



หมวดที่ 5

การดำเนินการผลิต (Production)



1



หลักการ

- » การดำเนินการผลิตต้องทำตามวิธีที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน และต้องถูกต้องตามหลักการของหลักเกณฑ์ และวิธีการที่ดีในการผลิต เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดและเป็นไปตามทะเบียนตำรับยา

CHAPTER 5

PRODUCTION

PRINCIPLE

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations.

2



SCOPE

- » General
- » Prevention of cross-contamination in production
- » Validation
- » Starting materials
- » Processing operations: Intermediate and bulk products
- » Packaging materials
- » Packaging operations
- » Finished products
- » Reject, Recover, and Return materials
- » Product shortage due to materials constraint



3



GENERAL

- » การดำเนินการผลิตต้องปฏิบัติและควบคุมโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ

ผ่านการฝึกอบรม

คุณสมบัติเหมาะสม

ต้องมี Training record

เอกสาร Job description



4

GENERAL

- » การจัดการทุกอย่างเกี่ยวกับวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ เช่น การรับ การกักกัน การสุมตัวอย่าง การเก็บรักษา การติดฉลาก การ เบิกจ่าย ต่อกระบวนการผลิต การบรรจุและการจำหน่าย ต้องทำให้ ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติหรือคำแนะนำเพื่อเขียนไว้ และต้องมีการบันทึก
- » All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed information วัสดุแล้ววัสดุ การบรรจุที่รับเข้ามาทุกครั้งต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าถูกต้อง และตรงกับที่สั่งซื้อ ภาชนะบรรจุต้องทำความสะอาดและมี ฉลากที่มีข้อมูลตามที่กำหนด



QUARANTINE MATERIAL	
Material:	_____
Batch Number:	_____
Total Number of Containers:	_____
Signature:	_____
Date:	_____

5

GENERAL

- » Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department. ภาชนะบรรจุที่เสียหายและมีปัญหาอื่นๆ ซึ่งอาจเกิดผลที่ไม่ต้องการต่อ คุณภาพของวัสดุวัสดุการบรรจุต้องสืบสวน บันทึก และรายงาน ให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพทราบ
- » Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution. วัสดุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่รับเข้ามา ต้องกักกันไว้ทันที หลังจากรับหรือผลิตเสร็จ จนกว่าจะมีการปล่อยผ่านให้นำไป ใช้หรือจำหน่ายได้



6



GENERAL

- » Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials. ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediates) และผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk products) ที่ซื้อมา ต้องมีการจัดการในการรับเข้ามาเช่นเดียวกับวัตถุดิบ
- » All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation. วัตถุประสงค์การบรรจุและผลิตภัณฑ์ทุกชนิด ต้องเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสมตามที่ผู้ผลิตกำหนดและเก็บให้เป็นระเบียบ จัดแยกแต่ละรุ่นและสะดวกต่อการหมุนเวียนไปใช้



7



GENERAL

- » Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.
 - ต้องทำการตรวจสอบผลผลิตและตรวจสอบความสอดคล้องของ ปริมาณเมื่อจำเป็น เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีความแตกต่างเกินกว่าขีดจำกัดที่ยอมรับ
 - มีการกำหนดผลผลิตมาตรฐานในแต่ละขั้นตอนการผลิตที่สำคัญไว้ และมีการตรวจสอบผลผลิตที่ได้ไว้ทำการเปรียบเทียบกับผลผลิต มาตรฐาน

$$\% \text{ yield} = \frac{\text{actual yield}}{\text{theoretical yield}} \times 100\%$$

ex. actual yield = 29g CO₂



8



GENERAL

- » Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross contamination. ต้องไม่ทำการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในห้องเดียวกันในเวลาเดียวกันหรือผลิตต่อเนื่องกัน นอกจากนี้ยังไม่มีความเสี่ยงของการปะปนหรือการปนเปื้อนข้าม
- » At every stage of processing, materials and products should be protected from microbial and other contamination. ในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ต้องมีการป้องกันผลิตภัณฑ์และวัตถุดิบจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์และสิ่งปนเปื้อนอื่น



9



GENERAL

- » When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly hazardous, including highly sensitizing materials. ในการทำงานกับวัตถุหรือผลิตภัณฑ์ชนิดแห้ง ต้องระวังเป็นพิเศษ เพื่อป้องกันการเกิดและการฟุ้งกระจายของฝุ่น โดยเฉพาะวัตถุตั้งต้น ที่ออกฤทธิ์แรงหรือทำให้เกิดการแพ้



10



GENERAL

- ต้องหลีกเลี่ยงความเบี่ยงเบนจากคำแนะนำหรือวิธีการปฏิบัติ ถ้ามีความเบี่ยงเบนเกิดขึ้นต้องรับรองเป็นลายลักษณ์อักษรโดยผู้ที่มีความรู้ความสามารถ พร้อมทั้งการมีส่วนร่วมของฝ่ายควบคุมคุณภาพตามเหมาะสม
 - ✓ มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการดำเนินการเกี่ยวกับความเบี่ยงเบน (Deviations) และการควบคุมการเปลี่ยนแปลง (Change control)
- การเข้าไปในบริเวณการดำเนินการผลิต ต้องจำกัดเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมาย
- ให้หลีกเลี่ยงการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาในบริเวณเดียวกันกับที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา และไม่ใช้เครื่องมือที่ใช้ สำหรับการดำเนินการผลิตผลิตภัณฑ์ยา



11



Prevention of cross-contamination in production

- » Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 can be applied. The production and/or storage of technical poisons, such as pesticides (except where these are used for manufacture of medicinal products) and herbicides, should not be allowed in areas used for the manufacture and / or storage of medicinal products.



12

[illegible]

A diagram of a full-body protective suit. The suit is white and covers the entire body. It includes a hood, safety glasses, a face mask, gloves, and boots. Labels with lines pointing to the corresponding parts are: Cap (under hood), Hood, Face mask, Safety glasses, Gloves, Coveralls, Boots, and Shoe covers (under boots). A grey arrow points downwards from the bottom of the suit.

7



การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในการดำเนินการผลิต

- มีสถานที่จัดเก็บและเปลี่ยนเสื้อผ้าที่เหมาะสม
- ให้มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการทำความสะอาดและวิธีกำจัดสิ่ง ปนเปื้อนสำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต
- มีการตรวจสอบความถูกต้องวิธีการทำความสะอาด และการกำจัดสิ่งปนเปื้อนที่มีประสิทธิภาพ
- อาคารผลิตยาเป็นระบบปิด คือ มีการป้องกันสภาพอากาศภายนอก ควรมีการกำจัดฝุ่นยาที่เกิดขึ้นในระหว่างปฏิบัติงานโดยวิธีดักเก็บฝุ่น หรือใช้ระบบดูดฝุ่นหรือระบบกรองอากาศ หรือวิธีการอื่นๆ ที่ไม่เหมาะสม เช่น มีอุปกรณ์กำจัดฝุ่นที่มีประสิทธิภาพ กำจัดฝุ่นจาก ห้องสู่มตัวอย่างวัตถุดิบ ห้องชั่งยา ห้องผสมเปียก ห้องผสมแห้ง ห้อง ตอกยาเม็ด ห้องบรรจุยาแคปซูล ห้องเคลือบยา เป็นต้น



15

Technical measure for Prevention of cross-contamination in production



- » Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);
- » Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;
- » Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize risk for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;
- » Use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment;
- » Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;
- » Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localized extraction;



16

Technical measure for Prevention of cross-contamination in production



- » Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;
- » Use of single use disposable technologies;
- » Use of equipment designed for ease of cleaning;
- » Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area;
- » Minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
- » Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;
- » For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.



17

Organization measure for prevention of cross-contamination in production



- » Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;
- » Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;
- » Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;



18



Organization measure for prevention of cross-contamination in production

- » Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;
- » Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;
- » Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;
- » Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;



19



Organization measure for prevention of cross-contamination in production

- » Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;
- » Use of common general wash areas on a campaign basis;
- » Supervision of working behavior to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.



20



การตรวจสอบความถูกต้อง

- » การศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องปฏิบัติให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้รวมทั้งต้องมีการบันทึกและสรุปผลการศึกษา
- » เมื่อมีสูตรการผลิตหรือวิธีการผลิตใหม่ต้องมีขั้นตอนที่แสดงให้เห็นว่า กระบวนการที่ทำเป็นประจำมีความเหมาะสม รวมถึงต้องแสดงให้เห็นว่ากระบวนการที่กำหนด การใช้วัตถุดิบ และเครื่องมือตามที่ระบุจะให้ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ที่มีความสม่ำเสมอและมีคุณภาพตามที่ ต้องการ
- » ในกรณีมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขที่สำคัญในกระบวนการผลิตรวมถึง การเปลี่ยนแปลงเครื่องมือวัตถุดิบ อาจมีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และ/หรือกระบวนการผลิตที่ทำซ้ำได้เหมือนเดิม
- » ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำของกระบวนการและวิธีการปฏิบัติเป็นระยะ เพื่อให้แน่ใจว่ายังคงมีความสามารถทำได้ผลตามที่ ต้องการ (Revalidation)



21



วัตถุดิบ (Starting Materials)

- ❑ การจัดซื้อวัตถุดิบตั้งต้นเป็นการดำเนินการที่สำคัญต้องมีผู้ปฏิบัติงานที่มีความรู้โดยเฉพาะและมีรายละเอียดของผู้ส่งมอบ
- ❑ ต้องจัดซื้อวัตถุดิบตั้งต้นจากผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรองและมีรายชื่ออยู่ในข้อกำหนดของวัตถุดิบตั้งต้นชนิดนั้น ซึ่งจัดทำโดยผู้ผลิตยาและต้องมีการพิจารณาจากผู้ส่งมอบเท่านั้น และต้องซื้อโดยตรงจากผู้ผลิต วัตถุดิบตั้งต้นการผลิตและการควบคุมวัตถุดิบตั้งต้นที่มีข้อสงสัยให้มีการ พิจารณาร่วมกันระหว่างผู้ผลิตยาและผู้ส่งมอบประกอบด้วย ข้อกำหนดสำหรับการจัดการ การติดตามและการบรรจุที่กำหนดรวมถึงวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุดิบตั้งต้น
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติของการจัดซื้อ ประกอบด้วย การประเมินและรับรองผู้ส่งมอบ รวมถึงการตรวจประเมินผู้ผลิตตามความเหมาะสม มีข้อกำหนดเกี่ยวกับการจัดการวัตถุดิบ การติดตาม การบรรจุ การจัดการกับข้อร้องเรียนและการไม่ยอมรับวัตถุดิบ



22



วัตถุดิบตั้งต้น (Starting Materials)

- ❑ มีรายชื่อและข้อมูลรายละเอียดของผู้ส่งมอบที่ผ่านการรับรอง (Approved Vendor List; AVL)
- ❑ การส่งมอบทุกครั้งต้องตรวจสอบความสมบูรณ์และการปิดผนึกของภาชนะบรรจุรวมทั้งตรวจสอบความถูกต้องตรงกันระหว่างใบส่งของกับฉลากของผู้ส่งมอบ
- ❑ การส่งมอบวัตถุดิบตั้งต้นแต่ละครั้งหากวัตถุดิบตั้งต้นชนิดเดียวกันมีหลายรุ่นผลิต ต้องแยกการสุ่มตัวอย่าง การทดสอบและการปล่อยผ่านของแต่ละรุ่น
- ❑ วัตถุดิบตั้งต้นที่จัดเก็บในบริเวณจัดเก็บต้องมีการติดฉลากที่เหมาะสม ฉลากต้องมีข้อมูลอย่างน้อยดังต่อไปนี้
 - ชื่อที่กำหนดและรหัสอ้างอิง (ถ้ามี)
 - หมายเลขรุ่นที่กำหนดเมื่อมีการรับ
 - สถานะของวัตถุดิบตั้งต้น เช่น กักกัน รอการทดสอบ ปล่อยผ่าน ไม่ผ่าน
 - วันสิ้นอายุ หรือวันครบกำหนดการทดสอบซ้ำ



23



วัตถุดิบตั้งต้น (Starting Materials)

- ❑ ต้องมีวิธีการปฏิบัติหรือมาตรการที่เหมาะสมเพื่อให้นั่นใจในเอกลักษณ์ของวัตถุดิบตั้งต้นที่อยู่ในแต่ละภาชนะรวมถึงต้องมีการบ่งชี้ภาชนะวัตถุดิบตั้งต้นที่ถูกสุ่มตัวอย่าง
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์วัตถุดิบ และบ่งชี้ภาชนะวัตถุดิบ
- ❑ วัตถุดิบตั้งต้นที่มีการปล่อยผ่านโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพและยังอยู่ภายในอายุการใช้เท่านั้นจึงจะนำไปใช้ได้
- ❑ วัตถุดิบตั้งต้นต้องจ่ายโดยผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้น และปฏิบัติตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้เพื่อให้แน่ใจว่าจ่ายวัตถุดิบตั้งต้นที่ต้องการ มีการชั่ง หรือตวงอย่างแม่นยำ บรรจุในภาชนะที่สะอาด และติดฉลากถูกต้อง
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการชั่ง ตวง จ่ายวัตถุดิบเพื่อ การผลิต
- ❑ ต้องมีการตรวจสอบชนิด และน้ำหนัก หรือปริมาตรของวัตถุดิบตั้งต้นที่ จ่ายโดยให้มีบุคคลที่สองทำการตรวจสอบซ้ำ และมีการบันทึกผล
- ❑ วัตถุดิบตั้งต้นที่จ่ายสำหรับการผลิตแต่ละรุ่นต้องเก็บรวมไว้ด้วยกันและ ติดฉลากให้ชัดเจน



24



การดำเนินการกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

- ❑ ก่อนที่จะเริ่มดำเนินการกระบวนการผลิตต้องแน่ใจว่าบริเวณที่ทำงานและเครื่องมือมีความสะอาด ปราศจากวัตถุตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ตกค้างหรือเอกสารที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการ กระบวนการผลิตครั้งนี้หลงเหลืออยู่
- ❑ มีบันทึกการตรวจสอบสถานที่ผลิต (Area clearance) ได้แก่ การ ตรวจสอบให้แน่ใจว่าบริเวณที่ เกี่ยวกับการผลิตยา เครื่องมือและ อุปกรณ์การผลิตมีความสะอาด ไม่มีวัตถุติด ผลิตภัณฑ์ยาอื่น วัสดุ สำหรับการบรรจุ และเอกสารต่างๆ จากการผลิตครั้งก่อนหลงเหลือ อยู่
- ❑ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุต้องเก็บภายใต้สภาวะที่เหมาะสม
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติหรือข้อกำหนดสำหรับการเก็บ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์ รอบบรรจุมีการควบคุม/ ตรวจสอบสภาวะแวดล้อมระหว่างการผลิต เช่น อุณหภูมิ ความชื้น สัมพัทธ์และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน



25



การดำเนินการกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

- ❑ กระบวนการวิกฤตต้องตรวจสอบความถูกต้อง
- ❑ ต้องทำการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต และการควบคุมสภาวะ แวดล้อมการผลิต รวมถึงมีการ บันทึก
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตและมีการบันทึกไว้เป็น หลักฐาน
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการควบคุมสภาวะแวดล้อม การผลิตที่จำเป็น เช่น อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์และบันทึกไว้ เป็นหลักฐาน
- ❑ ผลผลิตที่ได้ถ้ามีความเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากที่กำหนดไว้ ต้องมีการบันทึกและสืบสวนหา สาเหตุ



26



วัสดุการบรรจุ

- ❖ การจัดซื้อ การจัดการ และการควบคุมวัสดุการบรรจุปฐมภูมิและวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับวัตถุตั้งต้น
- ❖ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว ต้องเก็บรักษาไว้ในสถานะที่ปลอดภัยเพียงพอ เช่น ห้ามผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึงฉลากชนิดที่ตัด เสร็จเรียบร้อยแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วที่แยกเป็นชิ้น **ต้องเก็บและขนย้ายในภาชนะปิดแยกกัน** เพื่อหลีกเลี่ยงการปะปน วัสดุการบรรจุที่จะนำไปใช้ ต้องได้รับการอนุมัติจากผู้ที่ได้รับมอบหมายเท่านั้นและปฏิบัติตามเอกสารวิธีการปฏิบัติที่รับรองแล้ว
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการจัดการวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิ ได้แก่ การควบคุม การจัดเก็บ การจ่าย การขนย้าย การทำลาย



27



วัสดุการบรรจุ

- ❖ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วและวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ส่งมอบทุกครั้งหรือทุกรุ่นต้องให้หมายเลขอ้างอิงเฉพาะหรือเครื่องหมายบ่งชี้เฉพาะ
- ❖ วัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ล้าสมัยหรือเป็นรุ่นเก่าที่เลิกใช้งานแล้ว หรือวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งานซึ่งพิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและมีบันทึกการทำลาย
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำลายวัสดุการบรรจุที่เหลือจากการใช้งาน ซึ่งได้ระบุรหัสแสดงรุ่นที่ผลิตและวันเดือนปีที่ผลิต/สิ้นอายุและบันทึกไว้เป็นหลักฐาน



28



การดำเนินการบรรจุ

- ในการจัดกำหนดการสำหรับดำเนินการบรรจุ ต้องลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนข้าม การปะปน หรือการสลับกัน โดยต้องไม่ทำการบรรจุผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกันในสถานที่ใกล้ชิดกัน นอกจากนี้มีการ แยก ทางกายภาพตามความเหมาะสม เช่น ผั่นกันเป็นสัดส่วน
- ก่อนเริ่มดำเนินการบรรจุหีบห่อต้องจัดให้บริเวณที่ทำงาน สายการ บรรจุ เครื่องพิมพ์และ อุปกรณ์อื่นมีความสะอาดและปราศจาก ผลิตภัณฑ์อื่นใด วัสดุการบรรจุหรือเอกสารของการ บรรจุครั้ง ก่อนหลงเหลืออยู่ โดยต้องทำการตรวจสอบตามรายการตรวจสอบที่ เหมาะสม
- ต้องแสดงชื่อและหมายเลขรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่กำลังบรรจุในแต่ละตำแหน่งหรือสายการบรรจุ
- ต้องตรวจสอบผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุทุกชนิดที่จะใช้เมื่อมีการ ส่งมายังแผนกบรรจุว่ามี ปริมาณ เอกลักษณ์และความถูกต้องตรงกับ คำแนะนำการบรรจุ



29



การดำเนินการบรรจุ

- ภาชนะบรรจุก่อนการบรรจุต้องสะอาด และกำจัดสิ่งปนเปื้อน เช่น เศษแก้ว เศษโลหะ
- เมื่อบรรจุใส่ภาชนะและปิดผนึกแล้ว ต้องทำการติดฉลากให้เร็วที่สุด ถ้าไม่สามารถต้องมีวิธีการปฏิบัติ ที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการ ปะปนหรือติดฉลากผิด
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจรับการเตรียม ภาชนะบรรจุ การบรรจุ และการบรรจุ หีบห่อ เพื่อป้องกันการ ปนเปื้อนหรือเกิดการปะปน การสลับกันของผลิตภัณฑ์
- ต้องทำการตรวจสอบและบันทึกความถูกต้องของการพิมพ์ เช่น รุ่น ผลิต วันสิ้นอายุไม่ว่าจะทำการ พิมพ์แยกกันหรือพิมพ์ในระหว่าง บรรจุในกรณีที่เป็นกรพิมพ์ด้วยมือต้องตรวจสอบซ้ำเป็นระยะ
- กรณีที่ใช้ฉลากที่ตัดเสร็จเรียบร้อยแล้วและมีการพิมพ์นอกสายการบรรจุ ต้องป้องกันมิให้มีการปะปน กัน หากเป็นไปได้ให้ใช้ฉลากชนิดม้วน



30



การดำเนินการบรรจุ

- ต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเครื่องอิเล็กทรอนิกส์สำหรับอ่านรหัสเครื่องนับผลลาก หรือ อุปกรณ์คล้ายกันมีทำงานอย่างถูกต้อง
- ข้อมูลที่พิมพ์หรือประทับบนวัสดุการบรรจุ ต้องเห็นชัดเจนและ ทนทานไม่ลบเลือน
 - การควบคุมผลิตภัณฑ์แบบออนไลน์ระหว่างการบรรจุ ต้องมีการตรวจสอบดังต่อไปนี้...
 - ลักษณะทั่วไปของภาชนะบรรจุ
 - ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ
 - ความถูกต้องของผลิตภัณฑ์และวัสดุการบรรจุที่ใช้
 - ความถูกต้องของการพิมพ์
 - ความถูกต้องในการทำงานของอุปกรณ์ตรวจติดตามที่สายการบรรจุ
- ตัวอย่างที่นำออกไปจากสายการบรรจุต้องไม่นำกลับคืนมาใช้



31



การดำเนินการบรรจุ

- ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ปกติสามารถนำกลับคืนมาใน กระบวนการได้หลังจากมีการ ตรวจสอบเป็นพิเศษ สืบสวน และผ่าน การรับรองจากผู้ที่ได้รับมอบหมายแล้วเท่านั้น และต้องเก็บ บันทึก รายละเอียดในการดำเนินการ
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบการนำ ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่ไม่ ปกติ กลับคืนมาใน กระบวนการผลิต
- การตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณผลิตภัณฑ์รอบรรจุและ วัสดุการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้ว กับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้ ถ้าพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือผิดปกติ ต้อง สืบสวนสาเหตุและได้เหตุผลที่น่าพอใจก่อนจึงปล่อยผ่านได้
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบความสอดคล้อง ของปริมาณผลิตภัณฑ์รอ บรรจุ และวัสดุการบรรจุที่พิมพ์ ข้อความแล้วกับจำนวนผลิตภัณฑ์ที่บรรจุได้



32



การดำเนินการบรรจุ

- หลังจากดำเนินการบรรจุเสร็จเรียบร้อยแล้ว วัสดุการบรรจุที่มีการ พิมพ์หมายเลขรุ่นผลิตแล้ว ต้องนำไปทำลายและบันทึกการทำลาย ถ้ายังไม่มี การพิมพ์ให้ส่งกลับคืนคลังโดยทำตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการทำลายวัสดุการบรรจุที่มี การพิมพ์หมายเลขรุ่นที่ผลิตแล้ว และบันทึกการทำลาย
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการส่งวัสดุการบรรจุที่ยังไม่มี การพิมพ์หมายเลขรุ่น วันผลิต และวันหมดอายุกลับคืนคลัง



33



ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

- ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องกักกันจนกว่าจะมีการปล่อยผ่านภายใต้ เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการกักกันผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จนกว่าจะมีการปล่อยผ่าน
- ต้องมีการประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและเอกสารก่อนการปล่อย ผ่านผลิตภัณฑ์ไปจำหน่าย
- หลังจากปล่อยผ่าน ต้องเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในคลังสินค้า ภายใต้เงื่อนไขที่กำหนดโดยผู้ผลิต



34



วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด

- วัตถุที่นำกลับมาใช้ใหม่และวัตถุที่ส่งกลับคืน วัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจน และเก็บแยกในบริเวณควบคุม อาจต้องส่งกลับคืนไปยังผู้ส่งมอบหรือ อาจไปทำซ้ำ ด้วยกระบวนการเดิมหรือทำลายแล้วแต่ความเหมาะสม ไม่ว่าจะปฏิบัติการโดยวิธีใดต้องผ่านการรับรองและบันทึกโดยผู้ที่ได้รับมอบหมาย
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและ ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนด
- การนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม เป็นกรณีพิเศษ สามารถทำได้เมื่อไม่มีผลต่อคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์สุดท้าย มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนด ซึ่งได้รับอนุมัติภายหลังจาก ผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องเก็บรักษาบันทึก ผลการดำเนินการดังกล่าวไว้
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการนำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิมแต่เป็นกรณีพิเศษ

35



วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด

- การนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่โดยผสมกับอีกรุ่นหนึ่งของผลิตภัณฑ์ ชนิดเดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิตต้องถูกต้องตามวิธีการ ปฏิบัติที่กำหนดซึ่งได้รับการอนุมัติหลังจากผ่านการประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลที่อาจจะเกิดต่ออายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ โดยต้องมีการบันทึกผลการดำเนินการดังกล่าวไว้
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติและการบันทึกผลการดำเนินการเกี่ยวกับการนำผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นที่ผ่านมาที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดกลับมาใช้ใหม่ ฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องจัดให้มีการทดสอบเพิ่มเติมสำหรับ
- ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ได้มีการนำไปทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือมีการนำผลิตภัณฑ์กลับมาใช้ใหม่ผสมรวมลงไป

36



วัตถุที่ไม่ผ่านข้อกำหนด

- ผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากท้องตลาดซึ่งไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของผู้ผลิตต้องนำไปทำลาย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ผลิตพิจารณาแล้วว่า การนำไปจำหน่ายใหม่ นำไปติดฉลากใหม่ หรือนำกลับมาใช้ใหม่ร่วมกับรุ่นต่อไปได้ผ่านการประเมินอย่างเข้มงวดจากฝ่ายควบคุมคุณภาพตาม วิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้ และพบว่าไม่มีข้อสงสัยในคุณภาพการ ประเมินนี้ต้องพิจารณาถึงประเภทของผลิตภัณฑ์สถานะพิเศษของ การเก็บรักษาที่กำหนด สภาพและประวัติ และเวลาที่ผ่านไปหลังจากจำหน่ายถ้ามีข้อสงสัยในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ต้องไม่นำกลับมา จำหน่ายหรือนำกลับมาใช้ใหม่ แม้จะสามารถนำด้วยสำคัญกลับคืน มาใช้ใหม่ได้ การปฏิบัติการทุกอย่างต้องมีการบันทึกอย่างเหมาะสม
 - มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืนมาจากท้องตลาด



37



หมวด 6

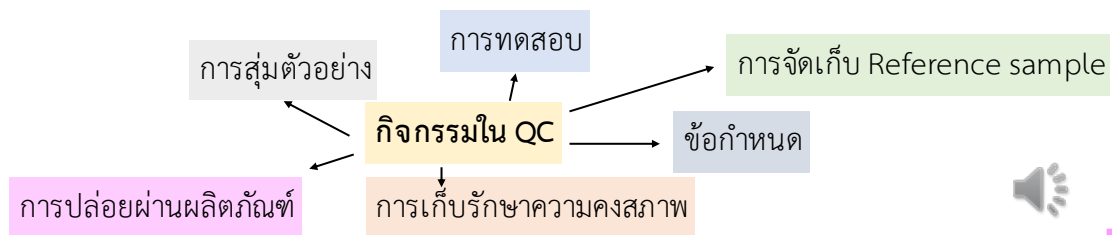
การควบคุมคุณภาพ



38

หลักการ

- » การควบคุมคุณภาพเป็นการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนดการทดสอบ และร่วมกับหน่วยงานอื่นภายในองค์กรในการบริหารจัดการระบบเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าวัตถุดิบการบรรจุได้รับการปล่อยผ่านไปใช้หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้รับการปล่อยผ่านไปจำหน่าย ต่อเมื่อมีการตัดสินใจแล้วว่าได้ผ่านการทดสอบที่จำเป็นและมีคุณภาพการควบคุมคุณภาพไม่ได้ จำกัดเฉพาะการดำเนินการในห้องปฏิบัติการ แต่เกี่ยวข้องในการตัดสินใจทุกอย่างที่อาจเกี่ยวข้องกับคุณภาพ ของผลิตภัณฑ์ความเป็นอิสระของการควบคุมคุณภาพจากการดำเนินการผลิตเป็นพื้นฐานที่สำคัญต่อการ ดำเนินการของการควบคุมคุณภาพ



39

ข้อกำหนดทั่วไป

QC ต้องเป็นอิสระจากฝ่ายอื่น

- ข้อ ๑ ผู้รับอนุญาตผลิตยาต้องมีฝ่ายควบคุมคุณภาพที่เป็นอิสระจากฝ่ายอื่น บริหารจัดการโดยผู้ที่มี คุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ทำงานในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ รวมถึงต้องมีทรัพยากรอย่าง เพียงพอมีการจัดการควบคุมคุณภาพได้อย่างมีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือ
- ข้อ ๒ หน้าที่หลักของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพได้กำหนดไว้ในหมวด ๒ บุคลากร นอกจากนี้ ฝ่าย ควบคุมคุณภาพยังมีหน้าที่อื่นอีก เช่น การจัดทำวิธีการปฏิบัติในการควบคุมคุณภาพทั้งหมด การตรวจสอบ ความถูกต้องของวิธีการปฏิบัติเหล่านี้และการนำไปปฏิบัติการเก็บตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุดิบการบรรจุและ ผลิตภัณฑ์การควบคุมความถูกต้องของการติดตามของภาชนะบรรจุ วัตถุดิบการบรรจุและผลิตภัณฑ์การ ควบคุมความถูกต้องของการตรวจติดตามความคงสภาพ ของผลิตภัณฑ์รวมถึงมีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียน ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ การดำเนินการทั้งหมดเหล่านี้ต้องดำเนินการให้ถูกต้องตามวิธีการ ปฏิบัติที่เป็นลายลักษณ์อักษรและทำการบันทึกไว้

40



ข้อกำหนดทั่วไป

ข้อ ๓ การประเมินผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องรวบรวมปัจจัยทุกอย่างที่เกี่ยวข้อง ซึ่งประกอบด้วยสถานะในการดำเนินการผลิตผลของการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตการทบทวนเอกสารบันทึกกระบวนการผลิต และเอกสารบันทึกการบรรจุความสอดคล้องกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจสอบภาชนะบรรจุ ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ข้อ ๔ บุคลากรฝ่ายควบคุมคุณภาพสามารถเข้าไปยังบริเวณการดำเนินการผลิตเพื่อทำการสุ่มตัวอย่าง และตรวจสอบตามความเหมาะสม



41



หลักเกณฑ์และวิธีการสำหรับห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๕ ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและเครื่องมือต้องสอดคล้องกับ ข้อกำหนดทั่วไปและข้อกำหนดเฉพาะ สำหรับบริเวณการควบคุมคุณภาพ

ข้อ ๖ บุคลากร สถานที่ และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการต้องเหมาะสมกับงานที่ทำ โดยลักษณะและขนาดของการผลิตการใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกต้องดำเนินการให้สอดคล้องตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๗ การจ้างการผลิตและการวิเคราะห์ทั้งนี้การจ้างวิเคราะห์อาจยอมรับได้สำหรับบางกรณี โดยได้รับความ เห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องระบุไว้ในบันทึกการควบคุมคุณภาพ



42

การดำเนินการด้านเอกสาร



ข้อ ๗ การจัดทำเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพสำหรับห้องปฏิบัติการต้องมีรายละเอียดดังนี้

- ๗.๑ ข้อกำหนด
- ๗.๒ วิธีการปฏิบัติในการสุ่มตัวอย่าง
- ๗.๓ วิธีการปฏิบัติในการทดสอบและบันทึก ประกอบด้วยบันทึกการวิเคราะห์และสมุดบันทึก
- ๗.๔ รายงานการวิเคราะห์และใบรับรองการวิเคราะห์
- ๗.๕ ข้อมูลจากการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามที่กำหนด
- ๗.๖ บันทึกการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบตามที่เกี่ยวข้อง
- ๗.๗ วิธีการปฏิบัติบันทึกของการสอบเทียบและการบำรุงรักษาเครื่องมือ

ข้อ ๘ เอกสารการควบคุมคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับบันทึกการผลิตต้องเก็บรักษาไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปี หลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์นั้น

ข้อ ๙ ข้อมูลบางชนิด เช่น ผลการวิเคราะห์และการทดสอบ ผลผลิต การควบคุมสถานะแวดล้อม ต้อง บันทึกในลักษณะที่สามารถประเมินแนวโน้มได้

ข้อ ๑๐ นอกจากข้อมูลที่เป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการผลิต ข้อมูลที่เป็นต้นฉบับอื่น เช่น สมุดบันทึกการปฏิบัติการ และ/หรือบันทึกการปฏิบัติการ ต้องเก็บรักษาไว้และพร้อมให้ตรวจสอบได้

43

การสุ่มตัวอย่าง



ข้อ ๑๑ การสุ่มตัวอย่างต้องดำเนินการตามวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการอนุมัติซึ่งอธิบายถึง

- ๑๑.๑ วิธีการสุ่มตัวอย่าง
- ๑๑.๒ เครื่องมือที่ใช้
- ๑๑.๓ ปริมาณตัวอย่างที่สุ่ม
- ๑๑.๔ คำแนะนำสำหรับการแบ่งตัวอย่าง
- ๑๑.๕ ชนิดและสภาพของภาชนะบรรจุตัวอย่าง
- ๑๑.๖ การบ่งชี้ถึงภาชนะบรรจุที่ถูกสุ่มตัวอย่าง
- ๑๑.๗ ข้อควรระวังพิเศษที่ต้องสังเกต โดยเฉพาะการสุ่มตัวอย่างวัตถุที่ปราศจากเชื้อหรือที่เป็นอันตราย ๓๒
- ๑๑.๘ สถานะการเก็บรักษา
- ๑๑.๙ ข้อแนะนำสำหรับการทำความสะอาด และการเก็บเครื่องมือที่ใช้ในการสุ่มตัวอย่าง

44



การสุ่มตัวอย่าง

ข้อ ๑๒ ตัวอย่างอ้างอิง ต้องเป็นตัวแทนของรุ่นของวัตถุวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ที่สุ่มตัวอย่าง อาจมีการเก็บตัวอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อตรวจติดตามขั้นตอนสำคัญของกระบวนการ เช่น ตอนเริ่มต้น หรือตอน สิ้นสุดท้ายของกระบวนการผลิต

ข้อ ๑๓ ภาชนะบรรจุตัวอย่างต้องติดฉลากระบุถึงสิ่งที่บรรจุอยู่ภายใน รวมทั้งหมายเลขรุ่น วันที่สุ่ม ตัวอย่าง และสถานะที่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างมา

ข้อ ๑๔ ตัวอย่างอ้างอิงจากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแต่ละรุ่นต้องเก็บรักษาไว้ในภาชนะบรรจุสุดท้ายและ เก็บรักษากายใต้สภาวะที่แนะนำไว้อย่างน้อย ๑ ปีหลังจากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปตัวอย่าง ของวัตถุ ตั้งต้น(ยกเว้น ตัวทำละลาย ก๊าซ และน้ำ) ถ้ามีความคงสภาพดีต้องเก็บรักษาไว้อย่างน้อย ๒ ปีหลังจากปล่อย ผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถ้าผลความคงสภาพตามที่ระบุในข้อกำหนดสั้นกว่า ระยะเวลาการเก็บอาจจะสั้นกว่านี้ ตัวอย่างอ้างอิงของวัตถุวัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปต้องมีจำนวนเพียงพอที่จะทำการตรวจสอบอย่างสมบูรณ์ได้อย่างน้อยสองครั้ง



45



การทดสอบ

ข้อ ๑๕ วิธีการวิเคราะห์ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง การทดสอบทั้งหมดที่อธิบายไว้ใน ทะเบียน ดำรับยาต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติ

ข้อ ๑๖ ต้องบันทึกและตรวจสอบผลการทดสอบที่ได้ในการคำนวณต้องตรวจสอบอย่างระมัดระวัง

ข้อ ๑๗ ต้องมีการบันทึกการทดสอบ ซึ่งบันทึกอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

๑๗.๑ ชื่อของวัตถุวัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์และรูปแบบของเภสัชภัณฑ์

๑๗.๒ หมายเลขรุ่น ชื่อผู้ผลิตผู้ส่งมอบตามความเหมาะสม

๑๗.๓ การอ้างอิงถึงข้อกำหนดและวิธีการปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง

๑๗.๔ ผลการทดสอบประกอบด้วยข้อสังเกต การคำนวณ และการอ้างอิงถึงใบรับรองผลการ วิเคราะห์ ๑๗.๕ วันที่ทำการทดสอบ

๑๗.๖ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทดสอบ

๑๗.๗ ลายมือชื่อของผู้ที่ทำการทวนสอบการทดสอบและการคำนวณตามความเหมาะสม

๑๗.๘ ข้อความที่แสดงให้เห็นถึงการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน หรือสถานะการตัดสินใจอื่น และ ลายมือชื่อพร้อมวันที่ของผู้รับผิดชอบที่ได้รับมอบหมาย



46



การทดสอบ

ข้อ ๑๘ การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิตทั้งหมดที่ทำในบริเวณการดำเนินการผลิตโดยบุคลากรฝ่ายผลิตต้องดำเนินการตามวิธีการที่ได้รับการอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ และมีการบันทึกผลการทดสอบไว้

ข้อ ๑๙ คุณภาพของสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ เครื่องแก้วสำหรับดวงวัด และสารละลาย สารมาตรฐานอ้างอิง และอาหารเพาะเชื้อต้องทำการเตรียมให้ถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

ข้อ ๒๐ สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่จะเก็บไว้ใช้เป็นเวลานาน ต้องมีฉลากระบุวันที่ที่เตรียมและลายมือชื่อผู้ที่เตรียม สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการที่ไม่คงตัวและอาหารเพาะเชื้อ ต้องระบุวันสิ้นอายุ และ สภาวะการเก็บรักษานอกจากนี้สำหรับสารละลายที่ทราบความเข้มข้นแน่นอน ต้องระบุวันที่หาค่า ความเข้มข้นครั้งสุดท้ายและค่าแฟกเตอร์ล่าสุด



47



การทดสอบ

ข้อ ๒๑ ให้ระบุวันที่ที่รับและเปิดใช้สารที่ใช้ในการทดสอบไว้บนภาชนะบรรจุ เช่น สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ สารมาตรฐานอ้างอิง และต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้และการเก็บรักษาในบางกรณีสารเคมี ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการอาจจำเป็นต้องทำการทดสอบพิสูจน์เอกลักษณ์และ/หรือการทดสอบอื่นภายหลังการรับหรือ ก่อนการใช้

ข้อ ๒๒ สัตว์ทดลองที่ใช้สำหรับทดสอบต้องกักกันไว้ก่อนนำมาใช้ตามความเหมาะสม สัตว์ทดลองเหล่านี้ต้องดูแลและควบคุมให้มีความเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ที่จะใช้นอกจากนี้ต้องมีการบ่งชี้และบันทึกที่เพียงพอเพื่อแสดงประวัติของการใช้สัตว์ทดลองเหล่านี้



48



การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๒๓ ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด ต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ ยึดตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถตรวจหาปัญหาที่เกี่ยวกับความคงสภาพของสูตรตำรับ ในภาชนะบรรจุที่จำหน่าย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณสิ่งปนเปื้อน หรือข้อมูลการละลาย

ข้อ ๒๔ วัตถุประสงค์ของการศึกษาความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อตรวจติดตามอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยา และเพื่อพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและคาดว่าจะยังคงมีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้ สภาวะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลาก



49



การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๒๕ การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ให้ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่บรรจุในภาชนะที่จำหน่ายสำหรับผลิตภัณฑ์รอบบรรจุให้มีแผนการติดตามความคงสภาพด้วย เช่น เมื่อเก็บผลิตภัณฑ์รอบบรรจุไว้เป็น เวลานานก่อนทำการบรรจุหรือรอการส่งต่อจากสถานที่ผลิตไปยังสถานที่บรรจุต้องมีการประเมิน และศึกษา ผลกระทบต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ภายใต้สภาวะปกติรวมถึงต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตที่เก็บและรอใช้เป็นเวลานานหากมีการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ผสมน้ำ หรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ได้ศึกษาภายหลังการผสมตามช่วงเวลาต่างๆ ในระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์แล้ว ใน การตรวจติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ไม่จำเป็นต้องตรวจในแต่ละช่วงเวลาภายหลัง การผสม อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำว่าหากสามารถทำได้ต้องติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องของ ผลิตภัณฑ์ผสมน้ำหรือตัวทำละลายอื่นก่อนใช้ตามช่วงเวลาต่าง ๆ



50

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง



ข้อ ๒๖ ต้องมีการเขียนโปรโตคอลและจัดทำรายงานผลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ตามหลักการที่กำหนดไว้ในหมวด ๔ การดำเนินการด้านเอกสารรวมทั้งต้องมีการตรวจรับรองและบำรุงรักษาเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง เช่น สำหรับติดตามความคงสภาพที่สภาวะตาม หลักการที่ระบุไว้ในหมวด ๓ อาคารสถานที่และเครื่องมือ และภาคผนวก ๑๔ การตรวจรับรองและการ ตรวจสอบความถูกต้อง ๓๔

ข้อ ๒๗ โปรโตคอลสำหรับการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องครอบคลุมถึงวันสิ้นอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยานั้น และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

๒๗.๑ จำนวนรุ่นผลิตสำหรับแต่ละความแรง และขนาดรุ่นผลิต (ถ้ามี)

๒๗.๒ วิธีการทดสอบทางกายภาพ เคมีจุลชีววิทยา และชีววิทยา

๒๗.๓ เกณฑ์การยอมรับ

๒๗.๔ อ้างอิงวิธีการทดสอบที่ใช้

๒๗.๕ รายละเอียดของระบบภาชนะบรรจุและการปิดผนึก

๒๗.๖ ช่วงเวลาการทดสอบที่เวลาต่างๆ ๒๗.๗ รายละเอียดของสภาวะการเก็บโดยเฉพาะสภาวะในการทดสอบให้ใช้ตามประกาศของ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

๒๗.๘ พารามิเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ยา (ถ้ามี)



51

การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง



ข้อ ๒๘ โปรโตคอลการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจแตกต่างจากการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวที่ได้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้โดยมีข้อแม้ว่าต้องมีการให้เหตุผลที่สมควรและระบุไว้ใน โปรโตคอล เช่น ความถี่ของการทดสอบ หรือปรับให้เป็นปัจจุบันตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา ข้อ ๒๙ จำนวนรุ่นผลิตและความถี่ของการทดสอบ ต้องให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์แนวโน้ม นอกจากนี้มีเหตุผลเพียงพอ ให้ทำการติดตามความคงสภาพอย่างน้อย ๑ รุ่นผลิตต่อปีในทุกความแรงและทุก ประเภทของวัสดุการบรรจุปฐมภูมิที่ใช้เว้นแต่ไม่มีการผลิตในระหว่างปีสำหรับผลิตภัณฑ์ที่การตรวจติดตาม ความคงสภาพอย่างต่อเนื่องซึ่งปกติทดสอบโดยใช้สัตว์ทดลองและไม่มีวิธีการอื่นที่เหมาะสมซึ่งผ่านการ ตรวจสอบความถูกต้องแล้วความถี่ของการทดสอบอาจจะพิจารณาจากความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับการติดตาม ความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจนำหลักการของการออกแบบแบบแบรกเกตติ้งและการออกแบบแบบเมทริกซ์มาใช้ หากมีการระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ในโปรโตคอล



52



การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๓๐ ในบางสถานการณ์การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องอาจมีการเพิ่มจำนวนรุ่นผลิตที่ศึกษา เช่น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการหรือวัสดุการบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่การทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม หรือการนำกลับมาใช้ใหม่

ข้อ ๓๑ ผลของการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง ต้องเสนอไปยังบุคลากรหลัก โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับมอบหมายการติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องที่สถานที่อื่นนอกเหนือจากสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์หรือ บรรจุภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ต้องมีข้อตกลงที่เป็นลายลักษณ์อักษรระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รายงานผล การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่องให้มีเก็บไว้ที่สถานที่ที่ได้รับอนุญาตผลิตยา เพื่อให้ตรวจสอบได้



53



การติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง

ข้อ ๓๒ การไม่ผ่านข้อกำหนด หรือแนวโน้มที่มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ต้องมีการสืบสวนหาสาเหตุการยืนยันผลของการไม่ผ่านข้อกำหนดหรือแนวโน้มเชิงลบที่มีนัยสำคัญต้องมีการรายงานต่อสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาผลกระทบที่เป็นไปได้ต่อแต่ละรุ่นผลิตในท้องตลาดต้องพิจารณาตามที่ระบุไว้ใน หมวด ๘ ข้อร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์และต้องแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ ๓๓ ผลสรุปของข้อมูลทั้งหมดรวมถึงผลสรุปแต่ละช่วงเวลาของแผนการติดตาม ต้องเขียนเป็นลายลักษณ์ อักษรและเก็บรักษาไว้ผลสรุปนี้ต้องมีการทบทวนเป็นระยะ



54



Technical transfer of testing method

- » Prior to transferring a test method, the transferring site should verify that the test method(s) comply with those as described in the Marketing Authorisation or the relevant technical dossier. The original validation of the test method(s) should be reviewed to ensure compliance with current ICH/VICH requirements. A gap analysis should be performed and documented to identify any supplementary validation that should be performed, prior to commencing the technical transfer process.
- » The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol



55



Technical transfer of testing method

- » The transfer protocol should include, but not be limited to, the following parameters:
 - ♦ Identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer;
 - ♦ Identification of the additional training requirements;
 - ♦ Identification of standards and samples to be tested;
 - ♦ Identification of any special transport and storage conditions of test items;
 - ♦ The acceptance criteria which should be based upon the current validation study of the methodology and with respect to ICH/VICH requirements.



56

Technical transfer of testing method



- » Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation, if applicable.
- » Where appropriate, specific requirements described in other guidelines should be addressed for the transfer of particular testing methods (e.g. Near Infrared Spectroscopy).

