

Product Development Lab

เป็นหน่วยงาน เริ่มต้นกำหนดสูตรตำรับ และวิธีการผลิตให้สอดคล้องกับ
อุปกรณ์ที่มีอยู่, ทดลองผลิตจำนวนน้อย ๆ และประเมินผลทั้งในแง่ของคุณภาพ, การ
ผลิตจริง และค่าใช้จ่าย อาจแบ่งการควบคุมออกเป็น 3 หน่วย คือ

1. Solid Dosage Forms (Tablets, Capsules)
2. Liquid/Semisolid (เช่น syrup, cream, ointment)
3. Steriled Preparations

2 หน่วยงานแรกเป็นหน่วยงานที่สมควรจัดตั้งขึ้นได้ในโรงงานผลิตยาภายใน
ในประเทศขณะนี้ เนื่องจากภาวะการผลิตของ dosage form ทั้ง 2 หน่วย ได้ดำเนิน
มานาน และอุปกรณ์อำนวยความสะดวกมีอยู่เพียงพอ

ในการจัดตั้งแต่ละหน่วยงาน ควรแยกออกจากกัน และมีผู้เชี่ยวชาญของ
แต่ละหน่วยโดยเฉพาะ Liquid Dosage Form ที่ได้กำหนดสูตรตำรับมาอย่างดีแล้ว
มักไม่มีปัญหาในการขยายสูตรทำเป็นขนาดผลิตจริงต่างจาก Solid Dosage Form
ซึ่งการทดสอบทางเคมีทำได้ไม่ยาก แต่เมื่อผลิตจริงก็ยังมีปัญหาเกิดขึ้น และ Semisolid
Dosage Form ซึ่งมีปัญหาเกิดขึ้นได้มากกว่า Dosage Form อื่น ๆ Product
Development Lab จะกำหนดสูตรและวิธีการผลิตส่งให้ Pilot plant ซึ่งจะ
เป็นหน่วยงานที่เผชิญกับปัญหาต่าง ๆ เหล่านี้ที่จะเกิดขึ้นในการผลิตจริง และเป็นผู้
แก้ไขภายใต้คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญจาก Product Development Lab และ
หน่วยผลิตจริง ถ้าไม่สามารถแก้ไขได้ สูตรตำรับนั้นจะถูกส่งกลับมายัง Product
Development Lab เพื่อกำหนดสูตรหรือวิธีการผลิตไปใหม่ ดังนั้น Product
Development Lab ซึ่งต้องมีห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะของตนเอง

ตัวอย่างต่อไปนี้เป็น Product Development Lab ที่มีโครงสร้าง (Layout) และอุปกรณ์ต่าง ๆ กัน แสดงไว้เพื่อเป็นแนวทางในการจัดตั้งห้องปฏิบัติการพัฒนาคุณภาพเภสัชภัณฑ์ของแต่ละโรงงานตามความเหมาะสมและข้อจำกัดที่ต่างกัน

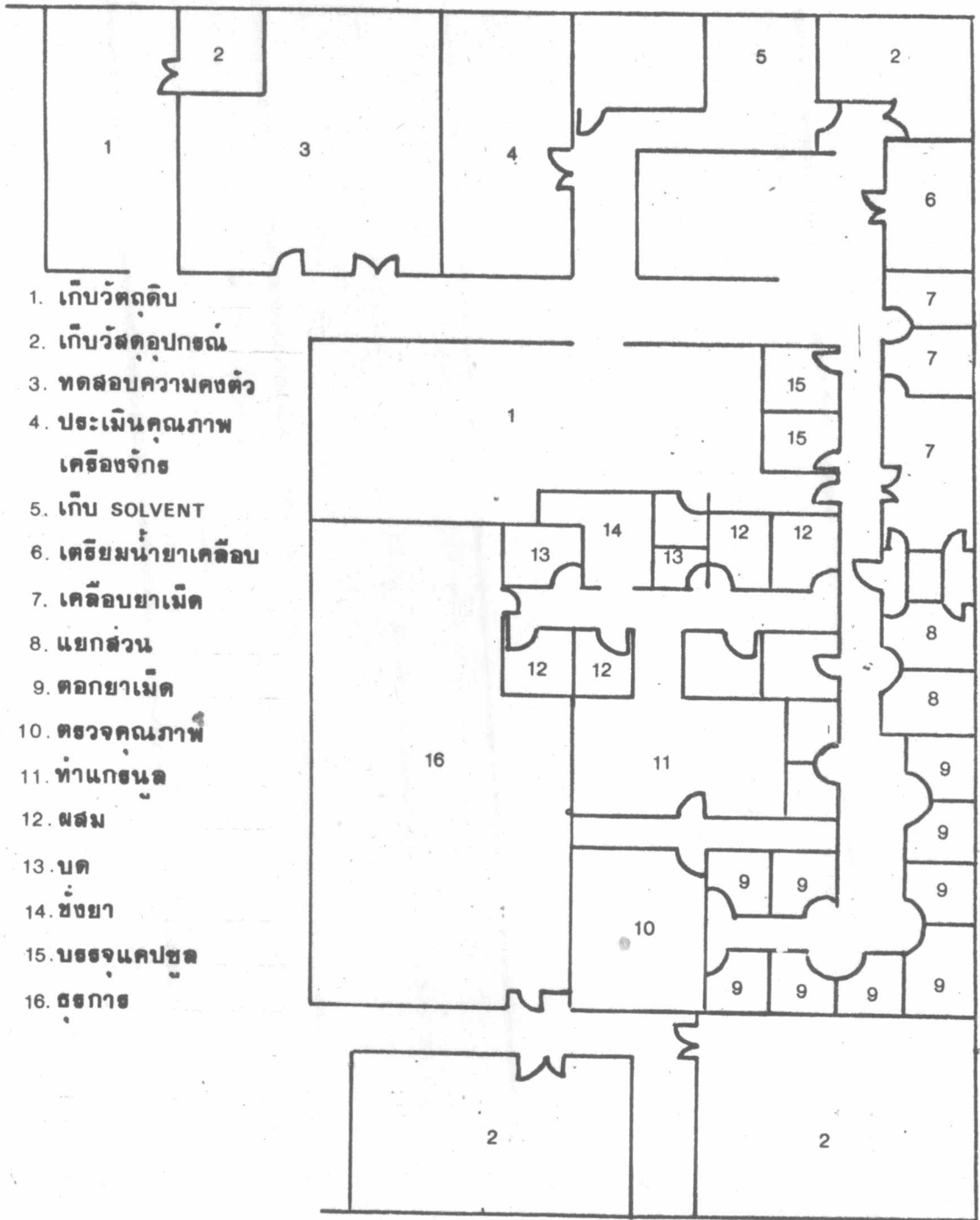
ตัวอย่างที่ I Solid Dosage Forms

ห้องปฏิบัติการพัฒนาคุณภาพเภสัชภัณฑ์เฉพาะ Solid Dosage Forms ซึ่งไม่มีข้อจำกัด สามารถทำให้สมบูรณ์แบบที่สุดได้ จากตัวอย่างเป็นของบริษัทแอบบอต ลาบอราตอรี สหรัฐอเมริกา⁽⁷⁸⁾ ใช้เวลาวางแผนก่อสร้างถึง 3 ปี และก่อสร้างเสร็จประมาณปี ค.ศ. 1976 เป็นห้องปฏิบัติการที่ทันสมัย และถูกต้องตาม Good Manufacturing Practice ซึ่งถือหลักสำคัญคือการป้องกันการปะปนของฝุ่นผงขณะทำงาน

เนื้อที่อาคารทั้งหมด 15,000 ตารางฟุต แบ่งเป็นห้องทำงานฝ่ายธุรการ, ฝ่ายผลิต, และฝ่ายวิเคราะห์

ฝ่ายผลิตและฝ่ายวิเคราะห์ แบ่งบริเวณปฏิบัติงานออกเป็น

1. ห้องเก็บวัตถุดิบ 2 ห้อง
2. ห้องเก็บวัสดุอุปกรณ์ 3 ห้อง
3. ห้องเก็บน้ำยา 1 ห้อง ทำด้วยวัสดุกันระเบิด
4. ห้องเตรียมน้ำยาเคลือบ 1 ห้อง อยู่ใกล้ห้องเคลือบ
5. ห้องเคลือบยา 3 ห้อง แยกเป็นห้องเคลือบด้วย pan และเคลือบด้วย air suspension
6. ห้องตอกยาเม็ด 9 ห้อง ห้องละ 1 เครื่อง เป็นเครื่องตอก Single press 3 ห้อง, เครื่องตอกระบบ Rotary ธรรมดา 2 ห้อง, เครื่อง Rotary ของ Colton, Betapress, Drycota และเครื่องตอกยาเม็ดหลายชั้น เครื่องละ 1 ห้อง



1. เก็บวัตถุดิบ
2. เก็บวัสดุอุปกรณ์
3. ทดสอบความคงตัว
4. ประเมินคุณภาพเครื่องจักร
5. เก็บ SOLVENT
6. เตรียมยาเคลือบ
7. เคลือบยาเม็ด
8. แยกส่วน
9. ตอกยาเม็ด
10. ตรวจสอบภาพ
11. ทำแก๊ส
12. ผสม
13. บด
14. ชั่งยา
15. บรรจุแคปซูล
16. ระบาย

รูปที่ 1 ห้องปฏิบัติการปรับปรุงเภสัชภัณฑ์ชนิด Solid Dosage Form (โดยอาศัยแนวความคิดจาก Product Development Laboratory ของ บริษัท แอบบอต ลาบอราตอรี สหรัฐอเมริกา)

7. ห้องตรวจสอบคุณภาพระหว่างทดลองผลิต 1 ห้อง ควบคุมความชื้นที่ 40% RH และอุณหภูมิ 76°F
8. ห้องทำแกรนูล 1 ห้อง
9. ห้องผสม 4 ห้อง เป็นห้องสำหรับ Blender ธรรมดา 2 ห้อง Glen Mixer 1ห้อง และ Lodige mixer 1 ห้อง
10. ห้องบด 2 ห้อง
11. ห้องชั่งยา 1 ห้อง
12. ห้องตรวจหาความคงตัว แยกจากห้องตรวจสอบคุณภาพ และแบ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมอุณหภูมิ 60, 50, 40, 30 องศาเซนติเกรด ความชื้น 90, 80, 70, 60, 50% RH มีแสง Fluorescence และ Ultraviolet, มีหน้าต่างสำหรับแสงธรรมดา
13. ห้องประเมินคุณภาพอุปกรณ์ขนาดใหญ่เป็นห้องขนาดใหญ่ ประตูกว้าง สำหรับเครื่องมือใหม่ทดลองการทำงานระหว่างตัดสินใจซื้อ เป็นห้องที่มีประโยชน์มาก

ผนังในบริเวณอาคารทำด้วยสี epoxy ป้องกันเชื้อรา ไม่มีรอยต่อ ขอบลาดโต๊ะทำงานเป็นเสตนเลสตลอด, อากาศผ่านเข้าห้องควบคุมคุณภาพต้องกรองก่อน มีอุปกรณ์ที่จำเป็นเหมือนห้องควบคุมคุณภาพทั่วไป ห้องทำงานที่มีฝุ่นฟุ้งต้องใช้ Hood และ เครื่องดูดฝุ่นกำลังสูง เพื่อช่วยซัดฝุ่นด้วย

ห้องพัฒนาคุณภาพเภสัชภัณฑ์ที่แสดงมานี้เป็นขนาดใหญ่ สำหรับโรงงานระดับสากลซึ่งมีการค้นคว้าและวิจัยผลิตภัณฑ์ใหม่ ๆ ลู่อลาดโลกด้วย อุปกรณ์ในการทดลองผลิตจึงมีอยู่มากมาย มีเจ้าหน้าที่ผู้ประกอบด้วยผู้มีความรู้ความชำนาญหลายกลุ่ม ทำการพัฒนาคุณภาพเภสัชภัณฑ์หลาย ๆ ชนิดไปพร้อมกัน

สำหรับอุตสาหกรรมผลิตยาขนาดเล็ก เช่นในประเทศเรา ห้องปฏิบัติการพัฒนาคุณภาพย่อมต้องเล็กลงตามส่วน มีอุปกรณ์และเจ้าหน้าที่สำหรับการพัฒนาคุณภาพเภสัชภัณฑ์เพียงไม่กี่ชนิด ขอบเขตการทำงานแคบลง ดังได้แสดงอุปกรณ์ที่จำเป็นและ

ลักษณะโครงสร้างไว้พอเป็นแนวทางตามหน้า 129

ตัวอย่างที่ 2 Injection

ห้องปฏิบัติการปรับปรุงมาตรฐานเภสัชภัณฑ์เฉพาะ ยาปราศจากเชื้อของ บริษัทชิบาไกกิ สหรัฐอเมริกา⁽⁷⁹⁾ เป็นตัวอย่างของห้องปฏิบัติการปรับปรุงมาตรฐานเภสัชภัณฑ์อีกแห่งหนึ่งซึ่งสมบูรณ์แบบ, ก่อสร้างเสร็จประมาณ ค.ศ. 1973 ใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ทันสมัยที่สุดในเวลานั้น เนื้อที่ทั้งหมด 3,300 ตารางฟุต อยู่บริเวณหลังของโรงงาน แยกจากแผนกผลิต Solid Dosage Forms โดยเด็ดขาดเพื่อป้องกันฝุ่นละอองปะปน แบ่งเป็นเขตปราศจากเชื้อ (Sterile area) และฝุ่นละออง (particle free) อีกส่วนหนึ่งเป็นบริเวณสะอาด (clean room) อากาศเข้าสู่บริเวณโดยผ่าน Hepa filter ใช้ Laminar flow แทน Aseptic Technique โดยตลอด

ห้องพัฒนาคุณภาพอยู่ติดกับห้องปราศจากเชื้อ สิ่งที่จะผ่านเข้าห้องปราศจากเชื้อได้แก่

1. น้ำยาซึ่งเตรียมแล้วจากห้องเตรียมที่อยู่ติดกันผ่านเข้าโดยท่อทะเลผนังที่ผนังมี Laminar flow เป่าลงชิดผนัง
2. ขวด, จุกยาง, ภาชนะอื่น ๆ ผ่านเข้าจากห้องล่าง
3. บุคคลผ่านเข้าทางห้องอาบน้ำและสวมเครื่องแบบที่ sterile แล้วสำหรับห้องปราศจากเชื้อ เป็นเครื่องแบบที่ปกคลุมทุกส่วนของร่างกายยกเว้นบริเวณนิยน์ตา

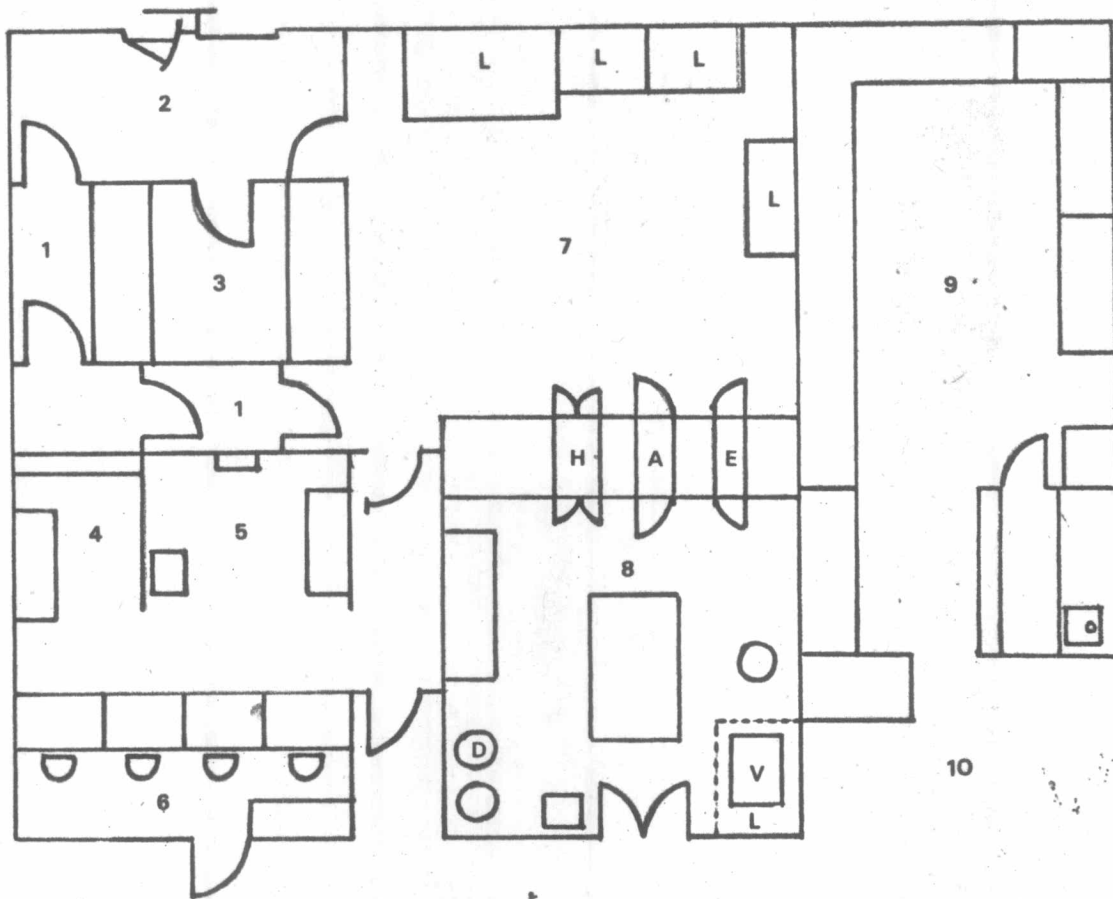
ห้องพัฒนาคุณภาพเป็นบริเวณทำการทดลองเตรียมน้ำยา โครงสร้างของห้องประกอบด้วยโต๊ะเรียบ ตู้ และลิ้นชักซึ่งเก็บอุปกรณ์ในการทำงานได้สะอาดเรียบร้อย เครื่องชั่งหลายขนาดติดตั้งโดยไม่ให้เกิดความสั่นสะเทือนและป้องกันลมพัด อุปกรณ์อื่น ๆ มีเหมือนห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพตามธรรมดา, มีตู้ควั่น และห้องล้างเครื่องแก้วโดยเฉพาะ เครื่องล้างขวด และ ampules ทำงานภายใต้

Laminar flow สิ่งสำคัญสำหรับการพัฒนาคุณภาพยาเตรียมปราศจากเชื้อ คือการกำหนดสิ่งแวดล้อมที่จะทำให้บริเวณปราศจากเชื้อไม่มีการเกิดเชื้อขึ้นมาได้เลย สิ่งเหล่านี้รวมถึงโครงสร้างและวัสดุก่อสร้างด้วย ส่วนอุปกรณ์อื่น ๆ ได้แก่ เครื่องบรรจุ ampules และ Vials พร้อมปิดจุก หรือ seal เสร็จ พัน gas ได้ และใช้กับขวดบรรจุหรือ ampule หลายขนาด ถ้าเป็น Batch เล็ก ใช้ semi-automatic pipetting machine, Lyophilizer เป็นชนิดอัตโนมัติ ผังคิดผนังจุลหอดขนาด 10 ml. ได้ 3,000 หลอด, Lyophilizer condenser ขนาด 10 ลิตร, defrost ด้วยน้ำหรือไอน้ำ vacuum pump 2 ตัว มีตัวที่ 3 เป็นอะไหล่, ผนังกันห้องล่างและห้องปราศจากเชื้อ มี Ethylene Oxide Sterilizer, Steam autoclave และ Hot air oven ทั้งหมดเป็นชนิด 2 doors และอัตโนมัติ, มีบริเวณตรวจผงในภาชนะบรรจุด้วย

สำหรับโรงงานขนาดเล็ก ห้องพัฒนาคุณภาพปราศจากเชื้ออาจรวมอยู่ในห้องพัฒนาคุณภาพเภสัชภัณฑ์รูปอื่น ๆ แต่ต้องแยกเป็นบริเวณหนึ่งต่างหาก และป้องกันการปะปนของฝุ่นละอองโดยการผ่านเข้าทางประตู 2 ชั้น ผนังด้านหนึ่งอาจต่อกับห้องบรรจุยาฉีดของฝ่ายผลิต น้ำยาผ่านเข้าเครื่องบรรจุโดยกรองครั้งแรกจากห้องเตรียมและกรองอีกครั้งในห้องบรรจุก่อนเข้าเครื่องบรรจุ หรือโดยการบรรจุภายใต้ Laminar flow ในห้องเตรียมเลยก็ได้

การเตรียมน้ำยา ทำภายใต้ Laminar flow พนักงานแต่งกายด้วยเครื่องแบบที่ฆ่าเชื้อ การทำงานปฏิบัติตนเช่นเดียวกับเมื่อทำงานในหน่วยผลิตยาปราศจากเชื้อทุกประการ

ปัญหาของการทดลองผลิตยาปราศจากเชื้อประการหนึ่งคือการควบคุมภาวะการผลิตให้ปลอดจากจุลินทรีย์ การพัฒนาคุณภาพระหว่างทดลองผลิตจึงต้องศึกษาถึงภาวะที่จะป้องกันการปะปนของจุลินทรีย์ด้วย



- ห้องที่ 1 ทางผ่านเข้าห้องปลอดจากเชื้อ (Air Lock)
 .. 2 ทำยาผงแห้ง (Lyophilizer)
 .. 3 ควบคุมความชื้น
 .. 4 แต่งเครื่องแบบปลอดจากเชื้อ
 .. 5 เปลี่ยนเสื้อ
 .. 6 ตรวจสอบ
 .. 7 ปลอดจากเชื้อ (Sterile Room)
 .. 8 ล้างภาชนะบรรจุ (Wash and Sterilizers Room)
 .. 9 เตรียมและควบคุมคุณภาพ (Laboratory)
 .. 10 สต็อก

L _ Laminar Flow , H _ Hot Air Sterilizer , D _ Distillation Apparatus
 A _ Autoclave , V _ Vial Wash Machine , E _ Ethylene Oxide Gas Sterilizer

รูปที่ 2 ห้องปฏิบัติการอับปรุขงเกล็ดขัณฑ์เฉพาะยาปลอดจากเชื้อ (โดยอาศัยแนวความ

คิดจาก Product Development Laboratory ของบริษัท ซีน้า ไก่ สหรัฐอเมริกา)