



1

Good manufacturing practice (GMP)

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันและ
แก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ

พ.ศ. 2559



2

PHARMACEUTICAL QUALITY MANAGEMENT

ICH Q10 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

GMP

Investigational products

2. Technology
Transfer

4. Product
Discontinuation

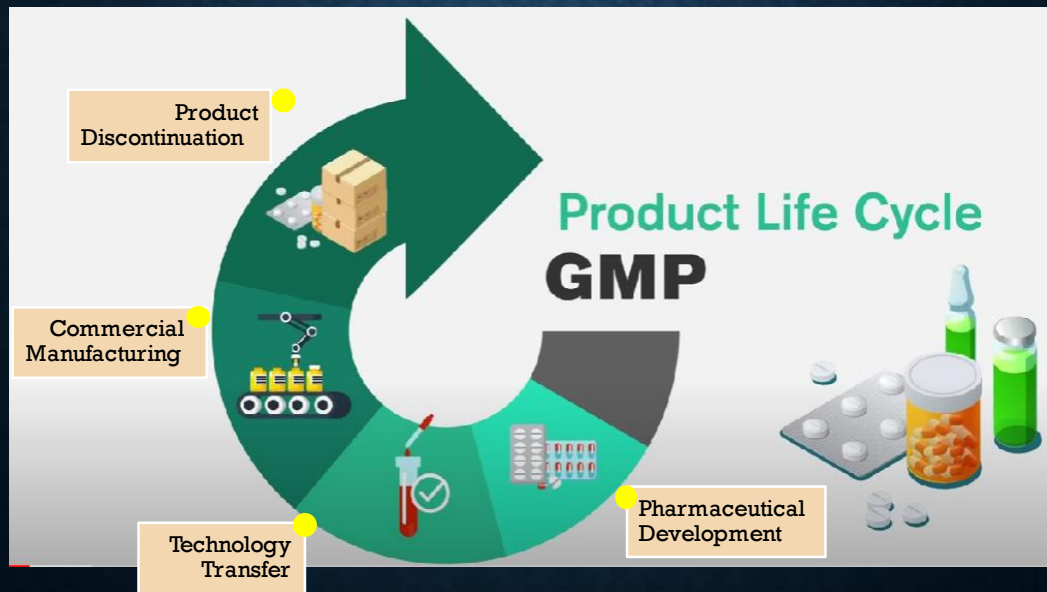


1. Pharmaceutical
Development

3. Commercial
Manufacturing

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

3



PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

4





5

CONTROL STRATEGY



- มีคุณภาพ
- ประสิทธิภาพ
- ประสิทธิผล

ในการรักษา



6

Commercial Manufacturing





Product Discontinuation

-  **GMP**
-  **เก็บตัวอย่าง**
-  **On-going stability**
-  **การร้องเรียน**
-  **การเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์**



PHARMACEUTICAL QUALITY MANAGEMENT THROUGHOUT PRODUCT LIFE CYCLE

8

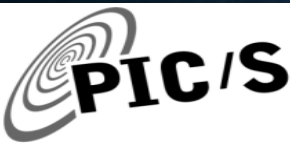
หน้า ๔

เล่ม ๑๓๓ ตอนพิเศษ ๒๐๖ ง ราชกิจจานุเบกษา ๑๔ กันยายน ๒๕๕๙

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน
และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. ๒๕๕๙



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME



หมวดที่ 1 การบริหารจัดการคุณภาพ (QUALITY MANAGEMENT)



หลักการ

- » ผู้รับอนุญาตผลิตต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มีความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา และไม่เกิดความเสียหายต่อผู้บริโภคอันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัยไม่เพียงพอ
- » การบรรลุวัตถุประสงค์คุณภาพเป็นความรับผิดชอบของผู้บริหาร ระดับสูง ซึ่งต้องการการมีส่วนร่วมและความมุ่งมั่นจากบุคลากรทุกฝ่ายในทุกระดับขององค์กรรวมถึงผู้ส่งมอบและผู้จัดจำหน่าย



11

หลักการ

- » เพื่อให้วัตถุประสงค์คุณภาพประสบความสำเร็จอย่างน่าเชื่อถือ ระบบของการประกันคุณภาพรวมถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการ ผลิตยา และการควบคุมคุณภาพต้องมีการออกแบบให้มีรายละเอียดครบถ้วน ครอบคลุมอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้อง มีการกำหนดไว้เป็นเอกสารอย่างครบถ้วนและมีการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิภาพ



12





13

การประกันคุณภาพ

- » การประกันคุณภาพเป็นแนวคิดที่ครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อ คุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มี วัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ามีคุณภาพตามที่กำหนด สำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้
- » ดังนั้นการประกันคุณภาพจึงเป็นการรวมหลักเกณฑ์และวิธีการใน การผลิตยาและปัจจัยอื่นไว้ด้วยกัน



14

หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

- » เป็นส่วนของการประกันคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ผ่านขั้นตอนการผลิตและได้รับการ ควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้มีคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับจุดมุ่ง หมายการใช้และตรงตามทะเบียนตำรับยาหรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์



หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

1. มีการกำหนดกระบวนการผลิตทั้งหมดอย่างชัดเจน มีการ ทบทวนอย่างเป็นระบบโดยพิจารณาจากข้อมูลและประสบการณ์ที่ผ่านมาและแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถในการผลิต ผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพตามที่กำหนด และถูกต้องตามข้อ กำหนดอย่างสม่ำเสมอ
2. มีการตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิต และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการอย่างมีนัยสำคัญ



หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

3. จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นอย่างเพียงพอประกอบด้วย
 - » บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม
 - » สถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ
 - » เครื่องมือและการบริการที่เหมาะสม
 - » วัตถุดิบ ภาชนะบรรจุและฉลากถูกต้อง
 - » วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการรับรอง
 - » การจัดเก็บและการขนย้ายที่เหมาะสม



หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

4. มีคำแนะนำและวิธีการปฏิบัติซึ่งเขียนโดยใช้ภาษาที่ผู้ปฏิบัติ เข้าใจได้ง่ายไม่คลุมเครือ และมีความจำเพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี
5. ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง
6. มีการบันทึก (บันทึกด้วยมือ/หรืออุปกรณ์บันทึก) ระหว่างการ ผลิตเพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่กำหนดในวิธีการปฏิบัติและ คำแนะนำที่ระบุไว้ได้มีการปฏิบัติจริง และปริมาณกับคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์เป็นไปตามที่คาดหวังไว้ในกรณีที่มีความเสี่ยงเป็นอย่าง มีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ



หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา

7. บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่ายต้องสามารถสอบกลับได้ ถึงประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นการผลิตนั้น ต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำออกมาใช้ได้
8. การจัดส่งผลิตภัณฑ์ต้องให้มีความเสี่ยงต่อคุณภาพน้อยที่สุด
9. มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบ
10. มีระบบการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้อง ตลาด การสืบสวนหาสาเหตุของผลิตภัณฑ์ที่มีความบกพร่องด้าน คุณภาพและมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่ มีความบกพร่อง และมาตรการในการป้องกันการเกิดซ้ำ



การควบคุมคุณภาพ

- » การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ มีการทำงานร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กร ในการดำเนินการด้าน เอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้มั่นใจว่าไม่มี การปล่อยผ่านวัตถุหรือวัสดุการบรรจุเพื่อนำไปใช้ หรือไม่มีการ ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์เพื่อจำหน่ายหรือจัดส่ง จนกว่าจะผ่านการ ตัดสินว่ามีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ



การควบคุมคุณภาพ

1. มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรองสำหรับการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามความเหมาะสม เพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา



21

การควบคุมคุณภาพ

2.การสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องปฏิบัติงานและด้วยวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ

3.มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ

4.มีการบันทึก เพื่อแสดงให้เห็นว่า วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบได้มีการปฏิบัติตามที่กำหนด หากเกิดความเบี่ยงเบนใดๆ ต้องมีการบันทึกและสืบสวน



22

การควบคุมคุณภาพ

5.ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีปริมาณสารออกฤทธิ์ถูกต้อง และมีคุณภาพตรงตามทะเบียนตำรับยา มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนดบรรจุในภาชนะที่เหมาะสมและปิดฉลากที่ถูกต้อง

6.มีการบันทึกผลของการตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป พร้อมทั้งนำไปประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด การประเมินผลิตภัณฑ์ ประกอบไปด้วยการทบทวนและการประเมินการดำเนินการด้านเอกสารของการผลิต รวมถึงการประเมินความเบี่ยงเบนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้



23

การควบคุมคุณภาพ

7. ไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใด เพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนได้รับการรับรอง โดยหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ หรือ ผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูปว่าผลิตภัณฑ์มีความถูกต้องตรงตามทะเบียนตำรับยา
8. มีการเก็บตัวอย่างวัตถุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ไว้อ้างอิงในจำนวนที่เพียงพอ เพื่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ในอนาคตหากจำเป็น และต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ส่งออกจำหน่าย นอกจากนี้เป็นกรณีของการผลิตในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่



24

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

- » มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ ยาสำหรับส่งออกด้วย โดยทำให้เป็นระยะอย่าง สม่ำเสมอหรือหมุนเวียนกันทำ
- » วัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอ ของกระบวนการผลิต และการควบคุม ความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุตั้งต้นและ ผลิตภัณฑ์ยา สำเร็จรูป เพื่อพิจารณาแนวโน้มและเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ให้ดียิ่งขึ้น
- » การทบทวนเหล่านี้ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวน ครั้งก่อนประกอบด้วย



25

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

- » การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับ ผลิตภัณฑ์โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุที่มา จากแหล่งใหม่
- » การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการในส่วน ที่เป็นจุดวิกฤตและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- » การทบทวนเกี่ยวกับทุรณผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดและการ สืบสวนหาสาเหตุ
- » การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อ กำหนดที่มีนัยสำคัญ การสืบสวนหาสาเหตุ ประสิทธิภาพของปฏิบัติ การแก้ไข และการปฏิบัติการป้องกัน



26

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

- » การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับ กระบวนการหรือวิถีวิเคราะห์
- » การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการยื่นคำขออนุญาต การ อนุญาต การปฏิเสธ เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา รวมถึง เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับประเทศที่ 3 ใน กรณีของการส่งออก
- » การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนว โนม์ที่ไม่พึงประสงค์
- » การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ข้อร้องเรียน และ การเรียกเก็บยาคืนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ รวมถึงการ สืบสวนหาสาเหตุทันที



27

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

- » การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรือ อุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า
- » กรณีของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจาก ทะเบียนตำรับต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้ เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาดแล้ว
- » สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่ เกี่ยวข้อง เช่น ระบบอากาศ ระบบน้ำ ก๊าซอัด และอื่นๆ
- » การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงทางเทคนิค (**Technical agreements**) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ



28

การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

- » การบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ คือ
 - กระบวนการที่เป็นระบบสำหรับการประเมิน การควบคุม การสื่อสาร และ การทบทวนความเสี่ยงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา โดยสามารถนำไปประยุกต์ได้ทั้งการเตรียมการล่วงหน้าและการทบทวนย้อนหลัง
- » ระบบการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ
 - 1.การประเมินความเสี่ยงต่อคุณภาพต้องใช้พื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ประสิทธิภาพเกี่ยวกับกระบวนการ และสุดท้ายต้องเชื่อมโยงไปสู่การคุ้มครองผู้ป่วย
 - 2.ระดับของการบริหารจัดการ ระเบียบแบบแผน และเอกสารของกระบวนการบริหารจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพต้องสัมพันธ์กับระดับความเสี่ยง



29

หมวดที่ 2 บุคลากร (PERSONNEL)



30

หลักการ

- ต้องจัดหาบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในจำนวนที่เพียงพอ
- บุคลากรทุกคนต้องตระหนักใน **GMP**
- ได้รับการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง
- มีคำแนะนำเรื่องสุขอนามัย

ข้อกำหนดทั่วไป

- ต้องจัดให้มีบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและประสบการณ์ในจำนวนที่เพียงพอ
- ต้องมีผังองค์กร

(Organization chart)

- มีคำบรรยายลักษณะงาน

(Job description)



31

บุคลากรหลัก

- หัวหน้าฝ่ายผลิต และหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ ต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน
- หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ มีหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป



ความรับผิดชอบของหัวหน้าฝ่ายผลิต (Head of Production Department)

32

- ให้ความมั่นใจว่ามีการผลิตผลิตภัณฑ์และจัดเก็บอย่างถูกต้องตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสาร เพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด
- รับรองวิธีการปฏิบัติทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และต้องมั่นใจว่ามีการนำไปปฏิบัติอย่างเคร่งครัด
- ให้ความมั่นใจว่ามีการประเมินบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย ก่อนส่งไปยังฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายผลิต
- ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม
- ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายผลิตผ่านการฝึกอบรมก่อนปฏิบัติงาน และมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง



ความรับผิดชอบของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ (HEAD OF QUALITY CONTROL DEPARTMENT)

33

- รับรองหรือไม่รับรองผลการตรวจสอบวัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- ประเมินบันทึกการผลิต
- ให้ความมั่นใจว่ามีการทดสอบทุกอย่างที่จำเป็น
- รับรองข้อกำหนด วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีการทดสอบและวิธีปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพ
- รับรองและตรวจติดตามผู้รับจ้างวิเคราะห์ตามสัญญาการจ้าง วิเคราะห์
- ตรวจสอบการบำรุงรักษาสถานที่และเครื่องมือในฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- ให้ความมั่นใจว่ามีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม
- ให้ความมั่นใจว่าบุคลากรในฝ่ายควบคุมคุณภาพผ่านการฝึกอบรม ก่อนปฏิบัติงานและมีการอบรมอย่างต่อเนื่อง



งานที่หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพรับผิดชอบร่วมกัน

34

- » อนุมัติวิธีการปฏิบัติและเอกสารอื่น รวมถึงการแก้ไข
- » ตรวจติดตามและควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิต
- » สุขลักษณะของสถานที่ผลิต
- » ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ
- » การฝึกอบรม
- » รับรองและตรวจติดตามผู้ส่งมอบวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ
- » รับรองและตรวจติดตามรับจ้างผลิตตามสัญญาการจ้างผลิต



35

งานที่หัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพรับผิดชอบร่วมกัน

- » กำหนดและตรวจติดตามสถานะการเก็บรักษาวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์
- » เก็บรักษาน้ำหนัก
- » ตรวจติดตามการปฏิบัติตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการใน การผลิตยา
- » ตรวจสอบ สืบสวน และเก็บตัวอย่าง เพื่อตรวจติดตามปัจจัยที่อาจมี ผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์



36

การฝึกอบรม

- ☐ จัดให้มีการฝึกอบรมบุคลากรทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการผลิต
- ☐ บุคลากรใหม่ต้องได้รับการฝึกอบรม **GMP** ทั้งด้านทฤษฎีและการ ปฏิบัติรวมทั้งหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย และต้องมีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่อง
- ☐ บุคลากรที่ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนซึ่งก่อให้เกิดอันตราย เช่น บริเวณสะอาด หรือบริเวณที่มีสารออกฤทธิ์สูง สารที่เป็นพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ หรือทำให้เกิดอาการแพ้ ต้องได้รับการฝึกอบรมเฉพาะด้าน
- ☐ ผู้เยี่ยมชมหรือบุคลากรที่ไม่ผ่านการฝึกอบรมห้ามเข้าบริเวณผลิต และควบคุมคุณภาพ ถ้าเลี้ยงไม่ได้ต้องให้ข้อมูลล่วงหน้าโดยเฉพาะ เกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคล และคำแนะนำในการสวมใส่เครื่องแต่ง กายในการป้องกันการปนเปื้อนและต้องให้การดูแลอย่างใกล้ชิด



37

สุขอนามัยส่วนบุคคล

- ต้องจัดทำรายละเอียดเกี่ยวกับสุขอนามัยซึ่งประกอบด้วยวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ หลักปฏิบัติด้านสุขอนามัย และการแต่งกาย
- บุคลากรทุกคนต้องได้รับการตรวจสุขภาพก่อนรับเข้าทำงาน และ ต้องมีการตรวจซ้ำตามความจำเป็น
- ต้องมีขั้นตอนที่ทำให้มั่นใจได้ว่าผู้ที่มึโรคติดเชื้อหรือแผลเป็นบนผิวหนังของร่างกายจะไม่เกี่ยวข้องในการผลิต
- ทุกคนที่เข้าไปในบริเวณการผลิตต้องสวมใส่เครื่องแต่งกายตามความเหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ



38

สุขอนามัยส่วนบุคคล

- ห้ามรับประทานอาหาร เครื่องดื่ม ของขบเคี้ยว ห้ามสูบบุหรี่ หรือ เก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ หรือยาประจำตัวในบริเวณผลิตและ บริเวณจัดเก็บผลิตภัณฑ์ที่อยู่ระหว่างผลิต
- ห้ามผู้ปฏิบัติงานใช้มือสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงส่วนของวัสดุการบรรจุปฐุม ภูมิและบริเวณของเครื่องมือที่มีการสัมผัสกับผลิตภัณฑ์
- บุคลากรต้องได้รับคำแนะนำการใช้สิ่งอำนวยความสะดวกในล้างมือ
- ในกรณีที่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เฉพาะกลุ่ม เช่น การเตรียมยา ปราศจากเชื้อให้ปฏิบัติตามข้อกำหนดเฉพาะด้วย



39

หมวดที่ 3 อาคารสถานที่และเครื่องมือ (PREMISES AND EQUIPMENT)



40

หลักการ

- » ต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม
- » ห้ามมีหน้าต่างเปิดสู่ภายนอก
- » การวางผังและออกแบบต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้
 - ◊ เกิดความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด
 - ◊ ทำความสะอาดและบำรุงรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ
 - ◊ หลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์



อาคารสถานที่

41

ข้อกำหนดทั่วไป

- » ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับมาตรการอื่นในการป้องกันการผลิตแล้ว มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะเป็นสาเหตุในการปนเปื้อนของวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์
- » ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวัง การซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์
- » ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม ตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้



อาคารสถานที่

42

ข้อกำหนดทั่วไป

- » ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและการจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ
- » อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้แมลงและ สัตว์อื่นเข้ามาได้
- » ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่ไม่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณ ดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณการควบคุมคุณภาพ รวมถึง ต้องไม่เป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น



อาคารสถานที่

43

ข้อเสนอแนะ

- » บริเวณทั่วไปควรติดตั้งหลอดไฟให้มีแสงสว่าง 200-300 ลักซ์
- » บริเวณที่ปฏิบัติงานควรมีแสงสว่าง 500-1000 ลักซ์ ขึ้นกับลักษณะ งานที่ทำและให้สามารถอ่านตัวอักษร สัญลักษณ์หรือตัวเลขได้ ชัดเจน
- » อาคารต้องประกอบด้วยประตูที่ปิดได้สนิท โดยกรอบประตูต้อง สามารถป้องกันแมลง และสัตว์อื่นเข้ามาได้
- » ประตูบริเวณที่เปิดออกสู่ภายนอกอาคารต้องมีกรอบประตูปิดสนิท มีระบบ **air lock** และมีระบบป้องกันแมลงที่เหมาะสม ถ้าเป็นประตู หนีไฟต้องสามารถปิดได้สนิทรอบด้าน



อาคารสถานที่

44

แสงสว่าง

- ความส่องสว่าง (อิลูมินแนนซ์) หมายถึง ปริมาณแสงที่กระทบลงบนวัตถุต่อพื้นที่
- มีหน่วยเป็น ลูเมนต่อตารางเมตร หรือ ลักซ์
- สามารถวัดโดยใช้เครื่องลักซ์มิเตอร์
- * ต้องติดตั้งให้ถูกตำแหน่ง



45

อาคารสถานที่

หลอดไฟชนิดพิเศษ

- ไฟล่อแมลง (สีม่วง)
 - ติดในอาคาร บริเวณเหนือประตูเพื่อป้องกันแมลงเข้าบริเวณที่ผลิต
 - ไฟไล่ (กัน) แมลง (สีเหลือง)
 - ติดนอกอาคาร เพื่อป้องกันแมลงเข้า
- * ต้องติดตั้งให้ถูกต้องตำแหน่ง



46

อาคารสถานที่

บริเวณดำเนินการผลิต

- ❖ ยาที่มีอันตรายร้ายแรง เช่น
 - ยาที่ทำให้เกิดการแพ้สูง ได้แก่ กลุ่มเพนิซิลลิน กลุ่มเซฟาโลสปอริน
 - ผลิตภัณฑ์ชีวภาพ (**Biological preparation**)
 - ผลิตภัณฑ์จากจุลินทรีย์ที่มีชีวิต
 - ผลิตภัณฑ์ยาปฏิชีวนะ
 - สอริโมนยาที่เป็นพิษต่อเซลล์
 - ยาที่ออกฤทธิ์แรงตามการจัดประเภทโดย อย.



47

อาคารสถานที่⁴⁷

ยาที่มีอันตรายร้ายแรง

-ต้องแยกพื้นที่เฉพาะที่มีสิ่งอำนวยความสะดวกครบถ้วน (**Dedicated and self-contained facilities**) เพื่อลดความเสี่ยงต่อ การเกิดการปนเปื้อนข้าม (**Cross contamination**)

-ในบางกรณีอาจยอมให้ผลิตในบริเวณการผลิตเดียวกันกับยาอื่น ด้วย การใช้หลักการของการแยกเวลาผลิต (**Campaign**) และต้องจัดให้มี ข้อควรระวังเฉพาะที่ต้องปฏิบัติ รวมถึงต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องตามความเห็นชอบของพนักงานเจ้าหน้าที่ผู้อนุญาตสำหรับการผลิต

-สารที่เป็นพิษ เช่น สารฆ่าสัตว์วัชพืช (**Pesticides**) สารฆ่าวัชพืช (**Herbicides**) ไม่อนุญาตให้ทำการผลิตในอาคารสถานที่เดียวกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยา



48

อาคารสถานที่⁴⁸

บริเวณดำเนินการผลิต

- ❖ ต้องวางแผนผังอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการ และระดับความสะอาดที่กำหนด
- ❖ ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและการจัดเก็บ ระหว่างกระบวนการ เพื่อให้มีการวางเครื่องมือและวัตถุต่างๆ อย่างเป็น ระเบียบในตำแหน่งที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการ ปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดกันหรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม และให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนหรือความผิดพลาดในขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม



49

อาคารสถานที่

บริเวณดำเนินการผลิต

❖ หลักการตาม **GMP** ในการออกแบบและวางผัง

- Keep in mind:
 - Ensure logical flow
 - Material flow
 - People flow
 - Process flow



50

อาคารสถานที่

บริเวณดำเนินการผลิต

- ❖ ในบริเวณที่วัตถุดิบและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ผลิตภัณฑ์ระหว่าง ผลิต หรือ ผลิตภัณฑ์บรรจุมีการสัมผัสกับสภาวะแวดล้อม พื้นที่ผิว ภายในสถานที่ (ผนัง พื้น และเพดาน) ต้องเรียบปราศจากรอยแตก ร้าว หรือรอยต่อที่เชื่อมไม่สนิท รวมทั้งไม่ปล่อยอนุภาค ต้องทำความสะอาดได้ง่ายและมีประสิทธิภาพ ในกรณีจำเป็นต้องสามารถทำการฆ่าเชื้อได้
- ❖ ท่อ หลอดไฟ จุกระบายอากาศ และงานบริการอื่น ต้องหลีกเลี่ยง การออกแบบและติดตั้งที่ทำให้มีซอกมุมซึ่งทำความสะอาดได้ยาก หากเป็นไปได้การบำรุงรักษาต้องทำได้จากภายนอกบริเวณการผลิต



51

อาคารสถานที่

บริเวณดำเนินการผลิต

- ❖ ท่อระบายน้ำให้มีขนาดเหมาะสม และมีที่ดักเพื่อป้องกันการย้อนกลับ หากเป็นไปได้ต้องไม่เป็นทางระบายน้ำที่เป็นระบบเปิด แต่ถ้าจำเป็นต้องเป็นชนิดตันเพื่อให้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย
- ❖ บริเวณดำเนินการผลิตต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น และการกรองอากาศให้เหมาะสมทั้งต่อผลิตภัณฑ์ การดำเนินการที่ ทำอยู่ภายในบริเวณนั้น และต่อสิ่งแวดล้อมภายนอก



52

อาคารสถานที่

บริเวณดำเนินการผลิต

- ❖ การขังวัตถุดิบต้องทำในห้องขัง ซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบ สำหรับการขังเป็นการเฉพาะ
- ❖ ในกระบวนการที่มีการเกิดฝุ่น เช่น ระหว่างสูบลวอย่าง ชั่ง ผสม ดำเนินการผลิต และบรรจุภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องให้ความสำคัญเป็น กรณีพิเศษเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและให้ทำความสะอาดได้ง่าย
- ❖ อาคารสถานที่สำหรับการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา ต้องออกแบบและวางผังเพื่อให้หลีกเลี่ยงการปะปน หรือการปนเปื้อนข้าม



53

อาคารสถานที่

บริเวณดำเนินการผลิต

- ❖ บริเวณการดำเนินการผลิตต้องมีแสงสว่างเพียงพอ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการควบคุมด้วยสายตาในสายการผลิต
- ❖ การควบคุมระหว่างกระบวนการอาจทำภายในบริเวณการดำเนินการ ผลิตได้โดยมีเงื่อนไขว่าต้องไม่นำความเสี่ยงสูงมาสู่การดำเนินการผลิต



54

อาคารสถานที่

บริเวณจัดเก็บ

- » ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการจัดเก็บวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือผลิตภัณฑ์เรียกคืนได้อย่างเป็นระเบียบ
- » ต้องออกแบบหรือดัดแปลงให้อยู่ในสภาวะที่ดีสำหรับการจัดเก็บ โดยเฉพาะต้องสะอาดและแห้ง และรักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดจำกัดที่ ยอมรับ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องมีการจัดเก็บในสภาวะพิเศษ เช่น อุณหภูมิความชื้น ต้องจัดให้มีสถานที่พร้อมทั้งต้องมีการตรวจสอบ และตรวจติดตาม



55

อาคารสถานที่

บริเวณจัดเก็บ

- » บริเวณรับและส่งสินค้าต้องสามารถป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ
- » บริเวณรับสินค้าต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาด ภาชนะบรรจุวัตถุ และวัสดุการบรรจุที่ส่งเข้ามา ก่อนนำไปจัดเก็บ
- » สินค้าในสถานะกักกันให้จัดเก็บในบริเวณแยกต่างหากบริเวณนี้ต้องบ่งชี้ให้ชัดเจน และผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นที่สามารถเข้าสู่บริเวณนี้ได้ ระบบอื่นที่ใช้แทนการ กักกันทางกายภาพต้องให้ระดับการ ป้องกันที่เท่าเทียมกัน



56

อาคารสถานที่

บริเวณจัดเก็บ

- » ต้องมีบริเวณแยกต่างหาก สำหรับการสูมตัวอย่างวัตถุตั้งต้น ถ้าทำการสูมตัวอย่างใน บริเวณจัดเก็บ ต้องทำโดยมีการป้องกันการปนเปื้อนและการปนเปื้อนข้าม
- » ต้องมีบริเวณแยกต่างหาก สำหรับการจัดเก็บวัตถุและวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด ผลิตภัณฑ์เรียกคืน หรือผลิตภัณฑ์ ส่งคืน
- » วัตถุหรือผลิตภัณฑ์ที่ออกฤทธิ์แรง ต้องจัดเก็บในบริเวณที่มีความ ปลอดภัยและ มั่นคง
- » วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องมีความถูกต้องตรงกันกับ ผลิตภัณฑ์ยา และ เก็บรักษาในบริเวณที่มีการรักษาความปลอดภัยที่ แน่นหนา



อาคารสถานที่

57

บริเวณควบคุมคุณภาพ

- ❖ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพชีววัตถุ จุลชีววิทยา และไอโซโทปกัมมันตรังสี ซึ่งแต่ละห้องต้องแยกจากกันด้วย
- ❖ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพต้องออกแบบให้เหมาะสมกับการ ดำเนินการ มีพื้นที่เพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดการปะปนและการปนเปื้อนข้าม มีบริเวณสำหรับจัดเก็บตัวอย่างและจัดเก็บบันทึกได้อย่างเหมาะสมเพียงพอ



อาคารสถานที่

58

บริเวณควบคุมคุณภาพ

- ❖ เครื่องมือที่มีความไวต่อการสั่นสะเทือน การรบกวนของกระแสไฟฟ้า ความชื้น และอื่นๆ
- ❖ ต้องมีห้องแยกต่างหาก ต้องมีข้อกำหนดเฉพาะของห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการปฏิบัติกับ ตัวอย่างสารบางชนิด เช่น ตัวอย่างชีววัตถุ หรือตัวอย่างกัมมันตรังสี



59

อาคารสถานที่

บริเวณอื่นๆ

- ห้องพักผ่อนต้องแยกออกจากบริเวณอื่นๆ
- ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า อ่างล้างมือ และสุขา ต้องสามารถเข้าใช้ได้ง่าย และมีจำนวนเพียงพอสำหรับผู้ใช้งานห้องสุขาต้องไม่อยู่ติดกับบริเวณการ ดำเนินการผลิตหรือบริเวณจัดเก็บ



60

อาคารสถานที่

บริเวณอื่นๆ

- ข้อเสนอแนะ สำหรับประเทศไทย
 - จำนวนห้องส้วม ที่ปัสสาวะ สถานที่ทำความสะอาดร่างกาย ตามกฎกระทรวงฉบับที่ 2 ของ พ.ร.บ.โรงงาน พ.ศ. 2535 (กระทรวงอุตสาหกรรม)

	ห้องส้วม	โถปัสสาวะ	อ่างล้างมือ
1-5 คน	1	1	1
16-40 คน	2	2	2
41-80 คน	3	3	3

- และคนงานที่เพิ่มขึ้นอีกทุก 50 คน จะเพิ่มจำนวนอีกอย่างละ 1 ที่
- สำหรับโรงงานที่มีคนงานชายและหญิงรวมกันมากกว่า 15 คน ให้จัดส้วมแยกสำหรับคนงานหญิงตามอัตราส่วนข้างต้นด้วย นอกจากนั้นที่ห้องน้ำห้องส้วมต้องไม่อยู่ภายในบริเวณผลิตหรือ บริเวณเปลี่ยนเสื้อผ้า



61

อาคารสถานที่

บริเวณอื่นๆ

- ห้องสำหรับงานซ่อมบำรุงต้องแยกจากบริเวณการดำเนินการผลิต หากเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์การบำรุงรักษาในบริเวณการดำเนินการ ผลิตต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ
- สถานที่เลี้ยงสัตว์ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น รวมถึงต้องมีทางเข้าของสัตว์และระบบอากาศแยกต่างหาก



62

เครื่องมือ

- » ต้องออกแบบ จัดวางและบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับจุดมุ่งหมายการใช้
- » การซ่อมแซมและบำรุงรักษาต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพ ของผลิตภัณฑ์
- » ต้องออกแบบให้ล้างได้ง่าย และสะอาดอย่างทั่วถึง การทำความสะอาดต้องปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ภายหลังจากทำความสะอาดแล้วให้เก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง
- » ต้องเลือกใช้อุปกรณ์สำหรับการล้างและทำความสะอาดที่ไม่เป็น แหล่งกำเนิดของการปนเปื้อน



63

เครื่องมือ

- » ต้องติดตั้งเครื่องมือในลักษณะที่ป้องกันความเสี่ยงต่อความผิดพลาด หรือการปนเปื้อน
- » ต้องไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผลิตภัณฑ์รวมถึงชิ้นส่วนของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยาปล่อยสาร หรือดูดซับสารจนเกิดผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ หรือทำให้เกิดอันตราย
- » เครื่องชั่งและเครื่องวัดต้องมีช่วงการใช้งานและความแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการผลิตและการควบคุม
- » เครื่องชั่ง เครื่องวัด เครื่องบันทึก และเครื่องควบคุมต้องสอบเทียบ และตรวจสอบในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ด้วยวิธีที่เหมาะสมต้องมีการ เก็บรักษาสันติการทดสอบไว้



64

เครื่องมือ

- » ท่อที่ติดตั้งไว้ต้องมีการบ่งชี้สิ่งที่อยู่ภายใน และทิศทางการไหลให้ชัดเจน
- » ท่อน้ำกลั่น ท่อน้ำบริสุทธิ์และท่อน้ำชนิดอื่น ต้องมีการกำจัดเชื้อตาม วิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้ ซึ่งต้องมีรายละเอียดของขีดจำกัดปฏิบัติการ สำหรับการการปนเปื้อนจุลินทรีย์และมาตรการที่ต้องทำ
- » เครื่องมือที่ชำรุด ต้องนำออกไปจากบริเวณการดำเนินการผลิตและ บริเวณการควบคุมคุณภาพ หรืออย่างน้อยต้องติดป้ายให้ชัดเจนว่า ชำรุด



65

ข้อเสนอแนะ (เพิ่มเติม)

- ผนังอาคารอาจทำด้วยปูนฉาบเรียบทา **epoxy** ทับ หรือผนัง **insulated sandwich panel** หรืออื่นๆที่เหมาะสม
- พื้นควรเป็น **sealed concrete** ทา **epoxy** หรือ **polyurethane** ทับ หรือ **vinyl composition tile** หรือ **PVC sheet** หรือ **selfself-levelling epoxy** หรืออื่นๆ ที่เหมาะสม
- พื้นห้องล่างอุปกรณ์ควรเป็น **concrete** เคลือบทับด้วย **polyurethane** หนา 3-5 **mm** หรืออื่นๆที่เหมาะสม



66

ข้อเสนอแนะ (เพิ่มเติม)

- เพดานควรเป็นวัสดุพื้นเรียบที่ปราศจากรูพรุน หรืออื่นๆที่เหมาะสม อาจมีการทา **epoxy** ทับถ้าจำเป็น
- ท่อควรติดตั้งภายนอก หากมีการเดินท่อเข้ามาข้างในต้องมีการปิด รอยต่อระหว่างท่อกับพื้น ผนัง หรือเพดานให้สนิท ท่อที่เดินภายใน ไม่ควรอยู่ชิดผนัง
- โคมไฟต้องมีฝาปิดสนิท ไม่มีรอยแยกกระหว่างโคมไฟกับเพดานและควรเรียบเสมอเพดานเท่าที่ทำได้



67

ข้อแนะนำ (เพิ่มเติม)

- ท่อระบายอากาศออก และท่อกำจัดฝุ่นไม่ควรอยู่เหนือเครื่องมือผลิตโดยตรง โดยท่อระบายอากาศออกควรอยู่ด้านล่าง (**Low level return**) หากหลีกเลี่ยงไม่ได้ ต้องมีมาตรการปกป้องผลิตภัณฑ์ที่ เหมาะสม
- ท่อระบายน้ำต้องมีระบบป้องกันอากาศและน้ำไหลย้อนกลับ เช่น **air trap, water trap, valve** หรือมีฝาปิดเมื่อไม่ใช้งาน



68

ข้อแนะนำ (เพิ่มเติม)

- ควรมีระบบ **HVAC** ที่มีการกรองอากาศที่เหมาะสม ถ้ามีการผลิตยา หลายชนิดในบริเวณเดียวกันโดยไม่ได้ใช้เครื่องมืออุปกรณ์ระบบปิด ต้องมีระบบกำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ มีการกรองที่มีประสิทธิภาพ พอที่จะป้องกันการปนเปื้อนหรือการปนเปื้อนข้ามโดยมีการติดตั้ง **filter, pre-filter, medium filter** และ **HEPA filter** ตามลำดับ
- สำหรับการบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิ (**Primary packaging**) ต้อง มีการแยกห้องสำหรับบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันออกเป็นสัดส่วน



69

ข้อแนะนำ (เพิ่มเติม)

- สำหรับการบรรจุใส่ภาชนะบรรจุทุติยภูมิ (**Secondary packaging**) ต้องมีการแยกสายการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน และควรมีแผ่นกั้น (**Partition**) แยกจากกันอย่างชัดเจน หรือมีระยะห่างระหว่างสาย การบรรจุที่สามารถป้องกันไม่ให้เกิดการปะปน



70

Room Pressure & Pressure Differential

Room Pressure

- » **Positive pressure** $\text{Supply} = \text{Extract} + \text{Leakage out}$
- » **Negative pressure** $\text{Extract} = \text{Supply} + \text{Leakage in}$
- » ประตูดังตำแหน่งที่เกิดการรั่วมากที่สุด

Pressure Differential

- คือความแตกต่างของระดับความดันระหว่างห้องหรือบริเวณที่อยู่ติดกัน
- ทำให้เกิดการไหลของอากาศจากบริเวณที่ความดันสูงสู่อบริเวณ ที่ความดันต่ำกว่า (**Pressure cascade**)
- ช่วยป้องกันการเกิด **cross-contamination**
- ป้องกันการกระจายหรือเล็ดรอดของสารที่เป็นอันตราย (โดย ภายในมี **pressure** ต่ำกว่า)



71

Room Pressure & Pressure Differential

Pressure Differential

- Most widely accepted = 15 Pascal (Pa)
- 5-20 Pa may be acceptable
- GMP requirement: 10-15 Pa difference between zones of different cleanliness (0.05 W.G. = 12.7 Pa)
- เครื่องวัด pressure = Manometer



72

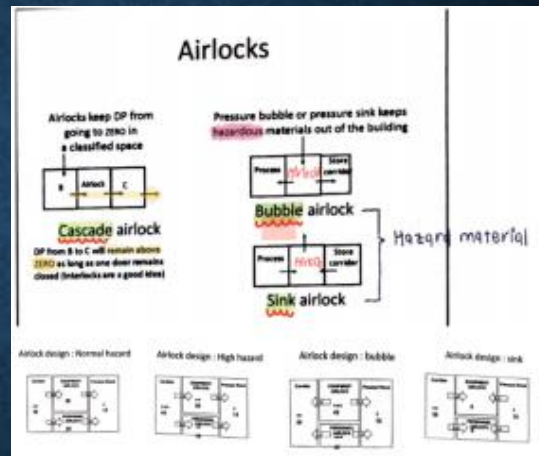
Airlock

- ❖ An enclosed space with two or more doors, which is interposed between two or more room, e.g. differing classes of cleanliness, for the purpose of controlling the airflow between those rooms when they need to be enter.
- ❖ An airlock is designed for and used by either people or goods (this can be a personnel airlock; PAL or a material airlock; MAL)
- ❖ Important components in setting up and maintaining pressure cascade systems



❖ แบ่งเป็น...

- ◇ Cascade airlock
- ◇ Sink airlock
- ◇ Bubble airlock



❖ Airlock doors

- ◇ Should open to the high pressure side & provided with self-closer
- ◇ Sliding doors are not recommended



หมวดที่ 4 การดำเนินการด้านเอกสาร (DOCUMENTATION)



75

หลักการ

- » การดำเนินการด้านเอกสารที่ดีเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของระบบ ประกันคุณภาพ
- » อาจอยู่ในรูปแบบที่แตกต่างกัน ซึ่งรวมถึงสิ่งพิมพ์สื่ออิเล็กทรอนิกส์ หรือภาพถ่าย
- » ระบบเอกสารมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อสร้าง ควบคุม ตรวจสอบและบันทึกกิจกรรมทั้งหมด ซึ่งส่งผลโดยตรงหรือทางอ้อมต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ฯ
- » นอกจากต้องมีการบันทึกของกระบวนการต่างๆ และการประเมินผลของข้อสังเกตใดๆ แล้ว ต้องมีรายละเอียดของคำแนะนำที่เพียงพอ



76

หลักการ

- » แบ่งได้เป็น 2 ประเภทหลักคือ...
 1. คำแนะนำ (แนวทาง ข้อกำหนด)
 2. บันทึก/รายงาน ต้องมีการควบคุมที่เหมาะสมเพื่อให้มั่นใจว่าเอกสารนั้นมีความถูกต้องสมบูรณ์ชัดเจน และพร้อมใช้งาน

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์

และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา

(Site Master file; SMF/Plant Master file)

- เป็นเอกสารที่ให้รายละเอียดของกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา
- ข้อมูลประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของบริษัท และรายละเอียดตามข้อกำหนด **GMP** แต่ละหมวด
- เป็นเอกสารที่อยู่ระดับสูงสุด ทุกโรงงานต้องมี

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์

และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ประเภทของคำแนะนำ (แนวทางหรือข้อกำหนด)

□ ข้อกำหนด

=> อธิบายรายละเอียดความต้องการที่ผลิตภัณฑ์ วัตถุ หรือวัสดุ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้ หรือที่ได้รับในระหว่างการผลิตจะต้อง ปฏิบัติตาม

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์
และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ประเภทของคำแนะนำ (แนวทางหรือข้อกำหนด)

- สูตรการผลิต คำแนะนำกระบวนการผลิต การบรรจุ และวิธีการทดสอบ

=>อธิบายรายละเอียดของวัตถุดิบ เครื่องมือ และระบบ คอมพิวเตอร์ (ถ้ามี) ที่ใช้ทั้งหมด และให้ระบุถึงวิธีการดำเนินการ การทั้งหมดของกรรมวิธีการผลิต การบรรจุ การสัมผัสตัวอย่าง และการทดสอบ ถ้ามีการควบคุมระหว่างขั้นตอนการผลิต และการใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์ให้ระบุตามความเหมาะสม รวมถึงเกณฑ์การยอมรับ

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์
และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ประเภทของคำแนะนำ (แนวทางหรือข้อกำหนด)

- วิธีการปฏิบัติหรือมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือ SOPs

=>ให้คำอธิบายวิธีการดำเนินการในแต่ละการปฏิบัติงาน

- โปรโตคอล

=>ให้คำแนะนำในการปฏิบัติงานและการบันทึกอย่างรอบคอบใน แต่ละการปฏิบัติงาน

- สัญญาทางเทคนิค

=>เป็นสัญญาระหว่างผู้ว่าจ้างกับผู้รับจ้าง สำหรับการดำเนิน กิจกรรมโดยบุคคลภายนอก

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์

และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ประเภทของบันทึก/รายงาน

□ บันทึก

=>เป็นหลักฐานของการดำเนินการต่างๆ เพื่อแสดงว่ามีการปฏิบัติ ตามคำแนะนำ เช่น กิจกรรม เหตุการณ์ การสืบสวน รวมถึง บันทึกของการผลิต และการจำหน่ายของแต่ละรุ่นผลิตของ ผลิตภัณฑ์ บันทึกให้รวมถึงข้อมูลดิบที่ใช้ในการสร้างหรือทำให้เกิดบันทึกอื่นๆ ด้วย สำหรับการบันทึกโดยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ ต้องระบุว่าใช้ข้อมูลดิบใดในการทำบันทึกนั้น อย่างน้อยข้อมูล ทั้งหมดที่ใช้ในการตัดสินใจด้านคุณภาพต้องได้รับการกำหนด ให้เป็นข้อมูลดิบ

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์

และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ประเภทของบันทึก/รายงาน

□ ใบรับรองผลการวิเคราะห์

=>เป็นผลสรุปของการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์หรือวัตถุ วัสดุการบรรจุ พร้อมกับการประเมินความสอดคล้องกับข้อ กำหนดที่ระบุไว้ หรืออีกทางหนึ่ง การรับรองอาจขึ้นอยู่กับผล การประเมินข้อมูลตามเวลาจริง (**Real time**) ไม่ว่า จะเป็น ทั้งหมดหรือบางส่วน (บทสรุปหรือรายงาน ข้อ ยกเว้น) ที่มาจาก รุ่นผลิตที่เกี่ยวข้องกับ เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ พารามิเตอร์ หรือเมตริกซ์ตามเอกสารทะเบียนตำรับยาที่ได้รับ การอนุมัติ

เอกสารจำเป็นที่เกี่ยวกับหลักเกณฑ์

และวิธีการในการผลิตยา

แบ่งตามประเภท

- ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา
- ประเภทของคำแนะนำ
(แนวทางหรือข้อกำหนด)
- ประเภทบันทึก/รายงาน

ประเภทของบันทึก/รายงาน

□ รายงาน

=>เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินกิจกรรม
โครงการ หรือการ สืบสวน พร้อมกับผลการ
ดำเนินการ ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ

การจัดทำและการควบคุมเอกสาร

- » เอกสารทุกประเภทต้องมีการกำหนดไว้อย่างชัดเจนและต้องปฏิบัติ ตามข้อกำหนดซึ่งบังคับใช้อย่างเท่าเทียมกัน
- » เอกสารต้องออกแบบ จัดทำ ทบทวน และแจกจ่าย อย่างระมัดระวังมีความถูกต้อง หรือสอดคล้องตรงกับเอกสารในส่วนที่ เกี่ยวข้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์การผลิตและทะเบียนตำรับยา
- » เอกสารที่เกี่ยวข้องกับวิธีปฏิบัติต้องมีการรับรองลงลายมือชื่อและวันที่ โดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย และต้องกำหนดวันที่มีผลบังคับใช้
- » เอกสารเกี่ยวกับคำแนะนำการปฏิบัติต้องจัดรูปแบบให้เป็นระเบียบ และตรวจสอบได้ง่าย ภาษาและรูปแบบของเอกสารต้องตรงตามวัตถุประสงค์การใช้งาน มาตรฐานวิธีการปฏิบัติคำแนะนำและวิธีต่างๆ ต้องเขียนในลักษณะเป็นข้อบังคับ
- » เอกสารในระบบบริหารจัดการคุณภาพต้องมีการทบทวนอย่างสม่ำเสมอและเป็นปัจจุบัน เมื่อมีการปรับปรุงเอกสารต้องมีระบบ การดำเนินการเพื่อป้องกันไม่ให้มีการนำเอกสารที่ยกเลิกแล้วมาใช้
- » เอกสารต้องไม่เขียนด้วยลายมือ ถ้าเอกสารที่ต้องการลงบันทึก ข้อมูล ต้องเว้นช่องว่างสำหรับการลงบันทึกให้เพียงพอ



85

ขอปฏิบัติที่ดีในการดำเนินการด้านเอกสาร

- ❑ การลงบันทึกข้อมูลด้วยการเขียนให้ใช้หมึกถาวรเขียนให้ชัดเจนอ่านง่าย
- ❑ ต้องลงบันทึกให้สมบูรณ์เมื่อปฏิบัติงานแต่ละขั้นตอนเสร็จสิ้นการบันทึกกิจกรรมสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการผลิตผลิตภัณฑ์ยาต้องตรวจสอบกลับได้
- ❑ การแก้ไขบันทึกต้องลงลายมือชื่อและวันที่กำกับ การแก้ไขข้อมูล หลังแก้ไขแล้ว ต้องให้อ่านข้อมูลเดิมได้ต้องบันทึกเหตุ ผลการแก้ไข ไว้ด้วยตามความเหมาะสม



86

การเก็บรักษาเอกสาร

- » เอกสารที่เกี่ยวกับรุ่นผลิตต้องเก็บรักษาไว้ 1 ปีหลังวันสิ้นสุดอายุของผลิตภัณฑ์รุ่นผลิตนั้น หรืออย่างน้อย 5 ปีหลังจากผู้ ที่ได้รับมอบหมายรับรองรุ่นผลิตนั้น โดยให้ยึดถือระยะเวลาที่นานกว่า
- » ระยะเวลาการเก็บรักษาเอกสารประเภทอื่นๆ ให้ขึ้นกับกิจกรรมทางธุรกิจที่เกี่ยวกับเอกสารเหล่านั้น เอกสารสำคัญซึ่งรวมถึงข้อมูลดิบ (เช่น เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้อง หรือความ คงตัว) ซึ่งเป็นข้อมูลที่ใช้สนับสนุนทะเบียนตำรับยาจะต้องเก็บรักษาไว้ หากทะเบียนตำรับยานั้นยังมีผลบังคับใช้อยู่
- » อาจพิจารณายกเลิกเอกสารบางอย่าง ถ้าข้อมูลเหล่านั้นถูกแทนที่ด้วยข้อมูลใหม่ทั้งหมด
- » การยกเลิกเอกสารต้องให้เหตุผลและทำเป็นลายลักษณ์อักษร



87

ข้อกำหนด (Specification)

- ต้องมีข้อกำหนดที่ได้รับการอนุมัติและลงวันที่กำกับไว้สำหรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- ได้แก่
 - ข้อกำหนดสำหรับวัตถุดิบและวัสดุการบรรจุ (**Specifications for starting and packaging materials**)
 - ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตและผลิตภัณฑ์รอบ บรรจุ (**Specifications for intermediate and bulk products**)
 - ข้อกำหนดสำหรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (**Specifications for finished products**)



88

สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต

(Manufacturing formula and processing instructions)

- » สูตรการผลิตและคำแนะนำกระบวนการผลิต ต้องจัดทำสำหรับ แต่ละผลิตภัณฑ์และแต่ละขนาดของรุ่นที่จะทำการผลิต
- » เอกสารที่เกี่ยวข้อง
 - คำแนะนำการบรรจุ (**Packaging instruction**)
 - บันทึกกระบวนการผลิต (**Batch processing record**)
 - บันทึกการบรรจุ (**Batch packaging record**)



วิธีการปฏิบัติและบันทึก

89

» ต้องมีวิธีการปฏิบัติและบันทึกสำหรับ...

- การรับแต่ละครั้งของวัตถุตั้งต้น (รวมถึงผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป) วัสดุการบรรจุ ปฐมภูมิ วัสดุการบรรจุทุติยภูมิ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ ข้อความแล้ว
- การติดฉลาก การกักกัน และการจัดเก็บวัตถุตั้งต้น วัสดุการ บรรจุและวัตถุอื่นตามความเหมาะสม
- การสุ่มตัวอย่าง
- การทดสอบวัตถุ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์ในแต่ละชั้น ตอนของการผลิต
- การปล่อยผ่านและไม่ผ่านสำหรับวัตถุและวัสดุการบรรจุ รวม ถึงผลิตภัณฑ์



วิธีการปฏิบัติและบันทึก

90

» ต้องมีนโยบาย วิธีการปฏิบัติโปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) รายงาน และ บันทึก

- การตรวจสอบความถูกต้องและการตรวจรับรองของ กระบวนการ เครื่องมือ และระบบ
- การประกอบเครื่องมือและการสอบเทียบ
- การถ่ายทอดเทคโนโลยี
- การบำรุงรักษา การทำความสะอาดและสุขอนามัย
- เรื่องเกี่ยวกับบุคลากรซึ่งรวมถึงบัญชีลายมือชื่อ การฝึกอบรมที่ เกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาและเรื่องทาง เทคนิคการแต่งกาย สุขอนามัย และการตรวจสอบประสิทธิผล ของการฝึกอบรม
- การตรวจติดตามสถานะแวดล้อม



วิธีการปฏิบัติและบันทึก

91

- » ต้องมีนโยบาย วิธีการปฏิบัติโปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) รายงาน และ บันทึก
 - การควบคุมสัตว์และแมลง
 - ข้อร้องเรียน
 - การเรียกคืนผลิตภัณฑ์
 - การคืนผลิตภัณฑ์
 - การควบคุมการเปลี่ยนแปลง
 - การสืบสวนเมื่อพบความเบี่ยงเบน และผลที่ไม่สอดคล้องกัน



วิธีการปฏิบัติและบันทึก

92

- » ต้องมีนโยบาย วิธีการปฏิบัติโปรโตคอล (เกณฑ์วิธี) รายงาน และ บันทึก
 - การตรวจสอบภายในด้านคุณภาพ หรือการตรวจประเมินการ ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา
 - สรุบบันทึกต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (เช่น การทบทวนคุณภาพ ผลิตภัณฑ์)
 - การตรวจประเมินผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย



วิธีการปฏิบัติและบันทึก

- » ต้องเก็บรักษานบันทึกของการจำหน่ายผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นเพื่อเป็น ข้อมูลในกรณีมีเหตุจำเป็นที่ต้องเรียกคืนผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น
- » ต้องมีวิธีการปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือหลักของการ ผลิตและการทดสอบ
- » ต้องจัดให้มีและเก็บรักษาสมุดบันทึกสำหรับเครื่องมือหลัก หรือ เครื่องมือสำคัญที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์การผลิต และพื้นที่ที่ใช้งาน สมุดบันทึกต้องบันทึกโดยเรียงตามลำดับการใช้ตามความเหมาะสม
- » รายการของเอกสารในระบบการบริหารจัดการคุณภาพต้องเก็บ รักษาไว้