

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข  
เรื่อง หลักเกณฑ์ และวิธีการในการผลิตยาในโรงพยาบาล  
พ.ศ. ....

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๘ ของกฎกระทรวงการผลิตและการนำหรือสั่งเข้ามา  
ในราชอาณาจักรซึ่งยาแผนปัจจุบัน โดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภากาชาดไทย  
และองค์การเภสัชกรรม พ.ศ. ๒๕๖๔ รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข จึงออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศฉบับนี้ให้ใช้ตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ ในประกาศนี้

“หน่วยงาน” หมายความว่า กระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค  
สภากาชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม

ข้อ ๓ ให้หน่วยงานที่ผลิตยาเพื่อจำหน่าย จ่าย แจก หรือแลกเปลี่ยนยานั้นให้แก่ ผู้ป่วยหรือ  
ผู้ซึ่งมารับบริการในหน่วยงานของตน หรือผลิตยาเพื่อหน่วยงานอื่นหรือสถานพยาบาล ตามกฎหมายว่าด้วย  
สถานพยาบาลที่ไม่สามารถผลิตยาได้ด้วยตนเองหรือไม่สามารถจัดหายานั้นได้ทั่วไป โดยการดำเนินการนั้น  
มิได้มีวัตถุประสงค์เพื่อประโยชน์ทางการค้า ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ และวิธีการในการผลิตยาในโรงพยาบาล  
ท้ายประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่

(นายอนุทิน ชาญวีรกูล)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(ร่าง)

## หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในโรงพยาบาล

### คำชี้แจง

การผลิตยาในโรงพยาบาลเป็นงานที่จัดตั้งขึ้นเพื่อบริการผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่แพทย์วินิจฉัยว่าจำเป็นต้องรักษาด้วยยาในรูปแบบหรือปริมาณที่แตกต่างจากที่มีจำหน่ายในท้องตลาดทั่วไป ซึ่งอาจเป็นยาที่ผลิตเพื่อเก็บไว้จ่ายให้ผู้ป่วยในระยะเวลายาวนานเตรียมพิเศษเฉพาะราย หรือผลิตตามใบสั่งแพทย์เพื่อจ่ายทันที แม้ว่าการผลิตยาในโรงพยาบาลจะมีข้อจำกัดหลายประการแต่ยาที่ผลิตขึ้นยังต้องมีคุณภาพ ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ ราคาประหยัดและเป็นที่ยอมรับของแพทย์และผู้ป่วยเช่นเดียวกับยาสำเร็จรูปที่ผลิตจากภาคอุตสาหกรรม โดยต้องทำการเตรียมและปรุงยาตามมาตรฐานข้อกำหนด และจรรยาบรรณวิชาชีพเภสัชกรรม

รายการเภสัชตำรับโรงพยาบาลที่เตรียมขึ้นในโรงพยาบาลเป็นไปเพื่อสนับสนุน/ส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ตามความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของประเทศ โรงพยาบาลสามารถให้บริการผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่องทันสถานการณ์ โดยครอบคลุมถึงการเตรียมยาที่ใช้บำบัดโรคและอาการเจ็บป่วย ยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เช่น ยาที่ควรผสมใช้ทันที ยาเตรียมสำหรับเด็ก ผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ ยาเคมีบำบัด สารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น ยกเว้นยาที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด ลดปัญหาการขาดแคลนยาจำเป็น กรณีที่ไม่มีการผลิตหรือนำเข้าในเชิงอุตสาหกรรม ทำให้เกิดความมั่นคงทางยา โรงพยาบาลต้องมีศักยภาพในการเตรียมและผสมยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในโรงพยาบาล มีความพร้อมทั้งในด้านสถานที่ เครื่องมือ อุปกรณ์ บุคลากร และเทคโนโลยี ทั้งนี้เพื่อประกันคุณภาพยาเตรียมก่อนส่งมอบให้กับผู้ป่วย

ดังนั้น เพื่อให้การดำเนินการตามกฎหมายกระทรวงการผลิตและการนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งยาแผนปัจจุบัน โดยกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภากาชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม พ.ศ. ๒๕๖๔ เป็นไปด้วยความเรียบร้อย จึงจำเป็นต้องมีการกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาในโรงพยาบาล อันเป็นการสร้างความมั่นใจได้ว่าการผลิตยา การเก็บรักษา ยา การควบคุมคุณภาพยา และประกันคุณภาพยาของเภสัชตำรับโรงพยาบาลมีคุณภาพ ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ เมื่อส่งมอบยาให้กับผู้ป่วยแล้วจะได้ยาที่มีความปลอดภัยเป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนดอย่างแท้จริง

## สารบัญ

	หน้า
นิยามศัพท์ (Glossary)	๔
๑. ระบบประกันคุณภาพ (Quality assurance system)	๗
๑.๑ หลักการ (Principles)	๗
๑.๒ การประกันคุณภาพ (Quality assurance)	๗
๑.๓ หลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) สำหรับผลิตภัณฑ์ยา (medicinal products)	๗
๑.๔ การควบคุมคุณภาพ (Quality control)	๘
๒ บุคลากร (Personnel)	๘
๒.๑ หลักการ (Principle)	๘
๒.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)	๘
๒.๓ การฝึกอบรมและการศึกษาอย่างต่อเนื่อง (Training and continued education)	๙
๒.๔ สุขอนามัยของบุคลากร (Hygiene)	๙
๓. อาคารสถานที่และอุปกรณ์ (Premises and equipment)	๙
๓.๑ หลักการ (Principle)	๙
๓.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)	๙
๓.๓ พื้นที่ดำเนินการผลิต (Production areas)	๑๐
๓.๔ พื้นที่จัดเก็บ (Storage areas)	๑๐
๓.๕ พื้นที่ควบคุมคุณภาพ (Quality control areas)	๑๐
๓.๖ พื้นที่อื่น ๆ (Ancillary areas)	๑๐
๓.๗ เครื่องมือ และอุปกรณ์ (Equipment)	๑๐
๔. เอกสาร (Documentation)	๑๑
๔.๑ หลักการ (Principles)	๑๑
๔.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)	๑๑
๔.๓ เอกสารสำหรับผลิตภัณฑ์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (Extemporaneously prepared products)	๑๒
๔.๔ เอกสารสำหรับผลิตภัณฑ์ที่จัดทำขึ้นเป็นประจำ หรือสำหรับเก็บสำรอง	๑๒
๔.๕ ข้อปฏิบัติทั่วไปและเอกสารเพิ่มเติม	๑๔
๕. การผลิต/การดำเนินการผลิต (Production)	๑๕
๕.๑ หลักการ (Principle)	๑๕
๕.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)	๑๕
๕.๓ การป้องกันการปนเปื้อนข้าม (Prevention of cross contamination)	๑๕
๕.๔ การประเมินความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์และ การทดสอบความเหมาะสม (Product risk assessment and demonstration of suitability)	๑๕
๕.๕ วัสดุตั้งต้น (Starting materials)	๑๖
๕.๖ การดำเนินการกระบวนการผลิต (Processing operations)	๑๖

	หน้า
๕.๗ วัสดุการบรรจุ (Packaging material)	๑๖
๕.๘ การดำเนินการการบรรจุ (Packaging operations)	๑๗
๕.๙ วัสดุและผลิตภัณฑ์ที่ถูกยกเลิก นำกลับมาใช้ และส่งคืน (Rejected, recovered and returned materials and products)	๑๗
๖. การควบคุมคุณภาพ (Quality control)	๑๘
๖.๑ หลักการ (Principles)	๑๘
๖.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)	๑๘
๖.๓ การสุ่มตัวอย่าง (Sampling )	๑๘
๖.๔ การทดสอบ (Testing)	๑๘
๗. การจ้างผลิต หรือ การวิเคราะห์ WORK CONTRACTED OUT	๑๘
๗.๑ หลักการ (Principles)	๑๘
๗.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)	๑๙
๗.๓ ผู้ว่าจ้าง (Contract giver)	๑๙
๗.๔ ผู้รับจ้าง (Contract acceptor)	๒๐
๘. การร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Complaints and product recalls)	๒๐
๘.๑ หลักการ (Principles)	๒๐
๘.๒ ปัญหาคุณภาพ (Quality problems)	๒๐
๘.๓ การเรียกคืน (Recalls)	๒๐
๙. การตรวจสอบตนเอง (Self audits)	๒๑
๙.๑ หลักการ (Principles)	๒๑
<b>ภาคผนวก</b>	
ภาคผนวก ๑ หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล (Good Compounding Practice for Non-Sterile Products in Hospitals)	๒๒
ภาคผนวก ๒ หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล (Good Compounding Practice for Sterile Products in hospitals)	๒๘
ภาคผนวก ๓ หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาเตรียมที่เป็นพิษต่อเซลล์ (Good Compounding Practice for Cytotoxic Products in Hospitals)	๓๘
ภาคผนวก ๔ รายการเครื่องมือและอุปกรณ์พื้นฐานที่จำเป็นเกี่ยวข้องกับงานผลิตยา	๔๘

## นิยามศัพท์ (Glossary)

๑. **ตัวยาสำคัญ (Active pharmaceutical ingredient)** หมายถึง สารหรือสารผสมใด ๆ ที่เป็นสารออกฤทธิ์ ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

๒. **รุ่นผลิต (Batch or lot)** หมายถึง ปริมาณที่กำหนดแน่นอนของวัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ หรือผลิตภัณฑ์ซึ่งถูกผลิตในหนึ่งกระบวนการหรือกระบวนการที่ต่อเนื่องกันจนคาดว่าเป็นเนื้อเดียวกัน

๓. **หมายเลขรุ่นผลิต (Batch number or lot number)** หมายถึง หมายเลขหรือตัวอักษร หรือทั้งสองอย่างรวมกัน ซึ่งเป็นการชี้บ่งเฉพาะถึงรุ่น ได้อย่างชัดเจน

๔. **ผลิตภัณฑ์บรรจุ (Bulk product)** หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอน อย่างสมบูรณ์แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

๕. **การสอบเทียบ (Calibration)** หมายถึง การดำเนินการซึ่งกำหนดขึ้นภายใต้สภาวะที่กำหนด เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวัด หรือระบบการวัดกับค่ามาตรฐานอ้างอิง

๖. **บริเวณสะอาด (Clean area)** หมายถึง บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ถูกก่อสร้างและใช้งานเพื่อลดสิ่งปนเปื้อนที่จะถูกนำเข้าไป เกิดขึ้นหรือกักเก็บ ภายในบริเวณนั้น

๗. **กระบวนการในระบบปิด (Closed Procedure)** หมายถึง กระบวนการที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อโดยถ่ายวัตถุดิบหรือสารละลายที่ปราศจากเชื้อ ลงในภาชนะที่ปิดสนิทและผ่านการทำไร้เชื้อ (Sterile) มาแล้ว ทั้งโดยตรงหรือโดยการใช้อุปกรณ์ถ่ายโอน ที่ปราศจากเชื้อโดยสารละลายนั้นไม่มีการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก

๘. **พื้นที่ปฏิบัติงานควบคุม (Controlled work area)** หมายถึง พื้นที่ปิดที่มีการจัดสร้างหรือจัดทำให้มีอุปกรณ์จัดการระบบถ่ายเทอากาศ และระบบกรองอากาศที่เหมาะสมเพื่อลดการปนเปื้อนให้อยู่ในระดับที่กำหนดทั้งการนำเข้าไป เกิดขึ้น หรือกักเก็บของสิ่งปนเปื้อน พื้นที่ปฏิบัติงานควบคุมอาจถูกนำไปใช้เพื่อปกป้องสิ่งแวดล้อมภายนอกจากวัตถุที่ปฏิบัติ เช่น วัคซีน หรือ ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์

๙. **บริเวณวิกฤต (Critical zone)** หมายถึง ส่วนของพื้นที่ปฏิบัติงานควบคุม (Controlled work area) ซึ่งจะเป็นบริเวณที่ภาชนะบรรจุถูกเปิดและผลิตภัณฑ์ได้สัมผัสกับสภาวะแวดล้อม โดยลดการปนเปื้อนจากอนุภาคและจุลินทรีย์ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด

๑๐. **การปนเปื้อนข้าม (Cross contamination)** หมายถึง การปนเปื้อนของวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ด้วยวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น

๑๑. **รายงานการเบี่ยงเบน (Deviation report)** หมายถึง รายงานที่แสดงถึงการเบี่ยงเบนไปจากกระบวนการหรือระบบเอกสารใด ๆ ตามมาตรฐานที่กำหนด ที่เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการผลิต พร้อมด้วยปฏิบัติการแก้ไขที่ตามมา

๑๒. **การเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (Extemporaneous preparation)** หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่มีการเตรียมและจ่ายแก่ผู้ป่วยโดยทันที และไม่มีการเก็บสำรองไว้

๑๓. **วันสิ้นอายุ (Expiry Date หรือ Expiration Date)** หมายถึง วันที่ระบุไว้บนภาชนะบรรจุ หรือฉลากของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมที่กำหนดช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมคาดหวังว่ายังคงมีคุณภาพมาตรฐานตามข้อกำหนดตามอายุการใช้ที่กำหนดไว้หากจัดเก็บภายใต้เงื่อนไขที่ระบุและต้องไม่นำมาใช้หลังจากวันที่ระบุ

๑๔. **ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product)** หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิต รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

**๑๕. สถานประกอบการด้านสุขภาพ (Healthcare establishments)** หมายถึง สถานพยาบาลที่สังกัดกระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกัน หรือบำบัดโรค ที่มีการเตรียมยาให้กับผู้ป่วยของตนเองตามที่กฎหมายกำหนด

**๑๖. ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product)** หมายถึง วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีก ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์บรรจุ

**๑๗. วันสิ้นอายุในการใช้งาน (In-use expiry date)** หมายถึง ระยะเวลาสิ้นสุดการใช้งานของผลิตภัณฑ์ยาหลังจากเปิดใช้งานครั้งแรก ภายใต้เงื่อนไขที่ระบุไว้

**๑๘. การบรรจุ (Packaging)** หมายถึง การดำเนินการทุกอย่าง ตั้งแต่การนำผลิตภัณฑ์บรรจุ มาบรรจุใส่ภาชนะบรรจุปฐมภูมิและตติยภูมิ จนได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

**๑๙. วัสดุการบรรจุ (Packaging material)** หมายถึง วัสดุที่ใช้ในการบรรจุผลิตภัณฑ์ยา อาจเป็นชนิดปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ขึ้นกับว่ามีการสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์หรือไม่ แต่ไม่รวมถึงวัสดุการบรรจุภายนอกที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายหรือขนส่ง

**๒๐. การเตรียมยา (Preparation)** หมายถึง การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องกับการจัดซื้อวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุและผลิตภัณฑ์ การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การปล่อยผ่าน การจัดเก็บ การจัดส่งผลิตภัณฑ์ยา และการควบคุมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

หมายเหตุ : การเตรียมยาอย่างง่ายที่กำหนดอยู่ในคำแนะนำที่กำหนดไว้ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ความรู้และทักษะทางด้านเภสัชกรรม ซึ่งผลิตภัณฑ์ยานั้นได้ถูกเตรียมให้พร้อมสำหรับการใช้งานทันที (เช่น การละลายผงยาเพื่อใช้ทันทีตามคำแนะนำที่กำหนดไว้ในเอกสารกำกับของผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาต) โดยปกติจะไม่ถือว่าเป็นการเตรียมยา (Preparation)

**๒๑. กระบวนการผลิต (Processing)** หมายถึง กระบวนการหรือขั้นตอนส่วนหนึ่งของการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาซึ่งเกี่ยวข้องกับรูปแบบยา

**๒๒. การดำเนินการผลิต (Production)** หมายถึง การดำเนินการทุกอย่างที่เกี่ยวข้องในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยา เริ่มจากการรับวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผ่านไปยังกระบวนการผลิต และการบรรจุ จนเสร็จสมบูรณ์ได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

**๒๓. ผู้ควบคุม/กำกับการผลิต (Production Supervisor)** หมายถึง ผู้รับผิดชอบในการกำกับดูแล ควรเป็นผู้รับผิดชอบที่อยู่ในหน่วยงานหรือฝ่ายที่รับผิดชอบการผลิต และต้องมีความตระหนักถึงสิ่งที่เกิดขึ้น และสามารถมั่นใจได้ว่ากระบวนการผลิตจะดำเนินไปตามลักษณะที่กำหนด

**๒๔. ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทันที (Products for immediate use)** หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ต้องมีการบริหารยาทันทีหลังการเตรียม โดยไม่เตรียมไว้ล่วงหน้า

**๒๕. Pharmaceutical Isolator** หมายถึง อุปกรณ์กักกันที่มีการป้องกันและควบคุมพื้นที่ทำงานให้อยู่ในสภาวะปิด

**๒๖. การตรวจรับรอง (Qualification)** หมายถึง การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่า เครื่องมือต่าง ๆ มีการทำงานอย่างถูกต้องและได้ผลตามที่คาดหวัง คำว่า การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) บางกรณีมีความหมายครอบคลุมถึงการตรวจรับรองไว้ด้วย

**๒๗. การกักกัน (Quarantine)** หมายถึง สถานะของวัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ที่ถูกจัดแยกไว้ต่างหากโดยวิธีการทางกายภาพ หรือวิธีการอื่นที่มีประสิทธิภาพ ในระหว่างรอการตัดสินใจเพื่อการปล่อยผ่านหรือไม่ผ่าน

**๒๘. เจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา (Releasing Officer)** หมายถึง บุคลากรผู้รับผิดชอบในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา โดยบุคลากรนี้อาจจะหมายถึงหัวหน้างานผลิต (Responsible Person) ได้

**๒๙. หัวหน้างานผลิต (Responsible Person)** หมายถึง บุคลากรที่รับผิดชอบในทุกด้านของการเตรียมผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงบุคลากรผู้รับผิดชอบในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา โดยบุคลากรนี้ต้องมีความรู้ทางวิทยาศาสตร์ ความรู้ด้านเทคนิค และประสบการณ์อย่างเพียงพอที่จะปฏิบัติงานในหน้าที่นี้

**๓๐. การประเมินความเสี่ยง (Risk Assessment)** หมายถึง การประเมินเพื่อให้ทราบถึงองค์ประกอบของการระบุนอันตราย การวิเคราะห์ และความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสอันตรายเหล่านั้น การประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพเริ่มต้นด้วยการกำหนดรายละเอียดของปัญหาอย่างชัดเจนหรือคำถามเกี่ยวกับความเสี่ยง หลังจากกำหนดปัญหาความเสี่ยงไว้ดีแล้วจึงใช้เครื่องมือจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมและประเภทของข้อมูลที่สำคัญ เป็นตัวช่วยระบุการจัดการกับคำถามเกี่ยวกับความเสี่ยงได้ง่ายขึ้น เพื่อช่วยระบุตัวความเสี่ยงในการประเมิน มักใช้คำถามพื้นฐาน ๓ ข้อคือ

- ๑) มีอะไรอาจผิดพลาดบ้าง
- ๒) ความเป็นไปได้ (ความน่าจะเป็น) ที่จะผิดพลาดคืออะไร
- ๓) ผลที่ตามมาคืออะไร (ความรุนแรง)

**๓๑. การตรวจประเมินตนเอง (Self audit)** หมายถึง การประเมินซึ่งดำเนินการภายใต้ความรับผิดชอบของหน่วยงานเดียวกัน เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของระบบประกันคุณภาพและการปฏิบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด สามารถดำเนินการได้โดยผู้มีอำนาจที่ได้รับมอบหมายจากหน่วยงาน หรือได้รับการแนะนำจากผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก

**๓๒. ข้อกำหนด (Specifications)** หมายถึง ข้อกำหนดของวัตถุดิบตั้งต้น และวัสดุการบรรจุ รวมถึงผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลต่าง ๆ ดังนี้

- ๑) ชื่อสาร
- ๒) ลักษณะหรือคำอธิบาย
- ๓) กระบวนการและวิธีการทดสอบที่มีเอกสารอ้างอิง
- ๔) ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและปริมาณ พร้อมทั้งเกณฑ์การยอมรับ
- ๕) การเก็บรักษาและข้อควรระวัง
- ๖) อายุของผลิตภัณฑ์ (Shelf-life)

**๓๓. วัตถุดิบตั้งต้น (Starting material)** หมายถึง สารหรือวัตถุดิบที่ใช้เตรียมผลิตภัณฑ์ยา ไม่นับรวมวัสดุการบรรจุ

**๓๔. ผลิตภัณฑ์สำรอง (Stock preparation)** หมายถึง ผลิตภัณฑ์ซึ่งเตรียมไว้สำหรับเก็บสำรองและพร้อมสำหรับการจ่าย

**๓๕. อุปกรณ์ถ่ายโอน (Transfer Device)** หมายถึง อุปกรณ์ซึ่งช่วยให้สามารถถ่ายโอนสารเข้าและออกจากภาชนะหรือ Pharmaceutical Isolator ได้โดยไม่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก

**๓๖. การตรวจสอบความถูกต้อง (Validation)** หมายถึง ความเสี่ยงตามระบบที่เป็นไปตามมาตรฐานการผลิตยาที่ดี และมีเอกสารหลักฐานว่ากระบวนการที่กำหนดไว้จะนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ต้องการได้จริง

**๓๗. รอบการทำงาน (Working session)** หมายถึง ช่วงระยะเวลาที่กำหนดซึ่งมีหลักฐานบ่งชี้ว่ายังคงมีสถานะการทำงานที่เหมาะสม

## ๑. ระบบการประกันคุณภาพ (Quality assurance system)

### ๑.๑ หลักการ (Principles)

ผลิตภัณฑ์ยา (medicinal products) ควรมีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ เพื่อเป็นการประกันด้านสุขภาพของประชาชน ดังนั้น ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ควรมีวิธีการเตรียมในลักษณะที่เหมาะสม รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นควรมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ จึงควรมีระบบประกันคุณภาพที่มีความครอบคลุมและสามารถนำไปใช้อย่างถูกต้อง รวมทั้งเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practices) ตามที่อธิบายไว้ในคู่มือนี้ ซึ่งควรมีการจัดทำเป็นเอกสาร และควรได้รับการตรวจสอบประสิทธิผล

### ๑.๒ การประกันคุณภาพ (Quality assurance)

๑. การประกันคุณภาพ แสดงให้เห็นถึงภาพรวมของการจัดการอย่างเป็นระบบเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดไว้ ซึ่งควรมีการประเมินประสิทธิผลและความเหมาะสมอย่างสม่ำเสมอ
๒. การประกันคุณภาพ จะส่งผลให้มั่นใจได้ว่า:
  - ก. ผลิตภัณฑ์ยามีการออกแบบและมีวิธีเตรียมเป็นไปตามองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบัน
  - ข. มีกระบวนการผลิตและการควบคุมการผลิตอย่างชัดเจน และดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practices)
  - ค. ผลิตภัณฑ์ยาจะสามารถจ่ายออกได้ต่อเมื่อได้มีการเตรียม การตรวจสอบ และการเก็บรักษาตามขั้นตอนที่กำหนดอย่างถูกต้องเท่านั้น และผลิตภัณฑ์จะถูกปล่อยผ่าน (released) โดยผู้มีอำนาจที่มีความเหมาะสม (เช่น หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) หรือ เจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา (Releasing Officer))
  - ง. มีการตรวจสอบที่เพียงพอเพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาที่จะปล่อยผ่าน (released) มีการจัดเก็บที่เหมาะสม และมีการบริหารจัดการในลักษณะที่สามารถมั่นใจได้ว่าจะมีคุณภาพตลอดอายุการเก็บรักษา (shelf-life) จนถึงวันสิ้นอายุในการใช้งาน
  - จ. มีระบบจัดเก็บเอกสารและอยู่ในสภาพพร้อมใช้ตลอดเวลา

### ๑.๓ หลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) สำหรับผลิตภัณฑ์ยา (medicinal products)

๑. หลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) เป็นส่วนหนึ่งของระบบประกันคุณภาพ ซึ่งทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ได้เตรียมขึ้นตามมาตรฐานคุณภาพที่มีความเหมาะสม ได้รับการควบคุมอย่างสม่ำเสมอ
๒. การเตรียมผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพสม่ำเสมอปฏิบัติตามข้อกำหนดพื้นฐานดังต่อไปนี้ :
  - ก. บุคลากรมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและได้รับการฝึกอบรมที่เกี่ยวข้อง อีกทั้งควรกำหนดขอบเขตความรับผิดชอบและคุณสมบัติในด้านทักษะที่ชัดเจน
  - ข. สถานที่และอุปกรณ์ได้รับการออกแบบให้ตรงตามวัตถุประสงค์การใช้งาน
  - ค. กระบวนการประกันคุณภาพทั้งหมดได้รับการประเมินความเหมาะสม และมีการอธิบายด้วยคำแนะนำและขั้นตอนการเตรียมที่เหมาะสม
  - ง. กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาดำเนินการตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) ตามที่อธิบายไว้ในแนวทางนี้ การบันทึกข้อมูล (Records) ควรแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนที่จำเป็นได้รับการปฏิบัติตามโดยสมบูรณ์ มีเอกสารที่แสดงให้เห็นถึงประวัติที่สมบูรณ์ของผลิตภัณฑ์ยานั้น ๆ



- จ. ควรมีการประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ถูกเตรียมขึ้น การประเมินผลควรจัดทำเป็นเอกสาร อันประกอบด้วย
- การทบทวนเอกสารวิธีการเตรียม (preparation documentation)
  - การเปรียบเทียบผลการทดสอบ (test results) ผลต่อสิ่งแวดล้อม (environmental results) และข้อกำหนด (specifications) ตามความเหมาะสม
  - การประเมินความเบี่ยงเบน (deviations) ไต ๆ
- ฉ. ผลิตภัณฑ์ยาจะถูกปล่อยผ่าน (released) ได้ ภายหลังจากผู้ที่ได้รับมอบหมาย (เช่น หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) หรือ เจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา (Releasing Officer)) รับรองว่าเป็นไปตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ทั้งหมด
- ช. ผลิตภัณฑ์ยา วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ควรได้รับการดูแลและจัดเก็บอย่างถูกวิธี เพื่อให้มั่นใจได้ว่าจะมีคุณภาพตลอดอายุการเก็บรักษา (shelf life) ข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ควรได้รับการสืบสวนเพื่อหาสาเหตุของข้อบกพร่องในด้านคุณภาพ และควรมีมาตรการเหมาะสมเพื่อแก้ไขข้อผิดพลาดนั้น พร้อมทั้งขอควรระวังเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดซ้ำอีก

#### ๑.๔ การควบคุมคุณภาพ (Quality control)

การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด การทดสอบ และการจัดระบบการทำงานของหน่วยงาน ระบบเอกสาร และขั้นตอนการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ เพื่อให้มั่นใจว่า วัตถุดิบ วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ได้ผ่านการทดสอบที่สำคัญและที่เกี่ยวข้องจริง จึงจะถูกปล่อยผ่านเมื่อมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดเท่านั้น

## ๒ บุคลากร (Personnel)

### ๒.๑ หลักการ (Personnel)

การจัดตั้งและดำเนินการต่อเนื่องของระบบประกันคุณภาพและการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาอย่างถูกต้องนั้น ขึ้นกับบุคลากร ด้วยเหตุนี้จึงควรมีบุคลากรที่มีสมรรถนะและเพียงพอเพื่อดำเนินงานได้ทั้งหมด หน้าที่ความรับผิดชอบของบุคลากรแต่ละคนมีกำหนดเป็นเอกสารและทุกคนเข้าใจอย่างชัดเจน ซึ่งบุคลากรทุกคนควรตระหนักถึงหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตยาที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) และระบบเพื่อการประกันคุณภาพ บุคลากรควรได้รับการฝึกอบรมเมื่อเริ่มต้นปฏิบัติงานและอย่างต่อเนื่องซึ่งรวมถึงคำแนะนำด้านสุขอนามัยที่จำเป็นด้วย

### ๒.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

๑. หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) เป็นผู้รับผิดชอบควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมไว้ และรับผิดชอบต่อการควบคุมให้ปฏิบัติตามแนวทางเหล่านี้ อาจมีการมอบอำนาจหน้าที่เฉพาะบางอย่างให้กับบุคคลที่มีสมรรถนะเหมาะสม (เช่น เจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา ผู้ควบคุม/กำกับการผลิต (Production Supervisor)) ควรมีผู้รับผิดชอบลำดับรองปฏิบัติหน้าที่แทนในกรณี หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) ไม่อยู่

๒. หน่วยงานเตรียมยาควรมีบุคลากรที่มีความสามารถจำนวนเพียงพอเพื่อการจัดซื้อ การเก็บรักษา การผลิต การควบคุมและการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยาถูกควบคุมกำกับอย่างเต็มที่และเหมาะสม

๓. ระดับความสามารถของบุคลากรจะขึ้นอยู่กับหน้าที่และข้อกำหนดของกิจกรรมที่ดำเนินการ

๔. หน่วยงานเตรียมยาควรมีแผนผังองค์กรที่แสดงโครงสร้างลำดับชั้นการรายงาน (ลำดับชั้นความรับผิดชอบ)

๕. หน้าที่และความรับผิดชอบของบุคลากรทุกคนรวมทั้งเจ้าหน้าที่ควรได้รับการระบุไว้อย่างชัดเจน

### ๒.๓ การฝึกอบรมและการศึกษาอย่างต่อเนื่อง (Training and continued education)

๑. บุคลากรใหม่ควรได้รับการฝึกอบรมในทุกด้าน(งาน)ที่จำเป็นสำหรับการเต็มพร้อมปฏิบัติตามหน้าที่ เมื่อได้รับการสรรหาคัดเลือกและอย่างต่อเนื่อง

๒. การศึกษาต่อเนื่องของบุคลากรควรได้รับและจัดทำเป็นเอกสาร และสามารถจัดขึ้นได้ทั้งภายในและภายนอก

### ๒.๔ สุขอนามัยของบุคลากร (Hygiene)

๑. ควรมีคำแนะนำสำหรับพฤติกรรมที่ถูกสุขอนามัยและเสื้อผ้าที่เหมาะสมของบุคลากร บุคลากรควรได้รับการฝึกอบรมให้ปฏิบัติตามคำแนะนำนั้น เสื้อผ้าควรมีเพียงพอสำหรับกิจกรรมที่จะดำเนินการ

๒. บุคลากรควรลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์โดยวิธีการที่เพียงพอ บุคลากรควรแจ้งผู้ควบคุม/กำกับการผลิต (Production Supervisor) ทราบหากมีการติดเชื้อและแผลเปิด ผู้ควบคุม/กำกับการผลิต (Production Supervisor) เป็นผู้ตัดสินใจเกี่ยวกับความเหมาะสมของบุคคลที่เกี่ยวข้องในการทำกิจกรรมในพื้นที่การเตรียมยา หรือมีมาตรการป้องกันเฉพาะที่ควรจะเป็นเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ หากไม่สามารถป้องกันได้อย่างเพียงพอบุคคลนั้นไม่ควรได้รับอนุญาตให้เข้าร่วมในกิจกรรมการเตรียมยา

๓. ควรได้รับการรับรองว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนไม่ว่าจะเป็นบุคลากรหรือผลิตภัณฑ์ ห้ามรับประทานอาหาร เครื่องดื่ม หรือสูบบุหรี่ในพื้นที่การเตรียมยา

๔. ควรใช้ความระมัดระวังอย่างเพียงพอเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ผ่านการสัมผัสจากผู้ปฏิบัติงาน ควรใช้มาตรการป้องกันเพิ่มเติม (เช่น การฆ่าเชื้อมือ การสวมถุงมือ เป็นต้น) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจากการปนเปื้อนทางจุลชีววิทยา

## ๓. อาคารสถานที่และอุปกรณ์ (Premises and equipment)

### ๓.๑ หลักการ (Personnel)

สถานที่และอุปกรณ์ควรเหมาะสมกับกิจกรรมที่ต้องการ และไม่ควรก่อให้เกิดอันตรายใด ๆ ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์

### ๓.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

๑. สถานที่และอุปกรณ์ควรได้รับการ ออกแบบ สร้าง ใช้ บำรุงรักษา และปรับปรุง อย่างเหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่าเหมาะสมกับบริบทของการดำเนินงานเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดข้อผิดพลาด รวมถึงมีพื้นที่เพียงพอที่จะดำเนินงานและการแยกกิจกรรมที่เหมาะสม

๒. เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน เช่น การปนเปื้อนข้าม หรือจากการสะสมของฝุ่นและสิ่งสกปรก ควรใช้สถานที่และอุปกรณ์ที่ออกแบบอย่างเหมาะสมรวมทั้งเทคนิคการทำงานที่รอบคอบและเหมาะสม การออกแบบควรคำนึงถึงง่ายต่อการทำความสะอาดอย่างทั่วถึง ควรใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อสูมตัวอย่างหรือเมื่อทำความสะอาดอุปกรณ์ และฆ่าเชื้อหลังการซ่อมแซมหรือบำรุงรักษาหากทำได้

๓. ควรมีมาตรการป้องกันสัตว์และแมลงที่เพียงพอ

๔. กิจกรรมซักล้างและทำความสะอาดไม่ควรเป็นที่มาของการปนเปื้อนเสียเอง

๕. พื้นที่การผลิต การจัดเก็บ และการควบคุมคุณภาพ ควรจำกัดการเข้าถึงได้เฉพาะบุคลากรที่ได้รับอนุญาตเท่านั้น

๖. ควรกำหนดและตรวจสอบ ควบคุม สภาพแวดล้อม คือ อุณหภูมิ ความชื้น แสง ระหว่างการผลิต การควบคุมคุณภาพ และการจัดเก็บ (รวมถึงห้องเย็น) ผลการติดตามตรวจสอบควรจัดทำเป็นเอกสาร ประเมิน และเก็บรักษาไว้ เมื่อพบว่าอยู่นอกขอบเขตที่กำหนดควรดำเนินการแก้ไขอย่างเหมาะสม

๗. ทุกพื้นที่ควรสะอาดเป็นระเบียบและมีแสงสว่างเพียงพอ

### ๓.๓ พื้นที่ดำเนินการผลิต (Production areas)

1. พื้นที่ดำเนินการผลิตควรแยกออกจากกิจกรรมอื่น ๆ อย่างเพียงพอ
2. ควรพิจารณาแยกพื้นที่สำหรับรูปแบบยาเฉพาะ เช่น การผลิตแบบแห้งและแบบเปียก หากไม่สามารถแยกพื้นที่สำหรับรูปแบบยาเฉพาะได้ควรมีการประเมินความเสี่ยงที่เป็นเอกสารและใช้มาตรการที่เหมาะสมก่อนที่จะเตรียมยาที่รูปแบบแตกต่างกันในเวลาเดียวกัน
3. ควรมีห้องเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นอันตราย เช่น กลุ่มยาเคมีบำบัด กลุ่มยาเพนิซิลลิน กลุ่มยาชีววัตถุ กลุ่มเภสัชภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์จากเลือด ในกรณีพิเศษอาจได้รับการยกเว้นหากมีการใช้มาตรการป้องกันที่เฉพาะเจาะจงและมีการประเมินความเสี่ยงที่จำเป็น
4. ควรจัดเก็บและจัดการวัสดุและผลิตภัณฑ์ เพื่อให้ความเสี่ยงของการผสมปนกันของผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันหรือวัตถุดิบของผลิตภัณฑ์นั้นเกิดน้อยที่สุด การปนเปื้อนข้ามดังกล่าวต้องหลีกเลี่ยงและความเสี่ยงในการผิดพลาดหรือดำเนินขั้นตอนการผลิตอย่างไม่ถูกต้องลดน้อยลง
5. พื้นที่การขนถ่ายน้ำหนักและการสูมตัวอย่างควรแยกออกจากพื้นที่การเตรียมยา อื่น ๆ อย่างเพียงพอเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม

### ๓.๔ พื้นที่จัดเก็บ (Storage areas)

1. พื้นที่จัดเก็บควรมีความจุเพียงพอเพื่อให้สามารถจัดเก็บวัสดุและผลิตภัณฑ์ประเภทหมวดหมู่ต่าง ๆ ได้ อย่างเป็นระเบียบ ตัวอย่างของหมวดหมู่เหล่านี้ ได้แก่ วัตถุดิบตั้งต้น วัสดุการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในการกักกัน ปล่องผ่าน ปฏิเสธการตรวจรับ ส่งคืน หรือ เรียกคืน
2. โดยปกติควรเก็บวัตถุดิบตั้งต้น และวัสดุการบรรจุ ไว้นอกพื้นที่การเตรียมยา เว้นแต่จะแยกออกจากกันอย่างเพียงพอ
3. วัสดุและผลิตภัณฑ์ในสถานะการกักกัน หรือไม่ปล่องผ่าน ผลิตภัณฑ์ส่งคืน หรือ ผลิตภัณฑ์เรียกคืน ควรจัดเก็บในพื้นที่ที่แยกออกจากกันและควรมีการระบุแจ้งไว้อย่างชัดเจน
4. ควรกำหนดและตรวจสอบสถานะการเก็บรักษา (เช่น อุณหภูมิ ความชื้นสัมพัทธ์) เพื่อไม่ให้ส่งผลเสียต่อวัสดุหรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การควบคุมควรเพียงพอเพื่อรักษาทุกส่วนของพื้นที่จัดเก็บที่เกี่ยวข้องให้อยู่ภายในสถานะที่กำหนด พื้นที่จัดเก็บควรติดตั้งเครื่องบันทึกหรืออุปกรณ์ตรวจสอบซึ่งจะระบุว่ามีใดสถานะการเก็บรักษาไม่ เป็นไปตามที่กำหนด เพื่อให้สามารถประเมินสถานการณ์ที่ไม่อยู่ในข้อกำหนดและใช้มาตรการที่เหมาะสม

### ๓.๕ พื้นที่ควบคุมคุณภาพ (Quality control areas)

โดยปกติกิจกรรมการควบคุมคุณภาพควรดำเนินการในพื้นที่เฉพาะ ถ้าไม่สามารถทำได้ควรดำเนินการตามขั้นตอนเพื่อหลีกเลี่ยงข้อผิดพลาดและการปนเปื้อน

### ๓.๖ พื้นที่อื่น ๆ (Ancillary areas)

1. ห้องพักผ่อนและเครื่องดื่มควรแยกจากพื้นที่อื่น ๆ
2. ห้องสุขาและสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับการเปลี่ยนเสื้อผ้าและการล้าง(มือ) ควรสามารถเข้าถึงได้ง่าย และพอเหมาะกับจำนวนผู้ใช้ ไม่ควรเข้าถึงห้องสุขาโดยตรงจากพื้นที่การดำเนินการผลิตหรือพื้นที่จัดเก็บ

### ๓.๗ เครื่องมือและอุปกรณ์ (Equipment)

1. อุปกรณ์การเตรียมยา ควรได้รับการออกแบบ ติดตั้ง และบำรุงรักษา ให้เหมาะสมกับจุดมุ่งหมายที่ตั้งไว้

๒. เครื่องมือการผลิตต้องออกแบบให้ล้างทำความสะอาดได้ง่ายและทั่วถึง ภายหลังจากทำความสะอาดแล้ว ควรเก็บไว้ในสภาวะที่สะอาดและแห้ง

๓. อุปกรณ์เครื่องวัด เครื่องชั่งน้ำหนัก และเครื่องควบคุม ควรมีความแม่นยำตามที่ต้องการ ควรสอบเทียบ และตรวจสอบการทำงานว่าถูกต้อง และสอบเทียบใหม่ตามช่วงเวลาที่เหมาะสม

๔. ควรนำอุปกรณ์ที่มีข้อบกพร่องออกจากพื้นที่การดำเนินการผลิต และการควบคุมคุณภาพ หรืออย่างน้อย ต้องระบุให้ชัดเจนว่าชำรุด

## ๔. เอกสาร (Documentation)

### ๔.๑ หลักการ (Principles)

เอกสารที่ดีทั้งรูปแบบกระดาษหรือรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ถือเป็นส่วนสำคัญของระบบประกันคุณภาพ เอกสารที่เข้าใจง่ายและเป็นลายลักษณ์อักษรอย่างชัดเจนช่วยป้องกันข้อผิดพลาดจากการสื่อสารด้วยคำพูดและสามารถตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมไว้ได้

### ๔.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

๑. ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพรวมถึงการประเมินความเสี่ยงควรจัดทำเป็นเอกสาร
๒. รายละเอียดโดยสรุปของเอกสารแต่ละประเภท:

#### ก. ข้อกำหนด (Specifications)

ควรมีข้อกำหนดที่ได้รับอนุมัติและลงวันที่อย่างเหมาะสมสำหรับ วัตถุประสงค์ วัสดุการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป อาจรวมถึง ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต ผลิตภัณฑ์บรรจุ ตามความเหมาะสม

#### ข. คำแนะนำเฉพาะผลิตภัณฑ์ (Product specific instructions)

ควรมีคำแนะนำในกระบวนการ การบรรจุ การควบคุมคุณภาพ และการปล่อยผ่าน เพื่ออธิบาย รายละเอียดของ วัตถุประสงค์ และวัสดุอื่น ๆ ที่ใช้ดำเนินการทั้งหมดในกระบวนการ การบรรจุ การทดสอบควบคุมคุณภาพ และการปล่อยผ่าน

#### ค. การบันทึก (Records)

เอกสารของ กระบวนการ การบรรจุ และการควบคุมคุณภาพ จะต้องบันทึกข้อเท็จจริงที่เกี่ยวข้อง กับคุณภาพของประวัติผลิตภัณฑ์ยาในระหว่างการเตรียมยา

#### ง. ขั้นตอนทั่วไป (General procedures) และเอกสารเพิ่มเติม (additional documentation)

คำแนะนำสำหรับพิจารณาประสิทธิภาพของการปฏิบัติงานเพื่อให้ได้มาตรฐานและหลักฐานอื่น ๆ ที่บันทึกประวัติและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา ตัวอย่างเช่น คำอธิบายการรับสินค้า การสุ่มตัวอย่าง ตัวอย่างอ้างอิงของผลิตภัณฑ์ที่เตรียม การทดสอบ การปล่อยผ่าน การปฏิเสธไม่ผ่าน การสอบเทียบ การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ ประสิทธิภาพของกิจกรรมด้านสุขอนามัย การฝึกอบรมบุคลากร และการใช้งานอุปกรณ์

๓. ข้อกำหนด คำแนะนำ และข้อปฏิบัติ ทั้งหมดควรได้รับการตรวจสอบ ลงนาม และลงวันที่ โดยผู้รับผิดชอบ (หัวหน้างานผลิต (Responsible Person)) หรือโดยผู้ที่ได้รับการแต่งตั้งจากผู้รับผิดชอบ
๔. เอกสารที่เป็นลายลักษณ์อักษรทั้งหมดควรอ่านแล้วชัดเจน ไม่คลุมเครือ และเป็นปัจจุบัน บันทึกอิเล็กทรอนิกส์ควรได้รับการปกป้องอย่างเพียงพอจากการเปลี่ยนแปลงโดยไม่ได้รับอนุญาตและการสูญหายของข้อมูล ข้อมูลที่จัดเก็บแบบอิเล็กทรอนิกส์จะต้องได้รับการรับประกันว่าสามารถอ่านได้ตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาไว้
๕. เอกสารต่าง ๆ ทั้งหมดควรช่วยให้มั่นใจได้ว่าสามารถตรวจสอบย้อนกลับกระบวนการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างสมบูรณ์

๖. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในเอกสารควบคุมนามและลงวันที่ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงควรยังคงให้เห็นข้อมูลดั้งเดิมได้ ควรระบุเหตุผลของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงชัดเจน ควรใช้มาตรการเหล่านี้เช่นเดียวกันกับข้อมูลที่จัดเก็บแบบอิเล็กทรอนิกส์
๗. บันทึกควรเก็บรักษาไว้เป็นระยะเวลาตามข้อกำหนด ระเบียบ ของกฎหมาย และในทุกกรณีควรเก็บรักษาบันทึกไว้อย่างน้อยหนึ่งปีหลังจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่เกี่ยวข้อง ข้อปฏิบัติและคำแนะนำในการเตรียมยา (รวมถึงใบสั่งยา) ควรเก็บรักษาไว้อย่างน้อยห้าปีหลังการใช้งาน

#### ๔.๓ เอกสารสำหรับผลิตภัณฑ์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (extemporaneously prepared products)

๑. สำหรับผลิตภัณฑ์ที่เป็นการเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ข้อกำหนดขั้นต่ำคือการระบุชื่อ ความแรง และวันสิ้นอายุ ควรใช้วัตถุตั้งต้น ที่ผ่านการตรวจสอบ และควรมีระบบเอกสารที่เกี่ยวข้อง
๒. ใบสั่งยาอาจมีคำแนะนำกระบวนการผลิต และการบรรจุ หากไม่มีคำแนะนำเฉพาะควรใช้คำแนะนำทั่วไปสำหรับการเตรียมยา ทุกประเภท เช่น การเตรียมยาแคปซูล ขี้ผึ้ง ฯลฯ
๓. บันทึกควรคงการแสดงขั้นตอนสำคัญของการเตรียมยา และการบรรจุ รวมถึงชื่อของผู้รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอน บันทึกนี้ควรเป็นไปตามข้อ ๔.๔.๓ (ถ้ามี)

#### ๔.๔ เอกสารสำหรับผลิตภัณฑ์ที่จัดทำขึ้นเป็นประจำ หรือสำหรับเก็บสำรอง

๑. สำหรับผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในขอบเขตของคู่มือนี้โดยปกติจะไม่มีเอกสารการขึ้นทะเบียนที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้นหากมีการเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายบ่อย ๆ เป็นประจำ หรือเพื่อเก็บสำรอง ควรมีการจัดเก็บเอกสารเฉพาะแต่ละผลิตภัณฑ์ (แอมป์ผลิตภัณฑ์) รวมถึงข้อกำหนดคำแนะนำและบันทึกต่างๆ
๒. ในการจัดทำข้อกำหนด คำแนะนำ และข้อปฏิบัติ ของแต่ละผลิตภัณฑ์ ควรมีการประเมินทางเภสัชศาสตร์เกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษา ข้อมูลด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษ มุมมองด้าน biopharmaceutics ความคงตัว และการออกแบบผลิตภัณฑ์ ก่อนที่จะมีการเตรียมยา
๓. แอมป์ผลิตภัณฑ์ควรเพิ่มเรื่องการทบทวนผลิตภัณฑ์ด้วย (เช่น ข้อมูลการทดสอบ QC ข้อมูลความคงตัว ข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง) ทันทีที่มีการใช้ผลิตภัณฑ์ซ้ำ ๆ หรือใช้เป็นเวลานานกว่ากำหนด

#### ๔.๔.๑ ข้อกำหนด (Specifications)

๑. สำหรับวัตถุตั้งต้นและวัสดุการบรรจุตลอดจนผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ควรมีข้อกำหนด ที่ผ่านการตรวจสอบยอมรับ (ตัวอย่างเช่นการอ้างอิงตามเภสัชตำรับ)
๒. ข้อกำหนด สำหรับวัตถุตั้งต้น และรวมถึงวัสดุการบรรจุ (ถ้ามี) ควรประกอบด้วย:
  - ก. ชื่อ (Name) (รวมถึงการอ้างอิงตามตำรายา (ถ้ามี))
  - ข. คำอธิบาย (Description)
  - ค. ข้อปฏิบัติการสุ่มตัวอย่าง (sampling) และการทดสอบ (testing) พร้อมข้อมูลอ้างอิง
  - ง. ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณพร้อมขีดจำกัดการยอมรับ (acceptance limits)
  - จ. ข้อกำหนดเกี่ยวกับการจัดเก็บและข้อควรระวัง (ถ้ามี)
  - ฉ. อายุการเก็บรักษา (shelf life)
๓. ข้อกำหนด สำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ควรประกอบด้วย:
  - ก. ชื่อ (Name)
  - ข. รายละเอียดของรูปแบบและความแรง (Description of dosage form and strength)
  - ค. สูตรตำรับ (Formula)

- ง. รายละเอียดของบรรจุภัณฑ์ (Package details)
- จ. คำแนะนำสำหรับการสูมตัวอย่างและการทดสอบ หรือการอ้างอิงถึงข้อปฏิบัติ
- ฉ. ข้อกำหนดเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณพร้อมขีดจำกัดการยอมรับ (acceptance limits)
- ช. สภาวะการเก็บรักษา ข้อกำหนดทางจุลชีววิทยา และ ข้อควรระวังพิเศษเมื่อหยิบจับ (ถ้ามี)
- ซ. อายุการเก็บรักษา (shelf life)

#### ๔.๔.๒ คำแนะนำ (Instructions)

##### คำแนะนำในกระบวนการผลิต (Processing instructions)

- ๑. คำแนะนำในกระบวนการผลิต ควรประกอบด้วย:
  - ก. ชื่อผลิตภัณฑ์ (Product name)
  - ข. รายละเอียดของรูปแบบและความแรง (Description of dosage form and strength)
  - ค. Batch size
  - ง. ชนิดและปริมาณ ของวัตถุดิบที่ จะใช้ทั้งหมด
  - จ. ผลผลิตที่คาดหวังของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
  - ฉ. คำแนะนำโดยละเอียดของขั้นตอนกระบวนการผลิต ต่าง ๆ
  - ช. คำแนะนำสำหรับ in process controls พร้อมขีดจำกัดการยอมรับ (acceptance limits)
  - ซ. สภาวะการเก็บรักษา (รวมถึงสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต) และข้อควรระวัง (ถ้ามี)

##### คำแนะนำในการบรรจุ (Packaging instructions)

- ๒. คำแนะนำในการบรรจุ ควรประกอบด้วย:
  - ก. ชื่อผลิตภัณฑ์
  - ข. รูปแบบและความแรง
  - ค. ขนาดบรรจุ
  - ง. ข้อความบนฉลาก (Labelling text) หรือฉลากยา (master label)
  - จ. รายชื่อวัสดุการบรรจุ ที่จำเป็นทั้งหมดรวมถึง ชนิด ข้อกำหนด ขนาด และ ปริมาณ
  - ฉ. คำแนะนำโดยละเอียดสำหรับขั้นตอนการบรรจุ
  - ช. คำแนะนำสำหรับ in-process controls พร้อมขีดจำกัดการยอมรับ (acceptance limits)
  - ซ. สภาวะการเก็บรักษา (รวมถึงสำหรับผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต) และข้อควรระวัง (ถ้ามี)

#### ๔.๔.๓ บันทึก (Records)

##### บันทึกกระบวนการผลิตและการบรรจุ (Processing and packaging records)

- ๑. บันทึกกระบวนการผลิตและการบรรจุ ควรประกอบด้วย
  - ก. ข้อมูลเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณของวัสดุทั้งหมดที่ใช้ เช่น batch number ของวัสดุที่ใช้หรือ ข้อมูลอ้างอิงอื่น ๆ ต้องสามารถใช้ตรวจสอบย้อนกลับไปยังเอกสารเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพได้ (เช่น ตัวผลิตภัณฑ์ หมายเลขการวิเคราะห์ หมายเลขใบรับรอง)
  - ข. การระบุผลิตภัณฑ์ (Identification of the product) (รวมถึง batch number และสูตรตำรับ) และวันที่เตรียมยา
  - ค. ข้อมูลเกี่ยวกับการปฏิบัติงานและการสังเกตทั้งหมด เช่น เอกสารเกี่ยวกับการทำความสะอาด การปิดกวาดสายการผลิต (line clearance) การซังน้ำหนัก ผลผลิตของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต การอ่านผลและการคำนวณ ตลอดจนการสูมตัวอย่าง
  - ง. บันทึกของแต่ละรุ่นผลิต ซึ่งเกี่ยวกับการควบคุมกระบวนการ และ ผลลัพธ์ ชื่อหรือลายเซ็นของผู้รับผิดชอบสำหรับขั้นตอนสำคัญในกระบวนการผลิตและการควบคุมความเบี่ยงเบน (deviations) ไต ๆ จากคำแนะนำของกระบวนการผลิตที่กำหนด

- จ. ผลผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
  - ฉ. ตัวอย่างฉลากที่ใช้
  - ช. การกระทบบยอดฉลากยา (Reconciliation of labels)
  - ซ. ชื่อผู้ป่วยหรือเลขประจำตัวผู้ป่วย (HN) (ถ้ามี)
๒. ในท้ายสุดบันทึกกระบวนการผลิต ควรได้รับการประเมินและอนุมัติโดยผู้รับผิดชอบ (หัวหน้างานผลิต (Responsible Person)) หรือเจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา โดยลงวันที่และลงนาม
- บันทึกการควบคุมคุณภาพ (Quality control records)**
๓. บันทึกการควบคุมคุณภาพ (Quality control records) ควรประกอบด้วย:
- ก. ชื่อผลิตภัณฑ์
  - ข. รูปแบบและความแรง
  - ค. หมายเลขรุ่นผลิต
  - ง. ผู้จัดเตรียม (Preparer) หรือ supplier
  - จ. วิธีการทดสอบ การเบี่ยงเบนจากวิธีที่กำหนดควรแสดงเหตุผลอันสมควร
  - ฉ. ผลการทดสอบ และใบรับรองผลการวิเคราะห์จากผู้จัดเตรียมหรือ supplier รวมถึงวันที่ทำการทดสอบ (ถ้ามี)
  - ช. วันสิ้นอายุ ของวัตถุดิบตั้งต้น
  - ซ. วันที่ทดสอบ
  - ฅ. ชื่อของผู้ทำการทดสอบ
  - ญ. การตัดสินใจในการปล่อยผ่านยาหรือปฏิเสธไม่ผ่าน รวมถึงชื่อของผู้รับผิดชอบ (หัวหน้างานผลิต (Responsible Person)) หรือเจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา (Release Officer)

#### ๔.๕ ข้อปฏิบัติทั่วไปและเอกสารเพิ่มเติม

๑. ข้อปฏิบัติควรเขียนในประเด็นต่อไปนี้:
- ก. การตรวจรับ การสุ่มตัวอย่าง และการปล่อยผ่าน วัตถุดิบตั้งต้น และวัสดุการบรรจุ
  - ข. การปล่อยผ่านและการปฏิเสธไม่ผ่าน ของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปรวมถึง การปล่อยผ่านแบบฉุกฉิน
  - ค. การเรียกคืนผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
  - ง. การสอบเทียบ (Calibration) และตรวจสอบคุณสมบัติของอุปกรณ์ (เช่น autoclaves, dry heat sterilizers, thermometers, เครื่องชั่ง, อุปกรณ์สำหรับการวัดจุดหลอมเหลว)
  - จ. การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการต่าง ๆ (Validation of processes)
  - ฉ. การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ และการบำรุงรักษาอุปกรณ์ (เช่น อุปกรณ์กำจัดแร่ธาตุในน้ำ เครื่องกลั่นน้ำ ตูเย็น) และสิ่งอำนวยความสะดวก
  - ช. การฝึกอบรมบุคลากร (เช่น ความตระหนักเรื่องมาตรการด้านสุขอนามัย)
  - ซ. การใช้อุปกรณ์เครื่องมือ (Operation of equipment) (ถ้ามี)
  - ฅ. ข้อปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบ (monitoring) รวมถึงแนวโน้ม (trending)
  - ญ. ขั้นตอนการดำเนินการในกรณีที่มีการเบี่ยงเบน (deviations) และการร้องเรียน (complaints)
  - ฎ. การตรวจสอบตนเอง (Self audits)
๒. ควรบันทึกประสิทธิภาพของกิจกรรมเหล่านี้ลงในเอกสาร (เช่น ใน batch documentation) ในรูปแบบฟอร์มพิเศษ หรือใน log book

## ๕. การผลิต/การดำเนินการผลิต (Production)

### ๕.๑ หลักการ (Principle)

กระบวนการดำเนินการผลิตควรมีการประกันคุณภาพดำเนินการและกำกับดูแลโดยบุคลากรที่มีสมรรถนะ

### ๕.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

๑. การดำเนินการผลิตควรดำเนินการโดยบุคลากรที่ผ่านการฝึกอบรม
๒. วัตถุดิบ วัสดุตั้งต้น ควรได้รับการรับรองก่อนนำไปใช้ การยืนยันเอกลักษณ์ น้ำหนักและปริมาณของวัตถุดิบตั้งต้นทั้งหมดควรได้รับการตรวจสอบอย่างอิสระโดยบุคคลที่สองหรือโดยระบบคอมพิวเตอร์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว (เช่น การตรวจสอบด้วยบาร์โค้ด)
๓. การดำเนินการผลิตควรดำเนินการตามคำแนะนำที่เป็นลายลักษณ์อักษรซึ่งมีการระบุขั้นตอนที่เกี่ยวข้องทั้งหมดอย่างละเอียด ยกเว้นการเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย
๔. ควรใช้มาตรการที่จำเป็นทั้งหมดทั้งด้านเทคนิคและด้านบริหารจัดการ เพื่อหลีกเลี่ยงการปะปนกัน
๕. ควรบันทึกทุกขั้นตอนกระบวนการที่ได้ดำเนินการไว้
๖. อุปกรณ์เครื่องมือและวัสดุที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานทั้งหมดควรเหมาะสมกับการใช้งานตามวัตถุประสงค์
๗. ผลิตภัณฑ์และวัสดุควรได้รับการปกป้องจากจุลินทรีย์และการปนเปื้อนอื่น ๆ ในทุกขั้นตอนการเตรียมยา
๘. ตลอดเวลาระหว่างการเตรียมยา ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดควรถูกระบุโดยฉลากหรือป้ายบนภาชนะและอุปกรณ์อย่างชัดเจนและไม่คลุมเครือ
๙. ตลอดเวลาระหว่างการเตรียมยา สถานะการปฏิบัติงาน (เช่น ทำความสะอาดแล้ว ใช้งานอยู่) ของห้องและอุปกรณ์เครื่องมืออย่างชัดเจน

### ๕.๓ การป้องกันการปนเปื้อนข้าม (Prevention of cross contamination)

ควรใช้มาตรการที่จำเป็นทั้งด้านเทคนิคและด้านบริหารจัดการ เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนข้าม

### ๕.๔ การประเมินความเสี่ยง ของผลิตภัณฑ์และการแสดงถึงความเหมาะสม (Product risk assessment and demonstration of suitability)

๑. โอกาสเสี่ยงที่อาจเกิดผลกระทบต่อสุขภาพในกรณีที่เกิดความล้มเหลว (เช่น ข้อบกพร่องด้านคุณภาพ) จะแตกต่างกันไปตามประเภทของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นจึงควรได้รับการประเมินและจัดทำเป็นเอกสารโดยผู้สมรรถนะที่เหมาะสม โอกาสเสี่ยงส่วนใหญ่ได้รับอิทธิพลจาก:

ก) ความน่าจะเป็นของการเกิดข้อผิดพลาด

ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- ความเข้มข้นต่ำของสารออกฤทธิ์ที่ไม่ละลายน้ำ (เสี่ยงต่อปริมาณที่ไม่ถูกต้องเนื่องจากไม่เป็นเนื้อเดียวกัน)
- ความไวต่อการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์สูง (ความเสี่ยงต่อการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์)
- ระยะเวลาการเก็บรักษาหรือการใช้งานที่ยาวนานขึ้น (เสี่ยงต่อการสลายตัวทางเคมีหรือการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์)
- ประเภทของโรงงานสถานที่ที่เตรียมผลิตภัณฑ์ (เสี่ยงต่อการปนเปื้อนในกรณีสภาพแวดล้อมการทำงานที่ไม่มีการควบคุม)
- เทคนิคการทำงานที่ไม่ดี (เสี่ยงต่อการปะปนหรือการปนเปื้อน)

ข) ความน่าจะเป็นของการตรวจจับความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้



ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- ขาดกลไกการควบคุม เช่น การเฝ้าติดตาม การควบคุมในกระบวนการผลิต (in process control) และการควบคุมขั้นสุดท้าย (final control) (เสี่ยงต่อการไม่ตรวจจับข้อผิดพลาดหรือข้อบกพร่อง)
- ค) ผลพวงของความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้น (ความเสี่ยงต่อสุขภาพ)

ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- ขนาดของการนำไปใช้งาน (ความเสี่ยงที่จะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยจำนวนมากเนื่องจากการใช้งานเป็นวงกว้าง)
- ประเภทผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมและวิธีการบริหารยา เช่น การเตรียมยาปราศจากเชื้อสำหรับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ความเสี่ยงเนื่องจากผลของการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ)

๒. ใช้มาตรการที่จำเป็นเพื่อค้นหาโอกาสเสี่ยงที่ระบุไว้ได้อย่างเพียงพอและเพื่อรับประกันได้ว่าจะได้รับคุณภาพตามที่ต้องการ

๓. สิ่งจำเป็นเพื่อแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของมาตรการที่ใช้ขึ้นอยู่กับการค้นหาโอกาสเสี่ยงที่ระบุและได้รับการประเมิน

๔. ในกรณีที่เป็นต้องมีการสาธิตความเหมาะสมให้เกี่ยวข้องควรมีการตรวจสอบคุณสมบัติและการตรวจสอบความถูกต้อง หลักการของคุณสมบัติและการตรวจสอบความถูกต้องอธิบายไว้ในภาคผนวก ๑๕ ของเอกสาร PIC/S PE ๐๐๙ หากกระบวนการเดียวกันถูกนำไปใช้กับชุดผลิตภัณฑ์ (เช่นการบรรจุแบบปลอดเชื้อของบุคคลที่เทียบเคียงกันได้ การเตรียมการ) แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องอาจพิจารณาถึงประสิทธิภาพของสิ่งเดียวกรณีศึกษาที่เลวร้ายที่สุดโดยคำนึงถึงเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องทั้งหมดแนวปฏิบัตินี้เรียกว่า "การถ่ายคร่อม"

๕. อิทธิพลของการเปลี่ยนแปลงของสิ่งอำนวยความสะดวก ห้องและอุปกรณ์ ที่ผ่านการรับรอง อิทธิพลของการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบหรือคุณภาพของวัสดุตั้งต้นและอิทธิพลของการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งกระทบต่อคุณภาพ ควรได้รับการประเมินโดยผู้ที่มีสมรรถนะที่เหมาะสมโดยคำนึงถึงความจำเป็นและขอบเขตของการตรวจรับรองซ้ำหรือการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำอีกครั้งก่อนที่จะทำการเปลี่ยนแปลง

๖. ควรตรวจสอบความเหมาะสมของการตรวจสอบความถูกต้องที่ใช้อยู่ตามช่วงเวลาในข้อปฏิบัติที่กำหนดไว้ล่วงหน้า หากการตรวจสอบความถูกต้องไม่เป็นที่ยอมรับอีกต่อไป ตัวอย่างเช่น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงเล็ก ๆ น้อย ๆ หลายรายการซึ่งแต่ละรายการพิจารณาว่าไม่สำคัญ แต่เมื่อรวมเข้าด้วยกันมีนัยสำคัญ กระบวนการควรได้รับการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำอีกครั้ง

### ๕.๕ วัสดุตั้งต้น (Starting materials)

๑. วัสดุตั้งต้นที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาควรเป็นไปตามข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง
๒. วัสดุตั้งต้นควรเก็บไว้ในภาชนะเดิม หากถ่ายโอนไปยังภาชนะอื่น ภาชนะนั้นควรสะอาดและมีฉลากพร้อมข้อมูลทั้งหมดของรุ่นผลิต ในเรื่องนี้ควรรับประกันคุณภาพตลอดระยะเวลาการใช้งาน ห้ามใช้ผสมรุ่นผลิตที่แตกต่างกัน
๓. ควรระบุวันที่ของการเปิดใช้ครั้งแรกของวัสดุตั้งต้น พร้อมทั้งวันสิ้นอายุในการใช้งานที่สั้นลง
๔. วัสดุตั้งต้นที่หมดอายุหรือใช้ไม่ได้แล้วควรถูกทำลายและบันทึกการกำจัดทำลายไว้

### ๕.๖ การดำเนินการกระบวนการผลิต (Processing operations)

๑. ก่อนที่จะเริ่มกระบวนการผลิตใด ๆ สิ่งสำคัญคือต้องตรวจสอบให้แน่ใจ (และจัดทำเป็นเอกสาร) ว่าพื้นที่ทำงานและอุปกรณ์นั้นสะอาดและปราศจากวัสดุตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ใด ๆ ที่ไม่ต้องการใช้ทำงานในปัจจุบัน และอุปกรณ์ทั้งหมดทำงานได้อย่างน่าพอใจ ควรรายงานปัญหาที่อาจเกิดขึ้นกับบุคลากรหลัก

๒. ควรจัดเก็บผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิตภายใต้สภาวะที่เหมาะสมและติดตามอย่างไม่คลุ้มเครือ

๓. โดยปกติแล้วควรทำลายวัสดุที่เหลือ(มากเกินไปต้องการ)สำหรับการผลิต หากจะส่งคืนกลับสต็อกควร หลังจากได้ตรวจสอบอย่างรอบคอบแล้วเท่านั้น ควรบันทึกเก็บไว้

#### ๕.๗ วัสดุการบรรจุ (Packaging material)

๑. ใช้วัสดุการบรรจุที่เหมาะสมกับวัตถุประสงค์เฉพาะเท่านั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่ควรมีความเสี่ยงที่ผลิตภัณฑ์จะได้รับอิทธิพลทางลบจากภาชนะบรรจุหรือจากจุลชีพ หากเป็นไปได้วัสดุการบรรจุที่ใช้ควรได้รับการฆ่าเชื้อและสามารถป้องกันอิทธิพลจากภายนอกและการปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้นอย่างเพียงพอ

๒. ฉลากควรเป็นไปตามกฎหมายของประเทศและโดยปกติจะมีข้อมูลต่อไปนี้:

- ๑) ชื่อผลิตภัณฑ์
- ๒) รูปแบบของยา
- ๓) ตัวยาสำคัญ และปริมาณ
- ๔) ขนาดบรรจุ (จำนวน เช่น กรัม จำนวนเม็ด ฯลฯ)
- ๕) หมายเลขรุ่นผลิต
- ๖) วันสิ้นอายุและวันที่เปิดใช้ หากจำเป็น
- ๗) ผู้เตรียมยา

๓. วัสดุการบรรจุที่หมดอายุหรือใช้ไม่ได้แล้วควรถูกทำลายและบันทึกการกำจัดทำลายไว้

#### ๕.๘ การดำเนินการการบรรจุ (Packaging operations)

๑. ควรทำความสะอาดภาชนะบรรจุก่อนใช้

๒. เพื่อป้องกันการปนกันหรือการติดฉลากผิด ควรติดฉลากทันทีหลังจากบรรจุและปิดผนึก มิฉะนั้นควรจัดให้มีความปลอดภัยอย่างเพียงพอ

#### ๕.๙ ถูกปฏิเสธคืนและส่งคืนวัสดุและผลิตภัณฑ์ (Rejected, recovered and returned materials and products)

๑. วัสดุและผลิตภัณฑ์ที่ถูกปฏิเสธควรทำป้ายเครื่องหมายระบุไว้ และจัดเก็บในพื้นที่แยกต่างหาก

๒. กระบวนการผลิตซ้ำและการกู้คืนผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดควรเป็นไปตามข้อกำหนดในวันเท่านั้น และควรได้รับอนุมัติจากหัวหน้างานผลิต (Responsible Person) ควรดำเนินการตามขั้นตอนการปฏิบัติงานที่เป็นลายลักษณ์อักษรและบันทึกการปฏิบัติไว้ ควรมีการประเมินความเสี่ยงซึ่งรวมถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับคุณภาพและวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ตลอดจนความต้องการทดสอบเพิ่มเติมใด ๆ

๓. หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) หรือเจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยาควรตัดสินใจว่าจะปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการผลิตซ้ำหรือการกู้คืนผลิตภัณฑ์ หลังจากประเมินเอกสารที่เกี่ยวข้องใด ๆ (และผลลัพธ์ของการทดสอบเพิ่มเติม)

๔. ควรทำลายผลิตภัณฑ์ที่ถูกจ่ายออกจากการควบคุมของหน่วยงานเตรียมยาแล้วถูกส่งคืน เว้นแต่จะไม่มีข้อสงสัยว่าคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นที่น่าพอใจ ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ อาจได้รับการพิจารณาแยกเว้นเพื่อกระบวนการผลิตซ้ำหรือการกู้คืนผลิตภัณฑ์หลังจากที่ได้รับการประเมินอย่างถี่ถ้วนภายใต้ความรับผิดชอบของหัวหน้างานผลิต (Responsible Person) หรือเจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยาตามขั้นตอนที่เป็นลายลักษณ์อักษร ในกรณีที่มีข้อสงสัยเกี่ยวกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ไม่ควรนำกลับไปจ่ายใหม่หรือนำกลับมาใช้ใหม่ การดำเนินการใด ๆ ควรได้รับการบันทึกไว้ อย่างเหมาะสม

## ๖. การควบคุมคุณภาพ (Quality control)

### ๖.๑ หลักการ (Principles)

๑. การควบคุมคุณภาพทำให้มั่นใจได้ว่าเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพครบถ้วน
๒. โดยเฉพาะอย่างยิ่งการควบคุมคุณภาพจะช่วยให้มั่นใจได้ว่าการทดสอบที่จำเป็นและผลิตภัณฑ์จะได้รับ การปล่อยผ่านหากเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพเท่านั้น
๓. ขอบเขตที่จะทำการทดสอบการควบคุมคุณภาพ ควรคำนึงถึงข้อมูลความคงตัวและคุณสมบัติทาง กายภาพ และควรกำหนดบนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยง (ดูข้อ ๕.๔)
๔. กิจกรรมการควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่าน ควรเป็นอิสระจากกิจกรรมการเตรียมยา

### ๖.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

๑. อุปกรณ์เครื่องมือทดสอบควรเหมาะสมกับการใช้งานตามวัตถุประสงค์
๒. การปฏิบัติงานทั้งหมดควรดำเนินการตามขั้นตอนที่กำหนดไว้ในข้อปฏิบัติและจดบันทึกไว้
๓. ควรเก็บบันทึกการทดสอบไว้เป็นเวลาอย่างน้อย ๑ ปีหลังจากวันหมดอายุของวัตถุตั้งต้น หรือผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูป แล้วแต่ว่าสิ่งใดจะยาวที่สุด

### ๖.๓ การสุ่มตัวอย่าง (Sampling)

๑. ตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ควรเป็นตัวแทนของวัสดุที่ต้องการทดสอบ
๒. เมื่อผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ถูกควบคุมโดยนำมาตรวจวิเคราะห์ ควรเก็บตัวอย่างที่นำมาตรวจวิเคราะห์ไว้ อ้างอิงตามจำนวนที่เหมาะสมเป็นระยะเวลาจนหลังวันสิ้นอายุ

### ๖.๔ การทดสอบ (Testing)

#### การทดสอบวัตถุดิบ (Testing of raw materials)

๑. ข้อกำหนดด้านคุณภาพและการทดสอบควรเป็นไปตามเกสซ์ตำรับที่ประกาศใช้ หากเกสซ์ตำรับไม่มี ข้อมูลที่เหมาะสมอาจใช้เกสซ์ตำรับอื่น ๆ มิฉะนั้นควรใช้ตำราหรือมาตรฐานวิชาชีพซึ่งได้รับการยอมรับจากสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา หากไม่มีมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการควรกำหนดมาตรฐานตามการ ศึกษาวิจัยในประเทศหรือวรรณกรรมเฉพาะเรื่องซึ่งได้ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิจัยแล้ว

๒. จุดความเสี่ยงที่ต้องประเมินและพิจารณาเป็นพิเศษในการตรวจทดสอบวัตถุดิบคือการยืนยันอัตลักษณ์ ของสารในทุก ๆ ภาชนะบรรจุ ไม่ว่าในกรณีใดก็ตามควรตรวจสอบฉลากและการถูกเปิด(ความไม่สามารถละเมิดได้) ของแต่ละภาชนะบรรจุ ควรอ้างอิงใบรับรองของรุ่นผลิต เท่านั้นในกรณีที่มีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของผู้ผลิต หรือซัพพลายเออร์ที่ออกใบรับรอง

๓. โดยปกติจะไม่มี การทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ที่ถูกปล่อยผ่านเพื่อใช้เป็นวัตถุตั้งต้น

#### การทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Testing of finished products)

๔. จุดความเสี่ยงที่ต้องประเมินในการตรวจทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ควรพิจารณาเป็นพิเศษในประเด็น คุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ การใช้ผลิตภัณฑ์ ตลอดจนความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมผลิตภัณฑ์ (ประโยชน์ของ ผลิตภัณฑ์และความเสี่ยงอันตรายที่เชื่อมโยงกับการเตรียมผลิตภัณฑ์นั้น)

๕. โดยปกติจะไม่มี การตรวจทดสอบควบคุมคุณภาพสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย สารที่ใช้สำหรับการทดสอบในห้องปฏิบัติการ (Laboratory reagents used for testing)

๖. น้ำยาในห้องปฏิบัติการที่เตรียมสำรองไว้ควรมีการระบุวันที่เตรียมและวันสิ้นอายุ

## ๖.๕ การปล่อยผ่าน (Release)

๑. หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) เป็นผู้รับผิดชอบสูงสุดต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ถูกเตรียมขึ้นและถูกปล่อยผ่าน การปล่อยผ่านจริงสามารถมอบให้บุคคลอื่นที่มีสมรรถนะเหมาะสมได้ (เช่น เจ้าหน้าที่ปล่อยผ่านยา)

๒. การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ควรรวมถึงการตรวจสอบว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามข้อกำหนด ที่ถูกต้องและได้รับการจัดเตรียมตามข้อปฏิบัติที่ถูกต้องและตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) ที่อธิบายไว้ในคู่มือนี้

## ๗. การจ้างผลิต หรือ การวิเคราะห์ (WORK CONTRACTED OUT)

### ๗.๑ หลักการ (Principles)

๑. ขึ้นอยู่กับกฎหมายของแต่ละประเทศ งานที่ทำสัญญาจ้างโดยสถานประกอบการด้านสุขภาพอาจรวมถึงกิจกรรมที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการเตรียมยา เช่น กระบวนการผลิต การบรรจุ หรือการควบคุมคุณภาพ และรวมถึงงานบริการที่ไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการเตรียมยา ซึ่งอาจมีผลอย่างมากต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมหรือต่อผลลัพธ์ของการควบคุมคุณภาพ บริการดังกล่าวซึ่งมักทำสัญญาจ้างกับแผนกหรือหน่วยงานภายนอก ได้แก่:

- ก. การบำรุงรักษาระบบจัดการอากาศ ระบบน้ำ หรือระบบสาธารณูปโภคอื่น ๆ
- ข. การบำรุงรักษาอุปกรณ์ที่สำคัญ เช่น isolator, laminar air flow cabinet, เครื่องฆ่าเชื้อ, เครื่องชั่ง
- ค. การฆ่าเชื้อ ชิ้นส่วนของอุปกรณ์และวัสดุสิ้นเปลือง เช่น ไม้ถูพื้น เสื้อผ้า ถาด
- ง. บริการตรวจสอบสิ่งแวดล้อม
- จ. การจัดหาวัสดุสิ้นเปลืองทางจุลชีววิทยา (เช่น ถาดเพาะเชื้อ)
- ฉ. การจัดการขยะของเสีย
- ช. การควบคุมสัตว์และแมลง

๒. งานใด ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมและทำสัญญาจ้างกับบุคคลภายนอก ควรระบุเป็นลายลักษณ์อักษรของข้อตกลงทางเทคนิค

๓. ในกรณีฉุกเฉินอาจเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายโดยไม่มีสัญญาจ้างเป็นลายลักษณ์อักษร ซึ่งอาจจะยกเว้นในบางโอกาส

### ๗.๒ ข้อกำหนดทั่วไป (General requirements)

๑. ข้อตกลงการให้บริการทางเทคนิค (สัญญา) ควรระบุรายละเอียดของงานที่ต้องทำ ข้อกำหนดที่ต้องการและความรับผิดชอบของแต่ละฝ่าย

๒. สัญญาควรได้รับอนุมัติและลงนามโดยผู้มีอำนาจของผู้รับจ้าง และโดย หัวหน้างานผลิต (Responsible Person) ของผู้ว่าจ้าง

### ๗.๓ ผู้ว่าจ้าง (Contract giver)

๑. ในสัญญา ผู้ว่าจ้างควรระบุอย่างชัดเจนว่าต้องการให้บริการในระดับใดและให้ได้ตามข้อกำหนดใด

๒. ผู้ว่าจ้างควรสืบให้มั่นใจว่าผู้รับจ้างมีสมรรถนะ และหากจำเป็นสืบด้วยว่าได้รับอนุญาตดำเนินการให้บริการได้เรียบร้อย ขอบเขตของการตรวจสอบผู้รับจ้างควรกำหนดบนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยง การประเมินความเสี่ยงนี้ควรรวมถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าผู้รับจ้างปฏิบัติตามสัญญาและข้อกำหนดตามระเบียบกฎหมาย (เช่น หลักเกณฑ์และวิธีการผลิตที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practices) การตรวจสอบผู้รับจ้างควรดำเนินการโดยหัวหน้างานผลิต (Responsible Person) หรือบุคคลที่ได้รับมอบอำนาจโดยหัวหน้างานผลิต (Responsible Person)

๓. รายงานใด ๆ ที่จัดทำโดยผู้รับจ้างสรุปผลงานหรืองานที่ดำเนินการแล้วเสร็จ ควรได้รับการทบทวนอย่างเป็นทางการและตรวจรับโดยผู้ว่าจ้างว่าเป็นไปตามข้อกำหนดที่ต้องการ การทบทวนและการตรวจรับอย่างเป็นทางการนี้ควรมีรายละเอียดอยู่ในข้อปฏิบัติของระบบคุณภาพ และข้อปฏิบัตินั้นควรระบุว่าใครเป็นผู้มีอำนาจในการทบทวนและตรวจรับรายงานเหล่านี้

#### ๗.๔ ผู้รับจ้าง (Contract acceptor)

๑. งานใด ๆ ควรปฏิบัติตามสัญญา
๒. บริการหรือผลลัพธ์ใด ๆ ที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดที่ต้องการ ควรแจ้งหัวหน้างานผลิต (Responsible Person) ของผู้ว่าจ้าง
๓. ผู้รับจ้างไม่ควรจ้างต่องานใด ๆ ภายใต้อาณัติกับบุคคลที่สามโดยไม่ได้รับการประเมินและยอมรับในข้อตกลงล่วงหน้าจากผู้ว่าจ้าง ข้อตกลงระหว่างผู้รับจ้างและบุคคลที่สามควรตรวจสอบให้มั่นใจว่าการเตรียมยา และข้อมูลสำคัญ ได้ถูกดำเนินการในลักษณะเช่นเดียวกับสัญญาเดิมระหว่างผู้ว่าจ้างและผู้รับจ้าง

### ๘. การร้องเรียนและการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Complaints and product recalls)

#### ๘.๑ หลักการ (Principles)

บรรดาข้อผิดพลาด ข้อบกพร่อง ข้อร้องเรียน และสัญญาณอื่น ๆ ของปัญหาคุณภาพ ควรได้รับการทบทวนอย่างรอบคอบตามข้อปฏิบัติที่กำหนดเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อให้สามารถเรียกคืนผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีข้อบกพร่องรุนแรงได้อย่างทันทั่วถึงและมีประสิทธิภาพ ควรมีการจัดทำข้อปฏิบัติที่เหมาะสมไว้

#### ๘.๒ ปัญหาคุณภาพ (Quality problems)

๑. ควรมีการสืบสวนถึงข้อผิดพลาด ข้อบกพร่อง ข้อร้องเรียน และสัญญาณอื่น ๆ ที่บ่งบอกถึงปัญหาคุณภาพ ควรมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อกระทำให้มั่นใจว่ามีการดำเนินการแก้ไขอย่างมีประสิทธิภาพ แหล่งต้นกำเนิดและเนื้อหาของข้อบกพร่อง มาตรการแก้ไขที่กระทำ และการทดสอบที่ดำเนินการ ควรบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรและเพิ่มเติมลงในบันทึกการเตรียมยา

๒. เมื่อมีการรายงานข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์ ควรพิจารณาเพื่อตรวจสอบว่าผลิตภัณฑ์อื่น ๆ อาจได้รับผลกระทบด้วยหรือไม่ และยุติการจ่ายออกไปจนกว่าปัญหานั้นได้รับการสืบสวนอย่างครบถ้วน

#### ๘.๓ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ (Recalls)

๑. เมื่อพบข้อบกพร่องอาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพควรเริ่มการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ทันทีและควรแจ้งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยทันที

๒. ควรมีข้อปฏิบัติการเรียกคืนผลิตภัณฑ์เป็นลายลักษณ์อักษร

๓. ผลิตภัณฑ์ที่เรียกคืนควรได้รับการทำเครื่องหมายดังกล่าวและจัดเก็บในพื้นที่ที่แยกออกไปและควรรับประกันว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะไม่ถูกจ่ายออกไปด้วยความผิดพลาด

๔. ควรบันทึกความคืบหน้าของการเรียกคืน ควรมีการออกรายงานขั้นสุดท้ายรวมถึงการกระทบยอดระหว่างปริมาณที่จ่ายออกไปและปริมาณที่รับคืนของผลิตภัณฑ์ รายงานควรเก็บรักษาไว้เป็นเวลา ๕ ปีหากไม่มีกฎระเบียบของประเทศกำหนดไว้เป็นอย่างอื่น

## ๙. การตรวจสอบตนเอง (Self audits)

### ๙.๑ หลักการ (Principles)

๑. ควรมีการพิจารณาระบบการประกันคุณภาพซึ่งรวมถึงเรื่องบุคลากร อาคารสถานที่ อุปกรณ์ ระบบเอกสาร. การดำเนินการผลิต การควบคุมคุณภาพ การกระจายผลิตภัณฑ์ การจัดการกับข้อร้องเรียน และงานที่ว่างภายนอกอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเพื่อตรวจสอบความสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตที่ดีในโรงพยาบาล (Good Preparation Practice) ตามที่อธิบายไว้ในคู่มือนี้

๒. ควรจัดทำโปรแกรมการตรวจประเมินตนเอง (ซึ่งมีการพิจารณาถึง) ตามประเภทและความซับซ้อนของปฏิบัติการที่ดำเนินการ และรวมถึงแผนการตรวจประเมินตนเองประจำปีพร้อมบันทึกและหลักฐานว่ามีการดำเนินการแก้ไขข้อบกพร่องอย่างเพียงพอ

๓. การตรวจประเมินตนเอง ควรดำเนินการอย่างเป็นอิสระและมีวิธีรายละเอียดโดยผู้ที่มีสมรรถนะที่ได้รับมอบหมาย

ร่าง

## ภาคผนวก ๑

### หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล (Good compounding Practice for Non-Sterile Products in Hospitals)

#### ๑. นิยามศัพท์

การวิเคราะห์รากสาเหตุ (Root Cause Analysis: RCA) หมายถึง กระบวนการวิเคราะห์หาปัจจัยที่เป็นสาเหตุพื้นฐานที่แท้จริง (Root Cause) ซึ่งเป็นต้นเหตุของปัญหาข้อผิดพลาดที่รุนแรง หรือก่อให้เกิดผลกระทบหรือปรากฏการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ขึ้น (Effect) ด้วยวิธีการอย่างเป็นระบบและเป็นขั้นตอน เพื่อนำไปสู่การปรับปรุงระบบ/กระบวนการ อันนำไปสู่การลดโอกาสของการเกิดเหตุการณ์ซ้ำ

#### ๒. บุคลากร

##### ๒.๑ คุณวุฒิ

๒.๑.๑ เกสัชกร มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

๒.๑.๒ เจ้าหน้าที่เภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยควรจบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาปีที่ ๖ เป็นอย่างน้อยและต้องผ่านการอบรมจากเภสัชกรโรงพยาบาลเพื่อให้มีคุณสมบัติและความรู้ที่เหมาะสมสามารถดำเนินการตามหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย มีความเข้าใจและรับผิดชอบในงานที่ปฏิบัติได้

๒.๒ เจ้าหน้าที่เภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยต้องได้รับการฝึกสอนงานจากเภสัชกรงานผลิตอย่างต่อเนื่อง งานที่ฝึกสอนงานอาจประกอบด้วย

๒.๒.๑ การฝึกใช้เครื่องมือบางชนิด เช่น เครื่องชั่ง และเครื่องตวง

๒.๒.๒ การฝึกเทคนิคทางเภสัชกรรม เช่น การปาดผสม (levigation) การบดผสม (trituration) การผสมแบบgeometric dilution

๒.๒.๓ การสอนคุณสมบัติของยาในรูปแบบต่าง ๆ และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ความคงตัว และการเก็บรักษา

๒.๒.๔ การคำนวณทางเภสัชกรรม

วิธีการฝึกสอนงานอาจทำได้โดยการบรรยาย สาธิต และฝึกปฏิบัติต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ ๑ ครั้งโดยมีเอกสารประกอบการสอน การประเมินผลประเมินจากการฝึกปฏิบัติ ลักษณะยาที่ผลิต และการสอบข้อเขียนทั้งนี้การฝึกอบรมต้องมีการบันทึกการฝึกอบรมไว้ทุกครั้ง

##### ๒.๓ ด้านการแต่งกาย

ควรแต่งกายด้วยเสื้อผ้าที่สะอาด และมีการป้องกันการปนเปื้อนจากอวัยวะของร่างกาย เช่น จากผม ใบหน้า มือและแขน ขณะเดียวกันมีการป้องกันอันตรายที่อาจเกิดแก่อวัยวะเหล่านั้นด้วยมีข้อแนะนำในการแต่งกายดังนี้

๒.๓.๑ ใส่เสื้อคลุมที่สะอาดมีหมวกคลุมผม ผ้าปิดปาก ถูมือตามความจำเป็นในกรณีใช้สารเคมีอันตรายควรสวมแว่นตา ถูมือ หน้ากาก และที่คลุมรองเท้า

##### ๒.๔ ด้านสุขภาพอนามัยของพนักงาน

๒.๔.๑ เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานจะต้องมีสุขภาพอนามัยดี และได้รับการตรวจสุขภาพอย่างน้อยปีละ ๑ ครั้ง

๒.๔.๒ ควรมีการอบรมพนักงานเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยส่วนบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่ที่ทำงานด้านการเตรียมยาโดยตรง

๒.๔.๓ เจ้าหน้าที่ที่เป็นโรคติดต่อ หรือมีบาดแผลเปิดบริเวณผิวหนังของร่างกายห้ามปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมยา

### ๓. สถานที่และอุปกรณ์

#### ๓.๑ สถานที่

๓.๑.๑ ที่ตั้ง ควรตั้งอยู่ในบริเวณที่สะอาดเป็นระเบียบ มีขนาดเหมาะสม มีแสงสว่าง มีการถ่ายเทอากาศเพียงพอ มีการแยกพื้นที่เป็นสัดส่วนออกจากบริเวณจ่ายยาหรือบริเวณให้คำปรึกษากับคนไข้หรือบริเวณที่มีคนพลุกพล่านหรืออาจเป็นห้องแยกต่างหากบริเวณที่ผลิตยาปราศจากเชื้อควรแยกออกจากบริเวณที่ผลิตยาทั่วไป

๓.๑.๒ ลักษณะภายใน มีการควบคุมอุณหภูมิ ความชื้นและฝุ่นละอองเพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากภายนอก หรือจากฝุ่นผงยาที่เกิดขึ้นจากการผลิตก่อนหน้าหรือจากยาอื่นที่เก็บ หรือจ่ายในบริเวณเดียวกันไม่ควรเก็บ เปิด และแกะกล่องกระดาษ หรือหีบห่อในบริเวณที่ผลิตยา เพราะจะทำให้มีฝุ่น เกิดการปนเปื้อน

อุปกรณ์ที่ห้อยจากเพดาน เช่น ผ้าเพดาน ท่อและสายไฟฟ้าหรือขอบหน้าต่างต้องไม่เป็นที่เก็บกักฝุ่นหรือเป็นสาเหตุให้เกิดการปนเปื้อน

๓.๑.๓ มีอ่างล้างมืออย่างน้อย๑ อ่าง อยู่ในหรือใกล้บริเวณผลิตยา เพื่อใช้ทำความสะอาดมือก่อนทำงาน

๓.๑.๔ มีพื้นที่เป็นระนาบสะอาดพื้นห้องเรียบไม่มีรอยแตกการทำมาความสะอาดบริเวณพื้นผิวที่ผลิตยาจะต้องทำความสะอาดก่อนและหลังผลิตยาทุกครั้งและทุกวันด้วยน้ำยาทำความสะอาดและไม่ควรทำความสะอาดในขณะที่ผลิตยา

#### ๓.๒ เครื่องมือและอุปกรณ์

เภสัชกรรับผิดชอบในการกำหนดชนิดและคุณลักษณะ การจัดการทำบัญชีรายชื่อ การจัดทำเอกสาร การกำหนดวิธีการใช้ และการดูแลรักษาเครื่องมือ/อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตยาในโรงพยาบาลซึ่งกำหนดในเกณฑ์มาตรฐานระบบบริการทุติยภูมิและตติยภูมิมาตรฐานงานเภสัชกรรมของกระทรวงสาธารณสุข

### ๔. เอกสารควบคุม บันทึก และรายงานการผลิต

เภสัชกรควรทำเอกสารการผลิตยาซึ่งประกอบด้วย (๑) สูตรตำรับและวิธีผลิต (๒) ตารางรายละเอียดข้อมูลสารที่ใช้ (batch records) (๓) บันทึกประจำวันการผลิตและบันทึกการดูแลรักษาเครื่องมือ /อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต (๔) บันทึกแหล่งผู้ผลิตสารเคมี และใบรับรอง

๔.๑ สูตรตำรับยาและวิธีผลิต เป็น master formula "ประกอบด้วยชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญและตัวยาอื่นในตำรับ ปริมาณที่ใช้ผลิต วิธีการผลิต และลำดับขั้นการผลิต เทคนิคพิเศษ เช่น การเตรียมส่วนผสมของยาที่ชั่งไม่ได้ (aliquot method) ควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date) และวิธีการเก็บรักษา

๔.๒ บันทึกประจำวันการผลิตจะต้องบันทึกการผลิตยาลงสมุดบันทึกทุกครั้งที่มีรายละเอียดที่สามารถปฏิบัติตามซ้ำได้และรู้ที่มาของสารที่ใช้ในการผลิตโดยอาจมีรายละเอียดดังนี้

ก. เลขที่ผลิต (lot number)

ข. ชื่อยาและความแรง (strength)

ค. แหล่งที่มาของวัตถุดิบรวมทั้ง lot number ที่ใช้

ง. ปริมาณที่ผลิต และจำนวนหน่วยที่ผลิต (dosage unit)

จ. ชื่อผู้ผลิต/ชื่อผู้ตรวจสอบการผลิต และการคำนวณตัวยาในตำรับ



ฉ. ชื่อผู้ป่วยกรณีที่เป็นการผลิตยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

ช. รูปแบบยา

ซ. วันที่ผลิต

ญ. วันสิ้นอายุ/ควรใช้ก่อนวันที่ ... (beyond-use date) และวิธีการเก็บรักษา

๔.๓ บันทึกการดูแลรักษาเครื่องมือ/อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต ควรดูแลรักษาเครื่องมือ / อุปกรณ์ ตามคำแนะนำในคู่มืออย่างเคร่งครัด

๔.๔ ควรมีการติดตามผลการใช้ยาที่ผลิตขึ้นกับคนไข้เพื่อให้แน่ใจว่ายามีความคงตัวทางกายภาพที่ดีและไม่เกิดผลข้างเคียงและบันทึกการติดตามผลนี้ด้วย

## ๕. กระบวนการผลิตยา

### ๕.๑ องค์ประกอบของตำรับยา

๕.๑.๑ สารเคมี/ตัวยาสำคัญ และตัวยาช่วย

๕.๑.๑.๑ ต้องเข้ามาตรฐานตามตำรายา (pharmacopoeia) ที่เป็นที่ยอมรับหรือเป็นชนิดที่ใช้ผลิตยา มีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) กำกับมาด้วย และซื้อจากแหล่งซื้อที่เชื่อถือได้

๕.๑.๑.๒ ในกรณีที่แพทย์ไม่ระบุรูปแบบ (dosage Form) ของยาที่ให้เตรียมและให้เภสัชกรเป็นผู้กำหนดควรเลือกใช้สารเคมีให้สอดคล้องรูปแบบยาที่ต้องการผลิตปัจจัยที่นำมาใช้ในการเลือกรูปแบบยาได้แก่

ก. คุณสมบัติทางเคมี และกายภาพของตัวยาสำคัญ

ข. รูปแบบยาที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด

ค. ประวัติผู้ป่วย เช่น อายุ และสถานะของผู้ป่วย

ง. ลักษณะโรคที่ต้องการรักษา

จ. ความสะดวกในการให้ยา และการใช้ยาของผู้ป่วย

การเลือกรูปแบบยารับประทาน มีแนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

ก. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นของเหลว อาจเลือกผลิตในรูปแบบยาน้ำเช่น ยาน้ำใส ยา  
น้ำเชื่อม หรือยาอิลิเซอร์

ข. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นผลึกหรือผง อาจผลิตในรูปแบบของยาผงแบ่งบรรจุ (Divided  
Powders) เช่น ยาซอง หรือยาแคปซูล

ค. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นทั้งของเหลวและผงแห้ง อาจผลิตเป็นยาน้ำใส ยาน้ำ  
แขวนตะกอน ยาอิลิเซอร์ หรือยาอิมัลชัน

๕.๑.๒ ยาประเภทออกฤทธิ์นาน (extended release หรือ delayed release) ไม่ควรบด เพื่อ  
นำมาใช้เป็นผงยาสำคัญ

๕.๑.๓ ยาฉีดถ้าตัวยาสำคัญเป็นยาฉีดควรตรวจสอบชนิดของเกลือ (เพราะเกลือบางชนิดอาจเป็น  
prodrugs ซึ่งจะไม่ออกฤทธิ์เมื่อให้ในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทาน) ความคงตัวของตัวยาในน้ำย่อยอาหาร  
first pass effect และความนำรับประทาน ถ้าเป็นยาฉีดที่อยู่ในรูปแบบผงแห้งต้องพึงระวังว่าอายุของตัวยา  
อาจจะสั้นมาก

## ๕.๒ ปริมาณที่ผลิต

การกำหนดปริมาณที่ผลิตในแต่ละครั้งจะขึ้นกับมาตรฐานและความพร้อมของแต่ละโรงพยาบาล โดยทั่วไปจะขึ้นกับปริมาณยาในใบสั่งยา และความคงตัวถ้าเป็นไปได้ควรทำการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อให้มั่นใจว่ายาที่ผลิตมีคุณภาพสม่ำเสมอและความคงตัวดีเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของสารหรือวิธีการเตรียม ควรทำการวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้งบันทึกผลการวิเคราะห์และเก็บไว้เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่าที่เวลาที่กำหนดในการเก็บบันทึกใบสั่งยาจ่ายยาที่ผลิต

## ๕.๓ การเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์

๕.๓.๑ ควรเก็บตามมาตรฐานเภสัชตำรับ หรือ ตามที่ผู้แทนจำหน่ายแนะนำ เช่น เก็บในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสง มีฉลากกำกับระบุวิธีเก็บ และเลขที่ผลิต

๕.๓.๒ เก็บรักษามีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) และเอกสารกำกับสารเคมี/เวชภัณฑ์แต่ละชนิดไว้เป็นหลักฐานเพื่อใช้ในการศึกษาลักษณะของสารเคมี และการทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการเก็บรักษา

๕.๓.๓ ควรเก็บรักษาตามอุณหภูมิที่กำหนดให้เก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์นั้น ๆ

๕.๓.๓.๑ อุณหภูมิห้องควบคุม (controlled room temperature) อาจมีได้ ๒ ความหมาย ซึ่งต้องเลือกใช้ให้เหมาะสม คือ การควบคุมอุณหภูมิที่  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษา ความคงสภาพของตำรับยาส่วนการควบคุมอุณหภูมิในห้องเก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์โดยทั่วไปหมายถึง อุณหภูมิในห้องปรับอากาศประมาณ ๒๕ องศาเซลเซียส (อุณหภูมิห้องทั่วไปของประเทศไทย จะอยู่ระหว่าง ๒๓ ถึง ๓๕ องศาเซลเซียส)

๕.๓.๓.๒ อุณหภูมิตู้เย็น (refrigerate) จะอยู่ระหว่าง ๒ และ ๘ องศาเซลเซียส

๕.๓.๓.๓ อุณหภูมิช่องแข็ง (freezer) จะอยู่ระหว่าง -๒๐ และ -๑๐ องศาเซลเซียส

๕.๓.๓.๔ สารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น อะซีโตน (acetone) แอลกอฮอล์ (alcohol) กรด-เบส (acids- bases) ควรแยกเก็บต่างหากเพื่อความปลอดภัย

ข้อมูลเกี่ยวกับการเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์อาจหาอ่านเพิ่มเติมได้จาก USP DI Volume และ General Notices and Requirements Section และ section อื่นที่เกี่ยวข้องของ USP-NF และตำรายาอื่นๆ

## ๕.๔ ความคงตัว และควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date)

๕.๔.๑ ความคงตัว USP-NF\* กำหนดความคงตัวของยาในรูปแบบต่าง ๆ ไว้ว่า ต้องมีคุณสมบัติทางกายภาพ-เคมี ทางจุลชีววิทยา มีประสิทธิภาพในการรักษา ไม่มีความเป็นพิษ มีความคงตัวตามที่กำหนดตลอดการเก็บรักษาและนำไปใช้มีคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับยาขณะผลิต และอาจจะมีการสุ่มตรวจวิเคราะห์เพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพของยาเตรียม

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความคงตัวของยาที่ผลิต ได้แก่ อุณหภูมิ แสงสว่าง ความชื้น ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดต่าง ความบริสุทธิ์ของน้ำคุณสมบัติของสารละลาย ภาชนะบรรจุ การปนเปื้อน และขั้นตอนการผลิต

๕.๔.๒ ควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date) การกำหนดควรใช้ก่อนวันที่ ของยาที่ผลิต จะต้องอาศัยข้อมูลความคงตัวของสารเคมีที่กำหนดมาจากผู้ผลิต หรือผู้แทนจำหน่าย หรือจากเภสัชตำรับ และวารสารทางวิชาการหรือจากเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่ายในท้องตลาดถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายเป็นแหล่งของสารสำคัญ ในการผลิต อาจคำนวณควรใช้ก่อนวันที่ ... จากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ยาที่เข้ามา

โดยทั่วไปการกำหนดวันหมดอายุของยาที่ผลิตในโรงพยาบาลที่เก็บไว้ในภาชนะปิดสนิท กันแสง และเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอาจใช้แนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

**ตารางที่ ๑ การกำหนดอายุวันที่หมดอายุผลิตภัณฑ์**

ยาที่ไม่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกินเวลาที่เหลืออยู่ของส่วนประกอบที่อายุสั้นที่สุดในสูตรตำรับหรือกำหนดไว้ ๖ เดือน ขึ้นอยู่กับว่าสิ่งใดจะถึงก่อน
ยารับประทานที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน ๑๔ วัน เมื่อเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอย่างเหมาะสม
ยาใช้ภายนอก ยาใช้กับเยื่อหู หรือยาแก้อักเสบที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน ๓๐ วัน
หมายเหตุควรใช้ก่อนวันที่ ... เป็นการแนะนำสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อในกรณีที่ไม่ใช่ข้อมูลความคงตัวของยาหรือยาเตรียมนั้นๆ ควรใช้ก่อนวันที่ ... ไม่ควรมีระยะเวลาสั้นกว่าวันสิ้นอายุที่ระบุไว้ของส่วนประกอบใดส่วนประกอบหนึ่ง

\*สำหรับการกำหนดวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ จะต้องอยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมการเตรียมที่เภสัชตำรับ USP-NF กำหนดเท่านั้น

**๖. การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)**

การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง การตั้งข้อกำหนด การวิเคราะห์ทดสอบ การจัดองค์กร ระบบเอกสารและการพิจารณาอนุมัติ เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุและยาได้ผ่านการวิเคราะห์ทดสอบตามที่กำหนด โดยมีเภสัชกรเป็นผู้รับผิดชอบควบคุมคุณภาพ ซึ่งมีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ในการตรวจสอบ ตามข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพมีดังนี้

๖.๑ ในกรณีที่มีหน่วยควบคุมคุณภาพยา

- ๖.๑.๑ มีเครื่องมืออุปกรณ์เพียงพอที่จะดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ บุคลากรได้รับการฝึกอบรม ตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต
- ๖.๑.๒ มีคู่มือวิธีการควบคุมคุณภาพ
- ๖.๑.๓ มีวิธีปฏิบัติการที่ได้รับอนุมัติแล้ว ในเรื่อง การสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบวัตถุดิบ ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์หรือการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- ๖.๑.๔ ทำการตรวจวิเคราะห์ตามวิธีวิเคราะห์ทดสอบที่กำหนดไว้
- ๖.๑.๕ มีบันทึกการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ และการวิเคราะห์ทดสอบ
- ๖.๑.๖ มีการควบคุมคุณภาพยาที่ผลิต และวัตถุดิบให้มีมาตรฐาน
- ๖.๑.๗ มีบันทึกผลการตรวจสอบการวิเคราะห์
- ๖.๑.๘ มีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (SOP) ในด้านการควบคุมคุณภาพ

๖.๒ ในกรณีที่ยังไม่มีการจัดตั้งหน่วยวิเคราะห์คุณภาพยา ควรมีข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพมีดังนี้

- ๖.๒.๑ มีแผนการส่งตรวจวัตถุดิบและยาที่ผลิต ไปยังส่วนราชการที่รับผิดชอบในการวิเคราะห์คุณภาพ หรือห้องปฏิบัติการภาคเอกชนที่ได้รับการรับรองมาตรฐานตามระบบสากล
- ๖.๒.๒ มีบันทึกผลการตรวจสอบ

## ๗. การจ้างผลิต หรือ การวิเคราะห์

ควรมีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (Standard Operating Procedure: SOP) ในการจ้างผลิต หรือ วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้น โดยควรกำหนดเป็นแผนการจ้างรายปี ทั้งนี้ให้มีข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ ระยะเวลาดำเนินการ

## ๘. การรับเรื่องร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

๘.๑ การเฝ้าติดตาม ADR จากหน่วยบริการอื่นๆ

๘.๒ การรับเรื่องร้องเรียนคุณภาพจากหน่วยงานต่างๆ และผู้ป่วย ว่าผลิตภัณฑ์มีปัญหา เช่น สี กลิ่น รุปลักษณะที่ผิดปกติไปจากเดิมหรือไม่

๘.๓ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่หน่วยผลิต ผลิตและส่งต่อไปยังคลังต่างๆ รวมถึงการประสานไปยังผู้ป่วย เพื่อเรียกคืนผลิตภัณฑ์ หากพบว่ามีปัญหาทางด้านคุณภาพที่ไม่เป็นมาตรฐานที่กำหนด (อาจมีการทบทวน กระบวนการ โดยทำ Root cause analysis (RCA) เพื่อหาปัญหา)

## ๙. การตรวจสอบภายใน

ให้มีการตรวจสอบภายในหน่วยงานโดยจะต้องประเมินตามแบบประเมินตนเอง โดยสถานพยาบาล ต้องมอบหมายให้หน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบตรวจสอบภายในองค์กร เป็นผู้ดำเนินการประเมิน

## ภาคผนวก ๒

### หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล (Good Compounding Practice for Sterile Products in hospitals)

#### ๑. นิยามศัพท์

**บริเวณสะอาด (Clean area)** หมายถึง บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ถูกก่อสร้างและใช้งานเพื่อลดสิ่งปนเปื้อนที่จะถูกนำเข้าไป เกิดขึ้นหรือกักเก็บ ภายในบริเวณนั้น

**กระบวนการในระบบปิด (Closed Procedure)** หมายถึง กระบวนการที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อโดยถ่ายวัตถุดิบหรือสารละลายที่ปราศจากเชื้อ ลงในภาชนะที่ปิดสนิทและผ่านการทำไร้อ่อน (Sterile) มาแล้ว ทั้งโดยตรงหรือโดยการใช้อุปกรณ์ถ่ายโอน ที่ปราศจากเชื้อโดยสารละลายนั้นไม่มีการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก

**บริเวณวิกฤต (Critical zone)** หมายถึง ส่วนของพื้นที่ปฏิบัติงานควบคุม (Controlled work area) ซึ่งจะเป็นบริเวณที่ภาชนะบรรจุถูกเปิดและผลิตภัณฑ์ได้สัมผัสกับสภาวะแวดล้อม โดยลดการปนเปื้อนจากอนุภาคและจุลินทรีย์ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด

#### ๒. บุคลากร

##### ๒.๑ คุณวุฒิ

๒.๑.๑ เกสัชกร มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และ ควรมีประสบการณ์ หรือ ได้รับการฝึกอบรมการเตรียมยาปราศจากเชื้อ

๒.๑.๒ เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยควรจบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาปีที่ ๖ เป็นอย่างน้อยและต้องผ่านการอบรมจากเภสัชกรโรงพยาบาล ที่มีประสบการณ์ หรือ ได้ผ่านการอบรมการเตรียมยาปราศจากเชื้อมาแล้ว เพื่อให้มีคุณสมบัติและความรู้ที่เหมาะสมสามารถดำเนินการตามหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย มีความเข้าใจและรับผิดชอบในงานที่ปฏิบัติได้

๒.๒ เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยต้องได้รับการฝึกสอนงานจากเภสัชกรงานผลิตอย่างต่อเนื่อง งานที่ฝึกสอนงานอาจประกอบด้วย

๒.๒.๑ การฝึกใช้เครื่องมือบางชนิด เช่น เครื่องชั่ง และเครื่องตวง

๒.๒.๒ การฝึกเทคนิคทางเภสัชกรรม เช่น การปาดผสม (levigation) การบดผสม (trituration) การผสมแบบgeometric dilution

๒.๒.๓ การสอนคุณสมบัติของยาในรูปแบบต่าง ๆ และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ความคงตัว และการเก็บรักษา

๒.๒.๔ การคำนวณทางเภสัชกรรม

วิธีการฝึกสอนงานอาจทำได้โดยการบรรยาย สาธิต และฝึกปฏิบัติต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ ๑ ครั้งโดยมีเอกสารประกอบการสอน การประเมินผลประเมินจากการฝึกปฏิบัติ ลักษณะยาที่ผลิต และการสอบข้อเขียนทั้งนี้การฝึกอบรมต้องมีการบันทึกการฝึกอบรมไว้ทุกครั้ง

๒.๓ ด้านการแต่งกาย

ควรแต่งกายด้วยเสื้อผ้าที่สะอาด และมีการป้องกันการปนเปื้อนจากอวัยวะของร่างกาย เช่น จากผม ใบหน้า มือและแขน ขณะเดียวกันมีการป้องกันอันตรายที่อาจเกิดแก่อวัยวะเหล่านั้นด้วยมีข้อแนะนำในการแต่งกายดังนี้

๒.๓.๑ ใส่เสื้อคลุมที่สะอาดมีหมวกคลุมผม ผ้าปิดปาก ถุงมือตามความจำเป็นในกรณีใช้สารเคมีอันตรายควรสวมแว่นตา ถุงมือ หน้ากาก และที่คลุมรองเท้า

๒.๔ ด้านสุขภาพอนามัยของพนักงาน

๒.๔.๑ เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานจะต้องมีสุขภาพอนามัยดี และได้รับการตรวจสุขภาพอย่างน้อยปีละ ๑ ครั้ง

๒.๔.๒ ควรมีการอบรมพนักงานเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยส่วนบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่ที่ทำงานด้านการเตรียมยาโดยตรง

๒.๔.๓ เจ้าหน้าที่ที่เป็นโรคติดต่อ หรือมีบาดแผลเปิดบริเวณผิวหนังของร่างกายห้ามปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมยา

### ความรับผิดชอบของบุคลากร (Personnel Responsibilities)

บุคลากรผู้เตรียมยาหมายถึงบุคคลซึ่งเกี่ยวข้องในการเตรียมยาปราศจากเชื้อโดยบุคลากรผู้เตรียมยา มีความรับผิดชอบในการรับประกันว่ายาเตรียมปราศจากเชื่อนั้นมีการระบุชนิด มีการชั่งตวงวัด เจือจางและผสมอย่างแม่นยำและมีวิธีการทำให้บริสุทธิ์ มีการทำให้ปราศจากเชื้อ การบรรจุ การปิดผนึก ปิดฉลาก การเก็บรักษา จำหน่าย และ กระจายยา รวมถึงมีการกำจัดยาหากไม่ได้ใช้งานได้อย่างถูกต้อง นอกจากนี้ควรมีการเน้นย้ำในการรักษาคุณภาพของมาตรฐานสำหรับการควบคุมกระบวนการ องค์ประกอบและสภาวะแวดล้อมและสำหรับทักษะและความรู้ของบุคลากรผู้ทำหน้าที่เตรียมยาปราศจากเชื้อ

การระบุและตรวจสอบที่แม่นยำในคุณภาพและความบริสุทธิ์ของ sterile chemicals หรือ non-sterile ingredients มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับการเตรียมยาปราศจากเชื้อ โดยตรวจสอบตั้งแต่การรับวัตถุดิบจากผู้ผลิตตลอดจนการเปิดบรรจุภัณฑ์ ควรตรวจสอบรอยแตกในบรรจุภัณฑ์ หรือ การปิดสนิทตลอดจนสีกลิ่น และ ลักษณะเนื้อสารที่เหมาะสม

ถ้าหากส่วนประกอบที่เป็น non-sterile ไม่ได้ถูกกำหนดอยู่ใน USP หรือ National – Formulary Products ก็จำเป็นต้องมีเอกสาร Certificate of Analysis จากผู้ผลิต เมื่อมีการรับวัตถุดิบใดก็ตามจากผู้ผลิต จะต้องมีการระบุวันที่รับเข้ามาอย่างชัดเจนในแต่ละบรรจุภัณฑ์ หากไม่มีการระบุวันสิ้นอายุของวัตถุดิบโดยมากจะมีการกำหนดวันที่ควรใช้ก่อนไว้ที่ระยะเวลา ๓ ปี นับตั้งแต่วันที่เปิดใช้ ยกเว้นหากสามารถทดสอบผลิตภัณฑ์ด้วยวิธีการตามที่กำหนดไว้ใน USP (ถ้ามี) ก็สามารถยืดอายุการใช้งานได้นานขึ้น

บุคลากรผู้เตรียมยาต้องมีความเข้าใจว่าการผสมด้วยส่วนผสมที่ต่างกันจะส่งผลต่อ Bioavailability ความเข้ากันได้ทั้งทางกายภาพและเคมี pH และ ความเข้มข้นอย่างไร ปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงสภาพ (เช่น อุณหภูมิ pH การดูดซับ photolysis และ การสลายตัวทางเคมี) ต้องได้รับการตรวจสอบประเมินอย่างระมัดระวัง และ ต้องมีข้อมูลสนับสนุนจากแหล่งอ้างอิงที่น่าเชื่อถือหรือการทดสอบที่เหมาะสม

บุคลากรผู้เตรียมยาต้องเข้าใจ และสามารถสาธิตวิธีการ Aseptic technique ที่ใช้กับผลิตภัณฑ์และระบบที่ใช้ในการเตรียมยาปราศจากเชื้อ เช่น เข็ม หลอดฉีดยา ชุดบริหารยา (administration sets) ภาชนะใส่ของเหลว และ อุปกรณ์ผสมยา บุคลากรผู้เตรียมยาต้องเข้าใจชนิดของ PECs, HEPA filter และหลักการในการไหลเวียนของอากาศซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญมากในการเตรียมในระบบปราศจากเชื้อ

ควรกำหนดเป็นนโยบายร่วมกันระหว่างหน่วยอาชีวอนามัยและหน่วยควบคุมการติดเชื้อเพื่อกำหนดเกณฑ์ทางสุขภาพของบุคลากรผู้เตรียมยา หากผู้เตรียมยามีอาการ weeping sores แผลซึมและมีสารคัดหลั่งไหลออกมา ผื่นแดง เยื่อตาอักเสบ หรือติดเชื้อในทางเดินหายใจก็จะต้องไม่เข้าร่วมในกระบวนการเตรียมยาปราศจากเชื้อจนกว่าอาการเหล่านั้นจะหายไป

### ๓. สถานที่และอุปกรณ์

#### ๓.๑ สถานที่

สถานที่เตรียมยาปราศจากเชื้อควรอยู่ในบริเวณสิ่งแวดล้อมที่อำนวยความสะดวกแก่การเตรียมยา และมีการป้องกันความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจาก ผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบให้มากที่สุด ในบริเวณ Clean area ระดับต่างๆสามารถแบ่งได้ ๔ ระดับ คือ A,B,C และD โดยระดับของห้องเตรียมสามารถจัดแบ่งได้ตามคุณลักษณะของการดำเนินงานซึ่งมีข้อกำหนดดังนี้

ข้อ ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล๊อค บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสม และอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

ข้อ ๒ การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นสัดส่วนภายในบริเวณสะอาด การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilized) และประเภทที่สองเป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอน หรือทุกขั้นตอนการผลิต

ข้อ ๓ บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อมกระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคหรือจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัตถุหรือวัสดุการบรรจุบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องออกแบบและผ่านการตรวจสอบว่าได้ระดับความสะอาดของอากาศตามที่กำหนดใน

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุต้องมีการกำหนดสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้อง หรือกลุ่มของห้องสะอาดบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น ๔ ระดับ

ระดับ A : เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะสำหรับจุกยาง บริเวณที่แอมพูลและไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ตามปกติสภาวะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง ๐.๓๖ – ๐.๕๔ เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวขนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง โดยที่ไอโซเลเตอร์ (Isolators) และตู้ทำงานที่มีถุงมือ อาจใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (Uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่า

ระดับ B : เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ A ที่ใช้สำหรับการเตรียม และการบรรจุ โดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ C และ D : เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่าการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๔ การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO ๑๔๖๔๔-๑

### ๓.๒ เครื่องมือและอุปกรณ์

#### ๓.๒.๑ เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

ข้อ ๑ การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิตซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน จุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์ เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปรอทแตกและรั่วได้ มากน้อยต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสอง ประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒ ต้องระมัดระวังการขนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อน ได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจาก บริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

ข้อ ๓ ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับ การออกแบบและการทำงานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการ ปราศจากเชื้อต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)

ข้อ ๔ การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัย วิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เช่น คุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัด เชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการขนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

ข้อ ๕ ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่ว ของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

ตารางที่ ๒ ตารางแสดงจำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับ

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
A	๓๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐
B	๓๕๒๐	๒๙	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
C	๓๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
D	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ



ตารางที่ ๓ ลักษณะระดับการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
C	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
D	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ตารางที่ ๔ สรุปการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
C	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
D	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

การเตรียมยาปราศจากเชื้อควรเตรียมในสิ่งแวดล้อมระดับ A นั่นก็คือ Laminar flow cabinet หรือตู้เตรียมความดันบวก ซึ่งควรมีความดันเป็นบวกราว ๑๐-๑๕ Pascal

ตารางที่ ๕ แสดงขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ <sup>(ก)</sup>				
ระดับ	การสูดตัวอย่างอากาศ โคโลนี/ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหารเพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๙๐ มิลลิเมตร) โคโลนี/๔ ชั่วโมง <sup>(ข)</sup>	จานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๕๕ มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน ๕ นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
A	<๑	<๑	<๑	<๑
B	๑๐	๕	๕	๕
C	๑๐๐	๕๐	๒๕	-
D	๒๐๐	๑๐๐	๕๐	-

หมายเหตุ (ก) เป็นค่าเฉลี่ย (ข) อากาศวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือน และขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไขสิ่งแวดล้อมที่ใช้ในการเตรียมยา บุคลากร

ที่เข้าภายในต้องได้รับอนุญาตในการเข้า อย่างน้อยระดับความสะอาดของ Background ที่ใช้ใน LFC และ BSC นั้นจะต้องเป็นระดับ B เป็นอย่างน้อย และเป็นระดับ D เมื่อใช้ Isolator

### ตารางที่ ๖ แสดงระดับความสะอาดของพื้นที่ปฏิบัติงาน และพื้นที่แวดล้อมโดยรอบ

	พื้นที่ปฏิบัติงาน	พื้นที่โดยรอบที่ปฏิบัติงาน
LFC/BSC	ระดับ A	ระดับ B
Isolators	ระดับ A	ระดับ D

### เครื่องแต่งกาย (Clothing)

เครื่องแต่งกายควรมีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการปฏิบัติหน้าที่ และควรใช้ในพื้นทีเฉพาะเท่านั้น โดยมีการกำหนดระดับความสะอาดตั้งแต่ศีรษะลงมาดังนี้

#### ระดับ D :

๑. ผม แขน หนวด เครา ต้องได้รับการปกคลุม
๒. ชุดคลุมรองเท้า
๓. อุปกรณ์ซึ่งตวงวัด ควรจะต้องหลีกเลี่ยงกันปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมภายนอก

#### ระดับ C :

๑. ผม, แขน หนวด เครา ต้องได้รับการสวมอุปกรณ์ปกปิด
๒. ชุดคลุมที่ปกคลุมลำตัวตั้งแต่ ข้อมือ ชุดคลุมที่สามารถปกคลุมถึงคอ
๓. ชุดคลุมรองเท้า และชุดนั้นต้องไม่ปล่อยเส้นใยออกมา

#### ระดับ A/B :

อุปกรณ์สวมใส่ที่ศีรษะต้องปิดบังผมได้อย่างมิดชิด ส่วนหนวดและเครานั้นต้องอยู่ในชุดที่คลุมลำคอ มี สวมใส่หน้ากากเพื่อป้องกันละอองฝอยตกออกมามีการสวมถุงมือยางปราศจากเชื้อชนิดที่ไม่มีแบ่งผสม หรือ ถุงมือพลาสติกและต้องได้รับการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือ มีการสวมผ้าคลุมที่ได้รับการทำให้ปราศจากเชื้อมาแล้ว ชุดจะต้องไม่ปลดปล่อยเส้นใยระหว่างการปฏิบัติหน้าที่จะต้องได้รับการเปลี่ยนหน้ากาก สำหรับเครื่องแต่งกายของบุคลากรห้ามนำเข้ามาเปลี่ยนในบริเวณความสะอาดตั้งแต่ระดับ C ขึ้นไป ต้องมีการสวมใส่ผ้าคลุมป้องกันการปนเปื้อนในพื้นที่ความสะอาดในระดับ A/B โดยถุงมือหน้ากากจะต้องเปลี่ยนทุกครั้งเป็นอย่างน้อยสำหรับการทำงาน

### การทำความสะอาด (Cleaning)

ข้อ ๑ ควรทำความสะอาดบริเวณที่สะอาดเป็นประจำตามเอกสารและขั้นตอนการอนุมัติ พนักงานที่ปฏิบัติหน้าที่ทำความสะอาดควรได้รับเอกสารการฝึกอบรมรวมถึงองค์ประกอบที่เกี่ยวข้องของ GMP และควรมีได้รับการประเมินว่ามีความสามารถก่อนที่จะได้รับอนุญาตให้ทำงานคนเดียวควรใช้และจัดเก็บอุปกรณ์เฉพาะเพื่อลดจุลชีววิทยา การปนเปื้อน ควรกำจัดหัวไม้ฉูพื้นหรือฆ่าเชื้อใหม่ทุกครั้งเชสชั้นทำความสะอาด

ข้อ ๒ ควรใช้และจัดเก็บอุปกรณ์เฉพาะเพื่อลดจุลชีววิทยาการปนเปื้อน. หัวของไม้ฉูพื้นควรนำมาทำปราศจากเชื้อซ้ำ

ข้อ ๓ สารทำความสะอาดและสารทำให้ปราศจากเชื้อ ควรปราศจากจุลินทรีย์ และที่ใช้ในพื้นที่ระดับ A และ B

ข้อ ๔ มีการตรวจเชื้อจุลชีพบนพื้นผิว

ข้อ ๕ ควรพิจารณาการใช้สารทำความสะอาดฆ่าเชื้อเป็นระยะ ๆ เพื่อลดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์  
ข้อ ๖ ควรใช้สารทำความสะอาดที่มีคุณสมบัติเป็น Virucidal ในผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของเลือด  
ข้อ ๗ สำหรับสเปรย์แอลกอฮอล์ที่ปราศจากเชื้อและวัสดุอื่นๆ ที่นำเข้าไปในบริเวณที่สะอาดควร  
กำหนดวันหมดอายุที่ใช้แล้ว

#### ๔. เอกสารควบคุม บันทึกลง และรายงานการผลิต

ข้อ ๑ มีการบันทึกการประมวลผล จากรูปแบบหลักที่ได้รับการอนุมัติอย่างเหมาะสมและได้รับการ  
อนุมัติก่อนใช้งาน ควรมีรายละเอียดเพียงพอเพื่อให้สามารถตรวจสอบย้อนกลับที่มาของวัสดุและส่วนประกอบ  
เริ่มต้นเพื่อสร้างแนวทางการตรวจสอบสำหรับผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒ เอกสารที่บันทึกกระบวนการต่างๆ ที่เสร็จสิ้นจะต้องเก็บรักษาไว้เป็นระยะเวลาไม่ต่ำกว่า ๑ ปี  
นับจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นหลังจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ เอกสารบันทึกการเตรียม  
รวมถึงใบสั่งยา จะต้องเก็บรักษาไว้ไม่ต่ำกว่า ๕ ปี

ข้อ ๓ เอกสารแบบบันทึก และกระบวนการต่างๆ จะต้องได้รับการออกแบบให้เกิดความคลาดเคลื่อน  
ให้น้อยที่สุดโดยเอกสารกระบวนการ และการบันทึกนั้นอาจจะต้องรวมเป็นเอกสารชุดเดียว ซึ่งเอกสาร  
กระบวนการนั้นจะต้องเป็นไปตาม

#### ๕. กระบวนการผลิตยา

ข้อ ๑ กระบวนการปราศจากเชื้อนั้นจะต้องอยู่ภายใต้การควบคุมในหลายขั้นตอนที่มีมาตรฐานเพื่อให้  
มั่นใจได้ว่ามีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒ มีการสอบทวนกระบวนการต่างๆ เป็นช่วงๆ

ข้อ ๓ ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษเมื่อใช้วิธีการฆ่าเชื้อไม่ได้อธิบายไว้ในเอกสารฉบับปัจจุบันหรือ  
เมื่อมีการใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ซึ่งไม่ใช่สารละลายที่เป็นน้ำหรือน้ำมันธรรมดา

##### ๕.๑ องค์ประกอบของตำรับยา

๕.๑.๑ สารเคมี/ตัวยาสำคัญ และตัวยาช่วย

๕.๑.๑.๑ ต้องเข้ามาตรฐานตามตำรายา (pharmacopoeia) ที่เป็นที่ยอมรับหรือเป็นชนิดที่  
ใช้ผลิตยา มีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) กำกับมาด้วย และซื้อจากแหล่งซื้อที่  
เชื่อถือได้

๕.๑.๑.๒ ในกรณีที่แพทย์ไม่ระบุรูปแบบ (dosage Form) ของยาที่ให้เตรียมและให้เภสัชกร  
เป็นผู้กำหนดควรเลือกใช้สารเคมีให้สอดคล้องรูปแบบยาที่ต้องการผลิตปัจจัยที่นำมาใช้ในการเลือก  
รูปแบบยา ได้แก่

ก. คุณสมบัติทางเคมี และกายภาพของตัวยาสำคัญ

ข. รูปแบบยาที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด

ค. ประวัติผู้ป่วย เช่น อายุ และสถานะของผู้ป่วย

ง. ลักษณะโรคที่ต้องการรักษา

จ. ความสะดวกในการให้ยา และการใช้ยาของผู้ป่วย

การเลือกรูปแบบยาที่เหมาะสม มีแนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

ก. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นของเหลว อาจจะทำให้เลือกผลิตในรูปแบบยาน้ำเช่น ยาน้ำใส ยา  
น้ำเชื่อม หรือยาอิมัลชัน

ข. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นผลึกหรือผง อาจผลิตในรูปแบบของยาผงแบ่งบรรจุ (Divided Powders) เช่น ยาซอง หรือยาแคปซูล

ค. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นทั้งของเหลวและผงแห้ง อาจผลิตเป็นยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน ยาอิมัลชัน หรือยาอิมัลชัน

๕.๑.๒ ยาประเภทออกฤทธิ์นาน (extended release หรือ delayed release) ไม่ควรบด เพื่อนำมาใช้เป็นผงยาสำคัญ

๕.๑.๓ ยาฉีดถ้าตัวยาสำคัญเป็นยาฉีดควรตรวจสอบชนิดของเกลือ (เพราะเกลือบางชนิดอาจเป็น prodrugs ซึ่งจะไม่ออกฤทธิ์เมื่อให้ในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทาน) ความคงตัวของตัวยาในน้ำย่อยอาหาร first pass effect และความนำรับประทาน ถ้าเป็นยาฉีดที่อยู่ในรูปแบบผงแห้งต้องพึงระวังว่าอายุของตัวยาอาจจะสั้นมาก

## ๕.๒ ปริมาณที่ผลิต

การกำหนดปริมาณที่ผลิตในแต่ละครั้งจะขึ้นกับมาตรฐานและความพร้อมของแต่ละโรงพยาบาล โดยทั่วไปจะขึ้นกับปริมาณยาในใบสั่งยา และความคงตัวถ้าเป็นไปได้ควรทำการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อให้มั่นใจว่ายาที่ผลิตมีคุณภาพสม่ำเสมอและความคงตัวดีเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของสารหรือวิธีการเตรียม ควรทำการวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้งบันทึกผลการวิเคราะห์และเก็บไว้เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่าที่เวลาที่กำหนดในการเก็บบันทึกใบสั่งยาจ่ายยาที่ผลิต

## ๕.๓ การเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์

๕.๓.๑ ควรเก็บตามมาตรฐานเภสัชตำรับ หรือ ตามที่ผู้แทนจำหน่ายแนะนำ เช่น เก็บในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสง มีฉลากกำกับระบุวิธีเก็บ และเลขที่ผลิต

๕.๓.๒ เก็บรักษามีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) และเอกสารกำกับสารเคมี/เวชภัณฑ์แต่ละชนิดไว้เป็นหลักฐานเพื่อใช้ในการศึกษาลักษณะของสารเคมี และการทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการเก็บรักษา

๕.๓.๓ ควรเก็บรักษาตามอุณหภูมิที่กำหนดให้เก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์นั้น ๆ

๕.๓.๓.๑ อุณหภูมิห้องควบคุม (controlled room temperature) อาจมีได้ ๒ ความหมาย ซึ่งต้องเลือกใช้ให้เหมาะสม คือ การควบคุมอุณหภูมิที่  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพของตำรับยาส่วนการควบคุมอุณหภูมิในห้องเก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์ โดยทั่วไปหมายถึงอุณหภูมิในห้องปรับอากาศประมาณ ๒๕ องศาเซลเซียส (อุณหภูมิห้องทั่วไปของประเทศไทย จะอยู่ระหว่าง ๒๓ ถึง ๓๕ องศาเซลเซียส)

๕.๓.๓.๒ อุณหภูมิตู้เย็น (refrigerate) จะอยู่ระหว่าง ๒ และ ๘ องศาเซลเซียส

๕.๓.๓.๓ อุณหภูมิช่องแข็ง (freezer) จะอยู่ระหว่าง  $-20$  และ  $-10$  องศาเซลเซียส

๕.๓.๓.๔ สารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น อะซิโตน (acetone) แอลกอฮอล์ (alcohol) กรด-เบส (acids - bases) ควรแยกเก็บต่างหากเพื่อความปลอดภัย

ข้อมูลเกี่ยวกับการเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์อาจหาอ่านเพิ่มเติมได้จาก USP DI Volume I และ General Notices and Requirements Section และ section อื่นที่เกี่ยวข้องของ USP-NF และตำรายาอื่น

## ๕.๔ ความคงตัว และควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date)

๕.๔.๑ ความคงตัว USP-NF\* กำหนดความคงตัวของยาในรูปแบบต่าง ๆ ไว้ว่า ต้องมีคุณสมบัติทางกายภาพ-เคมี ทางจุลชีววิทยา มีประสิทธิภาพในการรักษา ไม่มีความเป็นพิษ มีความคงตัวตามที่กำหนดตลอด

การเก็บรักษาและนำไปใช้มีคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับยาขณะที่ผลิต และอาจจะมีการสุ่มตรวจวิเคราะห์เพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพของยาเตรียม

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความคงตัวของยาที่ผลิต ได้แก่ อุณหภูมิ แสงสว่าง ความชื้น ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดต่าง ความบริสุทธิ์ของน้ำคุณสมบัติของสารละลาย ภาชนะบรรจุ การปนเปื้อน และขั้นตอนการผลิต

๕.๔.๒ ควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date) การกำหนดควรใช้ก่อนวันที่ ... ของยาที่ผลิต จะต้องอาศัยข้อมูลความคงตัวของสารเคมีที่กำหนดมาจากผู้ผลิต หรือผู้แทนจำหน่าย หรือจากเภสัชตำรับ และวารสารทางวิชาการหรือจากเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่ายในท้องตลาดถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายเป็นแหล่งของสารสำคัญ ในการผลิต อาจคำนวณควรใช้ก่อนวันที่ ... จากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ยาที่ซื้อ

โดยทั่วไปการกำหนดวันหมดอายุของยาที่ผลิตในโรงพยาบาลที่เก็บไว้ในภาชนะปิดสนิท กันแสง และเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอาจใช้แนวทางกว้าง ดังนี้

### ตารางที่ ๑ การกำหนดอายุวันที่หมดอายุผลิตภัณฑ์

ยาที่ไม่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกินเวลาที่เหลืออยู่ของส่วนประกอบที่อายุสั้นที่สุดในสูตรตำรับหรือกำหนดไว้ ๖ เดือน ขึ้นอยู่กับว่าสิ่งใดจะถึงก่อน
ยารับประทานที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน ๑๔ วัน เมื่อเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอย่างเหมาะสม
ยาใช้ภายนอก ยาใช้กับเยื่อหู หรือยาแก้อักเสบที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน ๓๐ วัน
หมายเหตุ : ควรใช้ก่อนวันที่ ... เป็นการแนะนำสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อในกรณีที่ไม่มีความคงตัวของยาหรือยาเตรียมนั้นๆ ควรใช้ก่อนวันที่ ... ไม่ควรมีระยะเวลาสั้นกว่าวันสิ้นอายุที่ระบุไว้ของส่วนประกอบใดส่วนประกอบหนึ่ง

*\*สำหรับการกำหนดวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ จะต้องอยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมการเตรียมที่เภสัชตำรับ USP-NF กำหนดเท่านั้น*

### ๖. การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

ข้อ ๑ วัตถุประสงค์ตั้งต้น ทั้งที่เป็นส่วนประกอบ และวัสดุบรรจุภัณฑ์ทั้งหมดควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจได้ว่าตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๒ ถ้าวัตถุประสงค์ตั้งต้นได้รับการประเมินคุณภาพ และมีใบรับรองมาแล้วนั้น สามารถอนุมัติโดยไม่ต้องตรวจประเมินซ้ำ

ข้อ ๓ ถ้าผลิตภัณฑ์ที่ถูกเตรียมขึ้นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ไม่มีความจำเป็นต้องมีการตรวจสอบคุณภาพ

ข้อ ๔ กำหนดขอบเขตการทดสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ในด้านความคงตัวทางกายภาพเคมีตามข้อกำหนดให้ไว้ในบทที่ ๖ ของส่วนหลักของคู่มือนี้

ข้อ ๕ การเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพ และทางเคมีสามารถนำมาจาก:

- ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้
- ตัวอย่างเพิ่มเติมที่จัดทำขึ้นเป็นพิเศษ
- ตัวอย่างในกระบวนการที่นำมาเมื่อสิ้นสุดการผสมขั้นตอนก่อนปิดผนึก และก่อนถอดออกจากบริเวณวิกฤต

ข้อ ๖ การตรวจวิเคราะห์เชื้อจุลินทรีย์ควรดำเนินการสุ่มวิเคราะห์เป็นระยะ

ข้อ ๗ มีการบันทึกปริมาณการผลิตที่ต่างจากไปเดิมโดยนำมาคำนวณค่าเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้น

ข้อ ๘ ห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการทดสอบเชื้อ จะต้องมีศักยภาพพื้นฐานที่จำเป็นเกี่ยวกับการเตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และมีการสอบสวนกระบวนการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์และสารตัวอย่าง (Responsible person) จะต้องเป็นผู้ประเมินศักยภาพของบุคลากรในห้องปฏิบัติการว่ามีองค์ความรู้ ทักษะ ที่เพียงพอในเรื่องการวิเคราะห์ควบคุมคุณภาพทางด้านเชื้อจุลชีพหรือไม่

ข้อ ๙ วิธีการวิเคราะห์ควรมีความเที่ยงตรง เหมาะสม สามารถตรวจสอบทวนได้

ข้อ ๑๐ กรณีบุคลากรที่ปฏิบัติหน้าที่เตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อเป็นประจำ และต่อเนื่อง ไม่มีความจำเป็นต้องรับการสอบสวนทักษะการเตรียมปราศจากเชื้อซ้ำ

### ๗. การจ้างผลิต หรือ การวิเคราะห์

ควรมีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (Standard Operating Procedure: SOP) ในการจ้างผลิต หรือ วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้น โดยควรกำหนดเป็นแผนการจ้างรายปี ทั้งนี้ให้มีข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ ระยะเวลาดำเนินการ

### ๘. การรับเรื่องร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

๘.๑ การเฝ้าติดตาม ADR จากหน่วยบริการอื่นๆ

๘.๒ การรับเรื่องร้องเรียนคุณภาพจากหน่วยงานต่างๆ และผู้ป่วย ว่าผลิตภัณฑ์มีปัญหา เช่น สี กลิ่น รุปลักษณะที่ผิดปกติไปจากเดิมหรือไม่

๘.๓ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่หน่วยผลิต ผลิตและส่งต่อไปยังคลังต่างๆ รวมถึงการประสานไปยังผู้ป่วย เพื่อเรียกคืนผลิตภัณฑ์ หากพบว่ามีปัญหาทางด้านคุณภาพที่ไม่เป็นมาตรฐานที่กำหนด (อาจมีการทบทวนกระบวนการ โดยทำ Root cause analysis (RCA) เพื่อหาปัญหา)

### ๙. การตรวจสอบภายใน

ให้มีการตรวจสอบภายในหน่วยงานโดยจะต้องประเมินตามแบบประเมินตนเองตามโดยสถานพยาบาลต้องมอบหมายให้หน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบตรวจสอบภายในองค์กร เป็นผู้ดำเนินการประเมิน

## ภาคผนวก ๓

### หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาเตรียมที่เป็นพิษต่อเซลล์ (Good Compounding Practice for Cytotoxic Products in Hospitals)

#### ๑. นิยามศัพท์

**บริเวณสะอาด (Clean area)** หมายถึง บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ในสถานะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ถูกก่อสร้างและใช้งานเพื่อลดสิ่งปนเปื้อนที่จะถูกนำเข้าไป เกิดขึ้นหรือกักเก็บ ภายในบริเวณนั้น

**วันสิ้นอายุในการใช้งาน (In-use expiry date)** หมายถึง ระยะเวลาสิ้นสุดการใช้งานของผลิตภัณฑ์ยาหลังจากเปิดใช้งานครั้งแรก ภายใต้เงื่อนไขที่ระบุไว้

**บริเวณวิกฤต (Critical zone)** หมายถึง ส่วนของพื้นที่ปฏิบัติงานควบคุม (Controlled work area) ซึ่งจะเป็นบริเวณที่ภาชนะบรรจุถูกเปิดและผลิตภัณฑ์ได้สัมผัสกับสถานะแวดล้อม โดยลดการปนเปื้อนจากอนุภาคและจุลินทรีย์ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด

#### ๒. บุคลากร

##### ๒.๑ คุณวุฒิ

๒.๑.๑ เกสซ์กร มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และต้องผ่านฝึกอบรมการเตรียมยาปราศจากเชื้อจากสมาคมวิชาชีพ หรือหน่วยงานที่ได้รับการรับรองจากสภาเภสัชกรรม

๒.๑.๒ เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยควรจบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาปีที่ ๖ เป็นอย่างน้อยและต้องผ่านการอบรมจากเภสัชกรโรงพยาบาลที่ผ่านการอบรมการเตรียมยาปราศจากเชื้อที่ให้ทางหลอดเลือดดำมาแล้วเพื่อให้มีคุณสมบัติและความรู้ที่เหมาะสมสามารถดำเนินการตามหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย มีความเข้าใจและรับผิดชอบในงานที่ปฏิบัติได้

๒.๒ เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยต้องได้รับการฝึกสอนงานจากเภสัชกรงานผลิตอย่างต่อเนื่อง งานที่ฝึกสอนงานอาจประกอบด้วย

๒.๒.๑ การฝึกใช้เครื่องมือบางชนิด เช่น เครื่องชั่ง และเครื่องตวง

๒.๒.๒ การฝึกเทคนิคทางเภสัชกรรม เช่น การปาดผสม (levigation) การบดผสม (trituration) การผสมแบบgeometric dilution

๒.๒.๓ การสอนคุณสมบัติของยาในรูปแบบต่าง ๆ และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ความคงตัว และการเก็บรักษา

๒.๒.๔ การคำนวณทางเภสัชกรรม

วิธีการฝึกสอนงานอาจทำได้โดยการบรรยาย สาธิต และฝึกปฏิบัติต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ ๑ ครั้งโดยมีเอกสารประกอบการสอน การประเมินผลประเมินจากการฝึกปฏิบัติ ลักษณะยาที่ผลิต และการสอบข้อเขียนทั้งนี้การฝึกอบรมต้องมีการบันทึกการฝึกอบรมไว้ทุกครั้ง

๒.๓ ด้านการแต่งกาย

ควรแต่งกายด้วยเสื้อผ้าที่สะอาด และมีการป้องกันการปนเปื้อนจากอวัยวะของร่างกาย เช่น จากผม ใบหน้า มือและแขน ขณะเดียวกันมีการป้องกันอันตรายที่อาจเกิดแก่อวัยวะเหล่านั้นด้วยมีข้อแนะนำในการแต่งกายดังนี้

๒.๓.๑ ใส่เสื้อคลุมที่สะอาดมีหมวกคลุมผม ผ้าปิดปาก ถู่มือตามความจำเป็นในกรณีใช้สารเคมีอันตรายควรสวมแว่นตา ถูมือ หน้ากาก และที่คลุมรองเท้า

## ๒.๕ ด้านสุขภาพอนามัยของพนักงาน

๒.๕.๑ เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานจะต้องมีสุขภาพอนามัยดี และได้รับการตรวจสุขภาพอย่างน้อยปีละ ๑ ครั้ง

๒.๕.๒ ควรมีการอบรมพนักงานเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยส่วนบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่ที่ทำงานด้านการเตรียมยาโดยตรง

๒.๕.๓ เจ้าหน้าที่ที่เป็นโรคติดต่อ หรือมีบาดแผลเปิดบริเวณผิวหนังของร่างกายห้ามปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมยา

### ความรับผิดชอบของบุคลากร (Personnel Responsibilities)

บุคลากรผู้เตรียมยาหมายถึงบุคคลซึ่งเกี่ยวข้องในการเตรียมยาปราศจากเชื้อโดยบุคลากรผู้เตรียมยา มีความรับผิดชอบในการรับประกันว่ายาเตรียมปราศจากเชื่อนั้นมีการระบุชนิด มีการชั่งตวงวัด เจือจางและผสมอย่างแม่นยำและมีวิธีการทำให้บริสุทธิ์ มีการทำให้ปราศจากเชื้อ การบรรจุ การปิดผนึก ปิดฉลาก การเก็บรักษา จ่ายยา และ กระจายยา รวมถึงมีการกำจัดยาหากไม่ได้ใช้งานได้อย่างถูกต้อง นอกจากนี้ควรมีการเน้นย้ำในการรักษาคุณภาพของมาตรฐานสำหรับการควบคุมกระบวนการ องค์ประกอบและสภาวะแวดล้อมและสำหรับทักษะและความรู้ของบุคลากรผู้ทำหน้าที่เตรียมยาปราศจากเชื้อ

การระบุและตรวจสอบที่แม่นยำในคุณภาพและความบริสุทธิ์ของ non-sterile chemicals หรือ non-sterile ingredients มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับการเตรียมยาปราศจากเชื้อ โดยตรวจสอบตั้งแต่การรับวัตถุดิบจากผู้ผลิตตลอดจนการเปิดบรรจุภัณฑ์ ควรตรวจสอบรอยแตกในบรรจุภัณฑ์ หรือ การปิดสนิทตลอดจนสีกลิ่น และ ลักษณะเนื้อสารที่เหมาะสม

ถ้าหากส่วนประกอบที่เป็น non-sterile ไม่ได้ถูกกำหนดอยู่ใน USP หรือ National – Formulary Products ก็จำเป็นต้องมีเอกสาร Certificate of Analysis จากผู้ผลิต เมื่อมีการรับวัตถุดิบใดก็ตามจากผู้ผลิต จะต้องมีการระบุวันที่รับเข้ามาอย่างชัดเจนในแต่ละบรรจุภัณฑ์ หากไม่มีการระบุวันสิ้นอายุของวัตถุดิบโดยมากจะมีการกำหนดวันที่ควรใช้ก่อนไว้ที่ระยะเวลา ๓ ปี นับตั้งแต่วันที่เปิดใช้ ยกเว้นหากสามารถทดสอบผลิตภัณฑ์ด้วยวิธีการตามที่กำหนดไว้ใน USP (ถ้ามี) ก็สามารถยืดอายุการใช้งานได้นานขึ้น

บุคลากรผู้เตรียมยาต้องมีความเข้าใจว่าการผสมด้วยส่วนผสมที่ต่างกันจะส่งผลต่อ Bioavailability ความเข้ากันได้ทั้งทางกายภาพและเคมี pH และ ความเข้มข้นอย่างไร ปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงสภาพ (เช่น อุณหภูมิ pH การดูดซับ photolysis และ การสลายตัวทางเคมี) ต้องได้รับการตรวจสอบประเมินอย่างระมัดระวัง และ ต้องมีข้อมูลสนับสนุนจากแหล่งอ้างอิงที่น่าเชื่อถือหรือการทดสอบที่เหมาะสม

บุคลากรผู้เตรียมยาต้องเข้าใจ และสามารถสาธิตวิธีการ Aseptic technique ที่ใช้กับผลิตภัณฑ์และระบบที่ใช้ในการเตรียมยาปราศจากเชื้อ เช่น เข็ม หลอดฉีดยา ชุดบริหารยา (administration sets) ภาชนะใส่ของเหลว และ อุปกรณ์ผสมยา บุคลากรผู้เตรียมยาต้องเข้าใจชนิดของ PECs, HEPA filter และหลักการในการไหลเวียนของอากาศซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญมากในการเตรียมในระบบปราศจากเชื้อ

ควรกำหนดเป็นนโยบายร่วมกันระหว่างหน่วยอาชีวอนามัยและหน่วยควบคุมการติดเชื้อเพื่อกำหนดเกณฑ์ทางสุขภาพของบุคลากรผู้เตรียมยา หากผู้เตรียมยามีอาการ weeping sores แผลซึมและมีสารคัดหลั่งไหลออกมา ผื่นแดง เยื่อตาอักเสบ หรือติดเชื้อในทางเดินหายใจจะต้องไม่เข้าร่วมในกระบวนการเตรียมยาปราศจากเชื้อจนกว่าอาการเหล่านั้นจะหายไป



### ๓. สถานที่และอุปกรณ์

#### ๓.๑สถานที่

สถานที่เตรียมยาปราศจากเชื้อควรอยู่ในบริเวณสิ่งแวดล้อมที่อำนวยความสะดวกแก่การเตรียมยา และมีการป้องกันความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจาก ผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบให้มากที่สุด ในบริเวณ Clean area ระดับต่างๆสามารถแบ่งได้ ๔ ระดับ คือ A,B,C และD โดยระดับของห้องเตรียมสามารถจัดแบ่งได้ตามคุณลักษณะของการดำเนินงานซึ่งมีข้อกำหนดดังนี้

ข้อ ๑ การผลิตยาปราศจากเชื้อต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัตถุตั้งต้นหรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล็อค บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสม และอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่นกรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

ข้อ ๒ การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์ และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นส่วนภายในบริเวณสะอาด การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท ประเภทแรกเป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilized) และประเภทที่สองเป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอน หรือทุกขั้นตอนการผลิต

ข้อ ๓ บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อม กระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคหรือจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัตถุหรือวัสดุการบรรจุบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องออกแบบและผ่านการตรวจสอบว่าได้ระดับความสะอาดของอากาศตามที่กำหนดใน

สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุต้องมีการกำหนดสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” สำหรับห้องสะอาดแต่ละห้อง หรือกลุ่มของห้องสะอาดบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น ๔ ระดับ

ระดับ A : เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะสำหรับจุกยาง บริเวณที่แอมพูลและไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ตามปกติสภาวะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์ ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง ๐.๓๖ – ๐.๕๔ เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวขนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง โดยที่ไอโซเลเตอร์ (Isolators) และตู้ทำงานที่มีถาดมือ อาจใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (Uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่า

ระดับ B : เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ A ที่ใช้สำหรับการเตรียม และการบรรจุ โดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ C และ D : เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่าการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

ข้อ ๔ การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO ๑๕๖๔๔-๑

## ๓.๒ เครื่องมือและอุปกรณ์

### ๓.๒.๑ เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

ข้อ ๑ การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิตซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน จุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ ไอโซเลเตอร์และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุดิบเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์ เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสภาวะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบเพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปริแตกและรั่วได้ มากน้อยต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุดิบเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสอง ประตูที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒ ต้องระมัดระวังการขนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อน ได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจาก บริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

ข้อ ๓ ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับ การออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการ ปราศจากเชื้อต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)

ข้อ ๔ การใช้ไอโซเลเตอร์ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัย วิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เช่น คุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัด เชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการขนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

ข้อ ๕ ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่ว ของไอโซเลเตอร์และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

#### ตารางที่ ๒ ตารางแสดงจำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับ

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ ๑ ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร	๐.๕ ไมโครเมตร	๕.๐ ไมโครเมตร
A	๓,๕๒๐	๒๐	๓,๕๒๐	๒๐
B	๓,๕๒๐	๒๙	๓,๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐
C	๓,๕๒,๐๐๐	๒,๙๐๐	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐
D	๓,๕๒๐,๐๐๐	๒๙,๐๐๐	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

#### ตารางที่ ๓ ลักษณะระดับการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
C	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ และการบรรจุผลิตภัณฑ์
D	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ตารางที่ ๔ สรุปการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
C	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
D	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

การเตรียมยาที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ควรเตรียมในสิ่งแวดล้อมระดับ A นั่นก็คือ Biohazard safety cabinets (BSCs) โดยตู้เตรียมต้องมีคุณสมบัติความดันเป็นลบโดยมีทิศทางลมแนวตั้ง (Vertical downward air flow type) และสิ่งแวดล้อมภายนอกตู้เตรียมจะต้องมีคุณสมบัติความดันเป็นบวก

ตารางที่ ๕ แสดงขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ <sup>(ก)</sup>				
ระดับ	การสู่มตัวอย่างอากาศ โคโลนี/ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหารเพาะเชื้อ (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๙๐ มิลลิเมตร) โคโลนี/๔ ชั่วโมง <sup>(ข)</sup>	งานสัมผัส (เส้นผ่านศูนย์กลาง ๕๕ มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน ๕ นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
A	<๑	<๑	<๑	<๑
B	๑๐	๕	๕	๕
C	๑๐๐	๕๐	๒๕	-
D	๒๐๐	๑๐๐	๕๐	-

หมายเหตุ : (ก) เป็นค่าเฉลี่ย (ข) อากาศวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า ๔ ชั่วโมง

ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือนและขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไขสิ่งแวดล้อมที่ใช้ในการเตรียมยา บุคลากรที่เข้าภายในต้องได้รับอนุญาตในการเข้า อย่างน้อยระดับความสะอาดของ Background ที่ใช้ใน BSC นั้น จะต้องเป็นระดับ B เป็นอย่างน้อย และเป็นระดับ D เมื่อใช้ Isolator

ตารางที่ ๖ แสดงระดับความสะอาดของพื้นที่ปฏิบัติงาน และพื้นที่แวดล้อมโดยรอบ

	พื้นที่ปฏิบัติงาน	พื้นที่โดยรอบที่ปฏิบัติงาน
BSC (vertical downward air flow Type)	ระดับ A	ระดับ B
Isolators	ระดับ A	ระดับ D

## เครื่องแต่งกาย (Clothing)

เครื่องแต่งกายควรมีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการปฏิบัติหน้าที่ และควรใช้ในพื้นที่เหมาะสมเท่านั้น โดยมีการกำหนดระดับความสะอาดตั้งแต่สี่ระดับมาดังนี้

### ระดับ D :

๑. ผม แขน หนาว เครา ต้องได้รับการปกคลุม
๒. ชุดคลุมรองเท้า
๓. อุปกรณ์ซึ่งตวงวัด ควรจะต้องหลีกเลี่ยงกันปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมภายนอก

### ระดับ C :

๑. ผม แขน หนาว เครา ต้องได้รับการสวมอุปกรณ์ปกปิด
๒. ชุดคลุมที่ปกคลุมลำตัวตั้งแต่ ข้อมือ ชุดคลุมที่สามารถปกคลุมถึงคอ
๓. ชุดคลุมรองเท้า และชุดนั้นต้องไม่ปล่อยเส้นใยออกมา

### ระดับ A/B:

อุปกรณ์สวมใส่ที่ศีรษะต้องปิดบังผมได้อย่างมิดชิด ส่วนหมวกและเครานั้นต้องอยู่ในชุดที่คลุมลำคอ มีสวมใส่หน้ากากเพื่อป้องกันละอองฝอยตกออกมา มีการสวมถุงมือยางปราศจากเชื้อชนิดที่ไม่มีแบ่งผสม หรือ ถุงมือพลาสติกและต้องได้รับการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือ มีการสวมผ้าคลุมที่ได้รับการทำให้ปราศจากเชื้อมาแล้ว ชุดจะต้องไม่ปลดปล่อยเส้นใยระหว่างการปฏิบัติหน้าที่จะต้องได้รับการเปลี่ยนหน้ากากสำหรับเครื่องแต่งกายของบุคลากรห้ามนำเข้ามาเปลี่ยนในบริเวณความสะอาดตั้งแต่ระดับ C ขึ้นไป ต้องมีการสวมใส่ผ้าคลุมป้องกันการปนเปื้อนในพื้นที่ความสะอาดในระดับ A/B โดยถุงมือหน้ากากจะต้องเปลี่ยนทุกครั้งเป็นอย่างน้อยสำหรับการทำงาน

## การทำความสะอาด (Cleaning)

ข้อ ๑ ควรทำความสะอาดบริเวณที่สะอาดเป็นประจำตามเอกสารและขั้นตอนการอนุมัติ พนักงานที่ปฏิบัติหน้าที่ทำความสะอาดควรได้รับเอกสารการฝึกอบรมรวมถึงองค์ประกอบที่เกี่ยวข้องของ GMP และควรมีได้รับการประเมินว่ามีความสามารถก่อนที่จะได้รับอนุญาตให้ทำงานคนเดียวควรใช้และจัดเก็บอุปกรณ์เฉพาะเพื่อลดจุลชีวะวิทยา

ข้อ ๒ ควรถอดไม้ถูพื้นมาทำความสะอาดเพื่อลดการสะสมของเชื้อ

ข้อ ๓ สารทำความสะอาดและสารทำให้ปราศจากเชื้อ ควรปราศจากจุลินทรีย์ และที่ใช้ในพื้นที่ระดับ

A และ B

ข้อ ๔ มีการตรวจเชื้อจุลชีวะบนพื้นผิว

ข้อ ๕ ควรพิจารณาการใช้สารทำความสะอาดฆ่าเชื้อเป็นระยะ ๆ เพื่อลดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์

ข้อ ๖ ควรใช้สารทำความสะอาดที่มีคุณสมบัติเป็น Virucidal ในผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของเลือด

ข้อ ๗ สำหรับสเปรย์แอลกอฮอล์ที่ปราศจากเชื้อและวัสดุอื่นๆ ที่นำเข้าไปในบริเวณที่สะอาดควร

กำหนดวันหมดอายุที่ใช้แล้ว

## ๔. เอกสารควบคุม บันทึก และรายงานการผลิต

ข้อ ๑ มีการบันทึกการประมวลผล จากรูปแบบหลักที่ได้รับการอนุมัติอย่างเหมาะสมและได้รับการอนุมัติก่อนใช้งาน ควรมีรายละเอียดเพียงพอเพื่อให้สามารถตรวจสอบย้อนกลับที่มาของวัสดุและส่วนประกอบ เริ่มต้นเพื่อสร้างแนวทางการตรวจสอบสำหรับผลิตภัณฑ์

ข้อ ๒ เอกสารที่บันทึกกระบวนการต่างๆที่เสร็จสิ้นจะต้องเก็บรักษาไว้เป็นระยะเวลาไม่ต่ำกว่า ๑ ปี นับจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นหลังจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ เอกสารบันทึกการเตรียม รวมถึงใบสั่งยา จะต้องเก็บรักษาไว้ไม่ต่ำกว่า ๕ ปี

ข้อ ๓ เอกสารแบบบันทึก และกระบวนการต่างๆจะต้องได้รับการออกแบบให้เกิดความคลาดเคลื่อนให้น้อยที่สุดโดยเอกสารกระบวนการ และการบันทึกนั้นอาจจะควรรวมเป็นเอกสารชุดเดียว ซึ่งเอกสารกระบวนการนั้นจะต้องเป็นไปตาม

## ๕. กระบวนการผลิตยา

ข้อ ๑ กระบวนการปราศจากเชื้อนั้นจะต้องอยู่ภายใต้การควบคุมในหลายขั้นตอนที่มีมาตรฐานเพื่อให้มั่นใจได้ว่ามีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้อ

ข้อ ๒ มีการสอบสวนกระบวนการต่างๆ เป็นช่วงๆ

ข้อ ๓ ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษเมื่อใช้วิธีการฆ่าเชื้อไม่ได้อธิบายไว้ในเภสัชตำรับฉบับปัจจุบันหรือเมื่อมีการใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ซึ่งไม่ใช่สารละลายที่เป็นน้ำหรือน้ำมันธรรมดา

### ๕.๑ องค์ประกอบของตำรับยา

๕.๑.๑ สารเคมี/ตัวยาสำคัญ และตัวยาช่วย

๕.๑.๑.๑ ต้องเข้ามาตราฐานตามตำรายา (pharmacopoeia) ที่เป็นที่ยอมรับหรือเป็นชนิดที่ใช้ผลิตยา มีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) กำกับมาด้วย และซื้อจากแหล่งซื้อที่เชื่อถือได้

๕.๑.๑.๒ ในกรณีที่เป็นยาที่ไม่ระบุรูปแบบ (dosage Form) ของยาที่ให้เตรียมและให้เภสัชกรเป็นผู้กำหนดควรเลือกใช้สารเคมีให้สอดคล้องรูปแบบยาที่ต้องการผลิตปัจจัยที่นำมาใช้ในการเลือกรูปแบบยา ได้แก่

- ก. คุณสมบัติทางเคมี และกายภาพของตัวยาสำคัญ
- ข. รูปแบบยาที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด
- ค. ประวัติผู้ป่วย เช่น อายุ และสภาวะของผู้ป่วย
- ง. ลักษณะโรคที่ต้องการรักษา
- จ. ความสะดวกในการให้ยา และการใช้ยาของผู้ป่วย

การเลือกรูปแบบยารับประทาน มีแนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

ก. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นของเหลว อาจเลือกผลิตในรูปแบบยาน้ำเช่น ยาน้ำใส ยา น้ำเชื่อม หรือยาอิลิเซอร์

ข. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นผลึกหรือผง อาจผลิตในรูปแบบของยาผงแบ่งบรรจุ (Divided Powders) เช่น ยาซอง หรือยาแคปซูล

ค. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นทั้งของเหลวและผงแห้ง อาจผลิตเป็นยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน ยาอิลิเซอร์ หรือยาอิมัลชัน

๕.๑.๒ ยาประเภทออกฤทธิ์นาน (extended release หรือ delayed release) ไม่ควรบด เพื่อนำมาใช้เป็นผงยาสำคัญ

๕.๑.๓ ยาฉีดถ้าตัวยาสำคัญเป็นยาฉีดควรตรวจสอบชนิดของเกลือ (เพราะเกลือบางชนิดอาจเป็น prodrugs ซึ่งจะไม่ออกฤทธิ์เมื่อให้ในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทาน) ความคงตัวของตัวยาในน้ำย่อยอาหาร

first pass effect และความน่ารับประทาน ถ้าเป็นยาฉีดที่อยู่ในรูปแบบผงแห้งต้องพึงระวังว่าอายุของตัวยา อาจจะสั้นมาก

## ๕.๒ ปริมาณที่ผลิต

การกำหนดปริมาณที่ผลิตในแต่ละครั้งจะขึ้นกับมาตรฐานและความพร้อมของแต่ละโรงพยาบาล โดยทั่วไปจะขึ้นกับปริมาณยาในใบสั่งยา และความคงตัวถ้าเป็นไปได้ควรทำการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อให้มั่นใจว่ายาที่ผลิตมีคุณภาพสม่ำเสมอและความคงตัวดีเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของสารหรือวิธีการเตรียม ควรทำการวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้งบันทึกผลการวิเคราะห์และเก็บไว้เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่าที่เวลาที่กำหนดในการเก็บบันทึกใบสั่งยาจ่ายยาที่ผลิต

## ๕.๓ การเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์

๕.๓.๑ ควรเก็บตามมาตรฐานเภสัชตำรับ หรือ ตามที่ผู้แทนจำหน่ายแนะนำ เช่น เก็บในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสง มีฉลากกำกับระบุวิธีเก็บ และเลขที่ผลิต

๕.๓.๒ เก็บรักษามีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) และเอกสารกำกับสารเคมี/เวชภัณฑ์แต่ละชนิดไว้เป็นหลักฐานเพื่อใช้ในการศึกษาลักษณะของสารเคมี และการทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการเก็บรักษา

๕.๓.๓ ควรเก็บรักษาตามอุณหภูมิที่กำหนดให้เก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์นั้น ๆ

๕.๓.๓.๑ อุณหภูมิห้องควบคุม (controlled room temperature) อาจมีได้ ๒ ความหมาย ซึ่งต้องเลือกใช้ให้เหมาะสม คือ การควบคุมอุณหภูมิที่  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพของตำรับยาส่วนการควบคุมอุณหภูมิในห้องเก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์ โดยทั่วไปหมายถึงอุณหภูมิในห้องปรับอากาศประมาณ  $25$  องศาเซลเซียส (อุณหภูมิห้องทั่วไปของประเทศไทย จะอยู่ระหว่าง  $23$  ถึง  $35$  องศาเซลเซียส)

๕.๓.๓.๒ อุณหภูมิตู้เย็น (refrigerate) จะอยู่ระหว่าง  $2$  และ  $8$  องศาเซลเซียส

๕.๓.๓.๓ อุณหภูมิช่องแข็ง (freezer) จะอยู่ระหว่าง  $-20$  และ  $-10$  องศาเซลเซียส

๕.๓.๓.๔ สารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น อะซีโตน (acetone) แอลกอฮอล์ (alcohol) กรด-เบส (acids - bases) ควรแยกเก็บต่างหากเพื่อความปลอดภัย

ข้อมูลเกี่ยวกับการเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์อาจหาอ่านเพิ่มเติมได้จาก USP DI Volume และ General Notices and Requirements Section และ section อื่นที่เกี่ยวข้องของ USP-NF และตำรายาอื่น

## ๕.๔ ความคงตัว และควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date)

๕.๔.๑ ความคงตัว USP-NF\* กำหนดความคงตัวของยาในรูปแบบต่าง ๆ ไว้ว่า ต้องมีคุณสมบัติทางกายภาพ-เคมี ทางจุลชีววิทยา มีประสิทธิภาพในการรักษา ไม่มีความเป็นพิษ มีความคงตัวตามที่กำหนดตลอดการเก็บรักษาและนำไปใช้มีคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับยาขณะผลิต และอาจจะมีการสุ่มตรวจวิเคราะห์เพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพของยาเตรียม

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความคงตัวของยาที่ผลิต ได้แก่ อุณหภูมิ แสงสว่าง ความชื้น ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดต่าง ความบริสุทธิ์ของน้ำคุณสมบัติของสารละลาย ภาชนะบรรจุ การปนเปื้อน และขั้นตอนการผลิต

๕.๔.๒ ควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date) การกำหนดควรใช้ก่อนวันที่ ... ของยาที่ผลิต จะต้องอาศัยข้อมูลความคงตัวของสารเคมีที่กำหนดมาจากผู้ผลิต หรือผู้แทนจำหน่าย หรือจากเภสัชตำรับ และวารสารทางวิชาการหรือจากเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่ายในท้องตลาดถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายเป็นแหล่งของสารสำคัญ ในการผลิต อาจคำนวณควรใช้ก่อนวันที่ ... จากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ยาที่ซื้อ

โดยทั่วไปการกำหนดวันหมดอายุของยาที่ผลิตในโรงพยาบาลที่เก็บไว้ในภาชนะปิดสนิท กันแสง และเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอาจใช้แนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

**ตารางที่ ๑ การกำหนดอายุวันที่หมดอายุผลิตภัณฑ์**

ยาที่ไม่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกินเวลาที่เหลืออยู่ของส่วนประกอบที่อายุสั้นที่สุดในสูตรตำรับหรือกำหนดไว้ ๖ เดือน ขึ้นอยู่กับว่าสิ่งใดจะถึงก่อน
ยารับประทานที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน ๑๔ วัน เมื่อเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอย่างเหมาะสม
ยาใช้ภายนอก ยาใช้กับเยื่อหู หรือยาแก้อักเสบที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน ๓๐ วัน
หมายเหตุ : ควรใช้ก่อนวันที่... เป็นการแนะนำสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อในกรณีที่ไม่ใช่ข้อมูลความคงตัวของยาหรือยาเตรียมนั้น ๆ ควรใช้ก่อนวันที่ ... ไม่ควรมีระยะเวลาสั้นกว่าวันสิ้นอายุที่ระบุไว้ของส่วนประกอบใดส่วนประกอบหนึ่ง

\*สำหรับการกำหนดวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ จะต้องอยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมการเตรียมที่เฝ้าติดตาม USP-NF กำหนดเท่านั้น

**๕.๕ วิธีปฏิบัติเมื่อได้รับสัมผัสยา**

ในกรณีที่ผู้ปฏิบัติสัมผัสกับยา ไม่ว่าจะผ่านทางถุงมือหรือชุดปฏิบัติงานที่สวมใส่ หรือสัมผัสโดยตรงกับบริเวณผิวหนังหรือกระเด็นเข้าตา ต้องปฏิบัติตัวดังนี้

- ๕.๕.๑ ถอดถุงมือหรือชุดปฏิบัติงานที่สวมใส่ออกทันที
- ๕.๕.๒ ล้างผิวหนังส่วนที่สัมผัสกับตัวยา ด้วยน้ำปริมาณมาก ๆ จากนั้นล้างด้วยสบู่และน้ำซ้ำ
- ๕.๕.๓ ในกรณีที่เข้าตา ให้ล้างตาด้วยน้ำเกลือ (normal saline) ปริมาณมาก ๆ
- ๕.๕.๔ ส่งให้แพทย์ตรวจดูอาการทันที

ทุกครั้งที่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าว จะต้องบันทึกไว้เป็นหลักฐานและบันทึกไว้ในเวชระเบียนของผู้ปฏิบัติงานนั้น รวมถึงมีระบบติดตามบุคลากรที่ได้สัมผัสยา ว่ามีความผิดปกติเกิดผลข้างเคียงจากยาที่ความเป็นพิษต่อเซลล์ ในระยะเฉียบพลัน หรือระยะยาวหรือไม่

**๕.๖ การจัดเก็บยา Cytotoxic**

๕.๖.๑ แยกพื้นที่จัดเก็บยาให้ชัดเจน มีป้ายหรือสัญลักษณ์ระบุว่าเป็นยา CYTOTOXIC

๕.๖.๒ ยาที่มีพิษต่อเซลล์ต้องถูกจัดเก็บไว้ในภาชนะที่ป้องกันการตกแตก และควรวางในตำแหน่งที่ปลอดภัยไม่สามารถหล่นได้ง่ายเพื่อป้องกันการตก หก รั่วไหล นอกเหนือจากนี้ไม่ควรวางไว้บนพื้น หรือที่สูง ลักษณะการจัดเก็บต้องเป็นไปตามข้อควรระวังด้านความปลอดภัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ชั้นวางที่ปลอดภัยพร้อมแผงกั้นด้านหน้าของชั้น

**๖. การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)**

ข้อ ๑ ยาสำเร็จรูป ที่ใช้เป็นวัตถุดิบตั้งต้นในการเตรียม และที่เป็นส่วนประกอบ รวมทั้งวัสดุบรรจุภัณฑ์ทั้งหมดควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจได้ว่าตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ ๒ ผลิตภัณฑ์ที่ถูกเตรียมขึ้นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ควรควบคุมกระบวนการผลิตให้เป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด

ข้อ ๓ กรณีบุคลากรที่ปฏิบัติหน้าที่เตรียมผลิตภัณฑ์ที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ ควรได้รับการสอบสวนทักษะการเตรียมซ้ำ เป็นระยะ

## ๗. การจ้างผลิต หรือ การวิเคราะห์

ควรมีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (Standard Operating Procedure: SOP) ในการจ้างผลิต หรือ วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้น โดยควรกำหนดเป็นแผนการจ้างรายปี ทั้งนี้ให้มีข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ ระยะเวลาดำเนินการ

## ๘. การรับเรื่องร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

๘.๑ การเฝ้าติดตาม ADR จากหน่วยบริการอื่น

๘.๒ การรับเรื่องร้องเรียนคุณภาพจากหน่วยงานต่างๆ และผู้ป่วย ว่าผลิตภัณฑ์มีปัญหา เช่น สี กลิ่น รุปลักษณะที่ผิดปกติไปจากเดิมหรือไม่

๘.๓ การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่หน่วยผลิต ผลิตและส่งต่อไปยังคลังต่างๆ รวมถึงการประสานไปยังผู้ป่วย เพื่อเรียกคืนผลิตภัณฑ์ หากพบว่ามีปัญหาทางด้านคุณภาพที่ไม่เป็นมาตรฐานที่กำหนด (อาจมีการทบทวน กระบวนการ โดยทำ Root cause analysis (RCA) เพื่อหาปัญหา)

## ๙. การตรวจสอบภายใน

ให้มีการตรวจสอบภายในหน่วยงานโดยจะต้องประเมินตามแบบประเมินตนเอง โดยสถานพยาบาล ต้องมอบหมายให้หน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบตรวจสอบภายในองค์กร เป็นผู้ดำเนินการประเมิน



## ภาคผนวก ๔

### รายการเครื่องมือและอุปกรณ์พื้นฐานที่จำเป็นเกี่ยวข้องกับงานผลิตยา

#### ๑. เครื่องมือพื้นฐานสำหรับเภสัชกรรมการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล

- ข้อนตักยา ขนาดเล็ก ขนาดกลาง และขนาดใหญ่
- Spatula
- เครื่องชั่งไฟฟ้า (ทศนิยม ๑-๓ ตำแหน่ง)
- แทนให้ความร้อน
- ชุดเตรียมน้ำบริสุทธิ์
- ตู้เย็นเก็บยาหรือสารเคมี
- ถังผสมยาสแตนเลส ขนาดต่างๆ
- โกร่ง (แก้ว หรือ กระจี๋ง)
- เครื่องผสมยา
- เครื่องวัดอุณหภูมิ (ใช้ในการเตรียมนยา)
- เครื่องวัดความเป็นกรด เบส
- Stainless steel jugs
- Porcelain Plates
- ตู้อบลมร้อน (ถ้ามี)
- เครื่องปั่นผสมยา (Mixer & roller mill set for ointment & cream) (ถ้ามี)

#### ๒. เครื่องมือพื้นฐานสำหรับเภสัชกรรมการผลิตยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล

- ข้อนตักยา ขนาดเล็ก ขนาดกลาง และขนาดใหญ่
- เครื่องชั่งไฟฟ้า (ทศนิยม ๑-๓ ตำแหน่ง)
- แทนให้ความร้อน
- ชุดเตรียมน้ำบริสุทธิ์
- Stainless steel jugs
- ตู้เย็นเก็บยาหรือสารเคมี
- ตู้กรองอากาศแบบลาร์มินา
- ห้องปลอดเชื้อพร้อมระบบกรองอากาศ(แรงดันบวก)  
(Cleanroom system, Negative Pressure)

### ๓. เครื่องมือพื้นฐานสำหรับเภสัชกรรมการผลิตยาเตรียมที่เป็นพิษต่อเซลล์

- ข้อนตักยา ขนาดเล็ก ขนาดกลาง และขนาดใหญ่
- ตู้เย็นเก็บยาหรือสารเคมี
- Spill kit
- ห้องปลอดเชื้อพร้อมระบบกรองอากาศ (แรงดันลบ)  
(Cleanroom system, Negative Pressure)
- ตู้กรองอากาศแบบลาร์มินา, แรงดันลบ  
(HEPA Filter and Lamina Air Flow Cabinet)
- ตู้กรองอากาศแบบลาร์มินาระบบปิด, แรงดันลบ  
(HEPA Filter Isolator)

### ๔. เครื่องมือพื้นฐานสำหรับหน่วยควบคุมคุณภาพการผลิตยา

- ข้อนตักยา ขนาดเล็ก ขนาดกลาง และขนาดใหญ่
- เครื่องชั่งไฟฟ้า (ทศนิยม ๔ ตำแหน่ง)
- แท่นให้ความร้อน
- ตู้ดูดควัน
- ตู้เย็นเก็บยาหรือสารเคมี
- โกร่ง (แก้ว หรือ กระจ่าง) (ถ้ามี)
- เครื่องวัดอุณหภูมิ (ใช้ในการเตรียมยา)
- เครื่องวัดความเป็นกรด เบส
- ตู้อบลมร้อน
- เครื่องตรวจวิเคราะห์ทางกายภาพ
- เครื่องมือตรวจวิเคราะห์ทางเคมี
- เครื่องมือตรวจวิเคราะห์เชิงจุลชีพ

## เอกสารอ้างอิง

๑. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙
๒. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME PE ๐๑๐-๔ ๑ March ๒๐๑๔.

ร่าง