

(สำเนา)

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน

ตามกฎหมายว่าด้วยยา

พ.ศ. 2546

อาศัยอำนาจตามความในข้อ 2 ข้อ 5 ข้อ 6(9) และ(10) และข้อ 7(4) ของกฎกระทรวงกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2546 ซึ่งออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 อันเป็นพระราชบัญญัติที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา 29 ประกอบกับมาตรา 35 มาตรา 39 มาตรา 48 และมาตรา 50 ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ 1 ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ข้อ 2 ในประกาศนี้

“การผลิตยา” หมายความว่า การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดหาวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพยา การอนุมัติให้ปล่อยหรือผ่านการเก็บรักษา การขนส่งยาสำเร็จรูป และการควบคุมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

“ครั้งที่ผลิต” หมายความว่า การผลิตยาแต่ละครั้งในวงจรการผลิตเดียวกันในปริมาณที่แน่นอนมีคุณลักษณะและคุณภาพที่สม่ำเสมอทั้งหมด

“วันที่ผลิต” หมายความว่า วันที่เริ่มต้นกระบวนการผลิตยาแต่ละครั้ง

“วันสิ้นอายุ” หมายความว่า วันที่กำหนดอายุการใช้สำหรับยาที่ผลิตแต่ละครั้ง ซึ่งแสดงว่าในช่วงระยะเวลาก่อนวันนั้น ยาดังกล่าวยังมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนด

“วัตถุดิบ” หมายความว่า สารหรือวัตถุใดๆ ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดซึ่งนำมาใช้ในการผลิตยา แต่ไม่หมายความรวมถึงวัสดุสำหรับการบรรจุ

“วัสดุสำหรับการบรรจุ” หมายความว่า วัสดุทุกอย่างที่ใช้ในขั้นตอนการบรรจุ เช่น ขวด หลอด ซอง ฝา จุกขวด ถุง กล่อง ฉลาก เอกสารกำกับยา ที่คาดฝาขวด กาว และแถบกาว

“ยาระหว่างผลิต” หมายความว่า สารเดี่ยวหรือสารผสมที่อยู่ในลักษณะพร้อมที่จะนำไปผ่านกระบวนการผลิตในขั้นต่อไปก่อนที่จะเป็นยารอการบรรจุ

“ยารอการบรรจุ” หมายความว่า ยาที่ผ่านกระบวนการผลิตแล้ว พร้อมทั้งจะบรรจุเป็นยาสำเร็จรูปต่อไป

“ยาสำเร็จรูป” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้ผ่านกรรมวิธีการผลิตยาทุกขั้นตอนจนเสร็จการผลิต รวมทั้งการบรรจุใส่ภาชนะ ปิดฉลาก และจะบรรจุหีบห่อหรือไม่ก็ตาม

“เอกสาร” หมายความว่า กระดาษหรือวัตถุอื่นใดที่ผู้รับอนุญาตจัดทำขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษรเกี่ยวกับกรรมวิธีการผลิต ข้อแนะนำ และบันทึกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา

“เอกสารแม่บท” หมายความว่า เอกสารที่มีรายละเอียดเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุ พร้อมทั้งปริมาณที่ใช้ รวมทั้งรายละเอียดเกี่ยวกับวิธีการ ข้อแนะนำ และข้อควรระวังในการผลิตยาตามปริมาณที่กำหนดไว้

“มาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติ” หมายความว่า วิธีการปฏิบัติที่ผู้รับอนุญาตกำหนดขึ้นเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งมีรายละเอียดข้อแนะนำในการปฏิบัติงานต่างๆ ไป ในแต่ละหน่วยของการปฏิบัติงาน เช่น การใช้อุปกรณ์ การบำรุงรักษา การทำความสะอาด การตรวจสอบความถูกต้อง

“การดำเนินการผลิต” หมายความว่า การดำเนินงานทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการผลิต ตั้งแต่รับวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ผ่านกระบวนการผลิต และการบรรจุจนได้ยาสำเร็จรูป

“กระบวนการผลิต” หมายความว่า ขั้นตอนในการดำเนินการผลิต ซึ่งเริ่มตั้งแต่การซั่งการผสมวัตถุดิบ จนได้เป็นยาที่พร้อมจะบรรจุ

“การควบคุมระหว่างการผลิต” หมายความว่า การทดสอบและตรวจสอบในระหว่างการดำเนินการผลิต เพื่อให้แน่ใจว่ายาที่ผลิตขึ้นได้มาตรฐานตามที่กำหนดไว้ และรวมถึงการควบคุมสภาวะแวดล้อมหรืออุปกรณ์ต่างๆ

“การบรรจุ” หมายความว่า ขั้นตอนในการดำเนินการผลิต ซึ่งเริ่มตั้งแต่การบรรจุใส่ภาชนะ ปิดฉลาก บรรจุหีบห่อพร้อมสำหรับจัดส่ง

“ผลผลิตที่ได้ตามทฤษฎี” หมายความว่า ปริมาณที่ควรจะได้ในขั้นตอนต่างๆ ของการผลิต เช่น กระบวนการผลิต การบรรจุของยาแต่ละชนิด ซึ่งขึ้นอยู่กับส่วนประกอบที่ใช้ โดยไม่คำนึงถึงส่วนที่สูญเสียหรือขาดหายไปในการผลิตจริง

“การทำให้ปราศจากเชื้อ” หมายความว่า การทำลายหรือกำจัดจุลินทรีย์ โดยวิธีการต่างๆ เช่น ึ่ง อบ ใช้ก๊าซ การกรอง การฉายรังสี

“ยาปราศจากเชื้อ” หมายความว่า ยาสำเร็จรูปที่ผลิตขึ้นซึ่งไม่มีจุลินทรีย์ปนเปื้อน เช่น ยาฉีด ยาตา น้ำยาล้างไต

“ยาปราศจากเชื้อที่มีปริมาณมาก” หมายความว่า สารละลายปราศจากเชื้อที่ใช้ฉีดเข้าร่างกายซึ่งมีปริมาตรตั้งแต่ 100 มิลลิลิตรขึ้นไปในหนึ่งภาชนะบรรจุของยาสำเร็จรูป

“บริเวณที่สะอาด” หมายความว่า ห้องหรือบริเวณที่มีการควบคุมฝุ่นหรือละอองและจุลินทรีย์ให้อยู่ในปริมาณที่กำหนด

“แอร์ลิค” หมายความว่า บริเวณปิดสนิท มีประตูเปิดได้ 2 ทางหรือมากกว่า เพื่อเปิดครั้งละ 1 ประตูเท่านั้น บริเวณนี้จะตั้งประตูอยู่ระหว่างห้อง 2 ห้องหรือมากกว่าที่มีระดับความสะอาดแตกต่างกัน เพื่อควบคุมการไหลของอากาศจากบริเวณที่สะอาดมากกว่ามาสู่บริเวณที่สะอาดน้อยกว่า โดยไม่มีการไหลย้อนกลับ ซึ่งอาจออกแบบให้เป็นทางผ่านสำหรับพนักงานหรือสิ่งของ

“การประกันคุณภาพยา” หมายความว่า การปฏิบัติการหรือการดำเนินการทุกอย่างเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพมาตรฐานตามที่กำหนด ซึ่งรวมถึงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิต ตลอดจน การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์

“การตรวจสอบความถูกต้อง” หมายความว่า การทำการทดสอบหรือการพิสูจน์ที่มีการบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร โดยวิธีการอันเหมาะสมต่อวัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์สำหรับการบรรจุ กระบวนการ วิธีการ กิจกรรม อุปกรณ์ ระบบต่างๆ เพื่อให้เชื่อมั่นว่ามีความถูกต้องเหมาะสม

“การสอบเทียบ” หมายความว่า การดำเนินการภายใต้สภาวะที่กำหนดเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่บอกของเครื่องมือ หรือระบบที่เกี่ยวข้องกับการชั่ง ตวง วัด เทียบกับค่ามาตรฐานอ้างอิงและกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับ

“การควบคุมคุณภาพยา” หมายความว่า มาตรการที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพ เพื่อให้แน่ใจได้ว่ายาที่ผลิตออกมาแต่ละครั้งตรงตามข้อกำหนดของลักษณะเฉพาะ ความแรง ความบริสุทธิ์ และคุณสมบัติอื่นของยานั้น

“ข้อกำหนด” หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดของวัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์สำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุ และยาสำเร็จรูป

“ตัวอย่าง” หมายความว่า สิ่งของส่วนหนึ่งที่ได้จากกรรมวิธีการสุ่มตัวอย่างที่ถูกต้องซึ่งเชื่อมั่นว่าจะเป็นตัวแทนของสิ่งทั้งหมดนั้น

“การกักกัน” หมายความว่า การจัดแยกหรือกักวัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์สำหรับการบรรจุหรือผลผลิตไว้เป็นสัดส่วนต่างหากหรือโดยวิธีการอื่นที่เหมาะสมตัดเทียมกันในระหว่างที่รอผลการตรวจสอบ

“การปล่อยหรือผ่าน” หมายความว่า การอนุญาตให้นำวัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์สำหรับการบรรจุหรือผลผลิตมาใช้ผลิตหรือจำหน่าย

“สุขลักษณะ” หมายความว่า การควบคุมดูแลในการผลิต เริ่มตั้งแต่วัตถุประสงค์และวัตถุประสงค์สำหรับการบรรจุที่ใช้ในการผลิตจนเสร็จเป็นยาสำเร็จรูป และหมายความรวมถึงอาคารสถานที่ผลิต ผู้ปฏิบัติงาน อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต และการเคลื่อนย้ายวัสดุต่างๆ ให้ถูกสุขอนามัย

“การวิจัยและพัฒนา” หมายความว่า การดำเนินการศึกษา ค้นคว้า รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยา อันได้แก่ การศึกษาค้นคว้าคุณสมบัติของยา ทั้งในด้านฟิสิกส์ เคมี พิษวิทยา เภสัชวิทยา เภสัชกรรมและ

ด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง การศึกษาวิธีการควบคุมคุณภาพยา การศึกษาทางคลินิก รวมทั้งการพัฒนาตำรับยา และการศึกษาความคงสภาพของยาด้วย

“ยาที่เรียกเก็บคืน” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกเรียกเก็บโดยพนักงานเจ้าหน้าที่ ผู้ผลิตหรือผู้จำหน่าย

“ยาคืน” หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกคำสั่งคืนผู้ผลิตหรือผู้จำหน่าย

“ผู้รับอนุญาต” หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

ข้อ 3 แบบ ผ.ย. 1 แบบ ผ.ย. 2 แบบ ผ.ย. 3 แบบ ผ.ย. 4 แบบ ผ.ย. 5 แบบ ผ.ย. 6 แบบ ผ.ย. 7 แบบ ผ.ย. 8 แบบ ผ.ย. 9 แบบ ผ.ย. 10 แบบ ผ.ย. 11 และแบบ ผ.ย. 12 ให้เป็นไปตามแบบที่แนบท้ายประกาศนี้

หมวด 1

บริเวณที่เกี่ยวกับการผลิตยา

ข้อ 4 บริเวณที่ใช้ในการผลิตยาต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้

(1) มีพื้นผิวเรียบไม่มีรอยแตกร้าว ไม่ลื่นและไม่มีน้ำขัง สามารถทำความสะอาดและฆ่าเชื้อได้ง่าย

(2) ฝาผนังและฝ้าของเพดานให้ใช้วัสดุที่มีผิวเรียบและไม่มีรอยแตกหรือร้าว และต้องเป็นวัสดุที่ทนทานต่อน้ำยาทำความสะอาดและน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้

(3) สามารถป้องกันสัตว์และแมลงเข้ามาปะปนหรือทำความเสียหาย

(4) มีแสงสว่างเพียงพอและเหมาะสมแก่การปฏิบัติงาน

(5) มีการควบคุมการถ่ายเทอากาศ ควบคุมอุณหภูมิและความชื้นให้เหมาะสมกับกระบวนการผลิต การเก็บรักษาและอุปกรณ์วิเคราะห์ยาที่จำเป็น

(6) สามารถป้องกันการปนเปื้อนจากฝุ่น ละอองและสิ่งสกปรก

(7) ท่อต่างๆที่เกี่ยวกับการผลิตยาต้องติดตั้งเพื่อให้สามารถทำความสะอาดได้ง่าย

(8) ท่อระบายน้ำภายในบริเวณที่ใช้ในการผลิตยาต้องเป็นท่อปิดที่มีขนาดให้น้ำทิ้งไหลลงได้สะดวก โดยน้ำทิ้งต้องได้มาตรฐานน้ำทิ้งตามกฎหมายว่าด้วยการควบคุมอาคาร

(9) มีห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าที่ถูกสุขลักษณะและมีจำนวนเพียงพอ

(10) มีห้องน้ำ ห้องส้วมพร้อมทั้งอุปกรณ์อำนวยความสะดวกที่ถูกสุขลักษณะ และมีจำนวนซึ่งเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กฎหมายว่าด้วยโรงงานและกฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้องกำหนด

(11) บริเวณที่ใช้ในการผลิตยา กลุ่มที่มีความเป็นพิษสูงหรืออาจทำให้เกิดการแพ้ได้ง่ายตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กำหนด ต้องแยกจากบริเวณที่ใช้ในการผลิตยาชนิดอื่น

(12) กรณีที่มีการใช้สัตว์ทดลองในบริเวณที่ใช้ในการผลิตยา บริเวณที่ใช้เลี้ยงสัตว์ทดลอง และห้องปฏิบัติการด้านสัตว์ทดลองนั้น ให้ทางเข้าออกและระบบควบคุมอากาศแยกจากบริเวณอื่น

(13) กรณีที่มีสถานที่รับประทานอาหารต้องแยกออกจากบริเวณที่ใช้ในการผลิตยา

ข้อ 5 บริเวณที่ใช้ในการผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากมีลักษณะตามข้อ 4 ต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้

(1) ต้องแยกจากบริเวณอื่นและต้องออกแบบให้มีลักษณะป้องกันการเข้าออกของบุคคลโดยไม่จำเป็นและต้องไม่ใช่ประตูเปิดปิดชนิดบานเลื่อน

(2) ฝ้าของเพดานต้องมีการเชื่อมต่อให้สนิทเพื่อป้องกันการปลดปล่อยหรือสะสมของฝุ่นละอองหรือจุลินทรีย์

(3) ในกรณีที่มีการติดตั้งที่ล้างมือและท่อน้ำทิ้งภายในบริเวณที่ใช้ในการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องออกแบบให้สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและติดตั้งอยู่ในที่เหมาะสมสามารถล้างทำความสะอาดได้ง่าย ท่อหรือทางระบายน้ำทิ้งภายในบริเวณดังกล่าวต้องเป็นแบบเปิดและตื่น โดยเชื่อมต่อกับท่อหรือทางระบายน้ำทิ้งภายนอกสถานที่ผลิตยาในลักษณะที่มีการป้องกันการปนเปื้อนของจุลินทรีย์

(4) ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า ต้องกันให้เป็นสัดส่วนโดยมีแอร์ล็อก เพื่อลดการปนเปื้อนจากฝุ่นหรือละอองและจุลินทรีย์ รวมทั้งอากาศที่เข้าไปภายในห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าต้องผ่านการกรองแล้ว และถ้ามีที่ล้างมือให้มีใช้ได้เฉพาะภายในห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าเท่านั้น

ข้อ 6 บริเวณที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยา ต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้

(1) แยกจากบริเวณที่ใช้ในการผลิตยา บริเวณที่ใช้ในการผลิตยาปราศจากเชื้อ และบริเวณที่ใช้ในการเก็บยาและวัสดุอื่นๆ

(2) ออกแบบให้เหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติเพื่อการควบคุมคุณภาพยาที่มีประสิทธิภาพ โดยคำนึงถึงความเหมาะสมของวัสดุที่ใช้ในการก่อสร้าง การป้องกันควิน ก๊าซ ไอร์อะเฮย และระบบระบายอากาศ รวมทั้งมีพื้นที่เพียงพอสำหรับการเก็บตัวอย่างยา สารมาตรฐานและบันทึกต่างๆ

(3) ให้แยกพื้นที่และระบบควบคุมอากาศของห้องปฏิบัติการเคมี ชีววิทยา จุลชีววิทยา และห้องปฏิบัติการกัมมันตรังสี ออกจากกัน

(4) ให้แยกห้องปฏิบัติการที่มีเครื่องมือที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาซึ่งใช้ในสภาวะพิเศษ ออกจากห้องปฏิบัติการอื่น เพื่อป้องกันกระแสไฟฟ้ารบกวน การสั่นสะเทือน การสัมผัสกับความชื้นสูงเกินไป และปัจจัยภายนอกอื่นที่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพของเครื่องมือ

ข้อ 7 บริเวณที่ใช้ในการเก็บยา วัตถุดิบและวัสดุอื่นๆ ต้องมีลักษณะดังต่อไปนี้

- (1) มีพื้นที่เพียงพอที่จะแยกเก็บวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุ และยาสำเร็จรูปให้เป็นสัดส่วน
- (2) มีพื้นที่หรือบริเวณที่เป็นสัดส่วนเหมาะสมสำหรับการกักกันวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุ และยาสำเร็จรูปที่รอผลการตรวจสอบ โดยมีป้ายแสดงการกักกันหรืออาจใช้วิธีอื่นที่เหมาะสมในการกักกันเพื่อรอผลการตรวจสอบ
- (3) มีการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นตามความจำเป็น มีระบบถ่ายเทอากาศที่ดี มีแสงสว่างเพียงพอและสะอาดถูกสุขลักษณะ
- (4) มีพื้นที่หรือบริเวณเฉพาะที่มีความแข็งแรงและปลอดภัยสำหรับเก็บวัตถุไวไฟ วัตถุที่ระเบิดได้ง่าย วัตถุมีพิษร้ายแรง วัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทหรือยาเสพติดให้โทษ
- (5) มีพื้นที่หรือบริเวณเฉพาะสำหรับเก็บวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุ และยาสำเร็จรูปที่ไม่ได้มาตรฐาน รวมทั้งยาคั้นหรือยาที่เรียกเก็บคั้นจากท้องตลาดเป็นการเฉพาะตามความจำเป็นและเหมาะสม

หมวด 2

เครื่องมือและอุปกรณ์

ข้อ 8 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตยาและการควบคุมคุณภาพยาต้องมีจำนวนเพียงพอและเหมาะสมตามความจำเป็นในการผลิตยาแต่ละตำรับ และต้องออกแบบ สร้าง ติดตั้ง และมีลักษณะดังต่อไปนี้

- (1) ออกแบบ สร้าง ติดตั้งให้เหมาะสมและปลอดภัยกับการปฏิบัติงาน สามารถบำรุงรักษา และทำความสะอาดได้ง่าย ไม่เป็นที่สะสมของฝุ่นและสิ่งสกปรก
- (2) ท่อนำส่งยาให้ระบุชื่อยาที่อยู่ภายในให้ชัดเจน และแสดงทิศทางการไหลของยานั้นๆ ด้วย
- (3) ท่อและอุปกรณ์ต่างๆ ให้ทำเครื่องหมายให้ชัดเจน เพื่อป้องกันการสับสนในการใช้ โดยเฉพาะข้อต่อสำหรับก๊าซหรือของเหลวที่เป็นอันตราย
- (4) เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ติดตั้งใหม่ ให้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องในการใช้งานก่อนการใช้อีกครั้ง

(5) อุปกรณ์การผลิตต้องไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อยาที่ผลิต และชิ้นส่วนของอุปกรณ์ที่สัมผัสกับยาในระหว่างกระบวนการผลิตต้องไม่มีปฏิกิริยาหรือดูดซับยาเหล่านั้นไว้

(6) อุปกรณ์ที่ใช้ทำความสะอาดในสถานที่ผลิตยาต้องเหมาะสม เพื่อมิให้เป็นแหล่งสะสมสิ่งสกปรกและทำให้เกิดการปนเปื้อน

ข้อ 9 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากจะต้องปฏิบัติตามข้อ 8 ยังต้องออกแบบ สร้าง ติดตั้ง และมีลักษณะดังต่อไปนี้ด้วย

(1) ออกแบบ สร้างหรือติดตั้งเครื่องมือและอุปกรณ์ที่กรองอากาศภายนอกที่เข้าไปในบริเวณที่สะอาดและทำให้เกิดความดันอากาศสูงกว่าบริเวณข้างเคียง ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนระดับความดันอากาศภายในห้องปฏิบัติงานในบางกรณีให้เหมาะสมได้ รวมทั้งต้องติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างห้องไว้ในบริเวณที่เห็นได้ชัดเจนและบันทึกข้อมูลไว้ ในกรณีที่มีการปฏิบัติงานเกี่ยวข้องกับสารที่มีความเป็นพิษสูง สารกัมมันตรังสี จุลินทรีย์ ยาที่อาจทำให้เกิดการแพ้ได้ง่าย หรือยาตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด ต้องมีเครื่องมือหรืออุปกรณ์กำจัดสิ่งปนเปื้อนในอากาศก่อนปล่อยออกสู่ภายนอก

(2) มีเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ควบคุมให้ทิศทางกระแสของอากาศซึ่งไม่ก่อให้เกิดการนำสิ่งปนเปื้อนไปสู่บริเวณที่สะอาดมากกว่า

(3) อุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อ ให้เลือกใช้ชนิดที่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้

(4) ออกแบบและติดตั้งอุปกรณ์ต่างๆ เพื่อให้สามารถนำไปซ่อมบำรุงนอกบริเวณที่สะอาดได้ หลังจากซ่อมบำรุงเรียบร้อยแล้วต้องทำให้อุปกรณ์นั้นปราศจากเชื้อเท่าที่จะทำได้

(5) ออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษาอุปกรณ์การเตรียมน้ำในลักษณะที่ทำให้เกิดความมั่นใจได้ว่าน้ำที่ผลิตออกมามีคุณภาพตามที่กำหนด และต้องเตรียม เก็บ และจ่ายน้ำในลักษณะป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ เช่น เก็บน้ำที่มีอุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส และเป็นระบบหมุนเวียนตลอดเวลา

หมวด 3
การผลิตยา

ข้อ 10 ให้มีการบริหารงานด้านคุณภาพในการผลิตยาดังต่อไปนี้

- (1) ให้มีระบบคุณภาพซึ่งครอบคลุมถึงนโยบายคุณภาพ โครงสร้างขององค์กร วิธีปฏิบัติ กระบวนการและทรัพยากร
- (2) ดำเนินการตามแผนงานอย่างเป็นระบบ เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่ายาที่ผลิตขึ้นเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพที่ระบุไว้ซึ่งเรียกว่า การประกันคุณภาพยา

ข้อ 11 ให้มีระบบประกันคุณภาพยาดังต่อไปนี้

- (1) มีการออกแบบและพัฒนา โดยคำนึงถึงข้อกำหนดต่างๆ ตามที่กำหนดในประกาศนี้ และตามหลักปฏิบัติที่ดีในห้องปฏิบัติการ หลักปฏิบัติที่ดีทางคลินิกและหรือหลักปฏิบัติอื่น ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด
- (2) กำหนดการปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพยาไว้เป็นลายลักษณ์อักษรและเป็นไปตามข้อกำหนดตามที่กำหนดในประกาศนี้
- (3) กำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบในการบริหารจัดการอย่างชัดเจนตามลักษณะงาน
- (4) จัดการเกี่ยวกับการผลิต การจัดหาและการใช้วัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุที่ถูกต้อง
- (5) มีการควบคุมตั้งแต่วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิตและยารอการบรรจุ รวมทั้งการควบคุมระหว่างผลิต
- (6) ดำเนินการผลิตตามกระบวนการผลิตและตรวจสอบตามวิธีการที่กำหนดไว้
- (7) ยาทุกรุ่นที่ผลิตต้องได้รับการอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรจากหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพยาก่อนนำไปจำหน่าย
- (8) กำหนดวิธีจัดการที่เหมาะสมเกี่ยวกับการเก็บรักษายาในสถานที่ผลิตยา ในระหว่างการขนส่งและในสถานที่จำหน่ายยา เพื่อรักษาคุณภาพยาตลอดอายุการใช้
- (9) กำหนดให้มีวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเอง หรือการตรวจสอบคุณภาพ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของระบบประกันคุณภาพยาอย่างสม่ำเสมอ

ข้อ 12 ให้มีพนักงานในการผลิตอย่างต่อเนื่อง

- (1) หัวหน้าฝ่ายดำเนินการผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพซึ่งเป็นเกสซ์ชกรชั้นหนึ่งฝ่ายละหนึ่งคน และมีประสบการณ์เกี่ยวกับการดำเนินการผลิตหรือการประกันคุณภาพ แล้วแต่กรณี
- (2) พนักงานซึ่งมีความรู้ในสาขาวิชาวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องตามความจำเป็น
- (3) พนักงานซึ่งปฏิบัติงานเกี่ยวกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ซึ่งมีพื้นฐานการศึกษาที่เหมาะสม มีความรู้พื้นฐานในการผลิตตามที่กำหนดในประกาศนี้ มีความสามารถตัดสินใจดำเนินการตามหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย มีความเข้าใจและรับผิดชอบในการปฏิบัติงานให้ลุล่วงไปด้วยดีและต้องมีจำนวนที่เพียงพอ
- (4) พนักงานตาม (1) (2) และ (3) ต้องมีสุขภาพอนามัยที่ดี

ข้อ 13 ให้มีการกำหนดโครงสร้างการบริหารงาน หน้าที่ และความรับผิดชอบของพนักงานในการผลิตในแต่ละระดับเป็นลายลักษณ์อักษร

หัวหน้าฝ่ายดำเนินการผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพต้องแยกความรับผิดชอบในการทำงานเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน

ข้อ 14 ให้หัวหน้าฝ่ายดำเนินการผลิตมีหน้าที่ดังต่อไปนี้

- (1) ควบคุมการดำเนินการผลิตและการเก็บรักษายาที่ผลิตขึ้นตามที่ระบุไว้ในเอกสารการผลิต เพื่อให้ได้คุณภาพตามที่กำหนด
- (2) อนุมัติวิธีการปฏิบัติเกี่ยวกับการดำเนินการผลิตและควบคุมระหว่างการผลิตและควบคุมให้เป็นไปตามวิธีการปฏิบัติดังกล่าวทุกขั้นตอน
- (3) ควบคุมดูแลให้พนักงานตรวจสอบบันทึกการดำเนินการผลิตและลงลายมือชื่อก่อนส่งให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- (4) ควบคุมให้มีการบำรุงรักษาอาคารสถานที่ เครื่องมือและอุปกรณ์ของฝ่ายดำเนินการผลิต
- (5) ควบคุมให้มีการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและการสอบเทียบเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้อง และบันทึกรายงานเป็นลายลักษณ์อักษร
- (6) ควบคุมให้มีการอบรมพนักงานใหม่ในฝ่ายดำเนินการผลิตก่อนเริ่มปฏิบัติงาน และให้มีการอบรมพนักงานฝ่ายดำเนินการผลิตอย่างต่อเนื่องตามความเหมาะสม

ข้อ 15 ให้หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพมีหน้าที่ดังต่อไปนี้

- (1) อนุมัติวิธีการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด วิธีวิเคราะห์ทดสอบ และวิธีการอื่นในการควบคุมคุณภาพยา
- (2) ควบคุมให้มีการวิเคราะห์ทดสอบที่จำเป็น
- (3) ตรวจสอบบันทึกการดำเนินการผลิต และควบคุมคุณภาพยา เพื่อประกอบกาพิจารณาอนุมัติให้ผ่านยาสำเร็จรูป
- (4) อนุมัติให้ผ่านหรือไม่ผ่านสำหรับการตรวจสอบวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุ และยาสำเร็จรูป
- (5) ควบคุมให้มีการดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการควบคุมคุณภาพยา และการสอบเทียบเครื่องมือและอุปกรณ์วิเคราะห์ และบันทึกรายงานเป็นลายลักษณ์อักษร
- (6) ควบคุมดูแลการใช้ และเก็บรักษาสารมาตรฐาน
- (7) จัดให้มีการตรวจสอบความคงสภาพของยาสำเร็จรูป
- (8) ควบคุมให้มีการบำรุงรักษาอาคารสถานที่ เครื่องมือและอุปกรณ์ของฝ่ายควบคุมคุณภาพยา
- (9) จัดให้มีส่วนร่วมในการสืบสวนข้อร้องเรียนที่เกี่ยวกับคุณภาพยา และร่วมในการตรวจสอบสภาวะแวดล้อม
- (10) ควบคุมให้มีการอบรมพนักงานใหม่ในฝ่ายควบคุมคุณภาพยาก่อนเริ่มปฏิบัติงาน และให้มีการอบรมพนักงานฝ่ายควบคุมคุณภาพยาอย่างต่อเนื่องตามความเหมาะสม

ข้อ 16 ให้มีการดำเนินการเกี่ยวกับพนักงานที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพยา ดังต่อไปนี้

- (1) จัดฝึกอบรมตามกำหนดเวลาที่ระบุไว้เป็นลายลักษณ์อักษรแก่พนักงานทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพยา รวมทั้งที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมบำรุงรักษา เครื่องมือและอุปกรณ์ การทำความสะอาด และงานด้านอื่นๆ ที่จะมีผลต่อคุณภาพของยา และให้บันทึกการฝึกอบรมไว้เป็นลายลักษณ์อักษร
- (2) จัดฝึกอบรมพนักงานใหม่เกี่ยวกับความรู้ขั้นพื้นฐานในการผลิตยาตามที่กำหนดในประกาศนี้ ทั้งในทางด้านทฤษฎีและปฏิบัติ รวมทั้งความรู้เกี่ยวกับงานที่ได้รับมอบหมายจนสามารถปฏิบัติงานได้ดี และต้องจัดให้มีการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่องและเพียงพอ พร้อมทั้งประเมินผลเป็นระยะๆ ทั้งนี้ หัวข้อการฝึกอบรมต้องได้รับความเห็นชอบจากฝ่ายดำเนินการผลิตหรือฝ่ายควบคุมคุณภาพยาแล้วแต่กรณี

(3) จัดฝึกอบรมเป็นพิเศษแก่พนักงานซึ่งปฏิบัติงานในบริเวณที่สะอาดและพนักงานที่เกี่ยวข้องกับสารที่มีฤทธิ์แรง สารพิษ สารที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ และสารที่ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงขึ้นได้หากมีการปนเปื้อน

(4) จัดฝึกอบรมพนักงานเกี่ยวกับสุขอนามัยส่วนบุคคล โดยเฉพาะพนักงานที่ปฏิบัติงานในฝ่ายดำเนินการผลิต

ข้อ 17 ให้มีการกำหนดข้อปฏิบัติเกี่ยวกับสุขอนามัยของพนักงานดังต่อไปนี้

(1) ตรวจสอบสุขภาพพนักงานก่อนรับเข้าทำงาน และในระหว่างปฏิบัติงานอย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง

(2) ให้พนักงานสวมชุดปฏิบัติงานที่สะอาดและเหมาะสมกับงานที่ได้รับมอบหมาย รวมทั้งการสวมหมวกคลุมผม ผ้าปิดปากและถุงมือ ตามความจำเป็น

(3) ห้ามมิให้พนักงานใช้มือสัมผัสกับยาโดยตรงขณะปฏิบัติงาน

(4) ห้ามมิให้พนักงานที่มีโรคติดต่อร้ายแรงหรือมีบาดแผลเปิดบริเวณผิวหนังของร่างกายปฏิบัติงานเกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต

(5) ห้ามมิให้พนักงานรับประทานอาหาร ดื่มน้ำ สูบบุหรี่ และเก็บอาหาร เครื่องดื่ม บุหรี่ และยารักษาโรคประจำตัวภายในบริเวณที่ใช้ในการผลิตยา บริเวณที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยา และบริเวณที่ใช้ในการเก็บยา เก็บวัตถุดิบและวัสดุอื่น ๆ รวมทั้งบริเวณอื่นที่ซึ่งสิ่งดังกล่าวอาจมีผลต่อคุณภาพของยาที่ผลิต

ข้อ 18 เครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ ต้องดำเนินการดังต่อไปนี้

(1) ต้องจัดให้มีการสอบเทียบเครื่องชั่ง ตวง วัด และเครื่องมืออื่น ๆ ตามความจำเป็น และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

(2) อุปกรณ์การผลิตต้องมีการทำความสะอาดภายหลังการใช้แต่ละครั้ง

(3) เครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ ต้องมีการบำรุงรักษาตามระยะเวลาที่กำหนดและบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

(4) ในกรณีที่เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ชำรุดใช้งานไม่ได้ ต้องเคลื่อนย้ายออกจากบริเวณผลิตยาหรือบริเวณควบคุมคุณภาพยา สำหรับเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ชำรุดรอการซ่อมแซม ต้องจัดให้มีฉลากติดแสดงให้เห็นชัดเจนว่า “ชำรุด รอการซ่อมแซม”

ข้อ 19 ให้มีสุขลักษณะของสถานผลิตยาดังต่อไปนี้

(1) มีการดูแลรักษาสถานที่ผลิตยาให้เป็นระเบียบ สะอาด และปราศจากสัตว์และแมลง

(2) มีระบบการรักษาความสะอาด โดยกำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบในการดูแลรักษาความสะอาดไว้เป็นลายลักษณ์อักษร ระบุรายละเอียดต่างๆ เช่น กำหนดระยะเวลาการทำความสะอาด วิธีทำความสะอาด เครื่องมือและวัสดุที่ใช้ในการทำความสะอาดอาคารสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวกต่างๆ รวมทั้งมีภาชนะรองรับขยะมูลฝอย

(3) จัดเก็บและกำจัดขยะมูลฝอยและวัสดุที่เหลือใช้ที่เป็นวัตถุอันตรายตามหลักเกณฑ์วิธีการ และมาตรการตามที่กำหนดขึ้นตามกฎหมายว่าด้วยการสาธารณสุขและกฎหมายว่าด้วยวัตถุอันตรายหรือกฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้อง ถ้ากฎหมายดังกล่าวไม่ได้กำหนดไว้ จะต้องแยกเก็บในภาชนะปิดแล้วรวบรวมนำไปเก็บกักไว้นอกอาคารผลิตยา และกำจัดให้ถูกสุขลักษณะและอนามัยตามระยะเวลาที่เหมาะสม

(4) ดูแลซ่อมแซมสถานที่ผลิตยาและสิ่งอำนวยความสะดวกต่างๆ เช่น ระบบท่อน้ำ ดึงไฟ พัดลม เครื่องปรับอากาศให้อยู่ในสภาพดี และการซ่อมแซมต้องระมัดระวังป้องกันมิให้ปนเปื้อนยาที่ผลิต

(5) มีแนวทางปฏิบัติหรือคำแนะนำสำหรับผู้ที่มาเยี่ยมชมสถานที่ผลิตยาหรือผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาหรือการควบคุมคุณภาพยา เพื่อป้องกันการปนเปื้อนและอันตรายที่อาจเกิดขึ้น

ข้อ 20 ให้มีวิธีปฏิบัติเกี่ยวกับวัตถุติดต่อไปนี้

(1) ตรวจสอบวัตถุติดที่รับเข้ามาแต่ละรุ่นให้ตรงกับใบสั่งซื้อ ทำความสะอาดภาชนะบรรจุหรือหีบห่อของวัตถุติดตามความจำเป็น และต้องปิดฉลากและกักกันวัตถุติดไว้เพื่อรอการตรวจสอบจากฝ่ายควบคุมคุณภาพยา

(2) ถ้าพบว่าภาชนะบรรจุหรือหีบห่อของวัตถุติดได้รับความเสียหาย หรือมีปัญหาที่อาจมีผลต่อคุณภาพของวัตถุติด ต้องบันทึกไว้และรายงานให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพยาทราบเพื่อทำการตรวจสอบ

(3) การรับมอบวัตถุติดแต่ละครั้งที่มีหลายครั้งที่ผลิต ให้แยกเก็บวัตถุติดแต่ละครั้งที่ผลิตให้เป็นสัดส่วน เพื่อสะดวกในการเก็บตัวอย่างส่งตรวจวิเคราะห์และอนุมัติการใช้วัตถุติดนั้น

(4) ฉลากบนภาชนะบรรจุวัตถุติดแต่ละชนิด ต้องระบุชื่อวัตถุติด เลขที่หรืออักษรแสดง ครั้งที่ผลิตจากแหล่งผลิตวัตถุติดหรือที่กำหนดขึ้นเอง สถานภาพของวัตถุติด เช่น อยู่ระหว่างกักกัน รอผลตรวจวิเคราะห์ ไม่ได้มาตรฐาน ได้รับอนุมัติแล้ว เป็นต้น วันที่ต้องมีการทดสอบซ้ำตามความจำเป็นถ้ามีรหัสอ้างอิงและวันสิ้นอายุให้ระบุไว้ด้วย

(5) มีวิธีการที่เหมาะสมในการจำแนกชนิดของวัตถุติด และทำเครื่องหมายให้ชัดเจนบนภาชนะบรรจุที่มีการเก็บตัวอย่างวัตถุติดเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์

(6) วัตถุติดที่ได้รับอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพยาแล้ว ให้นำไปใช้ภายในอายุการใช้ตามที่ระบุไว้ และวัตถุติดที่รับเข้าก่อนต้องนำไปผลิตก่อน

(7) ให้พนักงานซึ่งผ่านการฝึกอบรมและได้รับมอบหมาย เป็นผู้ซึ่งวัดถุดิบตามวิธีการที่กำหนดเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อให้แน่ใจว่าซึ่งวัดถุดิบแต่ละชนิดได้อย่างถูกต้อง แล้วบรรจุวัดถุดิบนั้นในภาชนะที่สะอาดและปิดฉลากให้ชัดเจน

(8) ให้มีพนักงานทำการตรวจสอบชนิดและปริมาณวัดถุดิบที่ซึ่งแล้วแต่ละครั้งและลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน และวัดถุดิบที่ตรวจสอบแล้วสำหรับผลิตยาในแต่ละรุ่นให้นำมาเก็บรวมกันและปิดฉลากให้เห็นชัดเจน

(9) วัดถุดิบที่ผลการตรวจสอบไม่ได้มาตรฐาน ให้แยกเก็บไว้ต่างหากและปิดฉลากให้ชัดเจนและอาจส่งวัดถุดิบดังกล่าวคืนผู้จำหน่ายหรือนำไปทำลาย โดยจะต้องได้รับอนุมัติจากผู้รับผิดชอบและบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

ข้อ 21 ให้มีวิธีปฏิบัติเกี่ยวกับวัสดุสำหรับการบรรจุดังต่อไปนี้

(1) จัดการและควบคุมวัสดุสำหรับการบรรจุในแนวทางเดียวกับการปฏิบัติเกี่ยวกับวัดถุดิบตามที่กำหนดในข้อ 20 เฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้อง

(2) ต้องเก็บวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วไว้ในที่ปลอดภัย ผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องห้ามเข้าไปในบริเวณดังกล่าว และวัสดุสำหรับการบรรจุที่ระบุข้อความ เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิตหรือวิเคราะห์หา วันที่ผลิต และวันสิ้นอายุของแต่ละตำรับให้แยกเก็บเป็นสัดส่วน เพื่อป้องกันการสับสน

(3) วัสดุสำหรับการบรรจุที่จะส่งไปยังฝ่ายบรรจุเพื่อนำไปใช้ให้ตรวจสอบความถูกต้องทั้งจำนวนและชนิดให้ตรงตามที่เบิกไว้ พร้อมบันทึกและลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

(4) วัสดุสำหรับการบรรจุตาม (2) ที่เหลือจากการใช้และวัสดุสำหรับการบรรจุอื่นที่ไม่ประสงค์จะใช้แล้วรวมทั้งที่ไม่เป็นประโยชน์ต่อไปให้นำไปทำลายและบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

ข้อ 22 ให้มีวิธีปฏิบัติเกี่ยวกับสารเคมี น้ำยาทดสอบ และอาหารเลี้ยงเชื้อดังต่อไปนี้

(1) บันทึกหลักฐานการรับสารเคมี น้ำยาทดสอบและอาหารเลี้ยงเชื้อ รวมทั้งบันทึกการเตรียมน้ำยาทดสอบและอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในการทดสอบทุกครั้ง

(2) น้ำยาทดสอบต้องเตรียมตามวิธีการที่กำหนดไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และปิดฉลากแสดงความเข้มข้น ค่ามาตรฐาน อายุของน้ำยาทดสอบ วันที่ต้องวิเคราะห์ค่ามาตรฐานซ้ำ และสภาวะการเก็บรักษา รวมทั้งลงลายมือชื่อผู้เตรียมและวัน เดือน ปีที่เตรียม

(3) ต้องทดสอบอาหารเลี้ยงเชื้อก่อนนำไปใช้ โดยเปรียบเทียบอาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากเชื้อกับอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใส่เชื้อที่ใช้ทดสอบ ซึ่งเชื้อที่ใส่ลงไปต้องมีปริมาณพอเหมาะที่จะแสดงความไวต่อการทดสอบตามที่กำหนด

ข้อ 23 ให้มีวิธีปฏิบัติเกี่ยวกับสารมาตรฐานดังต่อไปนี้

(1) สารมาตรฐานที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ ต้องเป็นสารมาตรฐานอ้างอิงตามตำรายา หรือ สารมาตรฐานอ้างอิงที่ผู้ผลิตเตรียมขึ้น ซึ่งต้องผ่านการทดสอบมาตรฐาน อนุมัติให้ผ่านและเก็บรักษาใน บริเวณที่ปลอดภัยในความรับผิดชอบของผู้ที่ได้รับมอบหมายเช่นเดียวกับสารมาตรฐานอ้างอิงตามตำรายา

(2) สารมาตรฐานทุติยภูมิซึ่งเป็นสารมาตรฐานที่ได้จากการสอบเทียบกับสารมาตรฐาน อ้างอิงตามตำรายาหรือสารมาตรฐานอ้างอิงที่ผู้ผลิตเตรียมขึ้น ต้องวิเคราะห์ทดสอบตามความเหมาะสม และตรวจสอบเป็นระยะๆ เพื่อให้มั่นใจในมาตรฐาน

(3) สารมาตรฐานทั้งหมด ให้เก็บรักษาและใช้ในลักษณะที่ไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อคุณภาพ ของสารมาตรฐาน

ข้อ 24 ให้มีการควบคุมการดำเนินการผลิตดังต่อไปนี้

(1) กระบวนการผลิต

(ก) ควบคุมให้พนักงานในฝ่ายดำเนินการผลิตปฏิบัติตามกระบวนการผลิตที่ระบุไว้ ทุกขั้นตอน การเปลี่ยนแปลงใดๆ จากกระบวนการผลิตที่ระบุไว้ ต้องได้รับอนุมัติจากผู้รับผิดชอบเป็น ลายลักษณะอักษร

(ข) ก่อนที่จะเริ่มการผลิต ต้องมีการตรวจสอบให้แน่ใจว่าบริเวณที่เกี่ยวกับการผลิตยา เครื่องมือและอุปกรณ์การผลิตมีความสะอาด และไม่มีวัตถุติด ผลิตรบกวน ยาอื่น วัสดุสำหรับการบรรจุ และ เอกสารต่างๆ จากการผลิตครั้งก่อนหลงเหลืออยู่

(ค) ต้องดำเนินการควบคุมระหว่างการผลิต และควบคุมสภาวะแวดล้อมที่จำเป็น พร้อมบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

(ง) การควบคุมระหว่างการผลิตในบริเวณที่เกี่ยวกับการผลิตยา ต้องไม่ให้เกิดความ เสี่ยงต่อคุณภาพยาที่ผลิต

(จ) ในระหว่างการผลิตต้องติดป้ายหรือฉลากที่แสดงชื่อยา ความแรง เลขที่หรืออักษร แสดงครั้งที่ผลิต และขั้นตอนการผลิตตามความจำเป็นไว้ที่ภาชนะบรรจุ วัตถุติด ยาระหว่างผลิต ยารอการ บรรจุ และอุปกรณ์การผลิตที่สำคัญ

(ฉ) มีมาตรการที่เหมาะสมในการป้องกันการปนเปื้อนในระหว่างการผลิต

(ช) ตรวจสอบผลผลิตที่ได้ตามความเป็นจริงในขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และที่ผลิตได้ ในขั้นตอนสุดท้ายเทียบกับผลผลิตที่ควรได้ตามทฤษฎีในแต่ละขั้นตอน ถ้ามีความแตกต่างไปจากเกณฑ์ที่ ยอมรับได้ต้องหยุดดำเนินการผลิตจนกว่าจะหาสาเหตุได้

(2) การบรรจุ

(ก) การบรรจุยาแต่ละตำรับ ให้ดำเนินการตามวิธีการบรรจุที่ระบุไว้ในเอกสารแม่บท ซึ่งได้รับอนุมัติจากผู้รับผิดชอบเป็นลายลักษณ์อักษร

(ข) วัสดุสำหรับการบรรจุของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละชนิด ให้แยกเก็บให้เป็นสัดส่วนเพื่อป้องกันการสับสน และต้องอยู่ในความดูแลของผู้รับผิดชอบ โดยเฉพาะฉลากยาต้องเข้มงวดเป็นพิเศษ

(ค) ก่อนเริ่มการบรรจุให้ตรวจสอบบริเวณที่บรรจุยาในแต่ละสาย เครื่องพิมพ์และอุปกรณ์อื่นๆ ว่าสะอาดและปราศจากผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ หรือเอกสารใดๆ ในการผลิตครั้งก่อนหลงเหลืออยู่ โดยบันทึกการตรวจสอบไว้เป็นหลักฐาน

(ง) ยารอการบรรจุและวัสดุสำหรับการบรรจุ ต้องผ่านการตรวจสอบและได้รับอนุมัติจากฝ่ายควบคุมคุณภาพยาเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนนำไปใช้

(จ) การบรรจุยา ให้ระมัดระวังไม่ให้เกิดการปนเปื้อนหรือเกิดการสับสนของผลิตภัณฑ์ต่างชนิดกัน

(ฉ) การบรรจุยาในแต่ละสาย ต้องแสดงชื่อและเลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิตของยาที่กำลังบรรจุ

(ช) หลังการบรรจุยาใส่ภาชนะและปิดผนึกต้องปิดฉลากทันที ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ต้องมีวิธีการที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการสับสนหรือปิดฉลากยาผิด

(ซ) ข้อความที่ตีพิมพ์บนวัสดุสำหรับการบรรจุ ต้องชัดเจนและคงทนถาวร

(ฌ) เมื่อเสร็จการบรรจุแล้ว ให้ตรวจสอบจำนวนวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้ที่เสียหายและที่เหลือ และต้องตรวจสอบปริมาณยาสำเร็จรูปที่ผลิตได้จริงเทียบกับปริมาณยาสำเร็จรูปที่ควรผลิตได้ ถ้าพบว่ามีจำนวนขาดหายไป ต้องตรวจสอบหาสาเหตุที่แน่ชัด

(ญ) วัสดุสำหรับการบรรจุที่เหลือจากการใช้ ถ้าได้ระบุรหัสแสดงครั้งที่ผลิตและวัน เดือน ปีที่ผลิตแล้วต้องทำลายทิ้ง และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน ส่วนวัสดุสำหรับการบรรจุที่มีได้ระบุรหัสดังกล่าวให้ส่งคืนฝ่ายเก็บพัสดุและบันทึกไว้เป็นหลักฐานด้วยเช่นกัน

(ฎ) ยาสำเร็จรูปทุกชนิด ต้องมีฉลากซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของกฎหมายและต้องกักกันไว้จนกว่าจะผ่านการตรวจสอบและได้รับอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรจากฝ่ายควบคุมคุณภาพยา

ข้อ 25 ให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพยามีการควบคุมคุณภาพยาดังต่อไปนี้

(1) ฝ่ายควบคุมคุณภาพยาต้องแยกเป็นอิสระจากฝ่ายดำเนินการผลิตและฝ่ายอื่นๆ โดยอยู่ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์บริหารงานห้องปฏิบัติการ รวมทั้งบุคลากร เครื่องมือ และอุปกรณ์ต้องมีเพียงพอที่จะดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ

(2) มีวิธีปฏิบัติที่ได้รับอนุมัติแล้วในด้านการสู่มตัวอย่าง การตรวจวิเคราะห์ ทดสอบ วัตถุประสงค์ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุ และยาสำเร็จรูป รวมทั้งมีการควบคุมดูแล สภาวะแวดล้อมของสถานที่ผลิตยาให้เป็นไปตามที่กำหนดไว้ในประกาศนี้

(3) การสู่มตัวอย่างทุกขั้นตอน ต้องปฏิบัติตามวิธีที่กำหนดโดยพนักงาน ซึ่งได้รับ มอบหมายจากฝ่ายควบคุมคุณภาพยา

(4) ใช้วิธีวิเคราะห์ทดสอบที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

(5) ให้มีบันทึกการสู่มตัวอย่าง การตรวจสอบ และการวิเคราะห์ทดสอบซึ่งแสดงให้เห็นว่ามี การปฏิบัติจริงตามวิธีการที่กำหนด รวมทั้งบันทึกข้อเบี่ยงเบนจากวิธีการที่กำหนดพร้อมทั้งเหตุผล

(6) ให้มีการควบคุมคุณภาพยาสำเร็จรูปให้มีมาตรฐานตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ วัตถุประสงค์ที่ใช้ ต้องมีความบริสุทธิ์ตามมาตรฐานที่กำหนด และยาสำเร็จรูปต้องบรรจุในภาชนะที่เหมาะสม พร้อมทั้งปิด ฉลากที่มีรายละเอียดอย่างถูกต้อง

(7) ให้มีบันทึกผลการตรวจสอบ การวิเคราะห์ทดสอบวัตถุประสงค์ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุและยาสำเร็จรูปตามข้อกำหนด และการประเมินคุณภาพของยาสำเร็จรูป ให้รวมถึงการทบทวนและการประเมินเอกสารการผลิต ตลอดจนข้อเบี่ยงเบนจากวิธีการที่กำหนด

(8) ยาสำเร็จรูปทุกรุ่นที่ปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย ต้องได้รับการอนุมัติจากผู้รับผิดชอบ เป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อ 26 ในกรณีที่มีความจำเป็นที่ผู้ผลิตมีความประสงค์จะใช้ห้องปฏิบัติการภายนอกในการ ตรวจวิเคราะห์ทดสอบยาและวัสดุสำหรับการบรรจุ จะต้องได้รับความเห็นชอบจากสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาในการว่าจ้างห้องปฏิบัติการนั้น โดยจะต้องมีสัญญาว่าจ้างที่จัดทำเป็นลาย ลักษณ์อักษรที่แสดงถึงหน้าที่ความรับผิดชอบของผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง ส่วนการตรวจวิเคราะห์ทดสอบยา และวัสดุดังกล่าวนั้นต้องดำเนินการตามวิธีที่ขึ้นทะเบียนไว้

ข้อ 27 ให้มีการประเมินคุณภาพของยาสำเร็จรูปโดยพิจารณาจากสภาวะการผลิต เอกสาร ที่เกี่ยวกับการผลิต ผลการทดสอบยาระหว่างผลิต การได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของยาสำเร็จรูป และการ ตรวจสอบยาที่บรรจุหีบห่อแล้ว รวมทั้งปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง

ข้อ 28 ให้มีการควบคุมวัตถุประสงค์ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต ยารอการบรรจุและ ยาสำเร็จรูปดังต่อไปนี้

(1) ให้มีการวิเคราะห์ทดสอบ โดยปฏิบัติตามวิธีที่กำหนดไว้สำหรับยาหรือวัสดุสำหรับการบรรจุแต่ละชนิดซึ่งหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพจะต้องตรวจสอบผลวิเคราะห์ก่อนที่จะอนุมัติให้ผ่านหรือไม่ให้ผ่าน

(2) การสุ่มตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์ทดสอบ ให้สุ่มตามวิธีการที่ได้รับอนุมัติแล้ว

(3) ในการสุ่มตัวอย่าง ให้กระทำในลักษณะที่ป้องกันการปนเปื้อน หรือไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อคุณภาพของยา ภาชนะบรรจุที่ถูกเปิดเพื่อสุ่มตัวอย่างต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนและปิดผนึกให้เรียบร้อยเหมือนเดิมหลังการสุ่มตัวอย่าง ยาบางชนิดที่เป็นอันตรายร้ายแรงต้องทำการสุ่มอย่างระมัดระวังเป็นพิเศษ

(4) ให้ทำความสะอาดอุปกรณ์สำหรับสุ่มตัวอย่างและเก็บแยกจากอุปกรณ์อื่นที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ทดสอบ ในกรณีที่เป็นอุปกรณ์สำหรับสุ่มตัวอย่างต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อนและหลังการใช้ทุกครั้ง

(5) ตัวอย่างที่สุ่มได้ ให้บรรจุในภาชนะที่ปิดผนึกที่มีข้อความดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อสาร และรหัส (ถ้ามี)
- (2) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิต
- (3) เลขที่ของภาชนะบรรจุที่ได้สุ่มตัวอย่าง
- (4) ลายมือชื่อของผู้สุ่มตัวอย่าง
- (5) วัน เดือน ปีที่สุ่มตัวอย่าง

ข้อ 29 การวิเคราะห์ทดสอบวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาระหว่างผลิต และยาสำเร็จรูป ให้ดำเนินการดังต่อไปนี้

(1) ก่อนที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพจะอนุมัติให้นำวัตถุดิบหรือวัสดุสำหรับการบรรจุไปใช้ในการผลิต ต้องมั่นใจว่าวัตถุดิบหรือวัสดุเหล่านั้นได้ผ่านการทดสอบตามข้อกำหนดเกี่ยวกับลักษณะเฉพาะ ความแรง ความบริสุทธิ์ และคุณภาพอื่นๆ

(2) ให้ตรวจลักษณะเฉพาะของตัวอย่างวัตถุดิบจากแต่ละภาชนะบรรจุที่สุ่มมาทั้งหมด

(3) ให้ตรวจสอบวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความแล้วทุกรุ่นที่ผลิตให้ถูกต้อง

(4) ให้มีการบันทึกการควบคุมระหว่างผลิตและจะต้องเก็บรักษาไว้ โดยให้ถือเป็นส่วนหนึ่งของบันทึกการดำเนินการผลิต

(5) ยาที่ผลิตขึ้นทุกครั้งต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ และผลการตรวจต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของยาสำเร็จรูป แล้วจึงอนุมัติให้ผ่านได้

(6) ยาที่ผลการตรวจไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของยาสำเร็จรูป ต้องไม่ให้ผ่านซึ่งในทางปฏิบัติอาจจะนำยานั้นกลับมาแก้ไขใหม่ได้ แต่ยาที่แก้ไขแล้วต้องอยู่ในเกณฑ์ตามข้อกำหนดของยาสำเร็จรูปแล้ว จึงอนุมัติให้ผ่านได้

ข้อ 30 ให้มีการทบทวนบันทึกการดำเนินการผลิตและบันทึกการควบคุมคุณภาพยาที่ผลิตและในกรณียาที่ผลิตครั้งใดมีคุณภาพแตกต่างหรือไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของยาสำเร็จรูป ต้องสืบสวนหาสาเหตุซึ่งอาจรวมถึงบันทึกการดำเนินการผลิตของยารุ่นอื่นของยาชนิดเดียวกันและยาอื่นที่อาจมีผลกระทบตามความจำเป็น ผลการสืบสวนให้บันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษร รวมทั้งต้องสรุปผลและการดำเนินงานติดตามผล

ข้อ 31 ให้ดำเนินการเกี่ยวกับตัวอย่างยาที่เก็บดังต่อไปนี้

(1) เก็บตัวอย่างยาสำเร็จรูปทุกรุ่นที่ผลิตไว้อย่างน้อยหนึ่งปีหลังจากวันสิ้นอายุ โดยเก็บในภาชนะบรรจุสุดท้ายภายใต้สภาวะการเก็บตามที่กำหนด ยกเว้นยาที่บรรจุในภาชนะบรรจุขนาดใหญ่อาจแบ่งบรรจุเก็บในภาชนะขนาดเล็กลงตามความเหมาะสม สำหรับยาที่ไม่กำหนดวันสิ้นอายุ ให้เก็บตัวอย่างยาสำเร็จรูปไว้อย่างน้อยห้าปี นับจากวันที่ผลิต

(2) เก็บตัวอย่างวัตถุดิบที่เป็นสารออกฤทธิ์ไว้อย่างน้อยหนึ่งปีหลังจากวันสิ้นอายุของยาสำเร็จรูปที่ผลิตโดยวัตถุดิบนั้น

(3) เก็บตัวอย่างวัตถุดิบและยาสำเร็จรูปไว้ไม่น้อยกว่าสองเท่าของปริมาณที่ใช้ในการทดสอบทั้งหมด

ข้อ 32 ให้มีการตรวจสอบความคงสภาพของยาแต่ละชนิดตามความจำเป็นดังต่อไปนี้

(1) จัดให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพประเมินคุณภาพและความคงสภาพของยาสำเร็จรูป และในกรณีที่เป็นอาจรวมถึงวัตถุดิบและยาระหว่างผลิต

(2) จัดให้ฝ่ายควบคุมคุณภาพกำหนดวันสิ้นอายุและข้อกำหนดอายุการใช้ของยา โดยอาศัยข้อมูลที่ได้จากการตรวจสอบความคงสภาพของยาที่เกี่ยวข้องกับสภาวะการเก็บ

(3) จัดทำแผนการตรวจสอบเพื่อติดตามความคงสภาพของยาเป็นลายลักษณ์อักษร โดยมีรายละเอียดต่อไปนี้

(1) รายละเอียดทั้งหมดของยาที่ใช้ในการตรวจสอบ

(2) หัวข้อตรวจสอบทั้งหมดและรายละเอียดวิธีการตรวจสอบที่เกี่ยวกับความแรง ความบริสุทธิ์ และลักษณะที่สำคัญทางกายภาพ รวมทั้งหลักฐานที่แสดงว่าวิธีตรวจสอบนี้ใช้ในการตรวจสอบความคงสภาพของยาได้

- (3) จำนวนครั้งที่ผลิตซึ่งกำหนดไว้สำหรับการตรวจสอบ
- (4) ตารางเวลาการตรวจสอบสำหรับยาแต่ละตัว
- (5) สภาวะการเก็บตัวอย่างและจำนวนตัวอย่างที่เก็บ
- (6) การรวบรวมข้อมูลและประเมินผลการตรวจสอบ รวมทั้งสรุปผลการตรวจสอบ

(4) การตรวจสอบความคงสภาพของยา ต้องดำเนินการก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย หากมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญเกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต เครื่องมือ อุปกรณ์ วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ และอื่นๆ ซึ่งอาจมีผลต่อความคงสภาพของยาต้องดำเนินการตรวจสอบอีกครั้งหนึ่ง

ข้อ 33 ให้มีวิธีดำเนินการและจัดทำเอกสารดังต่อไปนี้

- (1) เอกสารที่จัดทำขึ้นต้องได้รับความเห็นชอบจากผู้รับผิดชอบ โดยลงลายมือชื่อ พร้อมวัน เดือน ปีกำกับ ซึ่งการแก้ไขใด ๆ ต้องได้รับอนุมัติเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้รับผิดชอบเท่านั้น
- (2) เอกสารต้องมีข้อความที่ชัดเจน ใช้ภาษาที่เข้าใจง่าย และต้องจัดรูปแบบและลำดับขั้นตอนของเอกสารให้ตรวจสอบได้ง่าย การบันทึกข้อมูลในเอกสารให้ใช้หมึกและเขียนให้ชัดเจน
- (3) การเปลี่ยนแปลงแก้ไขข้อมูลในเอกสาร ให้ใช้วิธีขีดฆ่าข้อความเดิมพร้อมลงลายมือชื่อของผู้แก้ไขและวัน เดือน ปีกำกับ เพื่อให้เห็นข้อความเดิมก่อนการแก้ไขอย่างชัดเจน และต้องบันทึกเหตุผลในการแก้ไขกำกับไว้ในกรณีที่เป็น
- (4) ให้ลงบันทึกในเอกสารทุกขั้นตอนของการผลิตยาให้ครบถ้วนเพื่อให้สามารถตรวจสอบได้และต้องเก็บเอกสารที่เกี่ยวข้องไว้อย่างน้อยห้าปี
- (5) ให้มีการทบทวนปรับปรุงเอกสารให้ทันสมัยอยู่เสมอ และเมื่อมีการปรับปรุงแก้ไขแล้ว ต้องกำหนดวิธีการป้องกันไม่ให้นำเอกสารเก่ากลับมาใช้อีก

ข้อ 34 การบันทึกข้อมูลด้วยระบบคอมพิวเตอร์ การถ่ายภาพหรือวิธีการอื่น ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของการบันทึกข้อมูลดังกล่าว และต้องกำหนดผู้มีหน้าที่รับผิดชอบที่สามารถใช้หรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลได้ การเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการผลิตยาด้วยระบบดังกล่าวต้องทำสำเนาข้อมูล และเก็บไว้อย่างน้อยห้าปี

ข้อ 35 การจัดทำป้ายหรือฉลากต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (1) ป้ายหรือฉลากที่ติดบนอุปกรณ์การผลิต ภาชนะบรรจุ หรือสถานที่ต่างๆ ต้องชัดเจน และอาจใช้สีของป้ายหรือฉลากที่แตกต่างกันเพื่อแสดงสถานภาพ เช่น กักกัน ผ่าน ไม่ผ่าน
- (2) ยาสำเร็จรูป ให้ติดฉลากตามที่กฎหมายกำหนด
- (3) ฉลากหรือเอกสารกำกับของสารมาตรฐาน ให้แสดงชื่อสาร ความแรง ครั้งที่ผลิต วัน เดือน ปีที่เปิดใช้ครั้งแรก สภาวะการเก็บรักษา และวันสิ้นอายุ (ถ้ามี)

ข้อ 36 การจัดทำข้อกำหนดและวิธีทดสอบต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (1) ให้มีข้อกำหนดและวิธีทดสอบวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุและยาสำเร็จรูป รวมทั้ง ยาระหว่างผลิตและยารอการบรรจุตามความจำเป็น
- (2) ต้องมีการตรวจสอบว่าวิธีทดสอบใช้ได้
- (3) ข้อกำหนดและวิธีทดสอบต้องได้รับอนุมัติโดยฝ่ายควบคุมคุณภาพพร้อมทั้งระบุ วัน เดือน ปีที่อนุมัติ และเก็บรักษาไว้ โดยปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ

ข้อ 37 ข้อกำหนดเกี่ยวกับวัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุต้องมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อและลักษณะของวัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุ
- (2) เอกสารอ้างอิง (ถ้ามี)
- (3) ข้อกำหนดมาตรฐานและเกณฑ์การยอมรับ
- (4) ชื่อผู้แทนจำหน่ายและผู้ผลิต
- (5) ตัวอย่างของวัสดุสำหรับการบรรจุที่พิมพ์ข้อความไว้แล้ว
- (6) วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีทดสอบ และเอกสารอ้างอิงสำหรับวิธีนั้นๆ
- (7) สภาวะการเก็บรักษาและข้อควรระวัง (ถ้ามี)
- (8) ระยะเวลาที่ต้องทำการทดสอบวัตถุดิบซ้ำ
- (9) วัน เดือน ปีที่สิ้นอายุ (ถ้ามี)

ข้อ 38 ข้อกำหนดเกี่ยวกับยาระหว่างผลิตและยารอการบรรจุต้องมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อและลักษณะของยา
- (2) ข้อกำหนดมาตรฐานและเกณฑ์การยอมรับ
- (3) วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีทดสอบและเอกสารอ้างอิงสำหรับวิธีนั้น ๆ
- (4) สภาวะการเก็บรักษา และข้อควรระวัง (ถ้ามี)

ข้อ 39 ข้อกำหนดเกี่ยวกับยาสำเร็จรูปต้องมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อและลักษณะของยา
- (2) ชื่อและปริมาณตัวยาคัญต่อหน่วย
- (3) เลขทะเบียนตำรับยา
- (4) รายละเอียดของภาชนะบรรจุ
- (5) ข้อกำหนดมาตรฐานและเกณฑ์การยอมรับ
- (6) วิธีการสุ่มตัวอย่าง วิธีทดสอบ และเอกสารอ้างอิงสำหรับวิธีนั้นๆ

(7) สภาวะการเก็บรักษาและข้อควรระวัง (ถ้ามี)

(8) วัน เดือน ปีที่สิ้นอายุ (ถ้ามี)

ข้อ 40 ให้มีการจัดทำเอกสารแม่บทของยาทุกตำรับ โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

(1) ชื่อ ลักษณะ และปริมาณตัวยาสำคัญต่อหน่วย

(2) สูตรของยา พร้อมทั้งปริมาณและขนาดบรรจุ

(3) อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตและบรรจุ

(4) รายการแสดงชนิด ขนาด และปริมาณของวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้ ซึ่งมีรหัสอ้างอิงถึง

ข้อกำหนดมาตรฐานของวัสดุนั้น

(5) ตัวอย่างวัสดุสำหรับการบรรจุที่บ่งบอกตำแหน่งที่จะพิมพ์เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่

ผลิต วัน เดือน ปีที่ผลิต และวัน เดือน ปีที่สิ้นอายุบนวัสดุนั้น

(6) รายละเอียดของขั้นตอนวิธีการผลิตและบรรจุ รวมทั้งข้อควรระวัง (ถ้ามี)

(7) การควบคุมระหว่างผลิตและบรรจุ รวมทั้งเกณฑ์การยอมรับ

(8) ปริมาณยาที่ผลิตได้ตามทฤษฎี

(9) ปริมาณยาที่ควรผลิตได้

(10) ข้อกำหนดของวัตถุดิบ

(11) ข้อกำหนดของยาสำเร็จรูป

(12) ข้อกำหนดของวัสดุสำหรับการบรรจุ

(13) ข้อเสนอแนะและข้อพึงระวังเกี่ยวกับการเก็บรักษายาสำเร็จรูป

ข้อ 41 ให้มีการจัดทำบันทึกกระบวนการผลิตของยาทุกรุ่นที่สอดคล้องกับเอกสารแม่บท โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

(1) ชื่อยา และรหัส (ถ้ามี)

(2) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิตและวัน เดือน ปีที่ผลิต

(3) ปริมาณยาของรุ่นที่ผลิต

(4) ปริมาณยาที่ผลิตได้ตามทฤษฎี

(5) ปริมาณยาที่ควรผลิตได้

(6) ปริมาณยาที่ผลิตได้

(7) ปริมาณวัตถุดิบที่ใช้และเลขที่แสดงครั้งที่วิเคราะห์วัตถุดิบ

(8) รายชื่ออุปกรณ์การผลิตที่สำคัญ

(9) บันทึกการทำความสะอาดอุปกรณ์การผลิต

- (10) รายละเอียดของขั้นตอนวิธีการผลิต รวมทั้งข้อควรระวัง (ถ้ามี)
- (11) วัน เดือน ปีและเวลาของแต่ละขั้นตอนที่สำคัญของการผลิต ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดกระบวนการผลิต รวมทั้งลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานและผู้ควบคุมในแต่ละขั้นตอน
- (12) การควบคุมยาระหว่างผลิตหากมีการทดสอบต้องทำเป็นบันทึกและลงลายมือชื่อผู้ทดสอบ และผลที่ได้
- (13) ปริมาณยาที่ผลิตได้ในขั้นตอนต่างๆ ที่สำคัญ

ข้อ 42 ให้มีการทำบันทึกการบรรจุของยาทุกรุ่น ที่สอดคล้องกับเอกสารแม่บท โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อยา และรหัส (ถ้ามี)
- (2) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิต
- (3) วัน เดือน ปีและช่วงเวลาที่ใช้ในการบรรจุ รวมทั้งลายมือชื่อของผู้ปฏิบัติงานและผู้ควบคุม
- (4) จำนวนยาที่รอการบรรจุ
- (5) ปริมาณยาที่คาดว่าจะบรรจุได้
- (6) ปริมาณยาที่บรรจุได้และที่เหลือ
- (7) รายชื่ออุปกรณ์การบรรจุที่สำคัญ (ถ้ามี)
- (8) หลักฐานการตรวจสอบก่อนการบรรจุว่าไม่มียาหรือวัสดุอื่นจากการบรรจุครั้งก่อนหลงเหลืออยู่
- (9) รายละเอียดของขั้นตอนวิธีการบรรจุ รวมทั้งข้อควรระวัง (ถ้ามี)
- (10) ผลการตรวจสอบวัสดุสำหรับการบรรจุที่เบิกมาใช้ รวมทั้งผลการตรวจสอบยาระหว่างการบรรจุ พร้อมลายมือชื่อผู้ตรวจสอบ
- (11) ตัวอย่างของวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้พิมพ์ข้อความแล้ว เช่น เลขที่หรืออักษร แสดงครั้งที่ผลิต วัน เดือน ปีที่ผลิต วัน เดือน ปีที่สิ้นอายุ
- (12) ชนิดและจำนวนของวัสดุสำหรับการบรรจุที่เบิก ที่ใช้ ที่เสียและที่ส่งคืนฝ่ายเก็บพัสดุ
- (13) จำนวนของตัวอย่างยาที่เก็บไปตรวจสอบในระหว่างการบรรจุและหลังการบรรจุ
- (14) ผลการตรวจสอบความสอดคล้องของปริมาณวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้กับปริมาณของยาที่ผลิตได้

ข้อ 43 ในกรณีที่มีปัญหาในระหว่างการผลิตหรือการบรรจุยาของแต่ละครั้งที่ผลิต ให้บันทึก รายละเอียดของปัญหาที่เกิดขึ้น หากมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขวิธีการผลิตหรือการบรรจุไปจากเอกสารแม่บท หรือเอกสารวิธีการบรรจุ แล้วแต่กรณีต้องได้รับอนุมัติจากผู้รับผิดชอบในกระบวนการนั้น

ข้อ 44 ให้จัดทำมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติเกี่ยวกับเรื่องดังต่อไปนี้

- (1) การรับวัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุ
- (2) การกำหนดเลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิต
- (3) การใช้และตรวจสอบความถูกต้องของอุปกรณ์ที่สำคัญในการผลิต
- (4) การใช้และสอบเทียบอุปกรณ์ที่สำคัญในการวิเคราะห์
- (5) การบำรุงรักษาและการทำความสะอาดอุปกรณ์ที่สำคัญในการผลิตและการวิเคราะห์
- (6) การฝึกอบรม การแต่งกายและการรักษาสุขอนามัยของพนักงาน
- (7) การจัดการเกี่ยวกับข้อร้องเรียนของผู้เกี่ยวข้องกับการใช้ยา
- (8) การเรียกเก็บยาคืนและการจัดการกับยาที่ถูกส่งคืน
- (9) การตรวจสอบตนเองตามข้อ 48

การปฏิบัติงานตามวรรคหนึ่งให้มีการบันทึกไว้ด้วย

ข้อ 45 ให้มีการบันทึกการวิเคราะห์ทดสอบซึ่งต้องมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อตัวอย่างที่วิเคราะห์ทดสอบ เช่น วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ยาสำเร็จรูป
- (2) ลักษณะยา และปริมาณตัวอย่างสำคัญต่อหน่วย
- (3) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิต ชื่อผู้ผลิต
- (4) เอกสารอ้างอิงของข้อกำหนดและวิธีวิเคราะห์ทดสอบ
- (5) วัน เดือน ปีที่เริ่มทำการวิเคราะห์ทดสอบแต่ละครั้ง
- (6) รายละเอียดของข้อมูล ผลการวิเคราะห์ทดสอบ รวมทั้งข้อสังเกตและการคำนวณ
- (7) สรุปผลการวิเคราะห์ทดสอบ พร้อมทั้งลงลายมือชื่อและวัน เดือน ปีของผู้วิเคราะห์

ทดสอบ

- (8) การอนุมัติให้ผ่านหรือไม่ผ่าน พร้อมทั้งลงลายมือชื่อและวัน เดือน ปีของผู้รับผิดชอบ

ข้อ 46 ให้มีการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต การวิเคราะห์ทดสอบและวิธีการทำความสะอาด โดยดำเนินการตามแบบแผนปฏิบัติและวิธีการที่กำหนดไว้และต้องจัดให้มีการรายงานการตรวจสอบเป็นลายลักษณ์อักษร และให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำเป็นระยะ ๆ

ข้อ 47 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตให้ปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (1) ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่สำคัญตามความจำเป็น

(2) ในกรณีที่มีการผลิตยาตำรับใหม่ ต้องทำการศึกษาทดลองว่ากระบวนการผลิตนั้น ๆ เหมาะสมหรือไม่ และยาที่ผลิตได้มีคุณภาพมาตรฐานอย่างสม่ำเสมอตามที่กำหนด

(3) ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงแก้ไขกระบวนการผลิตที่สำคัญ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์การผลิต วัตถุดิบหรือวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้ ซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพของยาต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องด้วย

ข้อ 48 ให้มีการตรวจสอบตนเองโดยจัดตั้งทีมงานรับผิดชอบในการตรวจสอบ ประเมินผล และจัดทำรายงานโดยต้องมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ผลการตรวจสอบ
- (2) การประเมินและสรุปผล
- (3) ข้อเสนอแนะการแก้ไขข้อบกพร่อง พร้อมทั้งกำหนดระยะเวลา

ข้อ 49 การเรียกเก็บยาคืนต้องปฏิบัติตามดังต่อไปนี้

(1) มีระบบที่มีประสิทธิภาพและรวดเร็วในการเรียกเก็บยาที่พบข้อบกพร่องคืน ซึ่งต้องกำหนดผู้รับผิดชอบ ในการจัดการให้ดำเนินงานจากหลักฐานการจัดจำหน่ายยา ซึ่งมีข้อมูลรายละเอียดของลูกค้าย่างเพียงพอ

(2) การเรียกเก็บยาคืนต้องครอบคลุมถึงโรงพยาบาล คลินิก และสถานที่ขายยา โดยปฏิบัติตามวิธีการเรียกเก็บยาคืนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

(3) มีบันทึกการเรียกเก็บยาคืนจากลูกค้าแต่ละรายและสรุปผลจำนวนยาที่ส่งขายและยาที่เรียกเก็บคืนได้ เพื่อประเมินประสิทธิภาพการเรียกเก็บยาคืน แล้วหาข้อบกพร่องสำหรับการปรับปรุงแก้ไขในครั้งต่อไป

(4) แยกเก็บยาที่เรียกเก็บคืนไว้ในบริเวณเฉพาะซึ่งสามารถป้องกันการสูญหายและต้องตัดสินใจดำเนินการเกี่ยวกับยาที่เรียกเก็บคืนโดยเร็ว

ข้อ 50 ให้จัดทำบันทึกการจัดจำหน่ายยาทุกครั้งที่เกิดซึ่งมีข้อมูลรายละเอียดของลูกค้าย่างเพียงพอที่จะทำให้สามารถติดตามได้ง่ายและรวดเร็วเมื่อต้องการเรียกเก็บยาคืนจากท้องตลาด

ข้อ 51 ให้ปฏิบัติเกี่ยวกับข้อร้องเรียนของผู้เกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังต่อไปนี้

(1) ดำเนินการกับข้อร้องเรียนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาไว้เป็นลายลักษณ์อักษร และกำหนดผู้รับผิดชอบดำเนินการเกี่ยวกับข้อร้องเรียนดังกล่าว

(2) สอบสวนข้อเท็จจริงเกี่ยวกับข้อร้องเรียนอย่างรอบคอบ และบันทึกรายละเอียดไว้

(3) ถ้าพบข้อบกพร่องหรือสงสัยว่าบกพร่องในครั้งที่ผลิตได้ ต้องตรวจสอบครั้งที่ผลิตอื่น ด้วยโดยเฉพาะครั้งที่ผลิตอื่นซึ่งนำเอาผลิตภัณฑ์ของครั้งที่มมีปัญหาามาผสม

(4) ถ้าผลการสอบสวนพบว่าข้อบกพร่องมีผลต่อคุณภาพของยาซึ่งทำให้ไม่ปลอดภัยต่อผู้บริโภค ต้องรีบดำเนินการเรียกเก็บยาดังกล่าวคืน

(5) ต้องมีการทบทวนบันทึกข้อร้องเรียนอย่างสม่ำเสมอ เพื่อหามาตรการป้องกันและแก้ไข ข้อบกพร่องที่อาจจะเกิดขึ้นซ้ำ

ข้อ 52 การดำเนินการเกี่ยวกับยาคืนต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

(1) แยกเก็บยาที่ถูกคำสั่งคืนไว้ในบริเวณเฉพาะ เพื่อรอการตรวจสอบจากฝ่ายควบคุมคุณภาพยา

(2) ตรวจสอบสภาพโดยทั่วไป ประวัติ และคุณภาพยา เพื่อนำมาพิจารณาตัดสินใจ ทำลาย แก้ไขใหม่ หรือนำไปจำหน่ายต่อไป

(3) บันทึกการดำเนินงานเป็นลายลักษณ์อักษร

หมวด 4

การผลิตยาปราศจากเชื้อ

ข้อ 53 ในการผลิตยาปราศจากเชื้อ นอกจากผู้รับอนุญาตผลิตยาจะต้องปฏิบัติตาม หมวด 3 แล้ว จะต้องปฏิบัติตามในหมวดนี้ด้วย

ข้อ 54 การผลิตยาต้องทำในบริเวณที่สะอาดตามข้อกำหนด และการขนหรือเคลื่อนย้าย วัสดุต่าง ๆ ตลอดจนการเข้าออกของพนักงานให้ผ่านแอร์ล็อก

ข้อ 55 การเตรียมวัสดุสำหรับการบรรจุ การผสมยา การบรรจุยาและการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องดำเนินการในบริเวณที่แบ่งแยกเป็นสัดส่วนและในบริเวณที่สะอาด ซึ่งในบริเวณที่สะอาดนั้นให้แบ่ง ออกเป็น 4 ระดับ โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้

บริเวณที่ สะอาด	จำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในหนึ่งลูกบาศก์เมตร		จำนวนจุลินทรีย์ที่ยอม ให้มีได้สูงสุดในหนึ่ง ลูกบาศก์เมตร
	ขนาดตั้งแต่ 0.5 ไมโครเมตรขึ้นไป	ขนาดตั้งแต่ 5 ไมโครเมตรขึ้นไป	
ระดับ 1	3,500	0	น้อยกว่า 1
ระดับ 2	3,500	0	5
ระดับ 3	350,000	2,000	100
ระดับ 4	3,500,000	20,000	500

ข้อ 56 การควบคุมสภาพความสะอาดในบริเวณที่สะอาด ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (1) ในบริเวณที่สะอาดระดับ 1 ต้องมีความเร็วลมสม่ำเสมอ โดยมีความเร็วลมในแนวตั้งประมาณ 0.30 เมตรต่อวินาที หรือในแนวนอนประมาณ 0.45 เมตรต่อวินาที
- (2) ในบริเวณที่สะอาดระดับ 2 ระดับ 3 และระดับ 4 ต้องมีการหมุนเวียนอากาศในบริเวณนั้นไม่ต่ำกว่า 20 รอบต่อชั่วโมง

ข้อ 57 การผลิตยาประเภทที่ทำให้ปราศจากเชื้อหลังการบรรจุ ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (1) การเตรียมน้ำให้ทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 3 หรือระดับ 4 ถ้าทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 4 ต้องมีมาตรการลดการปนเปื้อนโดยใช้ถังผสมระบบปิด และการบรรจุยาต้องทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 1 ซึ่งอยู่ในบริเวณที่สะอาดระดับ 3
- (2) การเตรียมและการบรรจุยาแบบอื่น เช่น ซีรั่ม ครีม ยาแขวนตะกอน และอิมัลชัน ต้องทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 3 ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ 58 การผลิตยาประเภทที่ทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (1) การเตรียมวัตถุดิบและการผสมยา ให้ทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 3 หรือระดับ 4 ถ้าทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 4 ต้องมีมาตรการลดการปนเปื้อน โดยใช้ถังผสมระบบปิดก่อนการกรอง
- (2) การบรรจุยาให้ทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 1 ซึ่งอยู่ในบริเวณที่สะอาดระดับ 2 หรือระดับ 3

ข้อ 59 การผลิตยาประเภทที่เตรียมจากวัตถุดิบปราศจากเชื้อโดยใช้วิธีการที่ปราศจากเชื้อทุกขั้นตอนของการผลิตให้ทำในบริเวณที่สะอาดระดับ 1 ซึ่งอยู่ในบริเวณที่สะอาดระดับ 2 หรือระดับ 3

ข้อ 60 ให้มีข้อปฏิบัติเกี่ยวกับพนักงานที่ปฏิบัติงานในสถานที่ผลิตยาปราศจากเชื้อดังต่อไปนี้

(1) พนักงานที่ปฏิบัติงานในบริเวณที่สะอาดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างกระบวนการที่ปราศจากเชื้อ ต้องมีจำนวนน้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น

(2) พนักงานที่ปฏิบัติงานในบริเวณที่สะอาด ซึ่งรวมถึงพนักงานทำความสะอาดและพนักงานซ่อมบำรุง ต้องได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับระเบียบวินัย ข้อควรระวังต่างๆ รวมทั้งการรักษาสุขอนามัย และความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับจุลชีววิทยา และต้องจัดให้มีการฝึกอบรมอย่างสม่ำเสมอ พร้อมทั้งมีบันทึกการฝึกอบรมในแต่ละครั้ง

(3) พนักงานจากภายนอกที่ไม่ได้ผ่านการอบรม แต่มีความจำเป็นต้องเข้าไปทำงานในบริเวณที่สะอาดต้องได้รับการดูแลและระมัดระวังเป็นพิเศษ

(4) ให้มีข้อห้ามมิให้พนักงานที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับวัสดุที่มาจากสัตว์ หรือการเพาะเชื้อจุลินทรีย์เข้าไปในบริเวณที่ทำการผลิตยาปราศจากเชื้อ

(5) การดูแลรักษาสุขอนามัยและความสะอาดของพนักงานถือเป็นเรื่องสำคัญ ต้องจัดให้มีข้อกำหนดให้พนักงานที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องรายงานให้หัวหน้าทราบทันที หากมีอาการป่วยหรือผิดปกติ เช่น โรคผิวหนัง ท้องเสีย ไอ หวัด หรือมีบาดแผลซึ่งอาจจะมีการติดเชื้อ

(6) ให้มีข้อห้ามมิให้พนักงานที่ปฏิบัติงานในบริเวณที่สะอาด สวมใส่รองเท้าแตะมือเครื่องประดับและใช้เครื่องสำอางที่ก่อให้เกิดการปนเปื้อน

(7) ให้มีข้อห้ามมิให้พนักงานนำเสื้อผ้าที่สวมใส่จากภายนอกเข้าไปในบริเวณที่สะอาด และปฏิบัติตามข้อกำหนดเกี่ยวกับการสวมใส่ การเปลี่ยนและทำความสะอาดเสื้อผ้า การที่จะเข้าไปในบริเวณดังกล่าวต้องสวมชุดตามที่กำหนดไว้ การเปลี่ยนและทำความสะอาดเสื้อผ้าให้ปฏิบัติตามวิธีการที่กำหนด

ข้อ 61 ให้มีข้อกำหนดในการสวมใส่ชุดปฏิบัติงานของพนักงานที่ปฏิบัติงานในบริเวณที่สะอาดในระดับต่างๆ ดังต่อไปนี้

(1) ในบริเวณที่สะอาดระดับ 4 ต้องคลุมผม หนวด เครา มีผ้าปิดปาก สวมรองเท้าและใส่เสื้อคลุมยาว

(2) ในบริเวณที่สะอาดระดับ 3 ต้องคลุมผม หนวด เครา มีผ้าปิดปาก สวมถุงมือยางหรือพลาสติก สวมรองเท้าและใส่ชุดคลุมอาจเป็นเสื้อกางเกงติดกันหรือชุด 2 ท่อน ซึ่งยาวถึงข้อมือและข้อเท้า และปกเสื้อตั้งสูง ชุดที่ใช้ต้องทำจากวัสดุชนิดที่ไม่ปล่อยเส้นใยหรือฝุ่นผง

(3) ในบริเวณที่สะอาดระดับ 1 และระดับ 2 ต้องคลุมผมทั้งหมด สอดปลายผ้าคลุมศีรษะเข้าไปในคอของชุดที่สวม มีผ้าปิดปาก สวมถุงมือยางหรือพลาสติก และสวมรองเท้า ปลายขาทางเกงต้องสอดเข้าไปในรองเท้า ปลายแขนเสื้อต้องสอดเข้าไปในถุงมือ ชุดที่ใช้ต้องทำจากวัสดุชนิดที่ไม่ปล่อยเส้นใยหรือฝุ่นผงและสามารถเก็บฝุ่นผงที่ออกมาจากร่างกายของผู้สวมไว้ไม่ให้ออกมาภายนอก ชุดปฏิบัติงานดังกล่าวเป็นชุดที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว

(4) ในบริเวณที่สะอาดระดับ 1 และระดับ 2 ต้องเปลี่ยนชุดปฏิบัติงานใหม่ทุกครั้งที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน หรืออย่างน้อยเปลี่ยนทุกวันปฏิบัติงาน ถุงมือต้องทำการฆ่าเชื้อด้วยน้ำยาเป็นระยะๆ ในระหว่างปฏิบัติงาน ผ้าปิดปาก และถุงมือต้องเปลี่ยนใหม่ทุกครั้งที่จะเข้าไปปฏิบัติงาน อาจใช้ชุดปฏิบัติงานชนิดใช้ครั้งเดียวแล้วทิ้งก็ได้

(5) ชุดปฏิบัติงานที่ใช้ในบริเวณที่สะอาด ต้องแยกชักรอกจากการซักผ้าอื่นๆ การซักและการทำให้ปราศจากเชื้อให้ปฏิบัติตามมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติที่กำหนด

ข้อ 62 ให้มีข้อปฏิบัติเกี่ยวกับอุปกรณ์และเครื่องมือต่างๆ ดังต่อไปนี้

(1) ให้มีระบบแจ้งเตือนในกรณีที่มีความดันอากาศภายในห้องมีความผิดปกติพร้อมทั้งติดตั้งเครื่องวัดความแตกต่างของความดันอากาศระหว่างห้องและบันทึกข้อมูลไว้

(2) กรณีที่มีการซ่อมบำรุงอุปกรณ์และเครื่องมือภายในบริเวณที่สะอาด ต้องใช้เครื่องมือซ่อมบำรุงที่สะอาดและต้องทำความสะอาดและฆ่าเชื้อบริเวณดังกล่าวก่อนที่จะเริ่มกระบวนการผลิต

(3) อุปกรณ์ต่างๆ รวมถึงอุปกรณ์ฆ่าเชื้อ ระบบกรองอากาศ ระบบการเตรียมน้ำ ซึ่งรวมถึงเครื่องกลั่นน้ำ ต้องกำหนดระยะเวลาการบำรุงรักษา การตรวจสอบความถูกต้องหลังการบำรุงรักษาและต้องมีการบันทึกเป็นหลักฐานแสดงว่าสามารถนำไปใช้งานได้

ข้อ 63 ให้มีข้อปฏิบัติเกี่ยวกับสุขลักษณะของสถานที่ผลิตยาปราศจากเชื้อ ดังต่อไปนี้

(1) ต้องทำความสะอาดบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อเป็นประจำตามกำหนดการที่ได้รับความเห็นชอบจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ โดยน้ำยาฆ่าเชื้อที่ใช้ต้องมีมากกว่า 1 ชนิด ให้ใช้สลับกัน และต้องตรวจสอบจำนวนจุลินทรีย์ในบริเวณดังกล่าวเป็นประจำ

(2) ต้องตรวจสอบการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในน้ำยาฆ่าเชื้อและน้ำยาทำความสะอาด น้ำยาที่เจือจางแล้วต้องเก็บในภาชนะที่สะอาด และถ้าต้องการเก็บไว้เป็นระยะเวลานานต้องทำให้ปราศจากเชื้อก่อน

(3) ในบริเวณที่ไม่สามารถทำความสะอาดได้ทั่วถึง อาจใช้วิธีการรมควันเพื่อลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์

(4) ต้องตรวจสอบจำนวนจุลินทรีย์ในอากาศ และบริเวณพื้นผิวในบริเวณที่สะอาดเป็นระยะๆ ในขณะที่ปฏิบัติงาน ในกรณีการปฏิบัติงานแบบวิธีการที่ปราศจากเชื้อ ต้องเพิ่มความถี่ในการตรวจสอบ และบันทึกผลไว้ทุกครั้ง นอกจากนี้ต้องตรวจจำนวนฝุ่นผงของอากาศภายในห้องเป็นประจำ ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องมีการตรวจสอบการปนเปื้อนดังกล่าวแม้ไม่มีการผลิต เช่น หลังการตรวจสอบความถูกต้องของระบบต่างๆ หลังจากทำความสะอาดและรมควัน

ข้อ 64 ให้มีข้อปฏิบัติในกระบวนการผลิตดังต่อไปนี้

(1) ห้ามทำการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีจุลินทรีย์ซึ่งมีชีวิตในบริเวณเดียวกับการผลิตยาปราศจากเชื้ออื่นๆ กรณีของวัคซีนซึ่งมีเชื้อตายหรือสารสกัดจากแบคทีเรีย อาจทำการบรรจุในบริเวณที่ใช้ผลิตยาปราศจากเชื้ออื่นๆ ได้ แต่ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องเกี่ยวกับการทำให้หมดฤทธิ์

(2) การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการที่ปราศจากเชื้อ โดยใช้วิธีบรรจุอาหารเลี้ยงเชื้อ ต้องดำเนินการดังต่อไปนี้

(1) ต้องตรวจสอบในสภาพที่ใกล้เคียงกับการปฏิบัติงานจริง โดยคำนึงถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ขั้นตอนการปฏิบัติงาน จำนวนพนักงาน ระยะเวลาในการปฏิบัติงาน

(2) อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ต้องเลือกให้เหมาะกับการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ได้หลายชนิด รวมถึงจุลินทรีย์ที่คาดว่าจะพบในบริเวณที่ทำการบรรจุ

(3) ให้มีการทดสอบเป็นประจำอย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง รวมทั้งกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการผลิตที่สำคัญ โดยในการทดสอบแต่ละครั้งต้องทำการบรรจุอาหารเลี้ยงเชื้ออย่างน้อยจำนวน 3,000 หน่วย ผลที่พบมีการเจริญเติบโตของเชื้อต้องไม่เกินร้อยละ 0.1 ของจำนวนที่ทำการทดสอบจึงจะยอมรับได้

(3) น้ำดิบ อุปกรณ์เตรียมน้ำ และน้ำที่เตรียมได้ ต้องตรวจสอบการปนเปื้อนทางเคมี ชีววิทยา และเ็นโดทอกซิน (Endotoxin) เป็นระยะๆ เพื่อให้แน่ใจว่าน้ำที่ใช้เข้ามาตราฐานตามที่กำหนด ต้องมีการบันทึกผลการตรวจสอบและการดำเนินการใดๆ ที่เกิดขึ้นทุกครั้ง

(4) การปฏิบัติงานในบริเวณที่สะอาด โดยเฉพาะการปฏิบัติงานแบบวิธีการที่ปราศจากเชื้อ ต้องมีกิจกรรมและการเคลื่อนไหวของพนักงานให้น้อยที่สุด เพื่อลดการปลดปล่อยฝุ่นผงและจุลินทรีย์ โดยต้องมีอุณหภูมิและความชื้นที่เหมาะสมกับการปฏิบัติงาน

(5) จำกัดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในวัตถุดิบให้น้อยที่สุด และมีการกำหนดมาตรฐานปริมาณเชื้อ พร้อมทั้งการตรวจสอบตามความจำเป็น

(6) ไม่นำภาชนะและวัสดุที่ปลดปล่อยเส้นใยเข้าไปในบริเวณที่สะอาด และห้ามนำเข้าไปในบริเวณที่กำลังปฏิบัติงานแบบวิธีการที่ปราศจากเชื้อ

(7) ภาชนะ ถังบรรจุยาและอุปกรณ์ต่างๆ ที่ทำความสะอาดแล้ว ต้องดูแลรักษาอย่างดี เพื่อป้องกันการปนเปื้อน

(8) ช่วงเวลาตั้งแต่ขั้นตอนการทำความสะอาดภาชนะ ถังบรรจุยาและอุปกรณ์ต่างๆ จนถึงการทำให้ปราศจากเชื้อ และช่วงเวลาหลังจากที่ได้ทำให้ปราศจากเชื้อแล้วจนถึงการนำสิ่งของดังกล่าวไปใช้ ต้องใช้เวลาให้น้อยที่สุด โดยกำหนดระยะเวลาภายใต้สภาพการเก็บรักษาที่ผู้รับอนุญาตกำหนด

(9) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเตรียมน้ำยาจนถึงทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องใช้เวลาที่น้อยที่สุด และต้องกำหนดระยะเวลาที่ยอมให้ทิ้งช่วงได้นานที่สุดสำหรับผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดไว้

(10) ก๊าซที่นำมาใช้พ่นในน้ำยาหรือแทนที่อากาศในภาชนะบรรจุ ต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง

(11) ป้องกันการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในยาระหว่างกระบวนการผลิตให้มีน้อยที่สุดและกำหนดปริมาณเชื้อที่ยอมให้มีได้ก่อนนำไปทำให้ปราศจากเชื้อ ในกรณียาฉีดที่เป็นสารละลายใส ต้องกรองน้ำยาด้วยเครื่องกรองแบคทีเรียแล้วบรรจุทันที

(12) ภาชนะ ถังบรรจุยา อุปกรณ์ และสิ่งอื่นๆ ที่จำเป็นต้องใช้ในบริเวณปราศจากเชื้อ ขณะปฏิบัติงานแบบวิธีการที่ปราศจากเชื้อ ต้องทำให้ปราศจากเชื้อ โดยใช้ตู้อบฆ่าเชื้อแบบเปิดได้ 2 ทางที่ฝังเข้าไปในกำแพงหรือผนัง หรือใช้วิธีอื่นที่ไม่ทำให้เกิดการปนเปื้อน เช่น การห่อ 3 ชั้น

(13) เมื่อมีกระบวนการผลิตใหม่หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิตหรืออุปกรณ์ที่สำคัญ ให้ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต โดยให้ทำการตรวจสอบเป็นระยะๆ

ข้อ 65 การทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

(1) กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อทุกวิธี ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง โดยเฉพาะในกรณีที่มีการปรับปรุงวิธีใหม่ซึ่งต่างไปจากตำรา

(2) ก่อนจะนำวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อใดๆ มาใช้ ต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์และประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้อ และต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องอย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง และบันทึกผลทุกครั้ง

(3) การนำตัวบ่งชี้บอกทางชีวภาพมาใช้ในการตรวจสอบสถานะการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องระวังไม่ให้เชื้อปนเปื้อนออกมาภายนอก

(4) มีป้ายแสดงชัดเจนระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ผ่านและยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยระบุชื่อผลิตภัณฑ์ รุ่นที่ผลิต และอาจใช้ตัวชี้วัด เช่น แถบเปลี่ยนสี เพื่อแสดงว่าผ่านหรือยังไม่ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ 66 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อน ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

(1) การทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง ต้องบันทึกข้อมูลโดยใช้อุปกรณ์ที่มีความถูกต้องและแม่นยำ และแผ่นบันทึกอุณหภูมิและเวลาต้องมีมาตราส่วนที่เหมาะสม โดยถือเป็นส่วนหนึ่งของการบันทึกการดำเนินการผลิต

(2) ระยะเวลาในการทำให้ปราศจากเชื้อจะเริ่มนับเมื่อผลิตภัณฑ์ที่ต้องการทำให้ปราศจากเชื้อมีอุณหภูมิถึงจุดที่กำหนด

(3) ต้องระวังไม่ให้เกิดการปนเปื้อนในขั้นตอนที่ทำให้อุณหภูมิเย็นลงหลังจากทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว และของเหลวหรือก๊าซที่นำมาใช้ในการลดอุณหภูมิที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์จะต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อเสียก่อน

ข้อ 67 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนชื้น ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

(1) วิธีนี้ให้ใช้สำหรับวัสดุที่เปียกน้ำได้หรือเป็นสารละลายในน้ำ และต้องตรวจสอบทั้งอุณหภูมิและความดันในตู้อบในระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อ ในกรณีที่ต้องใช้ระบบสูญญากาศร่วมด้วย ต้องทำการทดสอบการรั่วของตู้อบอย่างสม่ำเสมอ

(2) วัสดุที่ต้องการทำให้ปราศจากเชื้อ ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ซึ่งอยู่ในภาชนะปิดสนิท ต้องทำการห่อหุ้มด้วยวัสดุที่ยอมให้อากาศและไอน้ำผ่านได้ แต่ต้องป้องกันการปนเปื้อนหลังจากทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทุกส่วนของวัสดุที่ต้องการทำให้ปราศจากเชื้อต้องสัมผัสกับน้ำหรือไอน้ำที่มีอุณหภูมิและระยะเวลาตามที่ผู้รับอนุญาตกำหนด

ข้อ 68 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนแห้ง จะต้องมีอากาศหมุนเวียนในตู้อบและมีความดันภายในสูงกว่าภายนอกตลอดเวลาเพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากอากาศภายนอก และอากาศที่เข้าสู่ภายในตู้อบต้องผ่านการกรองด้วยเครื่องกรองจุลินทรีย์ และในกรณีที่ใช้เพื่อกำจัดไพโรเจน(Pyrogen) ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องโดยใช้เอ็นโดทอกซิน

ข้อ 69 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการฉายรังสี ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

(1) วิธีนี้ให้เลือกใช้ได้สำหรับวัสดุหรือผลิตภัณฑ์ที่ถูกทำลายด้วยความร้อนเท่านั้น และก่อนจะนำวิธีนี้มาใช้จะต้องมีการทดลองก่อนว่าเหมาะสมกับวัสดุหรือผลิตภัณฑ์นั้นๆ หรือไม่

(2) กรณีว่าจ้างให้ผู้อื่นทำการฉายรังสี ต้องมั่นใจว่าการฉายรังสีนั้นเหมาะกับผลิตภัณฑ์และเชื้อถือได้ และมีการตรวจสอบความถูกต้องในกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อและกำหนดหน้าที่รับผิดชอบของผู้รับจ้างด้วย

(3) ในระหว่างการทำให้ปราศจากเชื้อ ต้องมีการวัดปริมาณรังสีและเครื่องวัดปริมาณรังสี ต้องวัดปริมาณรังสีที่ผลิตภัณฑ์ได้รับโดยไม่ขึ้นกับอัตราการปล่อยรังสี และต้องมีเครื่องวัดปริมาณรังสีในจำนวนที่เพียงพอ กรณีเครื่องวัดปริมาณรังสีเป็นชนิดพลาสติกต้องใช้อยู่ภายในเวลาที่ระบุไว้

(4) วิธีการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องพิจารณาถึงความหนาแน่นของวัสดุหรือผลิตภัณฑ์ ที่มีอยู่ในหีบห่อบรรจุ

(5) ต้องใช้ตัวชี้บ่งการได้รับรังสีเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความสับสนระหว่างสิ่งที่ฉายรังสี แล้วและยังไม่ฉายรังสี

(6) ต้องฉายรังสีตามปริมาณรังสี และระยะเวลาที่กำหนดไว้

ข้อ 70 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ก๊าซเอทิลีนออกไซด์ ต้องปฏิบัติตามดังต่อไปนี้

(1) วิธีนี้จะใช้เมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ซึ่งในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ ทำให้ปราศจากเชื้อต้องแสดงให้เห็นว่าก๊าซไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อผลิตภัณฑ์ และต้องกำหนดสภาวะ และเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซให้เหลืออยู่ในระดับที่ผู้รับอนุญาตกำหนด

(2) ก่อนที่วัสดุที่ต้องการทำให้ปราศจากเชื้อจะสัมผัสกับก๊าซ วัสดุนั้นต้องอยู่ในสภาวะ สมดุลกับความชื้นและอุณหภูมิตามที่ผู้รับอนุญาตกำหนด

(3) ต้องตรวจสอบการทำให้ปราศจากเชื้อในแต่ละครั้ง โดยใช้ตัวบ่งชี้บ่งทางชีวภาพที่เหมาะสมและมีจำนวนที่เพียงพอ พร้อมทั้งบันทึกข้อมูลไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

(4) ตัวบ่งชี้บ่งทางชีวภาพต้องเก็บและนำมาใช้ตามวิธีที่ผู้ผลิตตัวบ่งชี้บ่งทางชีวภาพ กำหนดไว้ และต้องตรวจสอบโดยการควบคุมเพื่อยืนยันผลบวก (positive control)

(5) ในการทำให้ปราศจากเชื้อแต่ละครั้ง ต้องมีการบันทึกเวลา ความดัน อุณหภูมิ ความชื้น ความเข้มข้นของก๊าซภายในตู้อบ การบันทึกความดันและอุณหภูมิต้องทำตั้งแต่เริ่มต้นจนเสร็จสิ้น กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

(6) หลังจากทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ต้องกำจัดก๊าซและสิ่งตกค้างอื่นๆ จนเหลืออยู่ในระดับที่ผู้รับอนุญาตกำหนด

ข้อ 71 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง ต้องปฏิบัติตามดังต่อไปนี้

(1) กรองผ่านเครื่องกรองปราศจากเชื้อซึ่งมีแผ่นกรองขนาดรูพรุน 0.22 ไมครอน หรือเล็กกว่า หรือด้วยเครื่องกรองที่มีประสิทธิภาพในการกรองเชื้อได้เท่ากัน ในกรณีดังกล่าวอาจกรองผ่านเครื่องกรองที่มีแผ่นกรองสองชั้น หรือกรองครั้งที่สองผ่านเครื่องกรองจุลินทรีย์แล้วบรรจุทันที

(2) ห้ามใช้แผ่นกรองที่ปล่อยเส้นใย หรือประกอบด้วยแร่ใยหิน (asbestos)

(3) ต้องตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองทั้งก่อนและหลังการกรองทันที และบันทึกผลไว้ในบันทึกการดำเนินการผลิต

(4) ไม่ใช่แผ่นกรองติดต่อกันเป็นระยะเวลาเกินหนึ่งวันทำงาน

(5) แผ่นกรองต้องไม่ดูดซับตัวยาหรือปล่อยสารลงในน้ำยา

ข้อ 72 ขั้นสุดท้ายของกระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

(1) ปิดภาชนะบรรจุให้สนิทด้วยวิธีที่เหมาะสมซึ่งผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

(2) ภาชนะบรรจุซึ่งปิดสนิทภายใต้สุญญากาศ ต้องมีการสุ่มตัวอย่างเพื่อตรวจสอบสถานะสุญญากาศเป็นระยะๆ

(3) ยาฉีดซึ่งปิดสนิทแล้ว ต้องผ่านการตรวจสอบการปนเปื้อนหรือข้อบกพร่องอื่น ๆ ทุกภาชนะ กรณีตรวจสอบด้วยสายตาต้องทำภายใต้แสงไฟและฉากที่เหมาะสม ซึ่งพนักงานที่ทำงานในขั้นตอนนี้ต้องได้รับการตรวจสอบสายตาเป็นประจำและจัดให้มีเวลาหยุดพักสายตาเป็นระยะ ๆ กรณีที่ตรวจสอบด้วยเครื่องอัตโนมัติต้องตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องเป็นระยะๆ

ข้อ 73 ให้มีการควบคุมคุณภาพยาปราศจากเชื้อดังต่อไปนี้

(1) การสุ่มตัวอย่างเพื่อทดสอบความปราศจากเชื้อ ต้องเป็นตัวอย่างของยาที่ผลิตในรุ่นเดียวกัน และต้องรวมถึงตัวอย่างที่เก็บจากส่วนที่คาดว่าจะมีความเสี่ยงจากการปนเปื้อนสูง

(2) ยาที่บรรจุโดยวิธีการที่ปราศจากเชื้อ ให้สุ่มตัวอย่างตอนเริ่มต้นและตอนท้ายของการบรรจุ และช่วงที่มีข้อขัดข้องในขณะปฏิบัติงาน

(3) ยาที่มีการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนหลังการบรรจุ ให้สุ่มตัวอย่างจากส่วนที่คาดว่าจะได้รับความร้อนน้อยที่สุดในตู้อบฆ่าเชื้อ

(4) ให้มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบความปราศจากเชื้อที่นำมาใช้

(5) ถ้าผลการทดสอบความปราศจากเชื้อในครั้งแรกไม่ผ่าน ต้องทดสอบครั้งที่สอง หากผลการทดสอบครั้งที่สองผ่าน ให้หาชนิดของจุลินทรีย์ที่ตรวจพบในครั้งแรกแล้วพิจารณาร่วมกับผลการตรวจสอบสภาพแวดล้อมและบันทึกการดำเนินการผลิตเพื่อให้แน่ใจว่าผลการทดสอบครั้งแรกผิดพลาด จึงจะยอมรับผลครั้งที่สองได้

(6) การผลิตยาฉีดโดยทั่วไป ต้องตรวจสอบเอ็นโดทอกซิน ในน้ำที่ใช้ในการผลิต ในยาระหว่างผลิตและในยาสำเร็จรูปตามความจำเป็นโดยใช้วิธีที่ระบุในตำรายา สำหรับยาปราศจากเชื้อที่มีปริมาณมากต้องตรวจสอบเอ็นโดทอกซิน ในน้ำและในยาระหว่างผลิต เป็นประจำ กรณีที่ตรวจสอบตัวอย่างแล้วปรากฏว่าผลไม่ผ่านต้องค้นหาสาเหตุและทำการแก้ไข

หมวด 5

การผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นसारออกฤทธิ์

ข้อ 74 ในการผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นसारออกฤทธิ์ นอกจากผู้รับอนุญาตผลิตจะต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดในหมวด 3 แล้ว ต้องปฏิบัติตามที่กำหนดในหมวดนี้ด้วย

ข้อ 75 ในกรณีที่มีการใช้สารที่ใช้ในการผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นसारออกฤทธิ์ที่สามารถนำกลับมาใช้ได้อีก ให้ระบุสารดังกล่าวพร้อมวิธีการนำสารนั้นกลับมาใช้อีกในเอกสารแม่บทและบันทึกการดำเนินการผลิต

ข้อ 76 ให้มีการตรวจวิเคราะห์การผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นसारออกฤทธิ์ในระหว่างผลิตได้ตามความจำเป็นที่ระบุในข้อกำหนด พร้อมทั้งปิดฉลากให้ชัดเจนและจัดเก็บให้เหมาะสม

ข้อ 77 การผลิตเภสัชเคมีภัณฑ์ที่เป็นसारออกฤทธิ์ที่ปราศจากเชื้อ ให้ปฏิบัติตามหมวด 4 ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนการผลิตที่สำคัญซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพของยา

ประกาศ ณ วันที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2546

(ลงชื่อ) สุदारัตน์ เกยุราพันธ์

(นางสุदारัตน์ เกยุราพันธ์)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม 120 ตอนพิเศษ 58 ง วันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ.2546)