

Clean room



สมรรถนะ

Manufacture 3.4

- 1.ข้อกำหนดของ clean room ระดับต่างๆ + กระบวนการควบคุม
- 2.เข้าใจกระบวนการติดตามและประเมิน clean room เช่น จน.อนุภาค จน.เชื้อ ทิศทางลม ความดัน ความชื้น ตรวจแผ่นกรอง

มาตรฐาน Cleanroom

PIC/S	ISO 14644		FS 209E	
Grade	At rest	Operational	At rest	Operational
A	ISO 4.8 (Laminar)	ISO 4.8 (Laminar)	Class 100 (Laminar)	Class 100 (Laminar)
B	ISO 5	ISO 7	Class 100	Class 10,000
C	ISO 7	ISO 8	Class 10,000	Class 100,000
D	ISO 8	-	Class 100,000	-

At rest : “ ไม่มีการปฏิบัติงาน ”

- เป็นสถานะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

In operation : “ กำลังปฏิบัติงาน ”

- เป็นสถานะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงาน กำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

ประเภทห้องสะอาดและอุปกรณ์สะอาด จำแนกตาม EN/ISO 14644-1

	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
ระดับ	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
เอ	๓,๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐
บี	๓,๕๒๐	๒๙	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
ซี	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
ดี	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

หลังปฏิบัติงานเสร็จ และในบริเวณนั้นไม่มีผู้ปฏิบัติงาน จำนวนอนุภาคต้องกลับคืนสู่สถานะ “ไม่ปฏิบัติงาน” ตามที่กำหนดในตาราง ภายในช่วงเวลา 15-20 นาที (Clean up period)

การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์สะอาด

- ❖ ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์สะอาดเป็นประจำในขณะปฏิบัติงาน
- ❖ ตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการวิเคราะห์ความเสี่ยง และผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ระดับความสะอาด	การตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์สะอาด
A	-ต้องตรวจติดตามอนุภาคตลอดเวลาของ Critical manufacturing step , set up machine and In operation
B	-การตรวจติดตามเหมือนระดับ A แต่ความถี่ของการสุ่มอาจลดลง
C	-การตรวจติดตาม “In operation ” ให้ดำเนินการโดยคำนึงถึงหลักการของการบริหารความเสี่ยงด้าน
D	คุณภาพ ข้อกำหนด ชีตจำกัดเดือนและชีตจำกัดการปฏิบัติการ ขึ้นกับลักษณะ แต่ต้องสามารถกลับคืนสู่สถานะ “At rest” ภายใน 15 -20 นาที (Clean up period)

การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในแต่ละระดับความสะอาด

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
เอ	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
ซี	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
ดี	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
เอ	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
ซี	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
ดี	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

การตรวจติดตามบริเวณสะอาด

Microbial limit

ทดสอบระหว่าง operation ใช้ทั้งหมด 4 วิธี บริเวณที่ air sample เข้าไปไม่ถึง เราอาจจะใช้วิธี settle plate ได้ ซึ่งเราควรจะทำ Risk assessment ดูว่าใช้ได้ไหม ตรงบริเวณไหนควรจะต้องทดสอบ

contact plates ทดสอบพื้นที่ต่างๆ หรือใช้ swap ในกรณีที่เข้าไม่ถึง

glove print ใช้สำหรับทดสอบบุคลากรทุกกะเลย เช่น มี 2 กะก็ทดสอบทั้ง 2 กะ

ขนาด plate ที่ใช้ต่างกัน(Settle plate 90 mm, contact plate 55 mm)

การตรวจติดตามบริเวณสะอาด

ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ ^(ก)				
ระดับ	การสู่มตัวอย่างอากาศ โคโลนี/ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหาร เพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๙๐ มิลลิเมตร) โคโลนี/๔ ชั่วโมง ^(ข)	จานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๕๕ มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน ๕ นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
เอ	<๑	<๑	<๑	<๑
บี	๑๐	๕	๕	๕
ซี	๑๐๐	๕๐	๒๕	-
ดี	๒๐๐	๑๐๐	๕๐	-

หมายเหตุ

(ก)

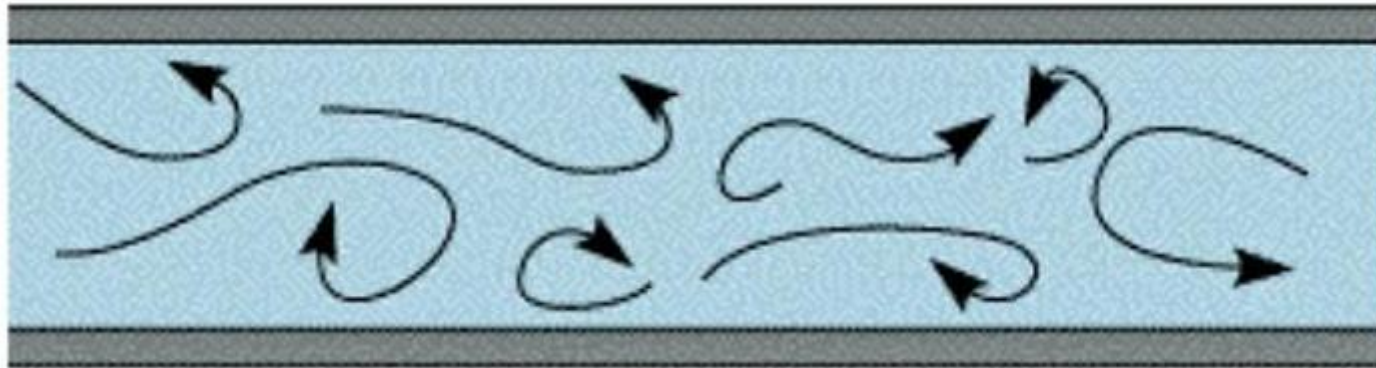
เป็นค่าเฉลี่ย

(ข)

อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

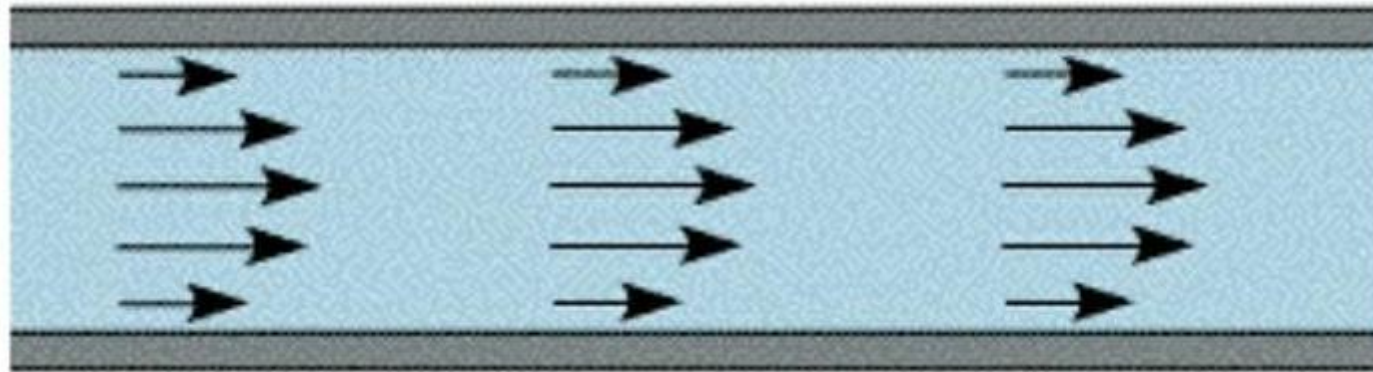
การแบ่งชนิด **Clean room** ตามลักษณะของ **Air flow pattern**

1. อากาศไหลแบบ **Turbulent**



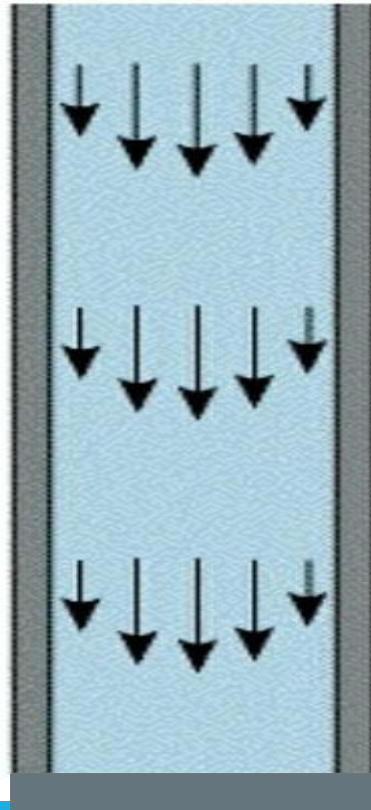
การแบ่งชนิด **Clean room** ตามลักษณะของ **Air flow pattern**

2. อากาศภายในห้องไหลตามแนวระนาบ



การแบ่งชนิด **Clean room** ตามลักษณะของ **Air flow pattern**

3. อากาศภายในห้องไหลตามแนวตั้ง



Plant Design



สมรรถนะ

- core3.4 อธิบายความหมาย นิยามศัพท์ที่กข.กับการติดตามและควบคุมสถานะแวดล้อม
- Core3.4อธิบายข้อกำหนดclean roomเข้าใจกระบวนการควบคุมเพื่อให้ได้ห้องสะอาด
- Core3.4เข้าใจวิธีการตรวจติดตามและควบคุมสถานะแวดล้อมในบริเวณการผลิตของยาที่อันตรายสูงและ cytotoxic drug
- Special manu core1.4 ข้อ1,2,3

อาคารสถานที่

- อาคารสถานที่และเครื่องมือต้องอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม
- มีการออกแบบ สร้าง ดัดแปลง และบำรุงรักษาให้เหมาะสมกับการใช้งาน
- การวางผังและออกแบบ ต้องมีจุดมุ่งหมายที่จะให้เกิดการความเสี่ยงต่อความผิดพลาดน้อยที่สุด
- การทำความสะอาดและบำรุงรักษาต้องทำได้อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม การสะสมของฝุ่นละออง และสิ่งอื่นใดที่จะมีผลไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

อาคารสถานที่

- ไม่ควรสร้างอยู่ในย่านที่อยู่อาศัย: หมา แมว หนู กลิ่น ขยะ&ผงยาออกสู่ชุมชน → ในไม่ออก นอกไม่เข้า
- ไม่ควรสร้างอยู่ในย่านที่มีมลพิษทางฝุ่น กลิ่น เสียง สารพิษ
- ควรมีระบบสาธารณูปโภคครบ
 - น้ำประปา หรือ บาดาล
 - ไฟฟ้า
 - ระบบระบายน้ำทิ้ง
 - ระบบขนส่ง

สิ่งที่ต้องรู้ก่อนสร้างโรงงาน

- ชนิดของยาที่จะผลิต
- สถานที่ตั้งของโรงงาน
- ข้อบังคับทางกฎหมาย
 - กระทรวงสาธารณสุข
 - กระทรวงอุตสาหกรรม
 - กระทรวงมหาดไทย หรือ กทม. (ขออนุญาตก่อสร้าง)
 - กระทรวงแรงงานฯ

ข้อบังคับทางกฎหมาย

- ตามกฎกระทรวงสาธารณสุข กลุ่มยาต่อไปนี้ต้องแยกอาคารผลิต รวมทั้งระบบ Facilities and Utilities
 - Penicillin
 - Cephalosporin
 - Anti-cancer
 - Hormone
 - Penem
 - (ยารักษา HIV บางที่แยก)

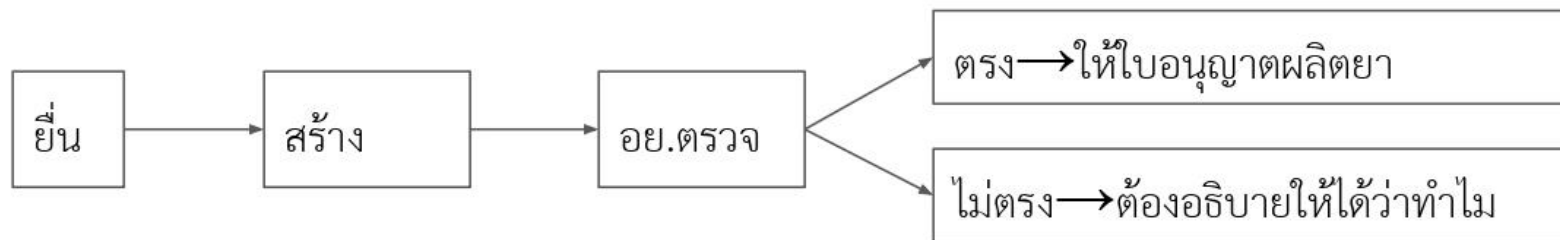
แยกทั้งผลิต & วิเคราะห์

อย.ระบุว่าควรห่างกันอย่างน้อย 20 m

steroid → ยังไม่มีข้อกำหนด แต่ PICs แนะนำว่า แยกอาคารได้ก็แต่ หรือจะแยกพื้นที่ผลิต(แต่ตึกเดียวกัน) หรือจะผลิตเป็น campaign คือ ช่วงเดือนนี้ก็ผลิต steroid หยุดผลิตยาอื่น แยกการผลิตเป็นช่วงๆ

ข้อบังคับทางกฎหมาย

- กระทรวงสาธารณสุข ต้องยื่นแบบ conceptual design (กรอบแนวคิด+layout) ให้ อย. พิจารณา
 - Master plan: จะมีอะไร แบบไหน Ex office, ห้องผลิต, stock
 - Layout: ระบุรายละเอียด
 - Flow of People: คนเข้าออกทางไหน
 - Flow of Material: Raw material, Finished good วัตถุดิบ, ยา เข้าออกทางไหน
 - Clean Room Classification: Non-sterile→D, Sterile→A, B, C, D
 - Pressure Differentials of each room/area: ห้องสะอาดควรสูงกว่า ชั้นละ 15 Pa



ข้อบังคับทางกฎหมาย

- กระทรวงอุตสาหกรรม
 - ยื่นแบบขอใบอนุญาตโรงงาน (รง.4) :เป็นใบขออนุญาตให้มีโรงงาน
 - Masterplan
 - Side View of Plan
 - Layout
 - Number of Machine
 - Total Power Consumption (kiloWatt, Power horse)
 - Waste Water Treatment System
 - ออกแบบระบบบำบัดน้ำเสีย
 - กฎ Zero Discharge: โรงงานอยู่ใน 7 จังหวัดลุ่มแม่น้ำเจ้าพระยา

- สมุทรปราการ
- กรุงเทพฯ
- นนทบุรี
- ปทุมธานี
- ออยุธยา
- สิงห์บุรี
- อ่างทอง

ข้อบังคับทางกฎหมาย

- กระทรวงมหาดไทย หรือ กรุงเทพมหานคร
 - ตรวจสอบผังเมือง: สีม่วง→สร้างได้, สีเขียวกับแดง→สร้างไม่ได้
 - ยื่นแบบขออนุญาตก่อสร้าง
 - Master Plan
 - Top, Side View
 - Layout
 - Detail Design: ใช้วัสดุอะไร เหล็กกี่นิ้ว เสาค้ำ ฯลฯ
 - Total work area
 - Waste Water Treatment System
 - Drainage System
 - รายงานผลกระทบสิ่งแวดล้อมเบื้องต้น: แล้วให้วิศวกรสิ่งแวดล้อมเซ็นกำกับ

ถ้าเข้านิคมจะมี พรบ.นิคม→ทำง่ายกว่า

ข้อบังคับทางกฎหมาย

- กระทรวงแรงงาน
 - ออกแบบคำนึงถึงความปลอดภัยในการทำงาน
 - จำนวนพนักงาน การฝึกอบรม
 - ห้องพยาบาล
 - พนง. >50 คน → ต้องมีห้องพยาบาล
 - พนง. >100 คน → ต้องมีพยาบาลประจำ

Ex Suger coat → เสี่ยงดังมาก ต้องมีที่ครอบหู
สารระเหย → ใส่หน้ากาก

การออกแบบโรงงาน

- อาคารสถานที่ ต้องตั้งอยู่ในสภาวะแวดล้อมซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับมาตรการอื่นในการป้องกันการผลิตแล้ว มีความเสี่ยงน้อยที่สุดที่จะเป็นสาเหตุในการปนเปื้อนของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ หรือ ผลิตภัณฑ์
- อาคารสถานที่ ต้องมีการบำรุงรักษาอย่างระมัดระวังการซ่อมแซมและการบำรุงรักษาต้องมั่นใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องทำความสะอาดสถานที่และฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม ตามรายละเอียดวิธีการปฏิบัติที่เขียนไว้

การซ่อมบำรุง, ทำความสะอาด → ต้องมี SOP เช่น น้ำยาผสมยั้ง

อาคารสถานที่

- ต้องมีแสงสว่าง อุณหภูมิ ความชื้น และการระบายอากาศอย่างเหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิตและจัดเก็บ หรือมีผลต่อความแม่นยำของเครื่องมือ
- อาคารสถานที่ต้องออกแบบ ติดตั้งอุปกรณ์ป้องกันไม่ให้มีแมลงและสัตว์
- ต้องจัดให้มีขั้นตอนการป้องกันไม่ให้ผู้ที่มีหน้าที่เข้าไปในบริเวณดำเนินการผลิต คลังสินค้า และบริเวณควบคุมคุณภาพ รวมถึงไม่ควรเป็นทางเดินผ่านของบุคลากรที่ไม่ได้ทำงานในบริเวณนั้น

- ไฟดักแมลงจะอยู่ด้านใน ติดกับประตู จะไม่ติดไฟดักแมลงไว้รอบตึก จะไปเรียกมันมาทำไม
- Air lock ก็กันแมลงได้

อาคารสถานที่

- บริเวณดำเนินการผลิต
 - คลังสินค้า
 - บริเวณควบคุมคุณภาพ
 - Office
 - Canteen: ต้องแยกออกจากบริเวณผลิต เพราะมันจะมีพวก แมลงสาบ หนู
 - Other
- }ไม่ควรจะห่างกัน เพราะจะทำให้ลำบาก อยู่ในอาคารเดียวกันแต่มี barrier กันก็ได้

- ไฟดับแมลงจะอยู่ด้านใน ติดกับประตู จะไม่ติดไฟดับแมลงไว้รอบตึก จะไปเรียกมันมาทำไม
- Air lock ก็กันแมลงได้

การวางแผนโรงงาน

- ควรวางแผนอาคารสถานที่ให้การดำเนินการผลิตต่อเนื่องไปตามลำดับของขั้นตอนการดำเนินการ และระดับความสะอาดที่กำหนด
 - มีการกำหนดกระบวนการทำงาน เช่น มีฝุ่นเยอะต้องดูดฝุ่น
 - ชนิดของเครื่องจักรที่ใช้ เช่นทำให้เกิดความร้อน ต้องปรับ temp
 - จำนวนพนักงาน

การวางผังและขนาดห้อง

- ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและจัดเก็บระหว่างกระบวนการ เพื่อให้มีการวางเครื่องมือและวัตถุต่างๆอย่าง เป็นระเบียบในตำแหน่งที่สมควร เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดกัน หรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและเกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม

การวางผังและขนาดห้อง

- ต้องมีพื้นที่เพียงพอในการทำงานและจัดเก็บระหว่างกระบวนการ เพื่อให้มีการวางเครื่องมือและวัตถุต่างๆ อย่างเป็นระเบียบในตำแหน่งที่สมควร เพื่อให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการปะปนระหว่างผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดกัน หรือส่วนประกอบต่างชนิดกัน รวมถึงเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้ามและเกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการข้ามขั้นตอนการผลิตหรือการควบคุม
- แบ่งตามหมวดยา
 - Solid dosage form ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาผง
 - Liquid ยาน้ำใช้ภายนอกกับยาน้ำใช้ภายในต้องแยกกัน
 - Cream
 - Sterile injection

} โซนเดียวกันได้

ผนัง พื้น เพดาน

- ต้องเรียบ ไม่ร้าว ไม่มีรอยต่อเชื่อม ทำความสะอาดง่าย ความลบมุมเพื่อให้ทำความสะอาดง่าย
- บริเวณผลิตห้ามใช้ไม้
- ผนังอาจทำด้วยปูนฉาบเรียบทา epoxy ทับ หรือผนัง insulated sandwich panel หรืออื่นๆที่เหมาะสม
- พื้นควรเป็น sealed concrete ทา epoxy หรือ poly urethane ทับ หรือ vinyl composition tile หรือ PVC sheet หรือ self-leveling epoxy หรืออื่นๆที่เหมาะสม

ระบบสนับสนุน

- ท่อควรติดตั้งภายนอก หากมีการเดินท่อเข้ามาข้างในต้องมีการปิดรอยต่อระหว่างท่อกับพื้น ผนัง หรือ เพดาน ท่อไม่ควรขีดผนัง
- โคมไฟมีฝาปิดสนิท ไม่มีรอยแยกระหว่างโคมไฟกับเพดาน
- ท่อระบายอากาศออกควรอยู่ด้านล่าง

บริเวณการผลิต

- ต้องมีการถ่ายเทอากาศที่มีประสิทธิภาพ มีสิ่งอำนวยความสะดวกในการควบคุมอากาศ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น กรองอากาศ และดำเนินการภายในพื้นที่นั้น

การชั่งวัตถุดิบ

- การชั่งวัตถุดิบ ต้องทำในห้องชั่งซึ่งแยกต่างหากที่มีการออกแบบสำหรับการชั่งเป็นการเฉพาะ

Warehouse

- ต้องมีพื้นที่เพียงพอสำหรับเก็บ วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ในสถานะกักกัน ปลอยผ่านหรือไม่ปลอยผ่าน ส่งคืน เรียกคืน: มีทฤษฎีว่าต้องใหญ่เป็น 3 เท่าของพื้นที่ผลิต
- ต้องสะอาด แห้ง รักษาอุณหภูมิให้อยู่ในขีดที่ยอมรับได้
- บริเวณรับส่งสินค้าต้องป้องกันสินค้าจากสภาพอากาศ ต้องออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ทำความสะอาดภาชนะบรรจุ ก่อนจะเอาไปจัดเก็บ
- แยกพื้นที่สินค้าในสถานะกักกัน
- แยกพื้นที่สำหรับการสุ่มตัวอย่างวัตถุดิบ
- แยกยาที่ไม่ผ่าน เรียกคืน ส่งคืน
- วัสดุบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วต้องเก็บให้แน่นหนา ปลอดภัย: เดียวโดนขโมยไปทำยาปลอม

ห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพ

- แยกจากพื้นที่ผลิต
- ห้องชีววัตถุ จุลชีววิทยา ไอโซโทปกัมมันตรังสี แยกจากห้องอื่นและแยกจากกันด้วย
- พื้นที่เพียงพอ กันปนเปื้อนข้าม
- เครื่องมือที่ไวต่อการสั่นสะเทือน กระแสไฟฟ้า ความชื้น ต้องมีห้องแยกต่างหาก

บริเวณอื่น ๆ

- ห้องเปลี่ยนชุด: แยกชาย หญิง สะอาดระดับเดียวกันพื้นที่ที่จะเข้าไปทำงาน
- อ่างล้างมือ สุขา มีเพียงพอและสุขาไม่ควรติดกับที่ผลิตหรือจัดเก็บ: แยกชายหญิง ตามตารางจาก พรบ.โรงงาน

จำนวนพนักงาน	ห้องส้วม	โถปัสสาวะ	อ่างล้างมือ
1-15 คน	1	1	1
16-40 คน	2	2	2
41-80 คน	3	3	3

- งานซ่อมบำรุง ต้องแยกจากพื้นที่ผลิต การเก็บอะไหล่หรืออุปกรณ์บำรุงรักษาในพื้นที่ผลิต ต้องเก็บในห้องหรือตู้เก็บของที่จัดไว้เฉพาะ
- หากต้องเลี้ยงสัตว์ทดลอง ต้องแยกต่างหากจากบริเวณอื่น ต้องมีทางเข้าของสัตว์ ระบบอากาศแยกต่างหาก

Thank You

