - \bar{X}| = |98.5 - \bar{X}|$
2. เมื่อ $\bar{X}$ อยู่ระหว่าง 98.5 - T%, ให้ $M = \bar{X}$ ดังนั้น $|M - \bar{X}| = 0$
3. เมื่อ $\bar{X}$ มากกว่า T% , กำหนดให้ $M = T\%$ ดังนั้น $|M - \bar{X}| = |T - \bar{X}|$

ความแตกต่างของการคำนวณในกรณีที่ $T > 101.5$ เทียบกับกรณีที่ $T \leq 101.5$ คือ ฟังก์ชัน IF ที่ 3 และ 4 ที่นำมาใช้งาน โดยให้ทำการเปลี่ยนแปลงฟังก์ชัน IF ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยทำการเปลี่ยนแปลงค่า 101.5 ให้เป็นค่า T ตามที่กำหนดไว้ ส่วนที่เหลือของการประมวลผลไม่ต้องทำการเปลี่ยนแปลงใด ๆ

ตารางที่ 2. การประมวลค่า $|M - \bar{X}|$ โดยใช้ค่าผลบวกของ LSL2+USL2

		LSL2	USL2	$ M - \bar{X} $
ค่าเฉลี่ย (Xbar)	97.0	1.5	0	1.5
	98.5	0	0	0
	108.07	0	6.57	6.57

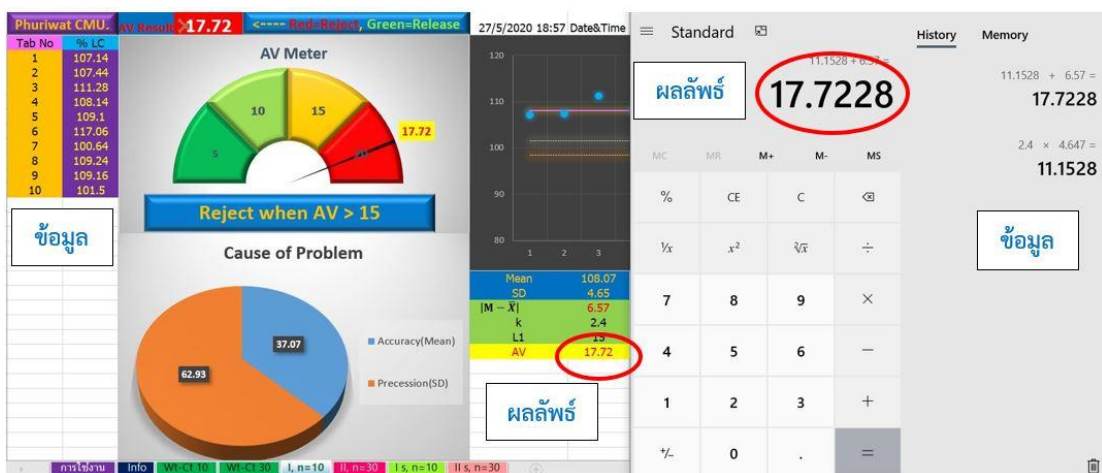
ตารางที่ 3. ฟังก์ชัน IF สำหรับ กรณีที่ $T > 101.5$ เทียบกับกรณีที่ $T \leq 101.5$

ฟังก์ชัน IF ที่	$T \leq 101.5$	$T > 101.5$
1	$IF(Xbar < 98.5, Xbar, 0)$	$IF(Xbar < 98.5, Xbar, 0)$
2	$IF(LSL1 > 0, 98.5 - LSL1, 0)$	$IF(LSL1 > 0, 98.5 - LSL1, 0)$
3	$IF(Xbar > 101.5, Xbar, 0)$	$IF(Xbar > T, Xbar, 0)$
4	$IF(USL1 > 0, USL1 - 101.5, 0)$	$IF(USL1 > 0, USL1 - T, 0)$

9.4 การตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณ $AV = |M - \bar{X}| + ks$

จากข้อมูลที่แสดงในรูปที่ 2 และการตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณค่า $|M - \bar{X}|$ และ s ได้ผลลัพธ์ คือ $|M - \bar{X}|$ เท่ากับ 6.57 และ s เท่ากับ 4.647 และ k เท่ากับ 2.4 แทนค่าทั้งหมดลงไปแล้ว

คำนวณด้วยเครื่องคิดเลขจะได้ AV เท่ากับ 17.7228 ดังแสดงในรูปที่ 6 เมื่อปัดให้ทศนิยมสองตำแหน่งจะได้เท่ากับ 17.72 ตรงกับค่าที่แสดงในเทมเพลตในรูปที่ 6



รูปที่ 6 การคำนวณ AV ด้วยเครื่องคิดเลขเทียบกับ AV ที่แสดงในเทมเพลต

9.5 การคำนวณค่าพิสัยของ 0.75M – 1.25M สำหรับการทดสอบบรรทัดฐานในขั้นที่ 2 (n = 30)

การคำนวณหาพิสัยของ 0.75M ถึง 1.25M ในกรณีที่ n = 30 วิธีการคำนวณค่า M โดยใช้ฟังก์ชัน Nested IF แบบสามชั้นซ้อนกัน คือ $IF(Xbar > 101.5, 101.5, IF(Xbar \geq 98.5, Xbar, IF(Xbar < 98.5, 98.5, 0)))$ เมื่อ Xbar คือ ค่าเฉลี่ยจากการประมวลผลของฟังก์ชันนี้จะส่งคืนค่า M ออกมาในฟังก์ชันเซลล์โดยให้ชื่อว่า M โดย IF แต่ละตัวก็จะมีเงื่อนไขของตัวเอง และทำค่าจริง/เท็จของตัวเองแล้วแต่ผลลัพธ์ที่ประมวลได้ เช่น $=IF(\text{เงื่อนไข1, จริง1, } IF(\text{เงื่อนไข2, จริง2, } IF(\text{เงื่อนไข3, จริง3, เท็จ3})))$ สำหรับเทคนิคการเขียน IF ซ้อนกันหลายตัว คือ จำนวนวงเล็บเปิดต้องเท่ากับวงเล็บปิด (ในที่นี้มีอย่างละ 3 อันเท่ากัน) ในแต่ละกึ่งที่ จริง/เท็จ สามารถเลือกที่จะใส่ IF ซ้อนลงไปอีกหรือไม่ก็ได้

คำอธิบายถึงการทำงานของฟังก์ชันนี้ คือ จะเริ่มจาก IF แรกคือ $IF(Xbar > 101.5, 101.5)$ อธิบายได้ว่าเป็นการตรวจสอบว่าค่าของ Xbar มากกว่า 101.5 หรือไม่ ถ้าตรวจสอบพบว่า Xbar มากกว่า 101.5 ให้ทำตามเงื่อนไขแรก คือ ส่งคืนค่า 101.5 ลงไปในฟังก์ชัน

เซลล์เพื่อใช้เป็นค่า M แล้วจบการทำงาน

ส่วนในกรณีที่ค่า Xbar ที่น้อยกว่า 101.5 จะเข้าสู่เงื่อนไขของ IF ตัวที่สองคือ $IF(Xbar \geq 98.5)$ อธิบายได้ว่าเป็นการตรวจหาค่าของ Xbar ที่เท่ากับหรือมากกว่า 98.5 ซึ่งเป็นเงื่อนไขของ IF ตัวที่สอง และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 101.5 ซึ่งเป็นเงื่อนไขของ IF ตัวที่หนึ่งซึ่งได้คัดกรองเพื่อตัดค่าที่มากกว่า 101.5 ออกไปหมดแล้ว เมื่อประมวลผลแล้วพบว่าเงื่อนไขของ IF ที่สองเป็นจริง จึงส่งคืนค่า Xbar ลงไปในฟังก์ชันเซลล์เพื่อใช้เป็นค่า M แล้วจบการทำงาน

ส่วนในกรณีที่ค่า Xbar ที่น้อยกว่า 98.5 จะเข้าสู่เงื่อนไขของ IF ตัวที่สาม คือ $IF(Xbar < 98.5, 98.5, 0))$ อธิบายได้ว่าเป็นการคัดกรองค่าของ Xbar ที่น้อยกว่า 98.5 ซึ่งเป็นเงื่อนไขของ IF ตัวที่สาม เมื่อประมวลผลแล้วพบว่าเงื่อนไขของ IF ที่สามเป็นจริง จึงส่งคืนค่า 98.5 ลงไปในฟังก์ชันเซลล์ M เพื่อใช้เป็นค่า M แล้วจบการทำงาน ส่วนเลข 0 ตัวสุดท้าย ถูกเติมเข้าไปเพื่อให้ครบตามซินแทกซ์เท่านั้น การทดสอบเชิงประจักษ์ คือ การเติมค่า Xbar หลายๆ ค่าที่ครอบคลุมค่าทั้งภายในและภายนอกพิสัยของ 98.5-

101.5 ดังแสดงในรูปที่ 7 แล้วเทียบว่าให้ผลการประมวลต้องตรงกับเงื่อนไขของการกำหนดค่า M ที่ระบุในหัวข้อ 9.3.1

x bar =	97	x bar =	100
M=	98.5	M=	100
x bar =	98.5	x bar =	101
M=	98.5	M=	101
x bar =	98.6	x bar =	101.5
M=	98.6	M=	101.5
x bar =	99	x bar =	104
M=	99	M=	101.5

รูปที่ 7 ค่า M ที่ประมวลผลได้จากค่าเฉลี่ยที่แตกต่างกัน

เมื่อได้ค่า M ที่ถูกต้องแล้ว จึงนำค่า M มาคำนวณหาค่า $0.75M$ และ $1.25M$ ซึ่งเป็นพิสัยการยอมรับสำหรับข้อมูลตัวอย่างแต่ละค่า จะต้องไม่มี

ข้อมูลใดเลยที่ตกออกไปนอกพิสัยการยอมรับนี้ การคำนวณจะป้อนค่าสั่ง $=0.75*(M)$ และ $=1.25*(M)$ ตามลำดับ ในตัวอย่างนี้พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากัน ซึ่งได้ทวนสอบกับการคำนวณโดยใช้เครื่องคิดเลข ดังแสดงในรูปที่ 8

9.6 การตรวจสอบและแสดงถึงค่าตัวอย่างที่ตกออกไปนอกคาพิสัยของ $0.75M - 1.25M$ สำหรับการทดสอบบรรทัดฐานในขั้นที่ 2 ($n = 30$)

ขั้นตอนสุดท้ายจะทำการตรวจสอบข้อมูลจากตัวอย่างทั้งสามสิบค่าว่ามีค่าใดที่ตกออกไปนอกพิสัยของการยอมรับนี้โดยใช้ Conditional Formatting ดังแสดงในรูปที่ 9 ถ้ามีค่าใดที่อยู่นอกพิสัยการยอมรับ ($0.75M-1.25M$) ก็จะระบายสีพื้นของเซลล์นั้นให้เป็นสีแดง แสดงว่าไม่ผ่านเกณฑ์ของการทดสอบความสม่ำเสมอของปริณยา ในขั้นตอนที่ 2 ที่ใช้ตัวอย่าง จำนวน 30 หน่วย

Tab No	% LC	Mean	108.01	M=	101.50
1	107.14	SD	6.08	0.75M=	76.13
2	107.44	M - X̄	6.508666667	1.25M=	126.88
3	111.28	k	2		
4	108.14	L1	15		
5	109.1	AV	18.66		
6	117.06				
7	100.64				
8	109.24				
9	109.16				
10	101.5				
11	107.1				
12	107.84				
13	102.44				
14	107.16				
15	109.7				
16	116.38				
17	111.68				
18	105.24				
19	128				
20	98.48				
21	108.4				
22	105.06				
23	107.88				
24	100.92				
25	95.7				
26	107.58				
27	105.3				
28	112.08				
29	110.06				
30	112.56				

Calculator

Standard

History

Memory

101.5 × 0.75 =

0.75M

76.125

76.125

101.5 × 0.75 =

76.125

Calculator

Standard

History

Memory

1.25 × 101.5 =

1.25M

126.875

126.875

1.25 × 101.5 =

126.875

101.5 × 0.75 =

76.125

MC MR M+ M- MS

% CE C <

1/x x² √x ÷

7 8 9 ×

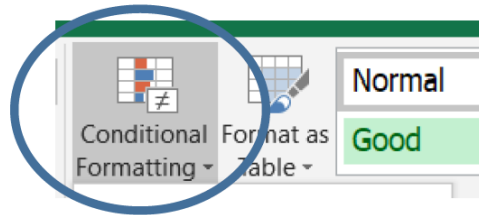
4 5 6 −

1 2 3 +

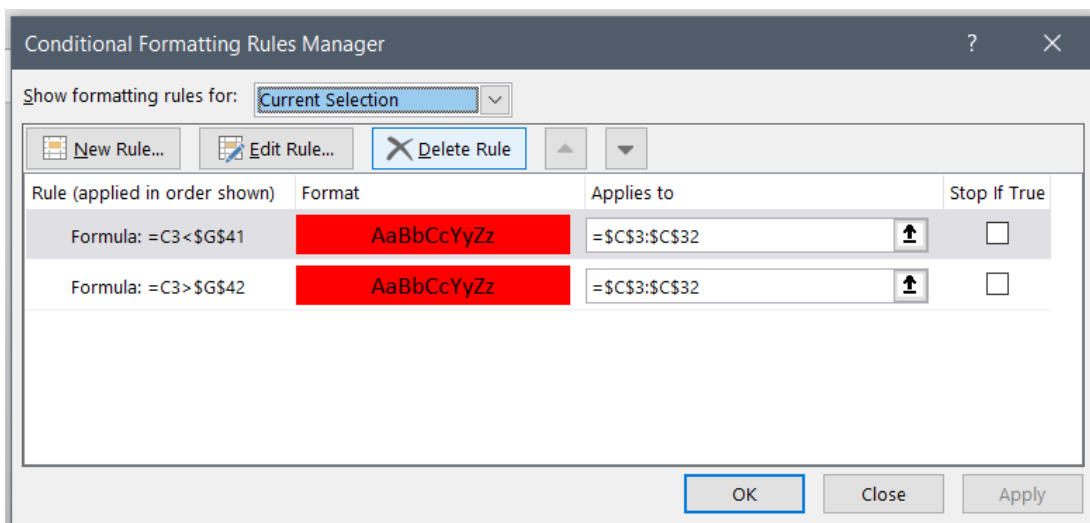
รูปที่ 8 การคำนวณพิสัย $0.75M - 1.25M$ ในเทมเพลตเทียบกับการใช้เครื่องคิดเลข

วิธีการ คือ เลือกช่วงพิสัยของข้อมูล 30 ค่าที่ต้องการตรวจสอบ แล้วที่ Home tab ให้เลือก Conditional Formatting แล้ว กำหนดให้ Conditional Formatting Rules Manager ให้เป็นไปตามรูปที่ 10 โดยมีกฎ 2 ข้อคือ ที่ (I) Rule Formula ข้อที่ 1 คือ $=C3<\$G\41 หมายความว่า นำค่าในเซลล์ C3 มาตรวจสอบว่าน้อยกว่า $\$G\41 (ค่านี้คือ 0.75M) (I) Rule Formula ข้อที่2 คือ $=C3>\$G\42 หมายความว่านำค่าในเซลล์ C3 มาตรวจสอบว่ามากกว่า $\$G\42 (ค่านี้คือ 1.25M) ถ้า

กฎข้อใดข้อหนึ่งเป็นจริงให้ (II) Format ให้พื้นเซลล์เป็นสีแดง นำกฎนี้ไปใช้กับ (III) ช่วงของข้อมูลตัวอย่างทั้ง 30 ค่า ($\$C\$3:\$C\32)



รูปที่ 9 Conditional Formatting Tab



รูปที่ 10 การตรวจสอบว่าค่าของตัวอย่างตกออกไปนอกค่าพิสัยของ 0.75M – 1.25M

10. การปฏิบัติที่ดีในการสร้างเทมเพลต

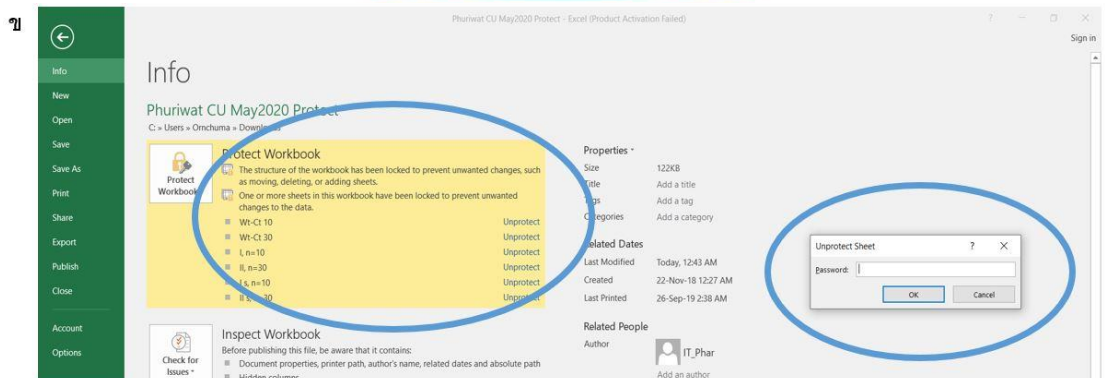
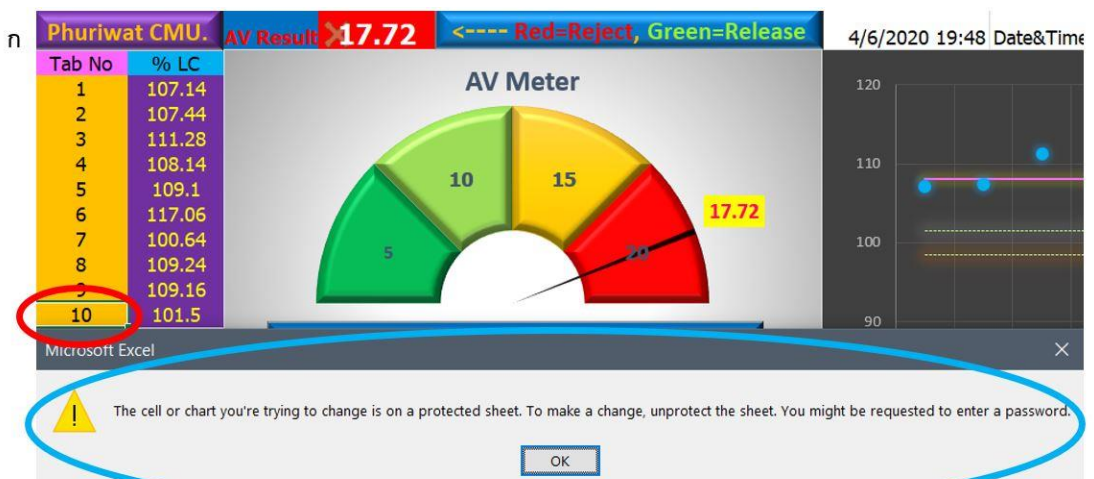
การปฏิบัติที่ดีข้างล่างนี้แสดงรายการของการลดความเสี่ยงจากการเปลี่ยนแปลงเทมเพลตโดยอุบัติเหตุ หรือการป้อนข้อมูลที่ผิดพลาดคลาดเคลื่อน

1. ป้องกันเซลล์ที่ใช้ในการประมวลผลทั้งหมด เพื่อป้องกันเซลล์ที่ทำการคำนวณจากการดัดแปลงโดยไม่ตั้งใจ ยกเว้นเฉพาะสำหรับเซลล์ที่ใช้เพื่อป้อนข้อมูลเท่านั้นที่สามารถเติมข้อมูลได้ การป้องกันการดัดแปลงโดยใช้รหัสผ่านสามารถทำได้โดยใช้คำสั่ง Review tab->Protect Sheet ผลการ

ป้องกันแสดงในรูปที่ 11ก

2. หลังจากป้องกันการดัดแปลงในแต่ละชีทแล้ว ควรป้องกันโครงสร้างทั้งหมดของ workbook ด้วยรหัสผ่านซึ่งอาจจะใช้รหัสผ่านเดียวกันกับที่ใช้ป้องกัน worksheet คำสั่งในเอ็กเซล คือ Review tab -> Protect Sheet ซึ่งเมื่อต้องการยกเลิกการป้องกัน จะต้องมีการใส่รหัสผ่านดังแสดงในรูปที่ 11ข

3. เซลล์ที่ใช้สำหรับการป้อนข้อมูลถูกระบุอย่างชัดเจนโดยใช้สีจำเพาะซึ่งในเทมเพลตนี้ได้ใช้สีม่วงเข้ม ดังแสดงในรูปที่ 12



รูปที่ 11 ข้อความเตือนสำหรับ (ก) การแก้ไขนอกบริเวณที่อนุญาตให้ป้อนข้อมูล และ (ข) การป้องกันการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทั้งหมดของ workbook ด้วยรหัสผ่าน

Phuriwat CMU.	
Tab No	% LC
1	107.14
2	107.44
3	111.28
4	108.14
5	109.1
6	117.06
7	100.64
8	109.24
9	109.16
10	101.5

รูปที่ 12 บริเวณเซลล์ที่อนุญาตให้ป้อนข้อมูลมีพื้นหลังสีม่วง

4. มีการกำหนดกฎการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล (Data Validation Rules, คำสั่งในเอ็กเซลคือ Data Tab->Data Validation) ใช้กับเซลล์ป้อนข้อมูลเพื่อป้องกันการเติมค่าที่ผิดปกติหรือไม่ถูกต้อง ข้อความอินพุตและข้อความเตือนของความคลาดเคลื่อนสามารถถูกใช้เพื่อให้ข้อสนเทศถึงชนิดของข้อมูลที่คาดหวังและฟิลย์ที่ยอมรับได้แก่ผู้ใช้ปลายทางในเทมเพลตนี้จะใช้กับเซลล์ที่กำหนดค่า T ในกรณีที่มีค่ามากกว่า 101.5% ดังแสดงในรูปที่ 13 และ 14

8	109.24
9	109.16
10	101.5
Target	104

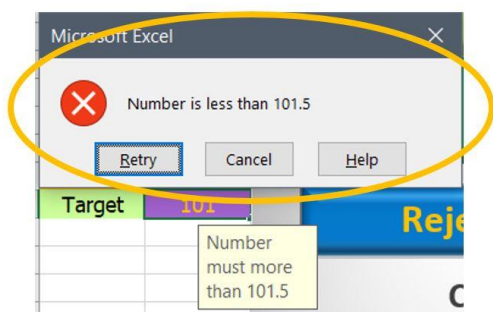
Number must more than 101.5

รูปที่ 13 เมื่อคลิกที่เซลล์ป้อนค่า T จะมีข้อความบอกว่าตัวเลขที่เติมต้องมากกว่า 101.5

5. เซลล์ที่ใช้สำหรับการนำเสนอผลลัพธ์ของการประมวลผล (คำนวณ) สามารถระบุได้โดยใช้สีจำเพาะ เมื่อผลลัพธ์ถูกเปรียบเทียบกับบรรทัดฐานของการยอมรับควรใช้ conditional formatting เพื่อเน้นผลลัพธ์ที่ไม่ผ่านบรรทัดฐานของการยอมรับ (Home Tab -> Conditional Formatting) ได้กำหนดให้เซลล์ผลลัพธ์จากการประมวล AV เทียบกับค่าบรรทัดฐาน L1 = 15.0 เมื่อ AV มากกว่า 15.0 เซลล์ผลลัพธ์จะเปลี่ยนเป็นสีแดง และเติมเครื่องหมายผิดลงที่หน้า AV result (ดังแสดงในรูปที่ 15 ก, ข, ค) ในขณะที่ $AV \leq 15.0$ เซลล์ผลลัพธ์จะเปลี่ยนเป็นสีเขียว และเติมเครื่องหมายถูกต้องที่หน้า AV result

6. ชื่อของผู้ปฏิบัติการที่รับผิดชอบในการป้อนข้อมูล วันที่และเวลาของการป้อนข้อมูลควรถูกบันทึกในเซลล์ป้อนเข้า (input cells) โดยฟังก์ชันของเอ็กเซลคือ “=NOW()” หรือเทมเพลตถูกพิมพ์ในกระดาษเพื่อนำมาลงนามและลงวันที่ ดังแสดงในรูปที่ 16

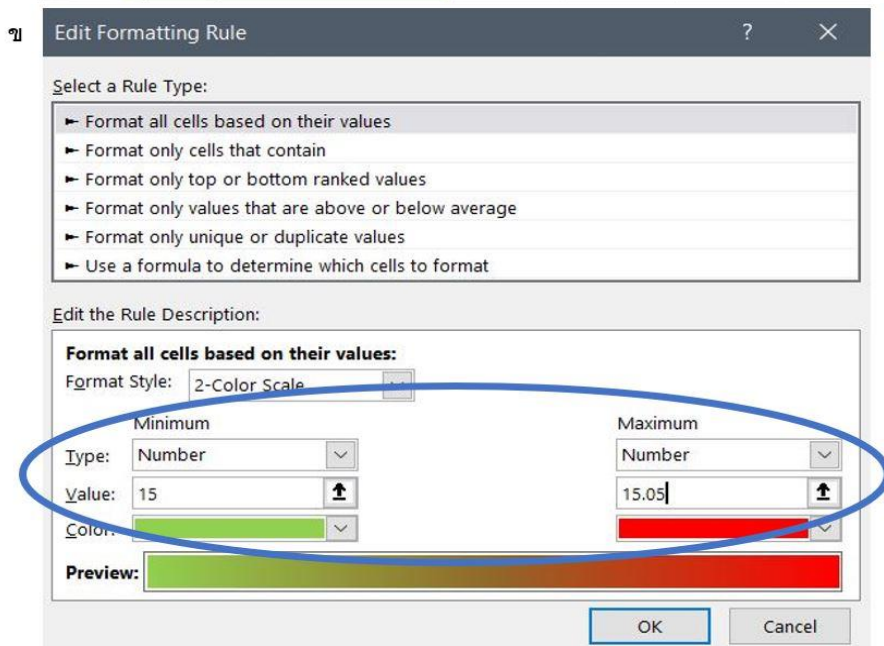
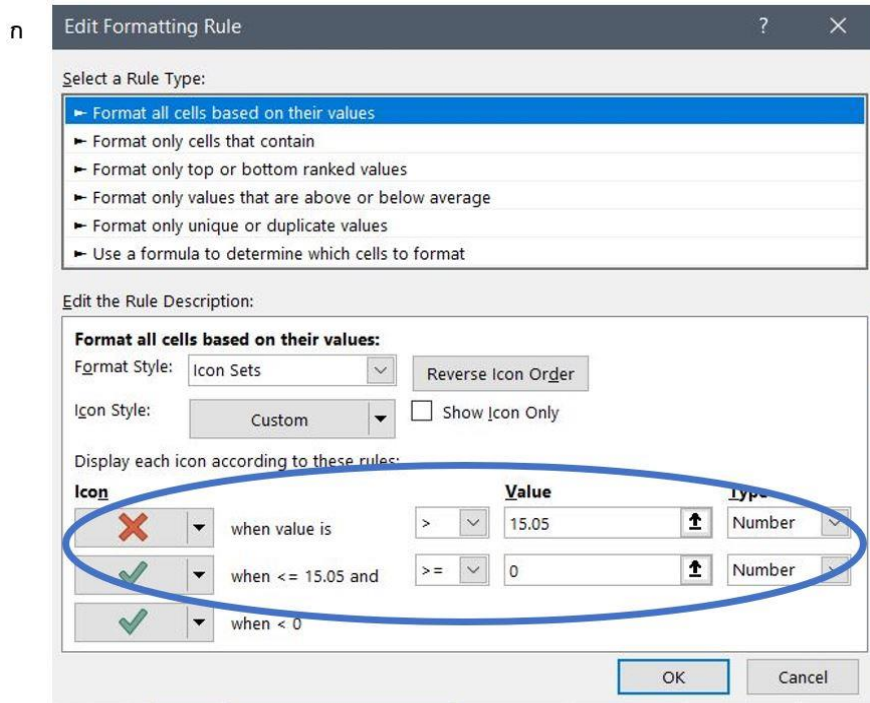
7. File path, ชื่อของแฟ้มของเทมเพลต และ MS Excel version number สามารถแสดงภายในพื้นที่การพิมพ์ของแผ่นตารางทำการ ฟังก์ชันของเอ็กเซลคือ “=cell(“filename”)” “=INFO(“RELEASE”)” ถูกนำมาใช้เพื่อแสดง path, file name, active



รูปที่ 14 เมื่อเซลล์ป้อนค่า T ได้รับค่าน้อยกว่า 101.5 จะมีข้อความบอกว่าตัวเลขที่เติมลงไปน้อยกว่า 101.5

sheet และ version number ของ MS Excel ที่ใช้งาน ดังแสดงในรูปที่ 16

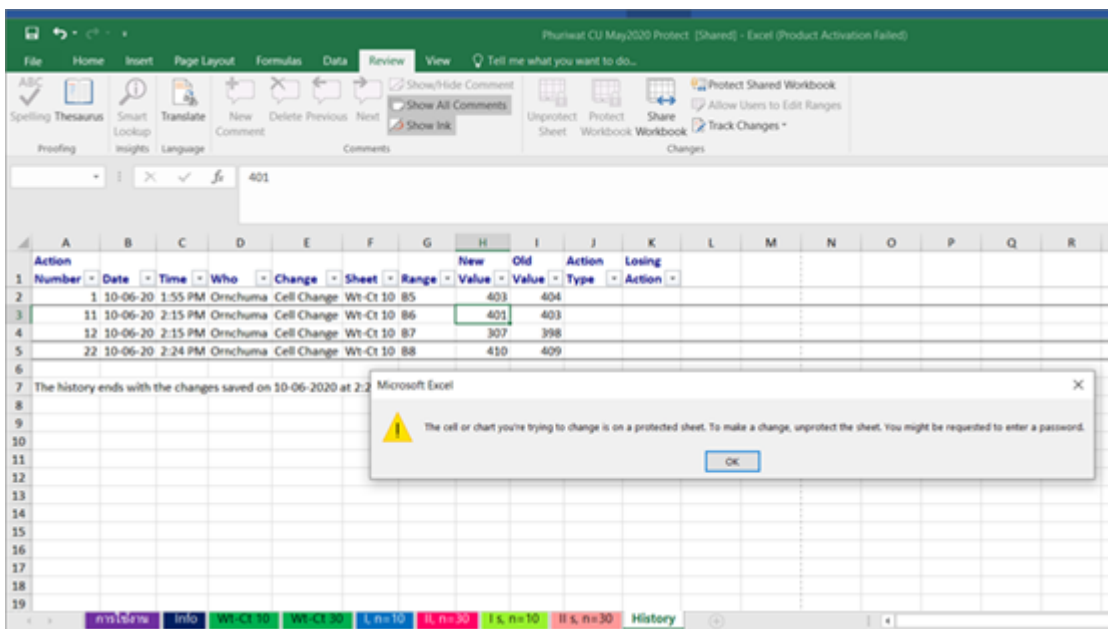
8. การบันทึกผู้ปฏิบัติงานที่เข้าสู่ระบบ การเปลี่ยนแปลง หรือการลบข้อมูล รวมทั้งวันที่และเวลา (audit trail) สามารถทำได้โดยใช้ฟังก์ชัน Track change (Review Tab -> Track Change -> Highlight Change -> List change on a new sheet) ซึ่งจะมีแผ่นตารางทำการชื่อว่า History ปรากฏออกมาแสดงถึงประวัติการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ซึ่งประวัตินี้ไม่สามารถแก้ไขได้ดังแสดงในรูปที่ 17 ทั้งนี้การใช้แผ่นตารางทำการยังมีข้อจำกัดในการตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล เช่น ไม่มีการระบุเหตุผลในการเปลี่ยนแปลง หรือไม่มีบันทึกการอนุมัติการเปลี่ยนแปลงจากหัวหน้างาน ซึ่งทางเลือกในการแก้ไขปัญหานี้สามารถทำได้โดยการสร้างเอกสารบันทึกการตรวจสอบกิจกรรมต่าง ๆ และพิมพ์แผ่นตารางทำการในส่วนของ History เป็นเอกสารประกอบในรูปแบบกระดาษแทน หรือสามารถใช้เครื่องมือเพิ่มเติม (additional tools) ของซอฟต์แวร์ประยุกต์ทางการค้าอื่น ๆ ที่สอดคล้องไปตามข้อกำหนดของหลักปฏิบัติที่ได้นำมาประยุกต์ใช้กับโปรแกรมเอ็กเซลได้



รูปที่ 15 การตรวจสอบว่า AV เพื่อใส่ (ก) เครื่องหมายถูกหรือผิด (ข) เปลี่ยนพื้นหลังของเซลล์ และ (ค) เซลล์ที่นำเสนอผลลัพธ์ของการประมวลผลสามารถระบุผลได้โดยใช้สีจำเพาะ (สีแดง=ไม่ผ่านการทดสอบ และ แสดงเครื่องหมายผิด)

	A
1	Phuriwat CMU. - โปรแกรมประมวล CU.
2	
3	Product Name
4	Lot/Batch Number
5	QA Pharmacist
6	ลายเซ็น
7	Date and Time
8	File Name
9	MS Excel Version

รูปที่ 16 เซลล์ที่นำเสนอผลลัพธ์ของข้อมูลของผลิตภัณฑ์ ชื่อผู้ปฏิบัติการที่รับผิดชอบในการป้อนข้อมูล วันที่ และเวลาของการป้อนข้อมูล และเส้นทางของแฟ้มข้อมูล



รูปที่ 17 การตรวจสอบถึงการบันทึกผู้ปฏิบัติงานที่เข้าสู่ระบบ การเปลี่ยนแปลง หรือ การลบข้อมูล รวมทั้งวันที่ และเวลา

11. สรุป

ในบทความนี้ได้แสดงภาพโดยรวมของการตรวจสอบความถูกต้องของเทมเพลต การตรวจสอบความถูกต้องที่แสดงในบทความนี้ได้เน้นไปที่การทวนสอบถึงความถูกต้องของการคำนวณของค่า $\bar{X}$ s และ $|M - \bar{X}|$ โดยใช้เครื่องคิดเลข การใช้ซอฟต์แวร์ประยุกต์ทางการค้า และ แสดงเส้นทางของตรรกะ

ในการประมวลผล เพื่อให้มั่นใจได้ว่าการประมวลผลทั้งหมดเป็นไปอย่างถูกต้อง นอกจากนี้ยังได้แสดงให้เห็นถึงการป้องกันเซลล์ที่ทำการคำนวณจากการดัดแปลงโดยไม่ได้ตั้งใจ การป้องกันการป้อนข้อมูลที่ไม่สมเหตุสมผล การแสดงถึงผลลัพธ์โดยใช้สีและเครื่องหมายเพื่อป้องกันการแปลผลที่ผิดพลาด

12. เอกสารอ้างอิง

1. GAMP 5: a risk-based approach to compliant GxP computerized systems. Tampa, FL: ISPE, 2008.
2. Wingate G. Pharmaceutical computer systems validation: quality assurance, risk management and regulatory compliance 2nd ed. New York. Informa Healthcare, 2010
3. USP 42- NF 37. The United States Pharmacopeial Convention Rockville, MD. The Convention, 2018

Pre-use Post Sterilization Integrity Testing (PUPSIT) – Dilemma



Somasundaram G (Som)

Merck KGaA, Germany

E-mail: Somasundaram.g@merckgroup.com

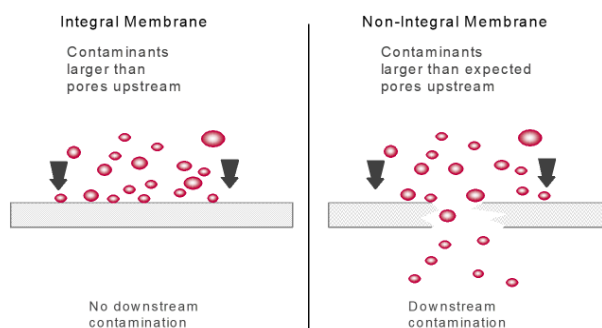
The ultimate measure of a sterilizing filter's performance is bacterial retention. Integrity testing sterilizing filters is a fundamental requirement of critical process filtration applications in the pharmaceutical industry. FDA Guidelines require integrity testing of filters used in the processing of sterile solutions such as biologics or small molecules. The FDA also requires corresponding testing documentation be included with batch product records.

Non-destructive testing may be done on filters before and after use. Integrity testing sterilizing filters before use monitors filter integrity prior to batch processing, preventing use of a non-integral filter. Integrity testing sterilizing filters after a batch has been filtered can detect if the integrity of the filter has been compromised during the process. Detecting a failed filter alerts operator to a

problem immediately after batch processing, eliminating delay and allowing rapid reprocessing.

To be able to use an in-process non-destructive integrity test, physical tests were developed that correlate to the bacterial challenge test. A specification for the physical test correlates directly to the bacterial challenge test. Once this correlation is established, it is determined that a

What is Membrane Integrity?



cartridge passing the physical test is an integral sterilizing filter.

Pre-use Post Sterilization Integrity Testing (PUPSIT) has been the most widely debated

topic over past several years specially for the filter sterilized product.

Regulatory Needs:

EU GMP: The integrity of the **sterilized filter** **should** be verified before use and should be confirmed **immediately after use** by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test

EU GMP Annex 1 for the manufacture of sterile medicinal products, February 2008

US FDA: Integrity testing of the filter can be performed prior to process and **should be routinely performed post-use.**

US FDA Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, 2004

[®]
PDA (Parenteral Drug Association-Technical Report) TR26 – 2008 Sterilizing filtration of liquids

- Where the claimed purpose of the filter is to sterilize, **pre and post filtration integrity tests should be performed.**
- Prefiltration integrity test may be performed prior to sterilization of the filter and, preferably, after sterilization.
- Steps should be taken to ensure that the **downstream side of the system remains sterile** when performing a post sterilization, pre-use integrity test.

If we look at the above perspective from regulatory and industry associations: European regulatory position on PUPSIT is very clear, they treat Filtration as a risky unit operation and hence they propose PUPSIT to

be mandatory. US FDA drives more towards risk-based approach and Industry position considers PUPSIT adds risk to the process and may disrupt aseptic pathway, it also adds

complexity and interventions during the aseptic filtration operation.

To gain clarity on this topic, BioPhorum (formerly BPOG) and PDA did create a SFQRM (Sterile Filtration Quality Risk Management) Consortium in 2017. The objectives of this group were to fill the existing gaps with scientific data with studies and industry guidance that would provide Biopharmaceutical customers with the ability to make informed decisions about Quality Risk Management strategies. The series of publications are as below, and they are available on PDA and BioPhorum sites for purchase.

1. Data mining to determining the influence of fluid properties on Integrity test values
2. Test Process and results of potential masking of Sterilizing grade filters
3. Points to consider for risks associated with Sterilizing Grade filters and Sterilizing filtration

4. Points to consider for implementation of PUPSIT

Although there are lot many options and designs available to implement PUPSIT either in a complete single use or traditional stainless steel systems, variations in the filtration design, set-up, operation, process stream attributes and manufacturing philosophies all have a significant impact on how PUPSIT is incorporated. As the saying goes “it’s not one size fits all” solution for PUPSIT. In my experience, many of the customers have implemented PUPSIT and do perform FIT batch after batches! For sure, it adds onto their confidence when going in for the regulatory inspections.

In conclusion, implementing PUPSIT has its own pros and cons. Ultimately the end user has to perform the risk assessment and justify with scientific proof for his action or inaction in this case!

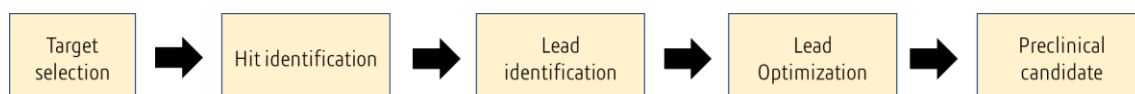
ทำไมประเทศไทยจึงไม่มียาใหม่



ภก. ธนโชติ เรืองสาตรา

ศูนย์วิจัยและพัฒนาายาจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail: Tanachote.r@pharm.chula.ac.th



ในกระบวนการคิดค้นพัฒนายา ก็คือ การสร้างผลิตภัณฑ์ใหม่ออกสู่ตลาด โดยผลิตภัณฑ์ใหม่เป็นโมเลกุลยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหรือรักษาอาการต่าง ๆ ได้ ดังนั้น การจะสร้างผลิตภัณฑ์ให้สำเร็จได้จำเป็นต้องมีการทำงานในลักษณะของการจัดตั้งเป็นบริษัทเท่านั้น และนอกจากนี้ปัจจัยที่จะทำให้งานสำเร็จได้นั้นสามารถสรุปได้คร่าวๆ เป็น 5 ประเด็นหลัก^{1,2,3}

1. ปัจจัยด้านผู้นำน้องการ:

เนื่องจากอุตสาหกรรมการคิดค้นพัฒนายาใหม่ไม่เคยเกิดขึ้นในประเทศไทยมาก่อน ดังนั้น จำเป็นจะต้องมีผู้นำที่มีวิสัยทัศน์และมีประสบการณ์ด้านอุตสาหกรรมยามาเป็นผู้กำหนดทิศทางขององค์กร ผู้นำที่ดีจะมองเห็นภาพใหญ่ขององค์กรและกำหนดทิศทางของบริษัทให้ไปในทางที่ถูกต้องได้

2. ปัจจัยด้านทีมงาน:

การคิดค้นพัฒนายาใหม่ไม่ใช่งานประเภทที่สามารถทำสำเร็จด้วยตัวคนเดียวได้ แต่เป็นงานที่ต้องทำร่วมกันเป็นทีม โดยบุคลากรในทีมจะต้องประกอบด้วยคนจากหลากหลายสาขาวิชาชีพ เช่น นักวิจัยเคมี นักวิจัยชีววิทยา เกษษกร รวมถึงนักวิชาการด้านการทำธุรกิจ และแน่นอนว่างานในลักษณะนี้จะต้องทำในลักษณะที่เป็นงานเต็มเวลา (full-time job) ไม่สามารถทำเป็นงานนอกเวลา (part-time job) ได้ เนื่องจากทีมงานทุกคนจะต้องคิดเรื่องการพัฒนาผลิตภัณฑ์อยู่ตลอดเวลา และที่สำคัญคือทุกคนต้องสามารถทำงานได้อย่างสอดคล้องเป็นจังหวะเดียวกัน เนื่องจากวงจรการทำงานแบบ PDCA (plan-do-check-act) จะเกิดขึ้นตลอดเวลา ดังนั้นจึงจะปล่อยให้การทำงานขาดช่วงหรือมีจุดคอขวดของการทำงานไม่ได้

3. ปัจจัยด้านตัวงาน:

การทำงานวิจัยยาใหม่จะต้องใช้การเพ่งความสนใจไปที่ตัวงานอย่างมาก บุคลากรทุกคนที่ทำงานวิจัยยาใหม่นั้นจะต้องมีเป้าหมายเดียวกันคือ “เน้นการสร้างโมเลกุลใหม่” (new molecular entity) ไม่ใช่เป็นเพียงการเผยแพร่บทความวิจัย ดังนั้นในการทำงานจะถูกกำหนดหมุดหมาย (milestones) อย่างชัดเจนว่า เมื่อใดจะได้ hit compound, lead compound และนำไปสู่ pre-clinical candidate หรือแม้แต่ว่าถ้างานวิจัยเกิดความล้มเหลวอย่างต่อเนื่องแล้วจำเป็นต้องหยุดทำการวิจัย บริษัทจะต้องกำหนดได้อย่างชัดเจนว่าจะหยุดดำเนินการวิจัยและพัฒนาต่อเมื่อใด ซึ่งแน่นอนว่าไม่สามารถมีสิ่งใดจะรับประกันได้ว่าการพัฒนาโมเลกุลใหม่นั้นจะประสบความสำเร็จ ดังนั้นต้องใช้หลักว่าถ้าจะล้มเหลว ต้องล้มเหลวให้เร็วและราคาถูกที่สุด (fail fast, fail cheap)

การเลือกเป้าหมายยา (target selection) ก็มีความสำคัญมาก โดยเป้าหมายของยาจะต้องเลือกเป้าหมายที่โมเลกุลยาสามารถเข้าไปจับและสามารถออกฤทธิ์ได้ (druggable target) ซึ่งข้อจำกัดของการเลือกเป้าหมายยานั้นมีมากมาย หนึ่งในนั้นคือเรื่องของการหาทีมวิจัยด้านชีววิทยาที่เกี่ยวข้องมาทำการทดลองกับเป้าหมายนั้น เพราะชีววิทยาเป็นศาสตร์ที่เฉพาะทางในแต่ละเป้าหมาย และการพัฒนาทีมด้านชีววิทยา จะต้องใช้เวลานานกว่าจะเกิดความชำนาญ ซึ่งเป้าหมายที่บริษัทเลือกต้องสามารถทำการทดสอบได้ภายในทีม หากบริษัทมีทีมด้านชีววิทยาที่เกี่ยวข้องในเป้าหมายนั้นก็จะสามารถทำให้สามารถทำการวิจัยยาที่เกี่ยวข้องกับเป้าหมาย

นั้นได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามเป้าหมายยาที่บริษัทเลือกนั้นจะต้องคำนึงถึงมูลค่าทางการตลาดที่คุ้มทุนด้วย โดยโจทย์การวิจัยยาจะต้องเป็นยาที่มีผลต่อเป้าหมายที่ยังอยู่ในช่วงของการแข่งขัน ซึ่งจะยังไม่มี การตีพิมพ์งานวิจัยออกมาให้เห็นมากมาย

นอกจากนี้ทีมงานยังต้องมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องของการพัฒนายาอีกด้วย โดยในการวิจัยยาใหม่นั้นจะมุ่งเน้นแต่เรื่องประสิทธิภาพต่อเป้าหมายเพียงอย่างเดียวไม่ได้ เพราะในความเป็นจริงนั้นการทดสอบประสิทธิภาพจะเป็นแค่ประตูด่านแรกของการพัฒนายา โมเลกุลยาที่ดี คือ โมเลกุลที่มีคุณสมบัติที่ดีในหลายด้าน เช่น มีฤทธิ์ดี ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดี (กรณีที่เป็นยารับประทาน) ไม่เป็นพิษ ทนทานต่อการเมแทบอลิซึมของร่างกาย ฯลฯ ดังนั้น ในกระบวนการปรับปรุงโครงสร้างโมเลกุล (lead optimization) จึงเหมือนการว่ายน้ำวนในอ่างที่ไม่รู้จะไปทางไหน เช่น หากแก้ปัญหาเรื่องการดูดซึมได้ ฤทธิ์ก็อาจจะไม่ดีเท่าที่ควร หรือ หากแก้ปัญหาเรื่องความเป็นพิษของโมเลกุลได้ โมเลกุลที่พัฒนามาก็อาจจะไม่ทนกับเมแทบอลิซึม ซึ่งไม่ว่าจะปรับคุณสมบัติใดก็ตาม จะมีผลกระทบต่อคุณสมบัติด้านอื่น ๆ เสมอ การหาจุดลงตัวที่ดีจึงมีความยากและอาจต้องใช้เวลานานมาก

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่างานวิจัยยาใหม่เป็นกระบวนการที่ใช้เวลานานมาก สามารถประมาณเวลาอย่างง่ายคือ 5 ปีขึ้นไป โดยตลอดระยะเวลา 5 ปีทีมงานจะต้องมีหมุดหมายที่ชัดเจน และไม่ว่าทีมงานจะค้นพบทฤษฎีอะไรใหม่ ๆ ก็ตาม

จะยังไม่สามารถเผยแพร่ได้ เพราะสิ่งที่ถูกค้นพบจะเป็นข้อได้เปรียบทางการแข่งขันของบริษัท

4. ปัจจัยด้านการเงินและการบริหารความเสี่ยง:

แน่นอนว่าการวิจัยระดับนี้ จะใช้งบประมาณจำนวนมาก ตั้งแต่การติดตั้งอุปกรณ์ปฏิบัติการ หรือบางการศึกษาอาจจะต้องอาศัยการบริการจากภายนอก (outsource) ซึ่งค่าวัสดุ อุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการพัฒนายาใหม่นั้น แคลในส่วนของการพัฒนา preclinical candidate จะใช้งบประมาณ 200 ถึง 300 ล้านบาท เนื่องจากการทดสอบบางอย่างมีราคาแพงมาก ตั้งแต่หลักแสนถึงหลักล้าน และถ้าหากทำต่อยอดถึงระดับคลินิกจนสามารถออกสู่ตลาดได้ จะต้องใช้งบมากกว่า 4 หมื่นล้านบาท นอกจากนี้ยังต้องมีเรื่องของค่าตอบแทนพนักงานอีกด้วย

งานวิจัยยาใหม่เป็นงานที่ทำให้เกิดนวัตกรรมใหม่ ซึ่งคำว่า “นวัตกรรม” ถึงแม้ดูสวยหรูแต่จริง ๆ แล้วถูกแฝงไปด้วยความกดดัน การแข่งขัน และความล้มเหลวที่มากมาย ดังนั้น พนักงานที่จะปรับตัวได้จะต้องมี growth mindset มากระดับหนึ่ง และแน่นอนว่าการที่บริษัทจะสามารถดึงดูดคนเก่ง ๆ จากหลายที่มารวมกันได้ นโยบายค่าตอบแทนจะต้องสูงเพียงพอในการดึงดูดคนเข้ามาทำงานด้วย

ถึงอย่างนั้นบริษัทลงทุนไปมากมายแต่คำว่างานวิจัยนั้นก็ไม่มีอะไรประกันความสำเร็จ งานที่ทำจึงออกมาเป็นลักษณะเสี่ยงมากแต่ได้ผลตอบแทนมาก (high risk – high return) โดยโมเลกุลยาที่จะถูกเรียกว่า “สำเร็จ” นั้นจะต้องเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 3 เงื่อนไข

1) โมเลกุลที่ได้ต้องใหม่และไม่ซ้ำใครในโลก: หากได้อ่านข้อมูลในสิทธิบัตรโมเลกุลยา (patent) จะเห็นว่าบริษัทต่าง ๆ เขียนไว้ครอบคลุมมาก โดยในช่วงแรก ที่ทำการวิจัยจะพบปัญหาเรื่องการคิดโครงสร้างใหม่ ๆ ไม่ได้ เนื่องจากไม่ว่าทีมงานจะคิดโครงสร้างใดออกมา ก็จะถูกเขียนไว้ในสิทธิบัตรของบริษัทอื่นหมดแล้ว

2) โมเลกุลที่ได้ต้องมีคุณสมบัติเทียบเท่ากับคู่แข่งในตลาด ณ ช่วงเวลานั้น : เนื่องจากการวิจัยยาใหม่เป็นการแข่งกับบริษัทอื่น ๆ ทั่วโลก หากคุณสมบัติใดของโมเลกุลที่คิดค้นขึ้นแข่งขันกับบริษัทอื่นไม่ได้ สิ่งที่เกิดขึ้นมาก็จะไม่สามารถขายได้ เปรียบเสมือนกับการที่บริษัทคิดสมาร์ตโฟนได้ดี แต่มีประสิทธิภาพเทียบเท่าโทรศัพท์ที่เคยมีแต่ตกฐานไปแล้ว ณ วันนี้ผลิตภัณฑ์ของบริษัทก็ไม่สามารถขายได้ นอกจากนี้หากในช่วงเวลาแข่งขัน บริษัทคู่แข่งสามารถพัฒนาประสิทธิภาพของโมเลกุลได้ดีมากขึ้น ทีมวิจัยก็มีความจำเป็นที่จะต้องกำหนดเป้าหมายของบริษัทให้สูงขึ้นตามไปด้วย

3) ความสำเร็จที่เกิดขึ้นต้องอยู่ในช่วงของการแข่งขัน: หมายความว่าบริษัทต้องคิดค้นยาใหม่สำเร็จในระยะเวลาใกล้เคียงกับบริษัทอื่น เพราะถ้าบริษัททำได้ช้า บริษัทอื่นก็จะทำการขายโมเลกุลยาและแบ่งส่วนแบ่งทางการตลาดไปจนหมดสิ้น จึงไม่มีประโยชน์ที่บริษัทจะพัฒนาผลิตภัณฑ์ขึ้นมา ดังนั้นบริษัทอาจจะต้องทำหลายโปรแกรมควบคู่กันไปเป็นการบริหารความเสี่ยงที่เกิดขึ้นได้ตลอดเวลาอีกด้วย

5. ปัจจัยด้านระบบนิเวศน์ในประเทศ:

ในประเทศต้องมีการสนับสนุนจากภาคอุตสาหกรรมและภาครัฐร่วมด้วย ลำพังในภาคการศึกษาเองนั้นไม่สามารถมีเงินงบประมาณที่จะสนับสนุนให้มีการคิดค้น พัฒนายาใหม่ให้เสร็จสิ้นกระบวนการได้อย่างแน่นอน เพราะเพียงแค่ระดับการวิจัยเพื่อหา pre-clinical candidate molecule ยังต้องใช้เงินวิจัยจำนวนมหาศาล หากบริษัทต้องลงทุนทำการวิจัยทางคลินิกจะยิ่งใช้เงินจำนวนมากกว่านั้นมาก ดังนั้น ผู้บริหารเชิงนโยบายต้องเห็นความสำคัญในการวิจัยด้านนี้ก่อน จึงจะสามารถช่วยผลักดันอุตสาหกรรมการวิจัยยาใหม่ให้สำเร็จได้ในประเทศ

เรื่องของการขนส่งสารเคมีเข้า-ออกประเทศก็เป็นปัญหาที่พบได้สม่ำเสมอ การส่งสารเคมีเพื่อมาใช้สังเคราะห์โมเลกุลต้องใช้เวลาเป็นสัปดาห์ (บางชนิดเป็นเดือนหรือนานกว่านั้น) และบางชนิดมีการกำหนดห้ามนำเข้า ในขณะที่ประเทศอื่นใช้เวลาขนส่งเพียงไม่กี่วัน และสามารถใช้สารเคมีที่หลากหลายได้มากกว่า ซึ่งจะเห็นได้ว่าประเทศไทยยังไม่ทันเริ่มวิจัยก็จะช้ากว่าประเทศอื่นแล้ว ดังนั้นควรจะมีระบบที่รองรับหรือเอื้อต่อการนำเข้า-ออกสารเคมีเพื่อส่งเสริมการวิจัยพัฒนายาใหม่ได้มากขึ้นกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

ดังนั้นจะเห็นว่าการทำวิจัยยาใหม่ไม่ใช่เรื่องง่าย และที่สำคัญเป็นเรื่องที่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างพื้นฐานของประเทศด้วยว่าภาครัฐเองมีความสนใจ ตั้งใจที่จะส่งเสริมให้เกิดการพัฒนาอย่างแท้จริงในประเทศหรือไม่ ซึ่งคำถามหนึ่งที่

น่าสนใจมากคือ ทำไมประเทศไทยต้องทำยาใหม่ด้วย?

ในมุมมองของเภสัชกรอย่างผม การคิดค้นวิจัยยาใหม่เป็นการทำผลิตภัณฑ์ใหม่ให้กับประเทศซึ่งเป็นการทำธุรกิจอย่างหนึ่งที่สามารถนำรายได้เข้าประเทศได้ ปัจจุบันคณะหลายคณะและมหาวิทยาลัยกำลังจะถูกลดความสำคัญลงจากหลาย ๆ ปัจจัย หากเรามีการสร้างนวัตกรรมขึ้นมาได้ สิ่งนี้จะไม่ช่วยแค่ตัวเรา แต่สามารถผลักดันให้เกิดการจ้างงานทั้งระบบได้

ลองจินตนาการดูว่าสมมติเรามีอุตสาหกรรมยาใหม่ในประเทศ เราก็จะมีรายได้จากการผลิตยาใหม่เพื่อส่งออกนอกประเทศ คณะวิทยาศาสตร์ก็จะมีผู้อยากเรียนมากขึ้น มีการเปิดหลักสูตรใหม่ ๆ มารองรับมากขึ้น คนในสายวิทยาศาสตร์วิจัยจะเกิดการถูกจ้างงานมากขึ้น ค่าแรงของสายงานจะเพิ่มขึ้นและจะดึงดูดคนเก่งเข้ามาร่วมมากขึ้น และแน่นอนว่าการวิจัยในประเทศทั้งในอุตสาหกรรมและภาคการศึกษาจะเข้มข้นมากขึ้น ส่งผลให้การศึกษาวิทยาศาสตร์มีความแข็งแกร่งมากขึ้น นอกจากนี้ก็จะก่อให้เกิดอาชีพที่หลากหลายมากขึ้น เช่น นักกฎหมายสิทธิบัตรยา ในต่างประเทศนั้น นักกฎหมายสิทธิบัตรยาจะต้องสำเร็จการศึกษาระดับดุษฎีบัณฑิตสาขาวิทยาศาสตร์และศึกษาต่อเฉพาะทางด้านกฎหมาย ซึ่งจะได้รับค่าตอบแทนที่สูงมาก สำหรับประเทศไทยนั้นในความเป็นจริงแล้วนักเรียนไทยเก่ง ๆ มีจำนวนมาก แต่ส่วนมากไม่เรียนสาขาวิจัยโดยตรงนั้นไม่ใช่เพราะว่าไม่สนใจ แต่เพราะว่าการจ้างงานมันไม่คุ้มกับค่าความเก่งของเด็ก

เหล่านั้ นอกจากนั้หากมีนวัตกรรมยาใหม่เกิดขึ้น ประเทศไทยจะมีสิทธิบัตรใหม่ ๆ เพิ่มมากขึ้น ซึ่ง สิทธิบัตรก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการบอกถึง ความ เจริญของประเทศได้ และแม้แตในช่วเวลาวิกฤติ เรายังสามารถพึ่งพาตนเองได้อีกด้วย

งานวิจัยนวัตกรรมใหม่ดูเหมือนเป็นเรื่งที่ ทำหายและมีความเสี่ยงสูง สุดท้ายก็คงได้แต่บอกว่า โอกาสที่จะสำเร็จเกิดขึ้นจากการเริ่มลงมือทำ หาก เรายังไม่ลงมือทำ ยังไงก็คงไม่มีทางสำเร็จได้อย่าง แน่นอน

References

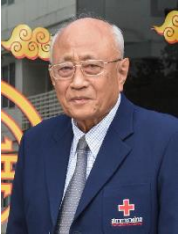
1. Nyigo, Vitus & Malebo, Hamisi. (2005). Drug discovery and developments in developing countries: bottlenecks and way forward. Tanzania health research

bulletin. 7. 154-8.

10.4314/thrb.v7i3.14253.

2. Shelli Schomaker, Shashi Ramaiah, Nasir Khan, John Burkhardt, Safety biomarker applications in drug development, The Journal of Toxicological Sciences, 10.2131/jts.44.225, 44, 4, (225-235), (2019).
3. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*. 2020;323(9):844–853. doi:10.1001/jama.2020.1166

ประสบการณ์จากโรงงาน



ศ.(พิเศษ) ดร. กก.จอมจิน จันทรสกุล

สภามหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

E-mail: chomchin_ch@hotmail.com

คำว่าโรงงานในภาษาอังกฤษอาจมีการใช้กันหลายคำ เช่น factory, production plant, manufacturing plant และ premises ซึ่งหมายถึงสถานอุตสาหกรรมหรือสถานที่สำหรับผลิตสินค้า ปกติประกอบด้วย อาคารและเครื่องจักร หรือเป็นกลุ่มอาคารซึ่งคนงานมารวมกันเพื่อผลิตสินค้าหรือใช้เครื่องจักรเพื่อแปรรูปวัตถุดิบเป็นสินค้า แต่ในทางพจนานุกรมโรงงานมีความหมายมากกว่าอาคารสถานที่ที่คนงานมารวมกันเพื่อผลิตสินค้า เราได้ยินคนงานพูดกันเสมอว่าโรงงานเปรียบเสมือนบ้านที่สองของเขา ก็น่าจะเป็นคำเปรียบเทียบที่ถูกต้อง กล่าวคือ

1. คนงานหรือพนักงานโรงงานใช้เวลาประมาณครึ่งวันหรือมากกว่าอยู่กับโรงงาน
2. โรงงานเป็นแหล่งสร้างรายได้สำคัญสำหรับครอบครัว
3. โรงงานสร้างความรู้ความชำนาญและประสบการณ์ให้กับคนงาน
4. โรงงานทำให้เกิดการพบปะสังสรรค์ มีสังคมและประเพณีปฏิบัติร่วมกัน

5. โรงงานอาจเป็นต้นเหตุของชะตาชีวิตของหลาย ๆ คน

โรงงานยังเป็นอะไรก็ได้อีกมากมายสำหรับบางคน ดังนั้นเราจะเห็นว่าการทำงานในโรงงานจะได้รับประสบการณ์ และต้องรับผิดชอบในหลาย ๆ ด้าน นอกเหนือจากหน้าที่ที่กำหนดไว้ สำหรับประสบการณ์จากโรงงานที่กล่าวถึงต่อไปนี้จะเริ่มลำดับจากการทำงานของผมนเองในโรงงาน พร้อมทั้งให้แง่คิดซึ่งอาจเป็นประโยชน์สำหรับการทำงานของเภสัชกรที่เลือกประกอบวิชาชีพด้านเภสัชกรรมอุตสาหกรรม

ด้วยความชอบและความตั้งใจที่จะทำงานทางด้านอุตสาหกรรม เมื่อสำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีทางด้านเภสัชศาสตร์ และรับพระราชทานปริญญาบัตรในต้นปี พ.ศ.2507 (ปีการศึกษา 2506) ผมจึงมองหาโรงงานอุตสาหกรรมยาที่ต้องการเภสัชกรเพิ่ม ซึ่งก็มีโรงงานของต่างชาติเข้ามาสร้างโรงงานผลิตยาภายในประเทศไทยหลายโรงงาน โดยอาศัยการได้รับสิทธิประโยชน์หลายประการจากการประกาศใช้พระราชบัญญัติส่งเสริมการลงทุน พ.ศ.2503 ของ

รัฐบาล ผมมีโอกาสเข้ามาทำงานในบริษัทเลอเปอตต์ (ประเทศไทย) จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทจากประเทศอิตาลี โดยสมัครและผ่านการสัมภาษณ์ โดยเกสเซอร์รุ่นพี่ที่ทำงานอยู่ก่อนแล้ว

งานชิ้นแรกที่ผมได้รับมอบหมายให้ทำเป็นงานด้านการวางแผนการผลิต ซึ่งเป็นการนำเอาจำนวนความต้องการผลิตกันยี่ห้อแต่ละผลิตภัณฑ์ จากการพยากรณ์การขายของฝ่ายการตลาดในแต่ละช่วงเวลามาวางแผนให้ฝ่ายผลิตทำการผลิต ในสมัยนั้นยังไม่มีคอมพิวเตอร์มาช่วยในการทำเหมือนสมัยนี้ทุกอย่างจึงทำแบบ manual คือ นำกระดาษแผ่นใหญ่ ๆ หรือที่เรียกว่ากระดาษฟูลสแกป (fullscap paper) มาตีเป็นช่อง ๆ ประมาณ 14-15 ช่อง ถ้าแผ่นเดียวไม่พอก็จะใช้แผ่นคู่รวมกันแล้วกว้างประมาณ 17 นิ้ว ช่องแรกสำหรับใส่ชื่อผลิตภัณฑ์ ช่องต่อ ๆ ไป 12 ช่องก็คือ ปริมาณที่ต้องการให้ผลิตในแต่ละเดือนรวม 12 เดือน และช่องสุดท้ายคือจำนวนรวมทั้งหมดที่ต้องการให้ผลิตภายใน 1 ปี ในการคำนวณหาปริมาณการผลิตจะต้องนำจำนวนผลิตภัณฑ์คงคลังหรือที่เหลื่ออยู่ในสต็อก และจำนวนของ safety stock มารวมในการคำนวณด้วย จึงทำให้มีจำนวนช่องมากขึ้นไปอีก

เนื่องจากการผลิตยาแต่ละผลิตภัณฑ์ต้องใช้เวลานานกว่าจะออกมาเป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การวางแผนการผลิตจึงต้องแบ่งเป็นแผนการผลิตสำหรับยาสำเร็จรูป (semi-finished product) หรือในปัจจุบันเรียกว่ายารอบบรรจุ (bulk product) กับแผนการผลิตสำหรับยาสำเร็จรูป (finished product) ซึ่งปกติแผนผลิตยาสำเร็จรูปจะวางแผนการผลิตไว้หนึ่งเดือนก่อนการผลิตยาสำเร็จรูป ผมจำได้ว่าแผนการผลิตนี้จะต้องนำไปให้ผู้จัดการโรงงานซึ่ง

เป็นฝรั่งเศสอิตาลีทบทวนก่อนที่จะอนุมัติให้นำไปใช้ได้

หน้าที่ของฝ่ายวางแผนการผลิตที่จะต้องทำต่อไปก็คือ การคำนวณหาปริมาณของวัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุมาใช้ในการผลิตซึ่งในปัจจุบันเราจะคุ้นเคยกับคำว่า material requirement planning หรือ MRP แต่สมัยนั้นการคำนวณหาต้องทำแบบ manual ทั้งสิ้นจึงต้องใช้เวลาค่อนข้างมาก

ขั้นตอนไปหลังจากได้ปริมาณของสิ่งต่าง ๆ ที่ต้องการในการผลิตแล้วก็คือ การจัดหา จัดซื้อ ซึ่งหลักการทั่วไปที่ยึดปฏิบัติในการจัดหาจัดซื้อในสมัยนั้น ก็ยังเป็นหลักการที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน คือ 5 Rs อันได้แก่ right quantity, right quality, right price, right time และ right place การดำเนินการในการจัดหาและจัดซื้อก็ต้องอาศัยทั้งศาสตร์และศิลป์พอสมควร ประการสำคัญจะต้องแสดงให้เห็นว่าเป็นผู้มีความสุจริตเป็นที่ไว้วางใจได้

หลังจากผมเข้ามาทำงานไม่นานก็ได้รับการแต่งตั้งให้เป็นหัวหน้าแผนกเทคนิคและวางแผนการผลิต ทำให้ได้รับประสบการณ์ว่า แม้เราจะไม่ได้เริ่มต้นทำงานตรงกับที่เราเรียนมาโดยตรง แต่ถ้ามีความตั้งใจทำงานและเรียนรู้ในงานที่ได้รับผิดชอบก็จะทำให้เราก้าวไปสู่ความสำเร็จในวิชาชีพได้

ในระหว่างการทำงานนอกจากงานประจำที่ต้องทำตามหน้าที่แล้ว บริษัทจะมีการจัดกิจกรรมต่าง ๆ สำหรับพนักงาน และผมก็มีโอกาสเข้าร่วมในการจัดกิจกรรมต่าง ๆ เหล่านั้นด้วย การมีส่วนร่วมในทำกิจกรรมต่าง ๆ ของบริษัทก็มิได้คาดคิดว่าผู้บังคับบัญชาคอยสังเกตอยู่ว่าเราน่าจะเหมาะสมสำหรับการทำงานทางด้านอื่นได้ดีกว่าทางด้านโรงงาน จึงได้มีการขอให้ผมย้ายไปทำงานด้านการตลาด คือเป็น medical detailer ต่างจังหวัด

ผมตัดสินใจอยู่นานและเป็นการตัดสินใจที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในการประกอบวิชาชีพเป็นอย่างมาก จากสายงานที่ชอบไปเป็นสายงานที่ไม่ได้คาดคิดมาก่อน

ด้วยความเคารพและเกรงใจผู้บังคับบัญชา ผมจึงต้องจับกระเป๋าสอดตัวอย่างยาและ literature เกี่ยวกับยาต่าง ๆ ที่ต้องใช้ประกอบในการทำงาน ออกทริปสายใต้ซึ่งเป็นสายที่คุ้นเคย การทำหน้าที่เป็น medical detailer (หรือที่เราเรียกกันว่าผู้แทนยา) ในสมัยนั้นมีความแตกต่างกับสมัยนี้พอสมควร คือ ต้องทำทั้งการแนะนำยาแก่แพทย์ ทันตแพทย์ และเภสัชกรในโรงพยาบาล แพทย์และทันตแพทย์ที่เปิดคลินิก ร้านขายยา ซึ่งการทำงานนอกจากเรื่องของการแนะนำยาแล้ว จะต้องรับ order และเก็บเงินด้วย ในแต่ละวันจึงต้องวางแผนเป็นอย่างดีว่าจะไปที่ไหนบ้าง บางวันต้องเริ่มทำงานตั้งแต่ตอนเช้า และกว่าจะแล้วเสร็จก็ตกประมาณ 3-4 ทุ่มก็มี ในแต่ละวันต้องพบกับคนหลายประเภท ก่อนออกทริปจึงถูกอบรมทั้งเรื่อง product knowledge และ selling technic เพื่อให้มีความพร้อมในการไปปฏิบัติงาน การออกทริปแต่ละเที่ยวจะใช้เวลาประมาณ 25 วัน จึงได้กลับเข้าบริษัท

อาจนับว่าเป็นโชคดีที่ผมได้รับโอกาสมาทำงานด้านการตลาด เพราะนอกจากจะทำให้ทราบว่ายาที่เราผลิตได้รับการยอมรับหรือมีข้อร้องเรียนจากผู้ซื้อยาหรือผู้ใช้อย่างไรบ้างแล้ว การทำงานเป็นผู้แทนยานั้นสอนให้เราเป็นผู้ที่ต้องขยัน อดทน เข้าใจพฤติกรรมของแต่ละคน และได้รับประสบการณ์ในหลาย ๆ ด้านที่สามารถนำมาช่วยในการทำงานหรือดำรงชีพได้ดีขึ้น

สมัยนั้นรุ่นพี่ ๆ ที่ทำงานทางด้านการตลาดที่ประสบความสำเร็จสูง มักจะเป็นผู้ที่ไปเรียนต่อ

ต่างประเทศด้านการบริหารคือวิชา Pharmacy Administration หรือการบริหารเภสัชกิจ หลังจากทำงานเป็นผู้แทนยาอยู่ร่วมปี ผมจึงตัดสินใจลาออกและได้ไปศึกษาต่อด้านการบริหารเภสัชกิจที่ Long Island University ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อทางบริษัททราบว่าผมเรียนจบปริญญาโทแล้ว ก็ได้ทาบทามให้ผมกลับมาทำงานที่บริษัทอีกในตำแหน่งผู้ช่วยผู้จัดการการตลาด พร้อมทั้งเสนอให้ไปดูงานที่เมืองมิลาน ประเทศอิตาลี ซึ่งเป็นสำนักงานใหญ่ของบริษัทเลอเปอตีต์ ผมเห็นว่าเป็นโอกาสที่ดีที่กลับมาไม่ต้องไปหางานทำที่ไหน จึงตัดสินใจรับงานนี้

การศึกษาเพิ่มเติมและการทำงานในระดับผู้บริหารทางด้านการตลาด ทำให้ได้รับความรู้และประสบการณ์ที่กว้างมากขึ้น วิชาที่เรียนเพิ่มเติมนำมาใช้ประโยชน์ในการทำงานได้เป็นอย่างดี และยังสามารถนำมาให้ความรู้แก่ผู้ใต้บังคับบัญชาและผู้ร่วมงานได้ด้วย

ผมทำงานทางด้านการตลาดอยู่ประมาณ 2-3 ปี ก็มีเหตุการณ์ที่ทำให้ผมต้องกลับไปทำงานด้านการผลิตอีก คือ ถูกขอให้ไปทำหน้าที่เป็น production manager และการกลับมาดูแลทางด้านการผลิตในครั้งนี้ ทำให้ผมประกอบวิชาชีพหรือมี career path ในด้านอุตสาหกรรมจนเกษียณอายุการทำงาน

ในช่วงสมัยนั้นจำนวนเภสัชกรที่ทำงานด้านอุตสาหกรรมหรือที่ทำงานในโรงงานผลิตยายังมีจำนวนไม่มากนัก เพราะผู้ที่จบเภสัชศาสตร์มีน้อย และกฎหมายก็บังคับเพียงว่าสถานที่ผลิตยาจะต้องมีเภสัชกรอย่างน้อยหนึ่งคนอยู่ประจำ ณ สถานที่ดำเนินการตลอดเวลาที่ดำเนินการ เภสัชกรหนึ่งคนจึงต้องกำกับดูแลการผลิตยาเกือบทุกหมวด ผู้ที่ทำหน้าที่รองลงไปส่วนใหญ่จะเป็นผู้ที่จบการศึกษาแค่ระดับมัธยมปลาย ในโรงงานของต่างประเทศจะมี

การแบ่งความรับผิดชอบของเภสัชกรให้ดูแลตามหมวดของยา หรือแบ่งเป็นแผนก ๆ เช่น แผนกยาเม็ดและแคปซูล แผนกยาน้ำ แผนกยาฉีด และแผนกบรรจุ เป็นต้น จึงมีจำนวนเภสัชกรมากขึ้น นอกจากนั้นยังมีเภสัชกรอีกจำนวนหนึ่งที่ทำงานเฉพาะในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ สมัยนั้นเรียกว่าแผนกควบคุมคุณภาพหรือ quality control department ตัวห้องปฏิบัติจะอยู่ภายในอาคารเดียวกันกับอาคารผลิต การแยกสถานที่ต่าง ๆ ในอาคารผลิตยังมิได้ถูกบังคับเหมือนในปัจจุบัน เพราะ GMP ยังมิถูกนำมาเป็นแนวทางในการปฏิบัติอย่างจริงจัง

ปัจจัยการผลิตโดยเฉพาะวัตถุดิบที่เป็นตัวยาหลัก (API) ส่วนใหญ่จะถูกนำส่งเข้ามาจากต่างประเทศ เช่น จากประเทศในยุโรป สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น เป็นต้น มีบริษัทต่างประเทศบางบริษัทได้มาลงทุนผลิตวัตถุดิบในประเทศไทย โดยได้รับส่งเสริมการลงทุนตามนโยบายของรัฐบาลในสมัยนั้น ซึ่งได้ออก พ.ร.บ.ส่งเสริมการลงทุน พ.ศ. 2503 ที่ผู้ลงทุนได้รับสิทธิพิเศษหลายประการ เช่น ได้รับการยกเว้นไม่ต้องเสียภาษีนำเข้าวัตถุดิบและเครื่องจักร ได้รับการยกเว้นไม่ต้องเสียภาษีรายได้นิติบุคคล เป็นต้น วัตถุดิบที่ผลิตในประเทศไทยในตอนนั้นได้แก่ Acetaminophen หรือ Paracetamol ผลิตโดยบริษัทโรเดียจากประเทศฝรั่งเศส Chloramphenicol, Tetracycline, Rifampicin และ Aluminium Hydroxide Gel ผลิตโดยบริษัทเลอเปตตีต์ (Lepetit) จากประเทศอิตาลี ต่อมาองค์การเภสัชกรรมก็ได้ลงทุนผลิตวัตถุดิบกลุ่มยาปฏิชีวนะ คือ กลุ่มยา Penicillin แต่สุดท้ายโรงงานเหล่านี้ก็ต้องเลิกผลิตวัตถุดิบโดยเหตุผลหลัก ๆ ของการเลิกผลิตก็คือต้นทุนสูง ขนาดของตลาดภายในประเทศเล็ก และที่สำคัญคือบริษัท

ต่างประเทศที่ส่งวัตถุดิบมาจำหน่ายยังประเทศไทยลดราคาลงมาหรือที่เราเรียกว่า dump ราคา จากสาเหตุเหล่านี้จึงทำให้การลงทุนผลิตวัตถุดิบภายในประเทศจึงมีผู้สนใจน้อยมาก

ในช่วงหลัง ๆ แหล่งนำเข้าของวัตถุดิบค่อย ๆ ถูกเปลี่ยนจากทางยุโรปมาเป็นการนำเข้าจากประเทศจีนและอินเดีย เพราะจีนมีโรงงานผลิตสารเคมีเป็นจำนวนมากและต้นทุนต่ำกว่าทางประเทศยุโรปหรือสหรัฐอเมริกามาก ปัจจุบันนี้ประเทศจีนนับว่าเป็นแหล่งผลิตและจำหน่ายวัตถุดิบทางยาที่ใหญ่ที่สุดในโลก และคงจะเป็นเช่นนี้อีกนาน ส่วนที่จะต้องระมัดระวังในการนำเข้าวัตถุดิบจากประเทศจีนก็คือเรื่องของคุณภาพ คุณภาพของวัตถุดิบจากแต่ละโรงงานมีความแตกต่างกันได้มาก ก่อนสั่งหรือซื้อมาใช้จึงควรขอ specification และ Certificate of Analysis (COA) มาดูพร้อมตัวอย่างมาทำการทดสอบซ้ำเพื่อให้เกิดความมั่นใจได้

สำหรับวัสดุสำหรับการบรรจุพวก Primary container เช่น ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาน้ำ และหลอดอลูมิเนียมสำหรับบรรจุยาขี้ผึ้งและครีมสามารถหาซื้อได้จากผู้ผลิตภายในประเทศ แต่ขวดหรือหลอดสำหรับบรรจุยาฉีด ยังต้องอาศัยการนำเข้ามาจากต่างประเทศ พวก aluminium foil และ plastic sheet ในช่วงแรก ๆ ก็ยังต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศเป็นส่วนมาก ขวดพลาสติกได้ถูกนำมาใช้แทนขวดแก้วมากยิ่งขึ้น เพราะมีผู้ผลิตภายในประเทศและมีข้อดีกว่าขวดแก้วหลายประการ ส่วนแคปซูลเปล่า (capsule shell) ก็ต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศเช่นกัน สมัยนั้นยังไม่มีแคปซูลชนิดที่ล็อกได้ (lock capsule) เมื่อบรรจุตัวยาสเสร็จแล้วต้อง seal เพื่อป้องกันส่วนฝาและตัวแคปซูลแยกออกจากกัน มาช่วงหลังมีบริษัทของต่างประเทศมา

ตั้งโรงงานผลิตแคปซูลเปล่าในประเทศไทย คือ บริษัท Park-Davis

ปัจจัยการผลิตประการที่ 2 คือเครื่องมือและอุปกรณ์สำหรับการผลิตและควบคุมคุณภาพ อุปกรณ์การผลิตหลักที่ใช้ในการผลิตและการควบคุมคุณภาพ เช่น เครื่องตอกยาเม็ด เครื่องบรรจุแคปซูล เครื่องผสมและบรรจุยาเม็ด spectrophotometer และ HPLC จะถูกนำเข้ามาจากประเทศ ซึ่งส่วนมากจะนำเข้ามาจากประเทศเยอรมนี โดยมีผู้แทนจำหน่ายอยู่ในประเทศไทยคอยให้บริการในการซ่อมบำรุง

เนื่องจากอุปกรณ์ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ ราคาค่อนข้างสูง จึงมีคนไทยสนใจที่จะตั้งโรงงานผลิตอุปกรณ์เหล่านี้ขึ้นภายในประเทศ และที่สามารถผลิตออกจำหน่ายได้ในตอนนั้นก็ได้อีก เครื่องตอกยาเม็ด ตู้อบแกรนูล เครื่องผสมยา เครื่องบรรจุยาน้ำ เป็นต้น ส่วนอุปกรณ์ที่ต้องการความไวสูงโดยเฉพาะที่ใช้ในการทดสอบคุณภาพยังต้องอาศัยการนำเข้าจากต่างประเทศเป็นส่วนมาก อุปกรณ์การผลิตแต่ละอย่างมักถูกใช้กับการผลิตยาหลาย ๆ ตัว สลับกันไปเพราะขนาดผลิตของยาแต่ละตัวไม่มากนัก ผู้ผลิตอุปกรณ์การผลิตภายในประเทศได้พยายามพัฒนาคุณภาพของอุปกรณ์แต่ละชนิดให้ดียิ่งขึ้น โดยได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรที่ทำงานอยู่ในโรงงาน ต่อมาเมื่อผู้ผลิตอุปกรณ์ภายในประเทศมากขึ้น มีการแข่งขันในเรื่องราคาทั้งจากที่นำเข้าจากต่างประเทศและผู้ผลิตภายในประเทศ ทำให้ราคาลดลง และเป็นที่นิยมใช้อุปกรณ์ที่ผลิตได้ภายในประเทศมากขึ้น

ปัจจัยสำหรับการผลิตประการที่สาม คือ อาคารสถานที่ผลิตหรือโรงงาน เพื่อความชัดเจนในการบอกเล่าประสบการณ์เกี่ยวกับเรื่องนี้ จะขอแยกประเภทของโรงงานเป็นโรงงานของต่างประเทศและโรงงานที่

เจ้าของเป็นคนไทย สำหรับโรงงานของต่างประเทศ ซึ่งสมัยนั้นนิยมเรียกกันว่าบริษัทข้ามชาติ (อาจจะมาจากคำว่า oversea) ส่วนใหญ่จะเข้ามาในช่วงปี 2503 ซึ่งเป็นช่วงที่มี พ.ร.บ.ส่งเสริมการลงทุน ดังกล่าวแล้วในตอนต้น ท่าเลที่ตั้งของโรงงานส่วนมากจะอยู่ในบริเวณชานเมืองของกรุงเทพฯ เพราะสามารถหาซื้อที่ดินผืนใหญ่ ๆ ได้และราคาก็ไม่สูงมากนัก โรงงานของบริษัทเลอเปอติต์ ซึ่งเป็นบริษัทแห่งแรกที่ผมทำงานหลังจากจบการศึกษา ตั้งอยู่บนถนนสุขุมวิทใกล้ ๆ สีแยกบางนา มีรถประจำทางเพียงไม่กี่สายวิ่งผ่าน สมัยนั้นถือว่าไกลพอสมควรผมได้รับค่าเดินทางเดือนละ 200 บาท นอกจากเงินเดือนแต่ละเดือน โรงงานต่างชาติอื่น ๆ อยู่กระจายกันไป เช่น บนถนนสุขสวัสดิ์ เป็นต้น

แม้สมัยนั้นยังไม่มี GMP ออกมาเป็นแนวทางในการปฏิบัติ (WHO-GMP ฉบับแรกปี พ.ศ.2546) แต่การออกแบบผังโรงงาน (plant Layout) ของบริษัทต่างประเทศค่อนข้างจะแยกเป็นสัดส่วน สะดวกต่อการทำงานและการป้องกันการปนเปื้อน มีการแยกสถานที่ผลิตและการกำกับดูแลเป็นแผนก ๆ บางโรงงานนิยมใช้วิศวกรเป็นผู้จัดการโรงงาน ซึ่งเข้าใจว่าเขามองว่าวิศวกรมีความรู้เรื่องเครื่องจักรและระบบต่าง ๆ ดีกว่าเภสัชกร จึงทำให้พวกเราที่เป็นเภสัชกรพยายามผลักดันให้เภสัชกรได้เรียนรู้หรือมีประสบการณ์ด้านเครื่องจักรและระบบสนับสนุนการผลิตให้มากยิ่งขึ้น รวมทั้งเรื่องการสื่อสารที่ต้องใช้ภาษาอังกฤษเป็นหลัก ในช่วงต่อมาเภสัชกรหลายคนได้รับการแต่งตั้งให้เป็นผู้จัดการโรงงาน สำหรับอุปกรณ์การผลิตเกือบทั้งหมดนำเข้ามาจากต่างประเทศ ส่วนการกำกับดูแลและการบริหารจัดการนั้นในช่วงแรกของการดำเนินงานมักจะใช้ฝรั่งของชาตินั้น ๆ มาเป็นผู้บริหารจัดการ ซึ่งเภสัชกรที่

ทำงานในระดับผู้บริหารมีโอกาสได้เรียนรู้และหาประสบการณ์จากชาวต่างชาติเหล่านั้น

สำหรับโรงงานที่เป็นของคนไทยส่วนมากจะตั้งอยู่ในกรุงเทพและปริมณฑล ที่ตั้งอยู่ในต่างจังหวัดมีไม่มากนัก เพราะปัจจัยการผลิตส่วนใหญ่อยู่ในกรุงเทพฯ เจ้าของโรงงานส่วนมากเป็นหรือเคยเป็นผู้ที่ทำงานด้านการขายยามาก่อน โดยลงทุนสร้างโรงงานและเลือกผลิตยาสามัญ (generic) ที่มีการใช้มาก เช่น ยาลดไข้แก้ปวด ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น ตัวอาคารสถานที่ผลิตมีความแตกต่างกันมาก มีตั้งแต่อาคารที่เป็นชั้นเดียวจนถึงอาคารหลาย ๆ ชั้น การแบ่งแยกสถานที่ผลิตยาหมวดต่าง ๆ ยังปะปนกันพอสมควร และระบบควบคุมอากาศส่วนใหญ่ใช้แบบแยกส่วน (split type) การผลิตยากลุ่มเพนนิซิลินอยู่ในอาคารเดียวกับกลุ่มยาอื่น ๆ บางสถานที่ผลิต เช่น ห้องปิดฉลากบรรจุกล่องบางโรงงานยังเป็นระบบเปิด (open-system) อยู่ ยังไม่มีการนำระบบ ante-room หรือ air-lock มาใช้เพื่อป้องกันการปนเปื้อน เกสซ์กรที่ทำงานในช่วงสมัยนั้นจึงมีความเสี่ยงสูงต่อการที่จะกำกับดูแลให้ยาที่ผลิตออกมามีคุณภาพดีตามข้อกำหนด ยังขาดการดำเนินการควบคุมตัวแปรต่อคุณภาพของยาที่ผลิต ตั้งแต่การ formulation การทำการทดสอบความคงสภาพ การทำ qualification และ validation ต่าง ๆ รวมทั้งเรื่องของการควบคุมคุณภาพ การประกันคุณภาพ (quality assurance) ยังไม่เป็นที่รู้จักการมากนัก การที่เริ่มมี GMP ออกมาเป็นแนวทางในการปฏิบัติ (Thai Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Product BE 2530) ในปี 2530 ทำให้โรงงานผลิตยาภายในประเทศไทยมีการพัฒนาให้ดียิ่งขึ้นทั้งในเรื่องของอาคารสถานที่ผลิตและวิธีการปฏิบัติต่าง ๆ มีความตระหนักในความจำเป็นที่จะ

แยกสถานที่ผลิตออกเป็นสัดส่วนเพื่อป้องกันการปนเปื้อนและความผิดพลาดที่อาจจะเกิดขึ้น มีการแยกอาคารสถานที่ผลิตยา กลุ่มเพนนิซิลินและฮอร์โมนออกจากการผลิตยาทั่วไป เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเริ่มออกตรวจและให้คำแนะนำแก่ผู้ผลิตให้ปฏิบัติให้สอดคล้องกับ GMP

โรงงานผลิตยาภายในประเทศทั้งที่เป็นของต่างชาติและเป็นคนไทยได้มีการพัฒนาและปรับปรุงอย่างจริงจังเมื่อ GMP ถูกประกาศใช้เป็นกฎหมายในปี พ.ศ.2546 โดยอิงจาก WHO-GMP และเปลี่ยนมาตรฐานเป็น PIC/S GMP ในปี พ.ศ. 2554 ปัจจุบันเป็นประกาศ GMP พ.ศ. 2559 ซึ่งรวมการผลิตยาแผนโบราณด้วย ทำให้บางโรงงานที่ไม่สามารถปรับปรุงได้ตัดสินใจเลิกการผลิต และบางโรงงานได้ย้ายสถานที่ผลิตเนื่องจากสถานที่เดิมคับแคบหรือปรับปรุงได้ยาก ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้จำนวนโรงงานผลิตยาภายในประเทศลดลง

ปัจจัยการผลิตประการที่สี่ คือ เรื่องของบุคลากร ตาม พ.ร.บ.ยา 2510 (ฉบับที่ 3) มาตรา 20 กำหนดให้ผู้ได้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันต้องมีเภสัชกรชั้นหนึ่งอย่างน้อยสองคนเป็นผู้ปฏิบัติงานตามมาตรา 38 และต้องจัดให้มีเภสัชกรอย่างน้อยหนึ่งคนประจำอยู่ตลอดเวลาที่เปิดทำการ ซึ่งมาตรา 38 กำหนดให้เภสัชกรมีหน้าที่ต้องปฏิบัติ ดังนี้

1. ควบคุมการผลิตยาให้เป็นไปโดยถูกต้องตามตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ตามมาตรา 79
2. ควบคุมการปฏิบัติเกี่ยวกับฉลากและเอกสารกำกับยาตามมาตรา 25(3)(4) และ (5)
3. ควบคุมการแบ่งบรรจุยาและการปิดฉลากที่ภาษา และหีบห่อบรรจุยาให้เป็นไปโดยถูกต้องตามพระราชบัญญัตินี้
4. ควบคุมการขายยาให้เป็นไปตามมาตรา 39

5. ควบคุมการทำบัญชียาและเก็บตัวอย่างตาม
มาตรา 25(6)

6. การอื่นตามที่กำหนดในกฎกระทรวง

ในความเป็นจริงเภสัชกรที่ทำงานอยู่ในโรงงาน
อุตสาหกรรมยามึงานหรือหน้าที่ที่ต้องทำและ
รับผิดชอบมากกว่าที่กำหนดไว้ตามมาตรา 38 อีก
หลายประการโดยเฉพาะในช่วงต้น ๆ ที่โรงงาน
ส่วนมากมีเภสัชกรปฏิบัติงานเพียงไม่กี่คน ผมจะขอนำ
บางส่วนในบทบรรณาธิการของวารสารกลุ่มเภสัชกร
การอุตสาหกรรมฉบับแรก (ปี พ.ศ.2520) ซึ่งเขียน
โดยเภสัชกรเชี่ยวชาญ รัตนามหัทธนะ บรรณาธิการ
ไว้ดังนี้

“เมื่อปลายปีกลายนี้ ในการประชุมกรรมการ
อำนวยการของกลุ่มเภสัชกรการอุตสาหกรรม ผมเคย
หยิบยกเอาปัญหาของเภสัชกรที่ทำงานอยู่ในโรงงาน
ขนาดเล็กมาเล่าให้ที่ประชุมฟัง ปัญหาที่ผมเล่าในวัน
นั้นพอสรุปใจความได้ว่า

เภสัชกรที่จบออกมาแล้วต้องไปทำงานอยู่ใน
โรงงานขนาดเล็ก ชนิด one man show หรือทั้ง
โรงงานมีเภสัชกร 2 คน คนหนึ่งอยู่ production อีก
คนทำ quality control นับว่าเป็นความโชคไม่ดีของ
เภสัชกรกลุ่มนี้อย่างยิ่ง เมื่อเปรียบเทียบกับเภสัชกรอื่น ๆ
ที่เขาทำงานในโรงงานขนาดใหญ่ที่มีเครื่องมือ
ทันสมัย และมีเภสัชกรทำงานอยู่หลายคน

คำอธิบายก็คือ ในโรงงานขนาดใหญ่ไม่ว่าจะเป็น
โรงงานฝรั่งหรือไทยหรือจีนก็ตาม จะมีเภสัชกรรุ่นพี่ ๆ
ที่ทำงานอยู่ก่อนช่วยแนะนำ สั่งสอนวิชาความรู้
รวมทั้งเทคนิคในการปฏิบัติงานให้แก่เภสัชกรรุ่นน้อง ๆ
ได้เป็นอย่างดี หากทำอะไรไปแล้วเกิดปัญหาหรือ
ผิดพลาดอย่างไรขึ้นมา ก็ยังพอจะปรึกษาหารือกัน
ระหว่างเภสัชกรที่ทำงานร่วมกันได้ว่า ปัญหานั้นเกิด
จากอะไร และจะแก้ไขกันได้อย่างไรโดยวิธีไหน ยิ่ง

ถ้าเป็นโรงงานฝรั่งก็ยิ่งสะดวกสบายขึ้น เพราะวิธีการ
ผลิตหรือวิธีการวิเคราะห์นั้น ส่งโดยตรงมาจาก
สำนักงานใหญ่ในต่างประเทศ เภสัชกรที่ทำงานอยู่ก็
พลอยได้รับรู้วิทยาการใหม่ ๆ ทันสมัยไปด้วย และ
หากเกิดปัญหาใด ๆ ขึ้นมาก็ประชุมปรึกษาหารือกัน
ว่าจะแก้ไขปัญหานั้นในรูปไหน และถ้าจนปัญญาจริง ๆ
ก็เขียนจดหมายขอคำแนะนำจากเมืองนอกได้อีก

แต่ขณะเดียวกันเภสัชกรอีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่
มีโอกาสดำรงกรายเข้าไปทำงานในโรงงานใหญ่ ๆ
อย่างนั้น เขาอยู่โรงงานเล็ก ๆ ที่มีเขาเป็นเภสัชกรอยู่
เพียงคนเดียว หรือมีเภสัชกรเพียง 2-3 คนนั้น
วิทยาการใหม่ ๆ แทบจะไม่ต้องไปพูดถึง โอกาสจะได้
ไปสัมมนาฝึกอบรมหรือดูงานที่ไหน ๆ ก็ไม่มี ร
อคความหวังให้กลุ่มอุตสาหกรรมจัดประชุม หรือตอบ
ปัญหาแบบมี panel discussion หรือกึ่งนั้น ๆ จึง
จะมีสักครั้งหนึ่ง และหลายคนก็บ่นว่าตอบไม่ตรงจุด

ถ้าจะพูดกันไปแล้ว ก็ดูเหมือนว่าจะต้องยอมรับ
ว่าเภสัชกรกลุ่มที่ทำงานตัวคนเดียวเช่นนี้ มี
ความสามารถส่วนตัวสูงมาก มิฉะนั้นคงจะไม่มีทาง
เอาตัวรอดมาได้จนถึงทุกวันนี้ เพราะไม่มีใครมาเป็น
พี่เลี้ยงคอยแนะนำ ไม่มีการวางแผนวางไวให้ ไม่มี
Master Formula จากเมืองนอก ทุกอย่างเขาต้อง
เริ่มต้นทดลองด้วยตัวเองทั้งสิ้น ต้องช่วยตัวเอง
เกือบจะเดียวดาย จะถามคนอื่นก็อับอาย จะเล่าให้
ใครฟังก็ขายหน้า เคยทำยาเม็ดด้วย starch paste
มากี่ปีบัดนี้ก็ยังรู้จักแต่ starch paste อยู่เพียงตัว
เดียว

ยามที่มีปัญหาเกิดขึ้น ไม่ว่ายาเปราะแตกง่าย ยา
แข็งจนเคี้ยวไม่แตก ยาไม่กระจายตัว ยาน้ำใสเกิด
ตกตะกอนขึ้นมา ก็นั่งเป็นทุกข์เป็นร้อนไม่รู้จะแก้ไข
กันอย่างไร บางทีวันดีคืนดีเถาเถาท่านก็มาบอกว่าให้
ทำยาแก้หวัดที่มีสูตรเหมือนยาอย่างโน้นที่เขากำลัง

ขายดีอยู่ เกษีกรก็มาทดลองผสมดู ทดลองตอกดู บางที่ได้ บางทีก็ไม่ได้ หรือแม้จะสำเร็จบางทีก็หาวิธีวิเคราะห์ไม่ได้เสียอีก พอเอาไปขึ้นทะเบียนก็ถูกตีกลับมาว่า วิธีวิเคราะห์แบบที่ใช้การจับแพะชนแกะ มาจากเกสรตัวรับเล่มโน้นผสมกับเล่มนี้นั่น ไม่รับขึ้นทะเบียนเพราะทดลองแล้วปรากฏว่าไม่ได้ผล

ถามกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ก็เหนื่อยเปล่า เพราะดูเหมือนว่าท่านมีงานมากเกินไป ท่านไม่มีเวลาแนะนำให้หรือครับ แค่ตรวจวิธีวิเคราะห์ของโรงงานต่าง ๆ แล้วบอกว่าอันไหนใช้ได้ใช้ไม่ได้ นั้น ก็แทบจะไม่มีเวลาทำอะไรอื่นอีกแล้ว นอกจากคอยรับแจ้งวิเคราะห์ยากก็พอจะมีเวลาบ้าง

บางทีไปถามจากรุ่นพี่ ๆ ที่เขาทำงานอยู่ในโรงงานใหญ่ ๆ ยามเฮงก็หน้าขึ้นได้รับคำตอบกลับมา หรืออย่างน้อยก็คำแนะนำมาเป็นกำลังใจ ยามไม่เฮงก็กลับมานั่งหน้าเศร้าอยู่คนเดียวในโรงงาน ปลงอนิจจังว่า ตัวเรานี้อาจพวสนาจริงหนอปากกัดตีนถีบอยู่คนเดียว ผิดกับเพื่อน ๆ รุ่นเดียวกันที่เขาอยู่ห้างฝรั่ง เริ่มจากมีพี่เลี้ยงคอยประคับประคอง จนเดี๋ยวนี้ปีกกล้าขาแข็ง เต็มไปด้วยความรู้และวิทยาการอันทันสมัย

ที่ประชุมกรรมการในวันนั้น รับฟังเรื่องที่ผมเล่าด้วยความสนใจและได้ปรึกษาหารือกันในขณะนั้น เลยทีเดียวว่า นอกจากการจัดบรรยายวิชาการและตอบปัญหาให้สมาชิกอย่างที่เคยทำมาแล้วนั้น ควรจะทำอะไรให้สมาชิกได้อีกบ้าง โดยคำนึงถึงประโยชน์ของสมาชิกทุก ๆ ท่าน ไม่แบ่งว่าจะเป็น เกษีกรที่อยู่โรงงานเล็กโรงงานใหญ่อะไรทั้งสิ้น เพราะไม่ว่าจะทำงานที่ไหนก็มีปัญหาด้วยกันทั้งนั้น”

จากข้อความที่เกษีกรเชี่ยวชาญ (ซึ่งในขณะนั้นทำงานอยู่ในโรงงานขนาดเล็ก) เขียนไว้เราจะเห็นว่า เกษีกรต้องทำอะไรบ้างและพบปัญหานานัปการ

เกษีกรที่ทำงานในโรงงานจึงได้รวมกลุ่มกันโดยการนำของท่านอาจารย์สามารถ อังศุสิงห์ (ภก.พันโทสามารถ อังศุสิงห์ ซึ่งขณะนั้นทำงานอยู่ที่โรงงานของบริษัทเลอเปอติต์ (ประเทศไทย) จำกัด) ก่อตั้งกลุ่ม เกษีกรการอุตสาหกรรมขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์หลักก็เพื่อให้เกษีกรที่ทำงานอยู่ในโรงงาน มีโอกาสได้พบปะกันและแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์ซึ่งกันและกัน รวมทั้งการออกวารสารกลุ่มเกษีกรการอุตสาหกรรม เพื่อให้สมาชิกได้รับความรู้ในเรื่องต่าง ๆ และข้อมูลข่าวสารด้วย

เกษีกรอุตสาหกรรมมีหน้าที่และความรับผิดชอบมากขึ้น เมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) กระทรวงสาธารณสุขเริ่มนำหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีหรือ GMP มาให้ผู้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันปฏิบัติตาม และกลุ่มประเทศอาเซียนก็ได้ร่วมกันจัดทำ GMP ฉบับอาเซียนขึ้นโดยใช้ชื่อว่า Asean Good Manufacturing Practice General Guidelines ช่วงนั้นเป็นช่วงที่ผมเป็นประธานฝ่ายเกษีกรอุตสาหกรรมของ FAPA (The Federation of Asian Pharmaceutical Associations) จึงได้จัดพิมพ์ guideline ฉบับนั้นไปเผยแพร่ต่อผู้เข้าร่วมประชุมด้วย ดังนั้นจะขอนำารัมพบทในการจัดพิมพ์มาลงไว้ในที่นี้ด้วย

ตาม guideline ฉบับนี้จะมียอดประกอบอยู่ 15 เรื่องแต่ไม่ลงรายละเอียดมากนัก มีการเน้นเรื่องของสุขอนามัยและสุขลักษณะของสถานที่ผลิต รวมถึงเรื่องของการควบคุมคุณภาพ (quality control) โดยได้กำหนดหน้าที่และความรับผิดชอบของหน่วยงานควบคุมคุณภาพให้ชัดเจนขึ้น มีการแนะนำให้ผู้ผลิตจัดให้มีระบบควบคุมคุณภาพ เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ถูกผลิตสอดคล้องกับสภาพและวิธีการที่เพียงพอและมีคุณภาพตามข้อกำหนด

นอกจากนี้ยังแนะนำให้มีหน่วยควบคุมคุณภาพที่เหมาะสมและเป็นอิสระ มีหน้าที่ที่ต้องรับผิดชอบถึง 15 ประการ ซึ่งจะเห็นได้ว่าหน่วยควบคุมคุณภาพจำเป็นต้องมีเภสัชกรปฏิบัติงานประจำจำนวนมากยิ่งขึ้น

ต่อมาเมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้จัดทำหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา โดยยึดตาม WHO GMP กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศกฎกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง “กำหนดหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2546” และเรื่อง “การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554” ในหมวดที่ 2 เรื่องของบุคลากรโดยกำหนดให้หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องเป็นเภสัชกรที่มีใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และต้องเป็นตำแหน่งงานประจำเต็มเวลา โดยกำหนดความรับผิดชอบของหัวหน้าแต่ละฝ่ายไว้ด้วย เภสัชกรซึ่งถือว่าเป็นบุคลากรหลัก (key person) จึงต้องรับผิดชอบงานมากขึ้น และเมื่อกระทรวงสาธารณสุขได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง “การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559” ซึ่งมีการแก้ไขเพิ่มเติมที่ทำให้เภสัชกรมีภาระงานมากขึ้นตามลำดับ

เมื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีความเข้มงวด โดยให้ผู้รับใบอนุญาตผลิตยาต้องปฏิบัติตาม GMP อย่างเคร่งครัด ผู้รับใบอนุญาตจำเป็นต้องจัดหาเภสัชกรเพิ่มขึ้น แต่เภสัชกรที่จบใหม่ส่วนมากจะเลือกทำงานในสายงานด้านอื่น ๆ เช่น ด้านโรงพยาบาลและการตลาด จึงทำให้การ

เพิ่มขึ้นของเภสัชกรด้านเภสัชกรรมอุตสาหกรรมค่อย ๆ เพิ่มขึ้นทีละน้อย เภสัชกรในโรงงานอุตสาหกรรมยานอกจากจะทำงานทางด้านการผลิต และการควบคุมคุณภาพแล้วยังมีเภสัชกรจำนวนไม่น้อยทำงานด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยา และบางคนก็ทำงานด้านการวางแผนการผลิตและการจัดหามาซื้อ (planning and purchasing)

นอกจากเภสัชกรแล้ว โรงงานอุตสาหกรรมยังต้องใช้บุคลากรที่จบการศึกษาทางด้านอื่น ๆ ด้วย เช่น ด้านวิทยาศาสตร์เพื่อช่วยเภสัชกรในการทดสอบและวิเคราะห์ยา ด้านวิศวกรรมเพื่อดูแลด้านการบำรุงรักษาเครื่องจักร โรงงานและระบบสนับสนุนการผลิต เป็นต้น เพราะฉะนั้นการทำงานจึงต้องให้เกียรติและยอมรับซึ่งกันและกัน การทำงานจึงจะได้รับความร่วมมือและดำเนินการไปได้อย่างราบรื่น

บุคลากรอีกประเภทหนึ่งที่มีความสำคัญมากต่อการผลิตคือ ผู้ปฏิบัติงานในการผลิตและการบรรจุยา ซึ่งโดยทั่วไปจะกำหนดคุณสมบัติไว้ว่าเป็นผู้ที่จบการศึกษาในระดับมัธยมต้น คือ สามารถอ่านและเขียนภาษาไทยและภาษาอังกฤษได้บ้าง บุคคลใดที่มีความสามารถสูงก็จะได้รับการคัดเลือกแต่งตั้งให้เป็นหัวหน้างาน (foreman) เพื่อช่วยกำกับดูแลในแต่ละสายงาน โรงงานที่มีคนงานจำนวนมาก ๆ มักจะมีปัญหาเรื่องการเรียกร้องด้านค่าจ้างแรงงานและสวัสดิการต่าง ๆ มีการรวมตัวกันตั้งเป็นสหภาพแรงงาน (labor union) มีการรวมตัวกันตั้งเป็นสหภาพต่อรองเรื่องสวัสดิการของคนงาน เพราะฉะนั้นผู้บริหารหรือเภสัชกรในสมัยนั้นก็ต้องมีทักษะในการเจรจาต่อรองด้วย จะต้องรักษาสมดุลของผลประโยชน์ทั้งต่อนายจ้างและลูกจ้างด้วย การเจรจาต่อรองถ้าตกลงกันไม่ได้ ก็มักจะจบลงด้วยการนัดหยุดงานเป็นการประท้วง

การที่จะทำให้การดำเนินงานเป็นไปอย่างเรียบร้อย โรงงานที่เป็นของต่างชาติมักจะมีแผนกบุคคล (personnel department) ทำหน้าที่ในการดูแลสิ่งที่เกี่ยวข้องกับงานด้านบุคลากรทั้งหมด ส่วนโรงงานที่เจ้าของเป็นคนไทยมักจะรวมงานที่เกี่ยวข้องกับบุคลากรไว้ในแผนกบริหารจัดการ ต่อมาเมื่อผู้บริหารได้เห็นถึงความสำคัญและภาระหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานบุคคล โรงงานส่วนมากจึงจัดให้มีแผนกบุคคลขึ้น และคำว่าแผนกหรือการบริหารงานบุคคลก็ได้เปลี่ยนให้มีความสอดคล้องกับวิวัฒนาการทางด้านนี้ด้วย เช่น จากแผนกบุคคลเป็นแผนกมนุษยสัมพันธ์ (human relations) และแผนกทรัพยากรมนุษย์ (human resources) เป็นต้น ปัจจุบันงานหลักของแผนกทรัพยากรมนุษย์จะครอบคลุมตั้งแต่การวางแผนความต้องการกำลังคน การสรรหา การคัดเลือก การปฐมนิเทศ การฝึกอบรม และการพัฒนา การประเมินผลงาน การให้ค่าจ้าง เงินเดือนและสวัสดิการ การจูงใจพนักงาน แรงงานสัมพันธ์ ความปลอดภัยและสุขอนามัย รวมถึงการเตรียมผู้รับตำแหน่งแทนเมื่อจะเกษียณงาน

จะเห็นได้ว่างานที่เกี่ยวข้องกับเรื่องของทรัพยากรมนุษย์นั้นมีขอบเขตครอบคลุมงานหลายอย่าง และเป็นงานที่ต้องร่วมกันทำทั้งฝ่ายทรัพยากรมนุษย์และฝ่ายอื่น ๆ เกสเซอร์ในโรงงานอุตสาหกรรมที่อยู่ในตำแหน่งผู้บริหารจึงต้องมีความรู้และทักษะในงานเหล่านี้ด้วย การสร้างขวัญและกำลังใจ (morale) ให้กับพนักงานก็ถือเป็นเรื่องสำคัญที่จะทำให้การทำงานของพนักงานเป็นไปอย่างราบรื่นและมีประสิทธิภาพ ประสพการณ์หนึ่งที่เกิดขึ้นในบริษัทที่ผมเคยทำงานอยู่ด้วยก็คือ เรื่องของการเกิดอุบัติเหตุอย่างรุนแรงกับพนักงานซึ่งทำให้ขวัญและกำลังใจในการทำงานของพนักงานหายไป และต้องใช้เวลานาน

ที่จะทำให้ขวัญและกำลังใจของพนักงานดีขึ้น ดังนั้น เกสเซอร์ในฐานะผู้บังคับบัญชาก็ต้องมีความรู้ และดูแลให้พนักงานทุก ๆ คนมีความปลอดภัยในการทำงานด้วย สมัยที่ผมทำงานอยู่ที่บริษัทโอลิคได้รับมอบหมายให้ทำหน้าที่เป็นประธานของคณะกรรมการความปลอดภัย อาชีวอนามัยและสภาพแวดล้อมในการทำงาน ซึ่งจะต้องจัดให้มีการประชุมคณะกรรมการเป็นประจำ เพื่อทบทวนเรื่องของความปลอดภัยอาชีวอนามัย และจัดทำรายงาน

ปัจจัยการผลิตประการที่ห้า คือ ระบบสนับสนุนการผลิต อันได้แก่ระบบน้ำ อากาศ ไฟฟ้า ซึ่งความจำเป็นจะขึ้นอยู่กับหมวดของยาที่ผลิต

1. ระบบน้ำ โรงงานที่ได้ผลผลิตยาฉีดหรือยาปราศจากเชื้อส่วนมากจะใช้น้ำกรองหรือน้ำที่ผ่านการกำจัดเกลือแร่ออกก่อนโดยผ่านกระบวนการ deionization และ น้ำที่ได้ออกมาเรียกว่า demineralized water การกรองน้ำในสมัยแรก ๆ ก็เพียงให้น้ำที่เข้ามาซึ่งอาจเป็นน้ำบาดาลหรือน้ำประปา ผ่านถังที่บรรจุทรายละเอียดเพื่อกักกันผงที่ปะปนมากับน้ำและผ่านถังบรรจุผงถ่าน (activated carbon) เพื่อกำจัดกลิ่นแล้วจึงผ่านถังบรรจุ cation resin และ anion resin น้ำที่ได้จะถูกส่งไปใช้ตามจุดต่าง ๆ โดยผ่านระบบท่อแบบทางเดียว (one way) หรือใส่ถังจากจุดที่กรองน้ำและเซ็นไปใช้ตามจุดที่ใช้น้ำ เมื่อมีความเข้มงวดมากขึ้นถึงคุณภาพของน้ำที่จะนำมาใช้ ก็มีอุปกรณ์ที่นำมาช่วยเสริมให้การทำให้มีความบริสุทธิ์มากยิ่งขึ้น เช่น มีการผ่านเครื่อง RO (reverse osmosis) และเครื่อง EDI (electro deionization) มีการติดตั้งเครื่องวัด (conductivity meter) เพื่อดูความบริสุทธิ์ของน้ำที่ผ่านระบบการให้น้ำบริสุทธิ์ มีการจ่ายน้ำไปยังจุดใช้น้ำต่าง ๆ ใน

ระบบน้ำหมุนเวียน (recirculation) เพื่อป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อในน้ำ เป็นต้น

สำหรับโรงงานที่ผลิตยาฉีดหรือยาปราศจากเชื้อ จำเป็นจะต้องมีการติดตั้งเครื่องกลั่นน้ำเพิ่มเติม ซึ่งต้องสั่งซื้อมาจากต่างประเทศ โรงงานไหนที่ไม่สามารถติดตั้งเครื่องกลั่นน้ำได้ ก็จะใช้วิธีซื้อน้ำกลั่นมาจากภายนอก เช่น จากองค์การเภสัชกรรม การเก็บน้ำกลั่นในช่วงแรก ๆ มิได้มีการควบคุมในเรื่องอุณหภูมิ ความเสี่ยงในการติดเชื้อจึงมีมาก ปัจจุบันการติดตั้งระบบน้ำได้มีวิวัฒนาการเพิ่มขึ้นมา รวมทั้งในเรื่องการตรวจสอบและการบำรุงรักษา มีประสบการณ์เกี่ยวข้องกับการติดตั้งระบบน้ำบริสุทธิ์ ที่อยากจะขอเล่าให้ทราบไว้บ้างก็คือ ปกติผู้ติดตั้งระบบจะสุ่มตัวอย่างน้ำไปตรวจสอบก่อนออกแบบการติดตั้ง น้ำที่เข้าสู่ระบบบำบัดส่วนใหญ่ก็คือ น้ำประปาซึ่งอาจมีคุณภาพแปรผันได้ทุกฤดูกาล หากผู้ติดตั้งระบบสุ่มน้ำในช่วงที่คุณภาพน้ำเป็นปกติ ก็จะได้น้ำที่มีคุณภาพดีและคิดว่าไม่จำเป็นต้องติดตั้งระบบ Pre-Treatment แต่ในความเป็นจริงคุณภาพน้ำแปรผันได้มากดังกล่าแล้ว และบางครั้งเราจะพบว่าท่อน้ำประปาแตก เมื่อมีการซ่อมแซมเสร็จและปล่อยน้ำออกมา ก็จะมีตะกอนดินติดมาด้วย ทำให้ตะกอนเล็ก ๆ เล็ดลอดเข้าสู่ท่อน้ำส่งในโรงงานได้ สุดท้ายท่อก็ค่อย ๆ ตันหรือมีสนิมเกาะซึ่งจำเป็นต้องเปลี่ยนท่อใหม่ ทำให้เสียทั้งเวลาและเงินทองได้มาก ดังนั้นในการติดตั้งระบบบำบัดน้ำเข้าสู่โรงงาน จำเป็นจะต้องมีระบบ pre-treatment ที่เหมาะสมด้วย โรงงานที่มีการติดตั้งหม้อทำน้ำร้อน (boiler) ก็เช่นกัน น้ำก่อนเข้า boiler ก็ควรจะผ่าน softener เสียก่อนด้วยเหตุผลเดียวกัน

ระบบนำส่งน้ำในโรงงานก็เช่นกันในสมัยก่อน ๆ จะใช้ท่อเหล็กหรือท่อน้ำประปาซึ่งมีการอุดตันและ

รั่วซึมบ่อย ๆ ก็เปลี่ยนมาใช้ท่อพลาสติก PVC แทน เพราะมีความทนทาน เบา และติดตั้งได้สะดวกแต่ไม่เหมาะสมสำหรับโรงงานผลิตยา ต่อมาแนะนำให้ใช้ท่อ stainless steel เกรด 316 L ซึ่งมีความบริสุทธิ์ และทนทานต่อการกัดกร่อนจากสารเคมีสูง

พูดถึงระบบน้ำดื่มพอสมควรคิดว่าควรจะพูดถึงระบบบำบัดน้ำเสียบ้างหรือน้ำที่ระบายทิ้งจากการใช้งานโรงงานที่ก่อสร้างแบบยกพื้นสูงจากพื้นดินมักจะติดตั้งท่อระบายน้ำไว้ใต้พื้นโรงงาน จากประสบการณ์ที่พบบ่อยก็คือ ท่อเหล่านี้จะเกิดการรั่วหรือขาดออกจากกันบ่อย ๆ เนื่องจากการติดตั้งที่ไม่ถูกต้องหรือการเลือกใช้ท่อที่ทำจากวัสดุที่ไม่เหมาะสม หรือจากการใช้ท่อระบายน้ำทั้งรวมกันโดยไม่แยกว่าเป็นน้ำร้อนหรือน้ำเย็น เป็นต้น สำหรับโรงงานที่มีถังหรือบ่อได้อาคารสำหรับเก็บน้ำเสียก่อนบำบัดก็เช่นกัน ถ้าการก่อสร้างไม่ถูกต้องตามหลักวิชาการก็จะทำให้เกิดชำรุดหรือสึกกร่อนได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากความเป็นกรดเป็นด่างของน้ำทิ้งจากโรงงานสูงมาก สามารถกัดกร่อนซีเมนต์หรือเหล็กให้เกิดผุพังและยากต่อการซ่อมแซม

2. ระบบอากาศ ระบบอากาศก็เช่นกัน การนำระบบใดมาใช้จะขึ้นอยู่กับหมวดของยาที่ผลิต สมัยก่อนไม่ค่อยได้พิถีพิถันกับเรื่องระบบอากาศมากนัก อาจจะเป็นเพราะความรู้เรื่องระบบอากาศและการควบคุมยังไม่ดีพอ การติดตั้งระบบ HVAC ยังมีน้อยมาก ส่วนมากระบบทำความเย็นจะเป็นแบบ split type หรือใช้พัดลม การติดตั้ง HEPA filter มีใช้เฉพาะสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อเท่านั้น เมื่อเทคโนโลยีเกี่ยวกับการติดตั้งระบบอากาศดีขึ้น และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีความเข้มงวดมากขึ้น ทำให้โรงงานปรับปรุงมาใช้ระบบ HVAC กันเป็นส่วนมาก

การติดตั้งระบบอากาศต้องศึกษาให้รอบคอบ เพราะเมื่อติดตั้งแล้วปรับแก้ไขค่อนข้างยาก โดยเฉพาะในเรื่องการควบคุมความดันอากาศในแต่ละห้อง ต้องศึกษาถึงการใช้งานแต่ละห้องให้ดี โดยเฉพาะห้องที่มีการดูดอากาศออกแรง ๆ หรือที่มีการเปิดประตูเข้าออกบ่อย ๆ ใส่กรองอากาศต้องหมั่นตรวจสอบเพราะอาจตันได้ง่าย หรืออาจมีเชื้อราขึ้นหากความชื้นสูงหรือมีได้ใช้งานอย่างต่อเนื่อง

โรงงานที่ต้องติดตั้งระบบอากาศอัดแห้ง (compressed dry air, CDA) ก็เช่นกันควรเลือกระบบของเครื่องอัดอากาศแห้งให้เหมาะสม เพราะบางชนิดมีการสึกหลอเร็วมาก ต้องคอยเปลี่ยนอุปกรณ์บ่อย ๆ และราคาค่อนข้างสูง และควรคำนึงถึงความบริสุทธิ์ของอากาศด้วย โดยเฉพาะต้องมิให้มีการปนเปื้อนน้ำมัน (oil free) คือ ต้องติดตั้งเครื่องกรองอากาศชนิดละเอียดด้วย

3. ระบบไฟฟ้า โรงงานส่วนมากจะมีช่างไฟฟ้าไว้คอยดูแลเครื่องจักรที่ต้องใช้กำลังไฟฟ้า รวมทั้งระบบแสงสว่างในพื้นที่ต่าง ๆ ด้วย การติดตั้งคอมไฟมักจะใช้วิธีการติดยึดกับฝ้าเพดานโดยตรง ใช้ไฟฟ้าที่ส่งมาโดยการไฟฟ้า ไม่มีเครื่องกำเนิดไฟฟ้าสำรองไว้ในกรณีเกิดไฟฟ้าดับ ดังนั้นเมื่อเกิดไฟฟ้าดับก็ต้องรอนจนทางการไฟฟ้าแก้ไขเสร็จเรียบร้อย ปัจจุบันโรงงานที่มีเครื่องจักรจำนวนมาก ๆ หรือโรงงานที่มีการผลิตยาปราศจากเชื้อ มักจะมีการติดตั้งเครื่องปั่นไฟฟ้า (generator) สำรองเพราะต้องควบคุมอุณหภูมิและความดันอากาศให้สม่ำเสมอตลอดเวลา

นอกจากปัจจัยการผลิตที่กล่าวถึงแล้วการที่จะทำให้การดำเนินงานของโรงงานเป็นไปได้อย่างราบรื่นและมีประสิทธิภาพนั้นการบริหารจัดการนับเป็นสิ่งที่สำคัญมาก ในสมัยแรก ๆ โรงงาน local made ส่วนมากจะมีการบริหารในลักษณะที่เป็น

family company คือ เจ้าของโรงงานและครอบครัวจะเป็นผู้บริหารจัดการเอง มีการจ้างบุคคลภายนอกที่มีความรู้ความชำนาญเฉพาะทางมาช่วยกำกับดูแลเฉพาะด้านค่อนข้างน้อย การทำงานของผู้ได้บังคับบัญชาจึงต้องพึ่งพาตนเอง ชาวผู้ที่มีความรู้ช่วยชี้แนะหรือให้คำปรึกษา ประสิทธิภาพในการปฏิบัติงานจึงไม่ค่อยสูง เมื่อเทียบกับโรงงานที่มีการจ้างผู้บริหารที่เป็นมืออาชีพมาช่วย ในช่วงหลัง ๆ การบริหารจัดการการดำเนินงานของโรงงานค่อย ๆ มีการพัฒนาขึ้นมาโดยที่ผู้บริหารได้คำนึงถึงความสำคัญของการบริหารที่เรียกว่า scientific management ซึ่งทำให้การบริหารจัดการเป็นไปด้วยความถูกต้องและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ประสบการณ์จากโรงงานของแต่ละคนอาจมีความแตกต่างหรือเหมือน ๆ กันกับที่เล่ามาให้ฟัง ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ แต่ผู้เขียนคิดว่าการทราบอดีต ปัจจุบัน และการมองอนาคต จะช่วยให้การเตรียมความพร้อมในการปฏิบัติงานของทุก ๆ คนได้ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. ข่าวสารจากกลุ่มเภสัชกรการอุตสาหกรรมเภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, 2520
2. Asean Good Manufacturing Practice General Guideline :1988

Innovative hygienic equipment for pharmaceutical water systems

①

Alfa Laval LKH and LKH UltraPure

Reliable and energy-efficient, these high-performance centrifugal pumps are ideal for facilitating continuous circulation and preventing biofilm buildup. The external shaft seal secures contamination-free operation, safe and easy leak detection, and easy maintenance. The open impeller facilitates high flow on the back of the impeller thereby preventing biofilm buildup. The Alfa Laval LKH UltraPure is available with a special shaft seal specifically designed for purified water or water for injection.



②

Alfa Laval Safety Valve

This valve protects the tank and pipelines against overpressure that may arise from unexpected operating conditions.



③

Alfa Laval Unique DV-ST UltraPure

With a wide range of valve and control unit configurations, these diaphragm valves secure optimized solutions for every duty in the water system. High-grade stainless steel with specified sulphur and low delta ferrite content is our standard offering. This secures easy, high-quality welding thereby minimizing the risk for rouge. Alfa Laval T and Tank Outlet Valves are offered in both block and forged materials. The forged versions use less material, which reduces the energy required for heating and weighs less thereby putting less stress on the piping.



④

Alfa Laval Pharma-line

This high-quality shell-and-tube heat exchanger functions both as a heater and a cooler. Our strictly controlled manufacturing procedures secure a safe and high precision manufacturing process, minimizing the risk of cross contamination. We also offer a unique inspectable inner tube package.



⑤

Alfa Laval Pharma-X

With its unique contamination-free tube-in-tube design, no internal welds, and full drainability on the product side, this compact heat exchanger is ideal for point-of-use cooling. Low hold-up volume and quick response time means instant cooling and minimal waste of water.



⑥

Alfa Laval Sani SB

Ideal for the holding tank in a pharmaceutical water system, this easy-to-install rotary spray head provides uniform wetting of the tank wall to prevent destruction or degradation of the passive layer and erosion of iron in the nozzles, minimizing the risk of rouge.



⑦

Alfa Laval Tri-Clover® UltraPure Tubes & Fittings

Our ISO 2037 and ASME BPE-certified tubes and fittings are manufactured under strict certified procedures with 100% incoming and outgoing inspection. With a proven track record of more than 90 years as a supplier to the pharmaceutical industry, we guarantee safe, easy and problem-free installation.



Alfa Laval Q-doc

Using Alfa Laval hygienic equipment for pharmaceutical water systems makes system and equipment validation exceptionally easy. Alfa Laval Q-doc, our cutting-edge documentation package for the pharmaceutical industry, encompasses every aspect of production, from raw material sourcing to the delivery of finished equipment, providing full transparency and traceability of all equipment and parts.



Thanyanon Trading Co.,Ltd.

49/521 Soi Nimitmai 34 Nimitmai Road, Samwatawan-ok,
Klongsamwa, Bangkok 10510
Tel +66 (0)2 9156709 Fax +66 (0)2-0844611

Mobile +66(0)95 789 4241
Mobile +66(0)84 289 9422
Mobile +66(0)94 365 5656

Total solution to create clean room facilities system



*Pharmaceutical, Cleanroom, Factory, Building,
Hotel, Hospital, Laboratories, Animal Lab,
Climate & Humidity Controls, and much more...*



Clean Room Engineering Service Provider
Airplus Apply Co.,Ltd.

42/39 Moo 5, T. Lamlukka, A. Lamlukka, Pathumthani 12150 Thailand
Tel : +662-199 2611 to 18 Fax : +662-199 2619 Email : airplus.pakasit@gmail.com

www.airplusapply.co.th

ISO-9001:2015 certified



บทสัมภาษณ์ ภก.ธนกร อุ่นปิโยดม

กรรมการผู้จัดการ บริษัท แอโรแคร จำกัด และ บริษัท อิมแพคฟาร์มา จำกัด
เรียบเรียงโดย พศ.ดร.ภก.สกาพร นัมกุลรัตน์ (กอบบรรณาธิการ)

มีคนจำนวนมากในโลกที่เริ่มต้นชีวิตการทำงานด้วยการเป็นมนุษย์เงินเดือน และมีความใฝ่ฝันว่าสักวันจะมีกิจการเป็นของตนเอง โดยมีมุมมองว่าการสามารถสร้างธุรกิจของตนเองให้ใหญ่โตมั่งคั่งถือเป็นการประสบความสำเร็จในชีวิต ขณะเดียวกันก็มีคนจำนวนหนึ่งที่มีมุมมองว่าความสำเร็จในชีวิตที่นำภาคภูมิใจมาให้อยู่ที่การสร้างฐานะตนเองให้ร่ำรวยมีชื่อเสียงในสังคม แต่อยู่ที่การได้สร้างสรรค์สิ่งที่มีคุณค่าเป็นประโยชน์ให้กับสังคมส่วนรวม ภก.ธนกร อุ่นปิโยดม ถือเป็นคนหนึ่งในวงการยาที่ประสบความสำเร็จในทั้งสองมุมมอง จากการเป็นมนุษย์เงินเดือนธรรมดา ท่านสามารถสร้างธุรกิจผลิตยาเป็นของตนเอง นอกจากนี้ ยาสูดกำหนดขนาดการใช้ (meter-dose inhaler; MDI) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์หลักของธุรกิจท่าน แม้จะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในเมืองไทยมานาน แต่ในอดีตล้วนเป็นการนำเข้าจากต่างประเทศทั้งสิ้น การที่ท่านบุกเบิกทำธุรกิจผลิตยารูปแบบนี้เป็นรายแรกในประเทศโดยผลิตภัณฑ์มีคุณภาพทัดเทียมกับยานำเข้าต้นแบบจนประสบความสำเร็จเป็นที่ยอมรับของผู้ใช้ จึงถือได้ว่าเป็นการสร้างคุณประโยชน์ให้กับประเทศชาติโดยรวมโดยช่วยลดการพึ่งพายานำเข้าจากต่างประเทศและลดการเสียดุลการค้า อย่างไรก็ตาม ความสำเร็จดังกล่าว

มิใช่ได้มาโดยง่ายและบังเอิญ แต่เกิดจากพื้นฐานความรู้ด้านวิชาการทางเภสัชศาสตร์บวกกับความสามารถด้านการบริหารธุรกิจ และยังคงอาศัยจิตใจที่มุ่งมั่นเพียรพยายาม มีความคิดสร้างสรรค์ และกล้าได้กล้าเสีย ซึ่งยากนักที่คุณสมบัติเหล่านี้จะมีอยู่ในตัวบุคคลคนเดียว วารสารสมาคมฯ ฉบับนี้จึงภูมิใจที่จะนำประวัติของ ภก.ธนกร อุ่นปิโยดม มานำเสนอให้สมาชิกได้รู้จักกัน



ชีวิตในวัยเด็กและการศึกษา

ภก.ธนกร อุ่นปิโยดม เกิดเมื่อปี พ.ศ.2502 เป็นคนกรุงเทพฯ โดยกำเนิด และเป็นคนเรียนเก่งมาตั้งแต่เด็ก โดยจบชั้นมัธยมศึกษาตอนต้นที่โรงเรียนภาษาอนุสรณ์ ท่าพระ ได้เป็นที่หนึ่งของโรงเรียน จึงสอบเข้าเรียนต่อชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายที่โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา จากนั้นได้สอบเข้าเรียน

มหาวิทยาลัยที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ.2519 ระหว่างการเรียนในมหาวิทยาลัยก็ได้เล่นกีฬาไปด้วย โดยเป็นนักกีฬา วอลเลย์บอลตัวหลักของคณะ สามารถช่วยให้ทีมคว้า เหรียญรางวัลในการแข่งขันวอลเลย์บอลทั้งระดับ ภายในมหาวิทยาลัยและระหว่างมหาวิทยาลัย ท่าน จึงเป็นที่รู้จักของเพื่อน รุ่นพี่ และรุ่นน้องที่คณะใน สมัยนั้นเป็นอย่างดี หลังจากจบปริญญาตรีและ ทำงานไปได้ซักระยะ ท่านยังได้ไปเรียนต่อปริญญาโท ด้านบริหารธุรกิจที่คณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยสำเร็จการศึกษาในปี พ.ศ.2538



ชีวิตการทำงานและการก่อตั้งธุรกิจ

หลังจากจบการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตร์บัณฑิตในปี พ.ศ. 2524 ท่านได้เริ่มงานที่บริษัทอีส เอเชียติก (ประเทศไทย) จำกัด ในตำแหน่งตัวแทนขาย (sales representative) ด้วยความสามารถของท่านภายในเวลาไม่นานก็ได้เลื่อนตำแหน่งเป็นผู้จัดการผลิตภัณฑ์ (product manager) และผู้จัดการขาย (sales manager) ตามลำดับ ท่านทำงานอยู่ที่บริษัทนี้ประมาณ 14 ปีก็ได้ย้ายไปเป็นผู้จัดการแผนก CHIESI ที่บริษัทแปซิฟิคเฮลส์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด รับผิดชอบด้านการขายผลิตภัณฑ์ยาสูดกำหนดขนาดการใช้ (MDI) ด้วยเหตุนี้จึงทำให้

ท่านมีความเชี่ยวชาญเกี่ยวกับคุณสมบัติและเทคนิคการใช้ยาในรูปแบบนี้เป็นอย่างดี จุดผกผันในชีวิตคือ จากการทำงานที่บริษัทแห่งนี้เป็นเวลาประมาณ 12 ปี ท่านสัมผัสได้ถึงความผันผวนของราคายาที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ ซึ่งเมื่อมีการปรับขึ้นราคาครั้งใดก็ย่อมส่งผลกระทบต่อผู้บริโภคหรืองบประมาณของภาครัฐ ทำให้ท่านรู้สึกว่าการผลิตยาในรูปแบบ MDI ที่เป็นของคนไทยเอง เพื่อช่วยควบคุมราคายากลุ่มนี้ไม่ให้เกิดความเดือดร้อนกับผู้บริโภคมากเกินไป แม้ยาในรูปแบบ MDI จะเป็นยาที่มีลักษณะเทคโนโลยีการผลิตที่ค่อนข้างเฉพาะและมีน้อยคนในเมืองไทยที่มีความเชี่ยวชาญด้านนี้ แต่ด้วยความมุ่งมั่นที่จะทำประโยชน์ให้กับอุตสาหกรรมยาและการสาธารณสุขของประเทศ ท่านจึงตัดสินใจตั้งบริษัททำธุรกิจจัดจำหน่ายยาในรูปแบบ MDI เป็นของตนเอง โดยเริ่มต้นจากการชักชวนเพื่อนฝูงที่มีความคิดเห็นตรงกันระดมทุนจัดตั้งเป็นบริษัทชื่อว่า บริษัท แอโรแคร์ จำกัด ในปี พ.ศ.2546 ระยะเริ่มแรกได้ว่าจ้างบริษัทผลิตยาแห่งหนึ่งในประเทศไทยเป็นผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ให้กับบริษัท โดยท่านเป็นคนนำส่งเครื่องจักรจากต่างประเทศและควบคุมกระบวนการผลิตอย่างใกล้ชิดเพื่อให้สามารถมั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้น ซึ่งแม้จะเป็นการลงทุนที่มีความเสี่ยงเนื่องจากการเป็นกรผลิตยาในรูปแบบนี้รายแรกในเมืองไทย แต่ด้วยความเชี่ยวชาญด้านวิชาการทราบจุดเด่นและข้อจำกัดของการใช้ยาในรูปแบบนี้เป็นอย่างดี ประกอบกับความสามารถและประสบการณ์ด้านธุรกิจและการตลาดที่มีมายาวนาน ทำให้บริษัทท่านมียอดขายบรรลุตามเป้าหมายที่วางไว้ตั้งแต่ปีแรกที่วางตลาดคือปีพ.ศ.2550 การใส่ใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ประกอบกับกลยุทธ์ด้านลูกค้าสัมพันธ์ทำให้ยอดขายเติบโตขึ้นอย่างรวดเร็ว และสามารถครอง

ส่วนแบ่งการตลาดเป็นอันดับหนึ่งสำหรับยากลุ่ม MDI ภายในเวลาไม่กี่ปี ปัจจุบันกลุ่มลูกค้าของบริษัท ล้วนยอมรับในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ว่าทัดเทียมกับ ยาดันแบบด้วยราคาที่ถูกกว่า การเติบโตอย่างดีของ ธุรกิจทำให้หลังจากจ้างผลิตเป็นเวลาประมาณสองปี กว่า ท่านได้ตัดสินใจที่จะมีโรงงานผลิตเป็นของตนเอง จึงได้หาพันธมิตรที่มีความเชี่ยวชาญด้าน บริหารการผลิตมาช่วยเสริมงาน และได้ซื้อกิจการ ของบริษัท อินแพคฟาร์มา จำกัด มาเป็นบริษัทใน เครือเพื่อเป็นโรงงานผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ รวมทั้ง สร้างผลิตภัณฑ์ใหม่ที่จะออกสู่ตลาดในอนาคต



การเติบโตอย่างรวดเร็วและต่อเนื่องของธุรกิจ ท่านไม่ได้เป็นผลมาจากความสามารถเชิงธุรกิจและ การตลาดแต่เพียงอย่างเดียว แต่ยังเกิดจากความใ สใจในการพัฒนาสร้างสรรค์นวัตกรรมใหม่ๆ ที่จะเป็ นประโยชน์กับผู้ป่วยด้วยจิตวิญญาณของความเป็น เกสัชกร ตัวอย่างเช่น จากการศึกษาข้อมูลวิจัยของ คณะเภสัชศาสตร์ในประเทศอังกฤษ พบว่าผู้ป่วยที่ เป็นโรคหืดสามารถใช้อาแก้อาการในรูปแบบ MDI ได้ถูกต้องตามข้อแนะนำเพียง 15% ดังนั้นเพื่อให้การ ใช้อาในรูปแบบนี้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ท่านจึง อาศัยความรู้ด้านวิชาการที่มีทั้งด้าน ฟิสิกส์ และ เกสัชศาสตร์ คิดค้น spacer แบบใหม่ เป็นอุปกรณ์ ช่วยเก็บกักและชะลอความเร็วของละอองพ่นยา โดย

ให้ชื่อว่า Foldhaler และเมื่อใช้ประกอบเข้ากับ MDI แล้ว การพ่นยาจะมีประสิทธิภาพมากขึ้น อีกทั้ง ผู้ป่วยสามารถพ่นเก็บยาและอุปกรณ์ให้เล็กลงพกวา สะดวกใส่กระเป๋าได้ ทำให้ได้รับการตอบรับเป็น อย่างดีจากผู้ป่วย แพทย์ และเภสัชกร จากผลงาน ดังกล่าวนี้นี้ทำให้บริษัทได้รับรางวัลรองชนะเลิศอันดับ 2 จากการประกวดที่จัดโดยสำนักงานนวัตกรรมแห่งชาติ (National Innovative Agency; NIA) ในปี พ.ศ. 2561 บริษัทได้เล็งเห็นถึงความสะดวกและ ประสิทธิภาพในการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นหลัก จึงให้ Foldhaler แก่ผู้ป่วยโดยไม่คิดมูลค่าแต่อย่างใด



ชีวิตครอบครัวและการทำงานเพื่อสังคม

คู่สมรสของ ภก.ธนากร เป็นเภสัชกรเช่นกัน คือ ภญ.ลักขณา อุ่นปิโยตม จบการศึกษาจากคณะเภสัช ศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ปัจจุบันมีบุตรธิดา ด้วยกันสองคน คนโตเป็นชายจบการศึกษาจากคณะ วิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ส่วนคน เล็กเป็นหญิงขณะนี้ศึกษาที่คณะสถาปัตยกรรม ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แม้ปัจจุบันท่านจะ มีอายุเกินหกสิบปีแต่ยังมีสุขภาพแข็งแรงรูปร่าง สันทัดดูอ่อนกว่าวัยเนื่องจากเป็นนักกีฬามาตั้งแต่ สมัยเรียนและเล่นกีฬาเป็นประจำ เวลาที่ท่านใช้ส่วน ใหญ่จะเป็นการทุ่มเทให้กับงานพัฒนาสร้างสรรค์สิ่ง

ใหม่ๆ รวมถึงการทำประโยชน์ให้กับสังคม สถาบันการศึกษา วิชาชีพ รวมทั้งให้ความช่วยเหลือ ด้านการศึกษาแก่ชุมชน ตัวอย่างเช่น

- ร่วมบริจาคเงินเพื่อการซื้ออุปกรณ์การเรียนการสอนของคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ ในวาระครบ 100 ปี และบริจาคต่อเนื่องทุกปีจวบจนปัจจุบัน (รวมถึงปัจจุบันประมาณสองล้านบาทแสนบาท)

- บริจาคเงินอย่างต่อเนื่องทุกปีเพื่อเป็นทุนการศึกษาให้กับนิสิตคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ

- อนุญาตให้บริษัท อินแพคพาร์มา จำกัด เป็นแหล่งฝึกงานให้กับนิสิตนักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ สถาบันต่างๆ

- ร่วมงานวิจัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่เชิงนวัตกรรมกับสำนักวิจัยของคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ โดยบริจาคทุนเป็นจำนวนเงินหนึ่งล้านบาท เพื่อให้ได้ผลงานวิจัยที่สามารถนำไปต่อยอดธุรกิจในอนาคต

- สนับสนุนทีมกอล์ฟการกุศล ที่จัดการแข่งขันโดยเภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทยทุกปี

- เป็นวิทยากรรับเชิญจากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒเพื่อบรรยายให้ความรู้กับผู้ประกอบการ Start up ในหัวข้อการผลิตยาและอาหารเสริม

- เป็นวิทยากรบรรยายให้กับเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในหัวข้อการสร้างผลิตภัณฑ์ที่เป็นนวัตกรรม

- ให้เงินสนับสนุนโรงเรียนในชนบททุกปี ในเรื่องต่างๆ ตามความจำเป็นของโรงเรียน เช่น การสร้างอาคารเรียนให้ทั้งหลัง สร้างอาคารอเนกประสงค์ เปลี่ยนสายไฟที่เก่าแล้วให้เป็นของใหม่ทั้งโรงเรียน ให้ทุนการศึกษา ข้าวสาร อาหารแห้ง จักรยาน คอมพิวเตอร์ ติดแอร์ให้ห้องคอมพิวเตอร์ ซื้ออุปกรณ์การเรียนการสอนแบบมอนเตสซอรีให้โรงเรียนต่าง ๆ การที่ท่านได้ตอบแทนสังคมและวิชาชีพหลังจากที่

ธุรกิจเติบโตก้าวหน้า ทำให้ท่านได้รับรางวัลศิษย์เก่าดีเด่นทั้งจากคณะเภสัชศาสตร์ และจากคณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และยังได้รับเลือกให้เป็นอุปนายกสมาคมนิสิตเก่าเภสัชจุฬาฯ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2559 ถึงปัจจุบันอีกด้วย



หลักการบริหารธุรกิจและผู้ได้บังคับบัญชา

ในฐานะที่ท่านเองเคยการทำงานในบริษัทยาข้ามชาติที่มีการบริหารจัดการองค์กรอย่างเป็นระบบและเติบโตจากการเป็นพนักงานธรรมดาจนกระทั่งเป็นผู้จัดการแผนก ทำให้ท่านเข้าใจหลักการบริหารและการปกครองคนเป็นอย่างดี เมื่อท่านเปิดธุรกิจของตนเองจึงให้ความสำคัญกับเพื่อนร่วมงานและผู้ได้บังคับบัญชาอย่างมาก มีการพูดคุยกันอย่างใกล้ชิดเพื่อปรับแนวคิดและทัศนคติให้ตรงกันเพื่อให้สามารถทำงานไปในแนวทางเดียวกัน ท่านมีความจริงจังกับผู้ได้บังคับบัญชาโดยหากพนักงานคนใดมีปัญหาสามารถเข้าพบเพื่อพูดคุยกับท่านได้โดยตรง และหากมีสิ่งใดที่พนักงานเรียกร้องและท่านเห็นว่าอยู่ในวิสัยที่จะตอบสนองได้ ท่านจะดำเนินการโดยทันที นอกจากนี้ท่านยังเห็นความสำคัญของความขยันและเอาใจใส่ในงานจึงทำตัวเป็นตัวอย่าง โดย

หากมีปัญหาด้านการผลิตที่ท่านสามารถแก้ไขได้ ท่านจะเข้าไปช่วยแก้ไขด้วยตัวเองเพื่อเป็นตัวอย่างให้กับพนักงาน ทางด้านการขาย ท่านมีนโยบายเรื่อง



ผลตอบแทนที่เหมาะสมกับพนักงานโดยไม่กดดันเรื่องยอดขายจนเกินไป จึงทำให้พนักงานในบริษัททำงานอย่างมีความสุข บริษัทยังมีการจัดตั้งกองทุนเพื่อบรรเทาความเดือดร้อนให้กับพนักงานบางคนที่มีปัญหาหนี้ครอบครัว โดยให้พนักงานกู้เงินได้สองเท่าของเงินเดือนและให้ผ่อนชำระคืนโดยไม่คิดดอกเบี้ย ส่วนในด้านการพัฒนาระบบคุณภาพ บริษัทได้ดำเนินการอย่างต่อเนื่องมาโดยตลอด ปัจจุบันบริษัท อินแพคฟาร์มา จำกัด ผ่านการตรวจรับรอง PIC/S GMP ตามหลักเกณฑ์ที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด นอกจากนี้บริษัทยังมีการนำระบบ ISO 9001 มาใช้

รวมถึงกำลังดำเนินการพัฒนามาตรฐานห้องปฏิบัติการเพื่อให้ได้ ISO 17025 อีกด้วย

ทั้งหมดนี้คือประวัติเรื่องราวชีวิตโดยสังเขปของ ภก.ธนากร อุ่นปิโยดม เกษัชกรอาวุโสอีกท่านหนึ่งที่ประสบความสำเร็จในการดำเนินชีวิตและธุรกิจ หวังว่าเรื่องราวของท่านจะเป็นประโยชน์กับเกษัชกรรุ่นหลังเพื่อเป็นแบบอย่าง โดยเฉพาะเจตนารมณ์ในการนำความรู้ทางเภสัชศาสตร์ที่ได้ร่ำเรียนมาใช้ดำเนินการธุรกิจเพื่อเสริมสร้างให้ประชาชนมีสุขภาพที่ดี รวมถึงการไม่ลืมที่จะตอบแทนคืนให้กับสังคมเมื่อถึงเวลาที่มีศักยภาพเพียงพอ ท้ายสุดของการสัมภาษณ์ ท่านยังได้ฝากถึงเกษัชกรรุ่นน้องๆ โดยเฉพาะที่ทำงานในภาคอุตสาหกรรมว่า ขอให้มีความมุ่งมั่นในการทำงาน ชยัน อดทน พยายามขวนขวายเรียนรู้สิ่งใหม่ๆ ตลอด โดยให้นึกเสมอว่าความรู้ที่ได้จากการเรียนในชั้นเรียนยังไม่เพียงพอสำหรับการแก้ปัญหาในการทำงานจริง ท้ายที่สุดนี้ทางสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ใคร่ขอขอบพระคุณท่านที่สละเวลาอันมีค่าเล่าเรื่องราวประวัติของท่านให้ทุกคนได้รับทราบมา ณ ที่นี้ ขอให้ท่านมีสุขภาพที่ดี ร่างกายแข็งแรงเป็นที่พึ่ง พร้อมบำเพ็ญประโยชน์ให้กับสังคมและวิชาชีพเภสัชศาสตร์ต่อไปอีกตราบนานเท่านาน

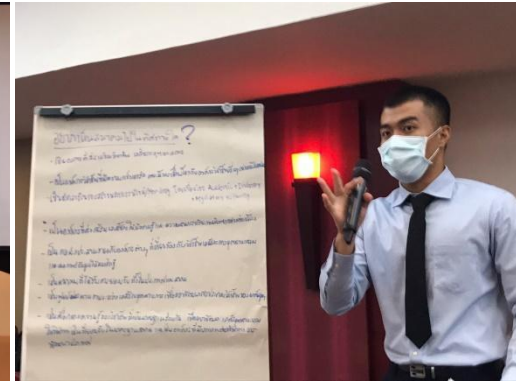
ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ ร่วมมอบทุนการศึกษาให้นิสิต นักศึกษาเภสัชศาสตร์ผ่านมูลนิธิพระมนตรีพจนกิจ
วันที่ 11 ตุลาคม 2563



ภาพกิจกรรม

การอบรมพัฒนาบุคลากรเพื่อจัดทำแผนยุทธศาสตร์ ของสมาคม ฯ
วันที่ 7 พฤศจิกายน 2563
ณ. โรงแรมแอมบาสซาเดอร์ กรุงเทพฯ

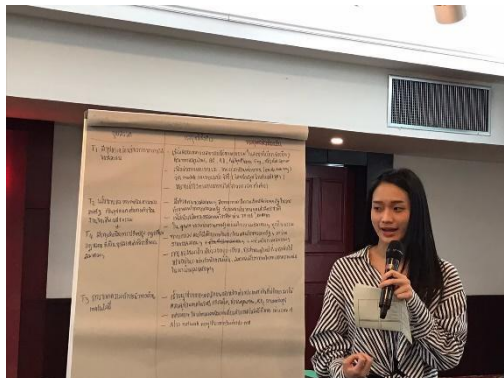


ภาพกิจกรรม

การอบรมพัฒนาบุคลากรเพื่อจัดทำแผนยุทธศาสตร์ ของสมาคมฯ

วันที่ 15 พฤศจิกายน 2563

ณ. โรงแรมแอมบาสซาเดอร์ กรุงเทพฯ



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ จัด webinar 8 / 2020
เรื่อง Regulatory updates : GMP / GDP
วันที่ 12 กันยายน 2563



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ ร่วมกับบริษัท เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด จัด webinar 9 / 2020

เรื่อง Regulatory & Validation requirements for critical filtration of sterile products

วันที่ 8 ตุลาคม 2563



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ จัด webinar 10 / 2020

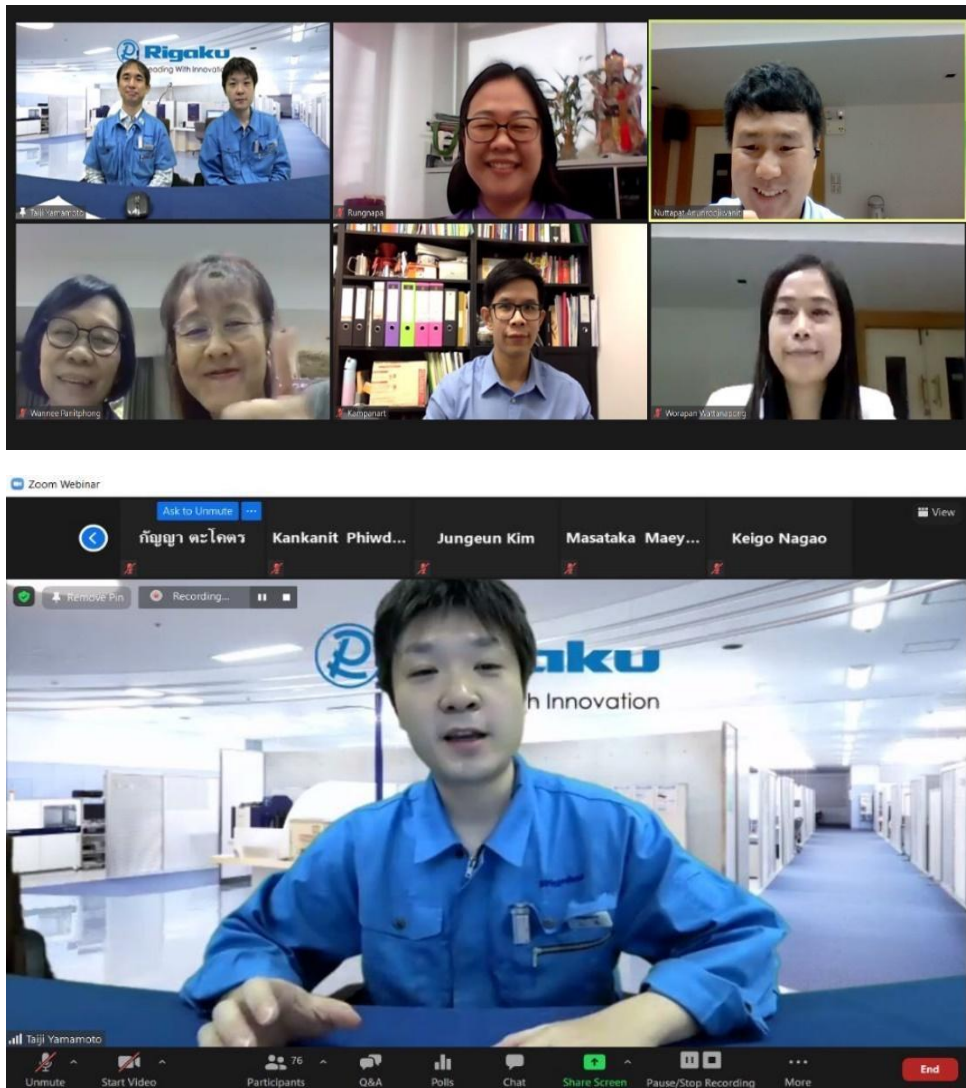
เรื่อง Data Integrity : Understand principle and practice

วันที่ 10 ตุลาคม 2563



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ ร่วมกับ บริษัท เครส นาโนโซลูชัน จำกัด จัด webinar 11 / 2020
เรื่อง X-ray powder diffractometry basics and applications for pharmaceutical industry
วันที่ 14 พฤษภาคม 2563

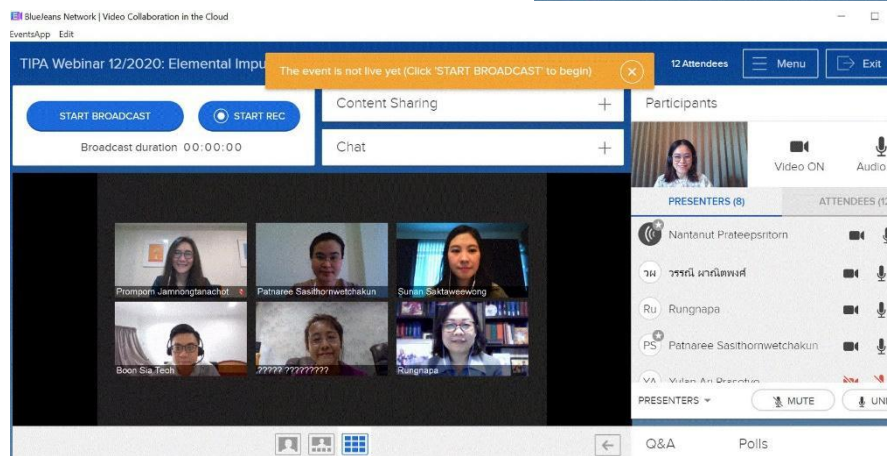
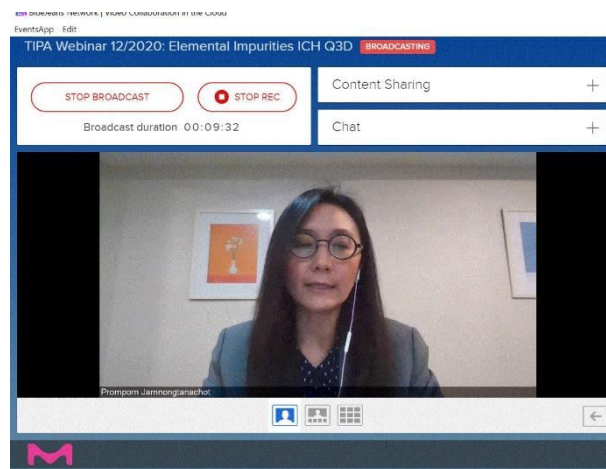
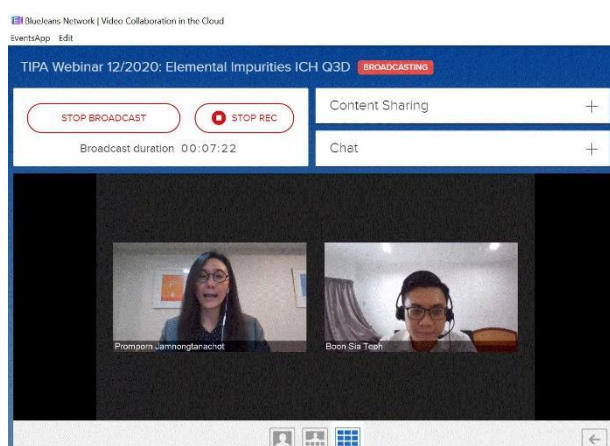
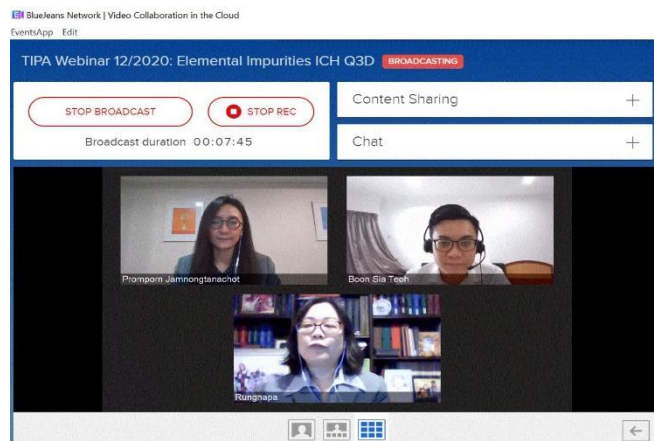
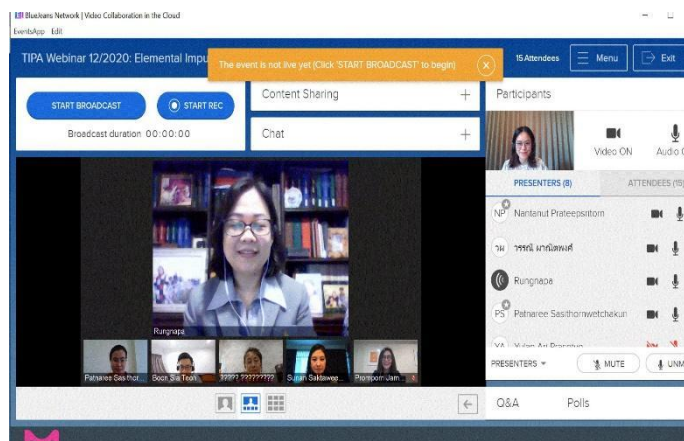


ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ ร่วมกับ บริษัท เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด จัด webinar 12 /2020

เรื่อง Elemental impurities , ICHQ3D

วันที่ 31 ตุลาคม 2563

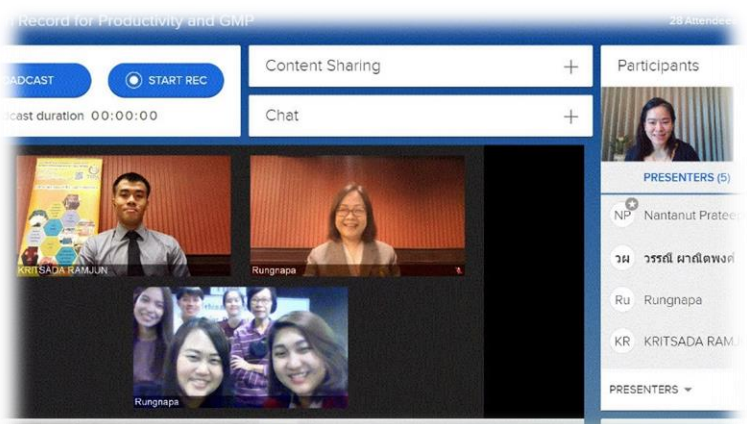


ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ จัด webinar 13 / 2020

เรื่อง Batch record for productivity and GMP

วันที่ 14 พฤศจิกายน 2563

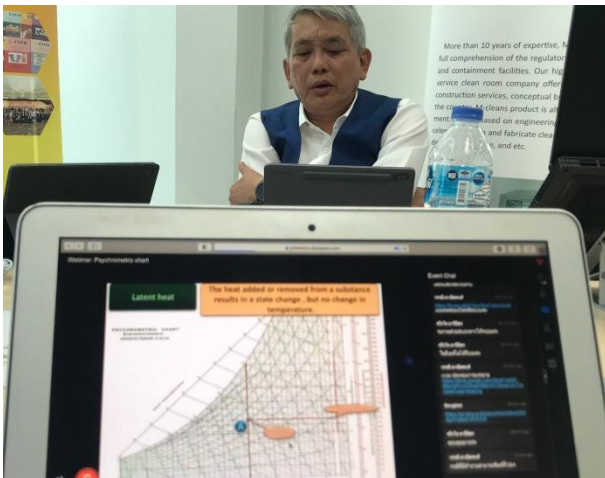
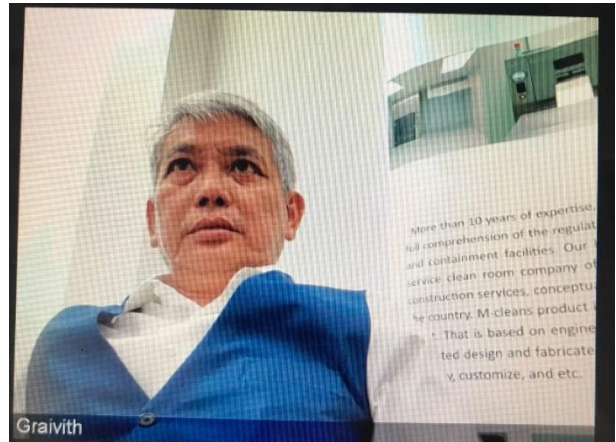


ภาพกิจกรรม

สมาคมร่วมกับ บริษัท ไมครอน คลีน จำกัด จัด webinar 14 / 2020

เรื่อง Psychrometric chart

วันที่ 24 พฤศจิกายน 2563



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ จัด webinar 1 / 2021

เรื่อง Updates on COVID-19 vaccines: Technology platform, safety and efficacy
วันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2564



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ จัด webinar 2 / 2021

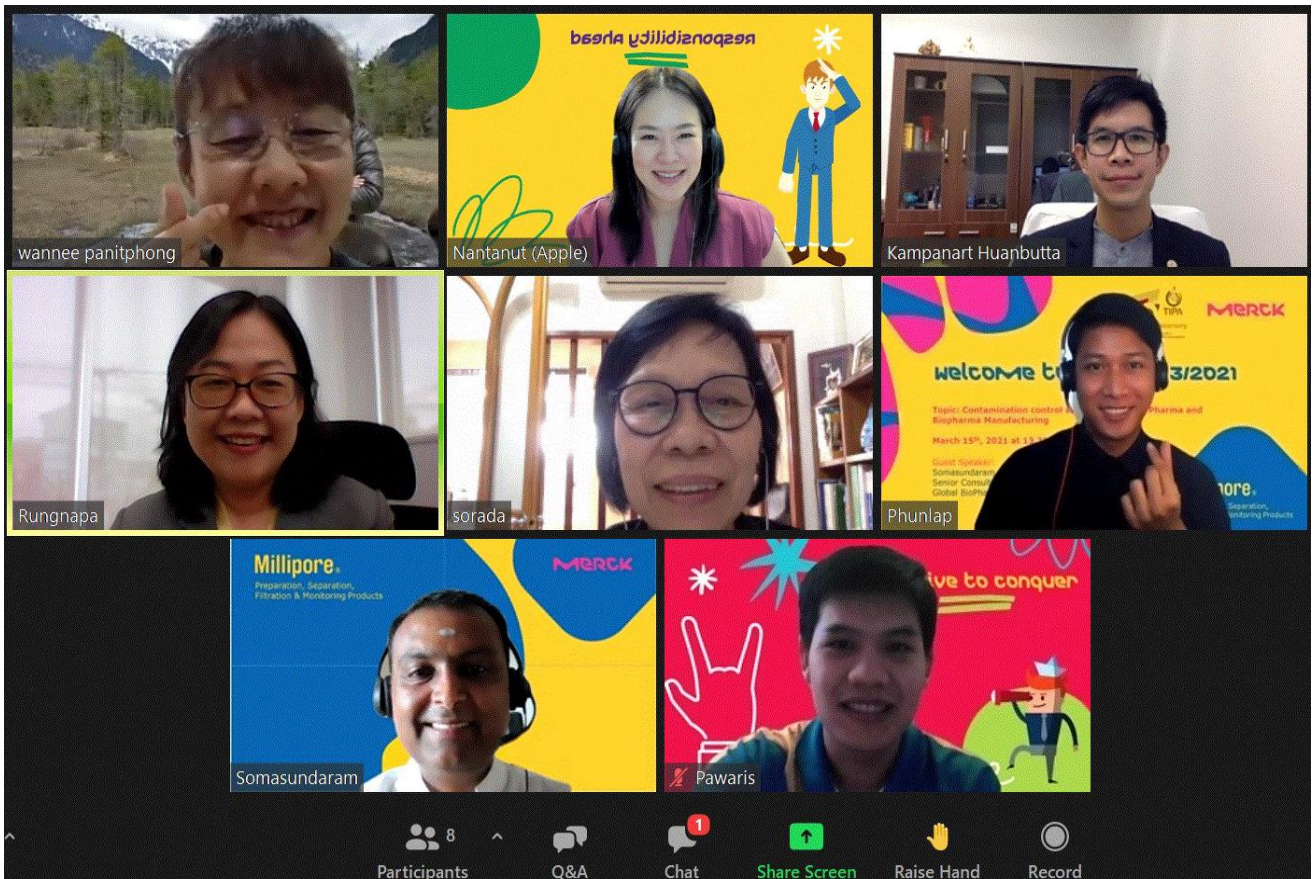
เรื่อง Creating an Effective Validation Master Plan (VMP)

วันที่ 6 มีนาคม 2564



ภาพกิจกรรม

สมาคมฯ ร่วมกับ บริษัท เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด จัด webinar 3 / 2021
เรื่อง Contamination Control Strategy in Pharma and Biopharma Manufacturing
วันที่ 15 มีนาคม 2564

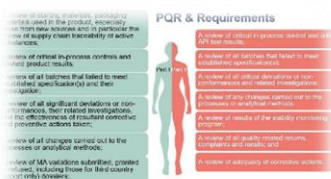


ภาพกิจกรรม

การประชุมวิชาการเรื่อง Improve your product quality review

วันที่ 5 พฤศจิกายน 2563

ณ. โรงแรมแอมบาสซาเดอร์ กรุงเทพฯ



ประชาสัมพันธ์

สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ขอแสดงความยินดีกับ

ภก.ธนากร อุ่นปิโยดม

สมาชิกสมาคม

ในโอกาสที่ได้รับรางวัลศิษย์เก่าดีเด่น ประจำปี 2563
จาก สมาคมนิสิตเก่าเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ประชาสัมพันธ์

สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ขอแสดงความยินดีกับ

เภสัชกร บุญฤทธิ์ กิจเจริญโรจน์

สมาชิกสมาคมฯ

ในโอกาสที่ได้รับรางวัลศิษย์เก่าดีเด่น ประจำปี 2563

จาก สมาคมนิสิตเก่าเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ประชาสัมพันธ์

สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ขอแสดงความยินดีกับ

ภก.ลือชา วรวิวรรณ

สมาชิกกิตติมศักดิ์สมาคมฯ

ในโอกาสที่ได้รับรางวัลศิษย์เก่าดีเด่น ประจำปี 2563

จาก สมาคมนิสิตเก่าเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ประชาสัมพันธ์

สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ขอแสดงความยินดีกับ

รศ.ดร.ภก.กัมปนาท หวลบุตร

สมาชิกสมาคมฯ

ในโอกาสได้รับเลือกเป็น

ศิษย์เก่าดีเด่น มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปี 2563

ตัวแทนคณะเภสัชศาสตร์ประเภทผู้ส่งเสริมการศึกษา



ประชาสัมพันธ์

สมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม (ประเทศไทย) ขอแสดงความยินดีกับ

ภญ.พลตรีหญิง อิชญา ศิริมนตรี

อดีตนายกสมาคมเภสัชกรอุตสาหกรรม(ประเทศไทย)
ในโอกาสที่ได้รับการโปรดเกล้าฯเป็น

ผู้อำนวยการโรงงานเภสัชกรรมทหาร
ศูนย์การอุตสาหกรรมป้องกันประเทศและพลังงานทหาร



แก้คำผิด

วารสารเภสัชกรการอุตสาหกรรม (TIPA Journal)

ปีที่ 8 ฉบับที่ 2 กันยายน 2563

บทความ เรื่อง การทวนสอบวิธีวิเคราะห์สารปนเปื้อนด้วยไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโทกราฟี

หน้า 2 บรรทัดที่ 1

"ปัจจุบันระบบนำส่งยาในรูปแบบฉีดเป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยยาแบบควบคุมได้ด้วยการเตรียมวิเคราะห์วัตถุดิบยาและผลิตภัณฑ์..."

แก้ไขเป็น "การวิเคราะห์วัตถุดิบยาและผลิตภัณฑ์..."

หน้า 12 บรรทัดที่ 6

"R ยกกำลัง 2 = 1.0000 (เกณฑ์ยอมรับคือ $R^2 > 0.999$)"

แก้ไขเป็น "R ยกกำลัง 2 = 1.0000 (เกณฑ์ยอมรับคือ R ยกกำลัง 2 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.999)"

หน้า 13 บรรทัดที่ 16

"แยกเป็น 9 ตัวอย่าง ไม่ทำเป็นสารละลายสต็อกขวดเดียวแล้ว

(ย่อหน้า) ปิเปตแยก ทำการวิเคราะห์ตามวิธีวิเคราะห์..."

แก้ไขเป็น "แยกเป็น 9 ตัวอย่าง ไม่ทำเป็นสารละลายสต็อกขวดเดียวแล้วปิเปตแยก

(ย่อหน้า) ทำการวิเคราะห์ตามวิธีวิเคราะห์..."