Engng.J.CMU.(2018) 25 (2), 1-10

วารสารวิศวกรรมศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Engineering Journal
Chiang Mai University

การควบคุมปริมาณตัวยาสำคัญในการผลิตยารักษาแผลภายนอก

Control of Active Ingredient Content in External Use Drug Manufacturing

ลออทอง เกษทอง* และ จิตรา รู้กิจการพานิช

Laortong Kestong* and Jittra Rukijkanpanich

ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพ 10330

Department of Industrial Engineering, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University, Phayathai Road, Patumwan, Bangkok, 10330, Thailand

*E-mail: woon_wow@hotmail.com

บทคัดย่อ

การผลิตยารักษาแผลภายนอก พบว่ามีแนวโน้มที่จะเกิดปัญหาปริมาณตัวยาสำคัญตั้งต้นหลังผลิตเสร็จมีค่าต่ำกว่าข้อกำหนด งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงกระบวนการผลิตยาให้สามารถควบคุมปริมาณตัวยาสำคัญให้เป็นไปตามข้อกำหนด จากการวิเคราะห์พบสาเหตุที่ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญลดลง 2 สาเหตุ ได้แก่ (1) การจัดเรียงลำดับการเติมวัตถุดิบและสารละลายไม่ถูกต้องส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมี (2) เครื่องมือและวิธีในการปั่นผสมในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ไม่เหมาะสม ทำให้เกิดความไม่สม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในสารละลาย ดังนั้นการปรับปรุงกระบวนการผลิตมีดังนี้ (1) จัดเรียงลำดับของการเติมวัตถุดิบและสารละลายโดยคำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส (2) ติดตั้งปั๊มกวนสารละลายเพื่อให้ตัวยาสำคัญอยู่ในสารละลายที่มีค่าความเป็นกรด-เบสที่สม่ำเสมอ หลังปรับปรุงพบว่าปริมาณตัวยาสำคัญเป็นไปตามข้อกำหนด

คำสำคัญ: ยารักษาแผลภายนอก, ปริมาณตัวยาสำคัญ, การควบคุมปริมาณตัวยา

ABSTRACT

In the external use drug manufacturing, it was found that the active ingredient content tend to be less than the specification. The objective of this research was to improve the manufacturing process in order to control the content of active ingredient to meet the specification. According to root causes that affected the reduction of content were (1) the sequence of fill materials in the chemical solution was not suitable as a result of chemical reaction, (2) tool and method for spinning the solution in 3,000 liter tank was inappropriate, the solution and its active ingredient was not homogeneous. Therefore, the countermeasures were (1) sequencing of fill materials in the chemical solution based on pH, (2) installation of a pump to stir the chemical solution homogeneous. The result revealed that the active ingredient content could meet the specification.

Keywords: External Use Drug, Active Ingredient Content, Ingredient Content Control

1. บทนำ

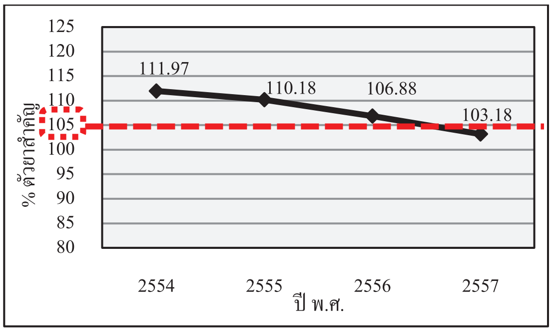
การผลิตยาของประเทศไทยเป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554 [1] ซึ่งหลักการที่สำคัญคือคุ้มครองผู้บริโภคในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และ

Received 11 April 2016
Accepted 13 July 2016

ประสิทธิผลของยา โดยคุณภาพนั้นต้องเป็นไปตามข้อกำหนด (Specification) ซึ่งข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์คุณภาพ สามารถแบ่งเป็น (1) ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่กำหนดโดยผู้ผลิตสำหรับปล่อยยาเพื่อจำหน่าย ซึ่งสูงกว่ามาตรฐานตามตำรายาเพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นยังคงมีคุณภาพจนถึงวันสิ้นอายุ (Release Specification) และ (2) ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ยอมรับในเภสัชตำรับ ซึ่งหากเก็บยาที่สภาวะที่ระบุไว้บนฉลากคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาต้องเข้ามาตรฐานทุกหัวข้อทดสอบ จนถึงวันสิ้นอายุของยา (Shelf Life Specification) [2] สำหรับหัวข้อการตรวจที่สำคัญหัวข้อหนึ่งตามเภสัชตำรับ ได้แก่ % Labeled Amount (%LA) ซึ่งหมายถึง เปอร์เซ็นต์ของปริมาณตัวยาสำคัญที่มีอยู่จริงในยาสำเร็จรูป เมื่อเทียบกับปริมาณที่ถูกระบุอยู่บนฉลากยา [3]

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาในหน่วยผลิตที่มีการผลิตยารักษาแผลภายนอก ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าและทำลายเชื้อโรคได้หลายชนิด เช่น ไวรัส เชื้อรา แบคทีเรีย มีข้อดีคือไม่แสบสามารถใช้ได้กับฝีหนอง แผลสด แผลทั่วไป เช่น แผลพุพอง แผลน้ำร้อน เมื่อทำการตรวจสอบคุณภาพของยาที่ผลิตเสร็จพบว่าปริมาณตัวยาสำคัญมีแนวโน้มลดลงต่ำกว่าข้อกำหนดในปี พ.ศ. 2557 ดังรูปที่ 1 ซึ่งในการตั้งสูตรตำรับ ได้มีการเผื่อการลดลงโดยการเติมตัวยาสำคัญในปริมาณที่เกินไว้ เพื่อรักษาปริมาณตัวยาสำคัญให้ผ่านตามข้อกำหนดตลอดอายุยา [4] ในกรณีนี้ปริมาณตัวยาสำคัญต้องมีค่าไม่ต่ำกว่า 105% LA

จากรูปที่ 1 พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญหลังผลิตเสร็จมีแนวโน้มลดลงตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 และมีค่าต่ำกว่าข้อกำหนดในปี พ.ศ. 2557 หากไม่มีการหาสาเหตุที่แท้จริงและดำเนินการแก้ไข อาจทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญยังคงต่ำกว่าข้อกำหนด กลายเป็นยาผิดมาตรฐานหรือยาปลอมได้



รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยปริมาณตัวยาสำคัญของยาที่ผลิตแต่ละปี

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นที่การปรับปรุงกระบวนการผลิตยาเพื่อควบคุมปริมาณตัวยาสำคัญให้เป็นไปตามข้อกำหนด ในขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยได้ใช้การวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบเป็นเครื่องมือชี้บ่งและทำการประเมินความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในแต่ละขั้นตอนของการผลิตยา หลังจากนั้นเลือกข้อบกพร่องที่มีความเสี่ยงในระดับสูงมาทำการวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม เพื่อหาสาเหตุที่แท้จริง ที่ทำให้เกิดปัญหาปริมาณตัวยาสำคัญไม่เป็นไปตามข้อกำหนดและหาแนวทางการแก้ไขที่เหมาะสมต่อไป

2. ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์หาสาเหตุ

2.1 การวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบ (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA)

เป็นเครื่องมือหนึ่งที่ใช้ในการประเมินความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการต่าง ๆ รวมถึงโอกาสในการเกิดผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ ซึ่งสามารถประเมินค่าได้โดยใช้การประเมินความเสี่ยง ในกระบวนการลดความเสี่ยง (Risk Reduction) สามารถกำจัด จำกัดขอบเขต ลด หรือควบคุมความเสียหายที่อาจเกิดขึ้น โดยการนำ FMEA มาใช้ ซึ่ง FMEA นี้เป็นเครื่องมือหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการสรุปความเสียหาย ปัจจัยที่ทำให้เกิดความเสียหายและผลจากความเสียหายนั้น โดยสามารถนำไปใช้ในการจัดลำดับความเสี่ยง และติดตามประสิทธิภาพของกิจกรรมควบคุมความเสี่ยง และยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับ

เครื่องมือ ระบบสนับสนุน การวิเคราะห์ขั้นตอนการผลิต ดังเช่นในงานวิจัยนี้ ได้นำ FMEA มาใช้วิเคราะห์ความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจากข้อบกพร่องในขั้นตอนการผลิตยารักษาแผลภายนอก แล้วส่งผลให้ปริมาณตัวยาสำคัญมีค่าต่ำกว่าข้อกำหนด

2.2 ความเสี่ยง (Risk)

ในทางเภสัชกรรมมีการนำการบริการความเสี่ยงด้านคุณภาพมาใช้ โดยอ้างอิงตาม ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ซึ่งเป็นการรวมตัวของผู้มีอำนาจทางกฎหมายและเภสัชอุตสาหกรรมเพื่ออภิปรายในเรื่องการขึ้นทะเบียนยา โดยได้สร้างคู่มือการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพคือ Q9

ความเสี่ยงตาม ICH Q9 หมายถึง เหตุการณ์หรือการกระทำใดๆ ที่อาจเกิดขึ้นภายใต้สถานการณ์ที่ไม่แน่นอน และจะส่งผลกระทบหรือสร้างความเสียหายต่อคุณภาพ ซึ่งเป็นผลคูณของความรุนแรง (Severity, S) จากความเสียหาย และความเป็นไปได้ (Probability, P) ในการเกิดความเสียหายนั้น [5] โดยมีการพิจารณาความสามารถในการตรวจพบ (Detectability, D) เพื่อประกอบการประเมินความเสี่ยงตามเครื่องมือ FMEA และมีคณะทำงานประเมินความเสี่ยงทำการศึกษาขั้นตอนการผลิตและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้อง เพื่อสร้างเกณฑ์การให้คะแนน โดยในงานวิจัยนี้ได้ประยุกต์เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงจาก L. Vionery (2010) [6] ที่ได้นำการบริหารความเสี่ยงด้านคุณภาพตามแนวทาง ICH Q9 มาใช้ในทางเภสัชกรรม เพื่อให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ โดยแบ่งเกณฑ์ความรุนแรง ความเป็นไปได้ และความสามารถในการตรวจพบเป็น 3 ระดับ ดังนี้

ความรุนแรง 1 คะแนน หมายถึง ไม่กระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และไม่กระทบต่อการรักษาผู้ป่วย

ความรุนแรง 2 คะแนน หมายถึง มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ แต่ไม่จำเป็นต้องทำลายยา และไม่กระทบต่อการรักษาผู้ป่วย

ความรุนแรง 3 คะแนน หมายถึง มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์จนต้องทำลายยา และกระทบต่อการรักษาผู้ป่วยอย่างรุนแรง

ความเป็นไปได้ 1 คะแนน หมายถึง มีโอกาสในการเกิดน้อยมาก หรือไม่มีทางเกิดขึ้นได้

ความเป็นไปได้ 2 คะแนน หมายถึง มีโอกาสเกิดขึ้นบ่อย

ความเป็นไปได้ 3 คะแนน หมายถึง มีโอกาสเกิดขึ้นตลอด หรือเกิดขึ้นได้ง่าย

ความสามารถในการตรวจพบ 1 คะแนน หมายถึง มีหลายระบบและเครื่องมือที่เป็นอิสระต่อกันในการตรวจสอบหรือมี 1 ระบบ ในการตรวจสอบและน่าเชื่อถือ 100%

ความสามารถในการตรวจพบ 2 คะแนน หมายถึง มี 1 ระบบที่สามารถตรวจสอบได้ แต่ไม่สามารถเชื่อถือได้ 100%

ความสามารถในการตรวจพบ 3 คะแนน หมายถึง ไม่มีระบบให้ตรวจสอบได้

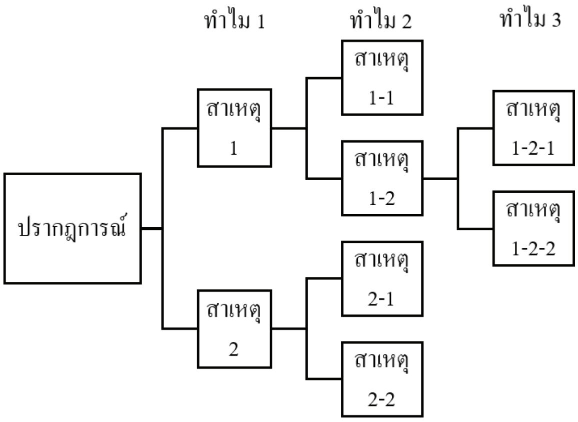
เมื่อนำคะแนนความรุนแรง ความเป็นไปได้ และความสามารถในการตรวจพบมาคูณกัน จะแสดงผลเป็นค่าความเสี่ยงชี้นำ (Risk Priority Number, RPN) ซึ่งแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ ระดับต่ำ 1-3 คะแนน ระดับกลาง 6-9 คะแนน และระดับสูง ตั้งแต่ 12 คะแนนขึ้นไป

2.3 การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม (Why-Why Analysis)

การวิเคราะห์โดยการตั้งคำถามทำไม เป็นเทคนิคที่ใช้วิเคราะห์ค้นหาสาเหตุที่แท้จริงของปัญหา เนื่องจากปัญหาต่าง ๆ เกิดได้จากหลายสาเหตุ การถามทำไมจะทำให้เราได้ข้อมูลเชิงลึกซึ่งเป็นสาเหตุที่แท้จริง เพื่อกำหนดแนวทางการแก้ไขปัญหา และใช้ในการปรับปรุงประสิทธิภาพการทำงานได้ดียิ่งขึ้น [7]

ในการวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม เริ่มต้นจากการเขียนปัญหาลงไปแล้วถาม “ทำไม” เมื่อได้สาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาก็นำมาตั้งเป็นสาเหตุของปัญหาต่อไปทางด้านขวา แล้วถาม “ทำไม” เพื่อหาสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาทำเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ จนพบสาเหตุที่แท้จริง เมื่อขีดเส้นเชื่อม

ของปัญหา จะพบว่ามีลักษณะคล้ายต้นไม้ จึงเรียกว่า ผังต้นไม้ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ผังต้นไม้การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม

ข้อควรระวังในการวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม ต้องใช้ข้อความที่สั้นกระชับ ควรเขียนเฉพาะส่วนที่คิดว่ามีความผิดปกติเท่านั้น ควรหลีกเลี่ยงการค้นหาสาเหตุที่มาจากสภาพจิตใจคน และควรหลีกเลี่ยงคำว่า “ไม่ดี” ในประโยค [7]

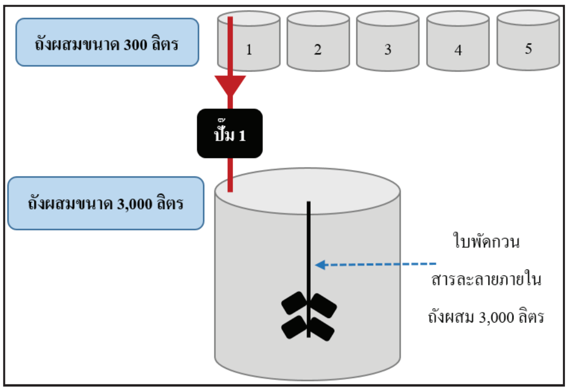
3. การวิเคราะห์หาสาเหตุที่ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

ก่อนการวิเคราะห์หาสาเหตุ ได้ศึกษากระบวนการผลิตยาในแต่ละขั้นตอน แล้วทำการวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบ เพื่อเป็นเครื่องมือชี้บ่งและทำการประเมินความเสี่ยงที่เกิดขึ้นของกระบวนการผลิตยา หลังจากนั้นใช้การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม เป็นเครื่องมือในการค้นหาสาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้เกิดปัญหาปริมาณตัวยาสำคัญไม่เป็นไปตามข้อกำหนด และหาแนวทางการแก้ไขที่เหมาะสมต่อไป

3.1 การศึกษากระบวนการผลิตยารักษาแผลภายนอก

กระบวนการผลิตยา แบ่งเป็น 5 ขั้นตอน ดังรูปที่ 3

รูปที่ 3 ขั้นตอนการผลิตยา (ก่อนปรับปรุง)



รูปที่ 4 การเติมสารละลาย (ก่อนปรับปรุง)

ขั้นตอนที่ 1 แยกละลายส่วนผสมแต่ละชนิดในถังผสมขนาดเล็ก (300 ลิตร) ได้แก่ ตัวยาสำคัญ และสารช่วยต่าง ๆ ตามสูตรตำรับ เพื่อให้วัตถุดิบแต่ละชนิดละลายได้อย่างสมบูรณ์ และถูกละลายอยู่ในสภาวะที่เหมาะสม เพื่อลดการทำปฏิกิริยาที่อาจทำให้ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็วขึ้นหากนำมาผสมรวมกันตั้งแต่ต้น

ขั้นตอนที่ 2 ปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร ตามเวลาที่กำหนดเพื่อให้ส่วนผสมต่าง ๆ ละลายจนเป็นสารละลายเนื้อเดียวกัน (Homogeneous)

ขั้นตอนที่ 3 ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร ให้ได้ตามที่กำหนด

ขั้นตอนที่ 4 ถ่ายสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาดใหญ่ (3,000 ลิตร) โดยใช้ปั๊ม 1 ดังรูปที่ 4

ขั้นตอนที่ 5 ปั่นผสมยาโดยเปิดใบพัดปั่นในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ดังรูปที่ 4 เพื่อให้สารละลายผสมเข้าจนเป็นเนื้อเดียวกันทั้งรุ่นการผลิต

จากขั้นตอนการผลิตยาทั้ง 5 ขั้นตอน ได้นำมาทำการชี้บ่งและประเมินความเสี่ยง โดยการวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบ

3.2 การชี้บ่งและประเมินความเสี่ยงในกระบวนการผลิตยารักษาแผลภายนอก โดยการวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบ

งานวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบเป็นเครื่องมือในการชี้บ่งและประเมินความเสี่ยงของกระบวนการผลิตยาที่ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญลดลง โดยไล่เรียงตามขั้นตอนการผลิตยา ดังตารางที่ 1 ซึ่งพบว่าความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจนทำให้เกิดความเสี่ยงระดับสูง มีคะแนนความเสี่ยงชี้นำตั้งแต่ 12 คะแนน และมีความเป็นไปได้ในการเกิดขึ้นสูง มีคะแนนเท่ากับ 3 คะแนน มี 2 ประการ ได้แก่

1. ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็ว ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญตั้งต้นมีค่าน้อย ซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนการผลิตที่ 1 และ 4

2. ตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-เบส ไม่สม่ำเสมอทั่วกันทั้งถังผสม ส่งผลให้เกิดการทำปฏิกิริยาเพียงบางส่วนของสารละลาย ซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนการผลิตที่ 5

3.3 การวิเคราะห์หาสาเหตุที่แท้จริงโดยการวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม

ขั้นตอนนี้เป็นการหาสาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้เกิดความเสี่ยงระดับสูง โดยใช้การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม พบว่าสาเหตุที่แท้จริงเป็นไปดังรูปที่ 5 และรูปที่ 6

จากรูปที่ 5 จะพบว่าสาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็ว เกิดจาก 3 สาเหตุ ได้แก่

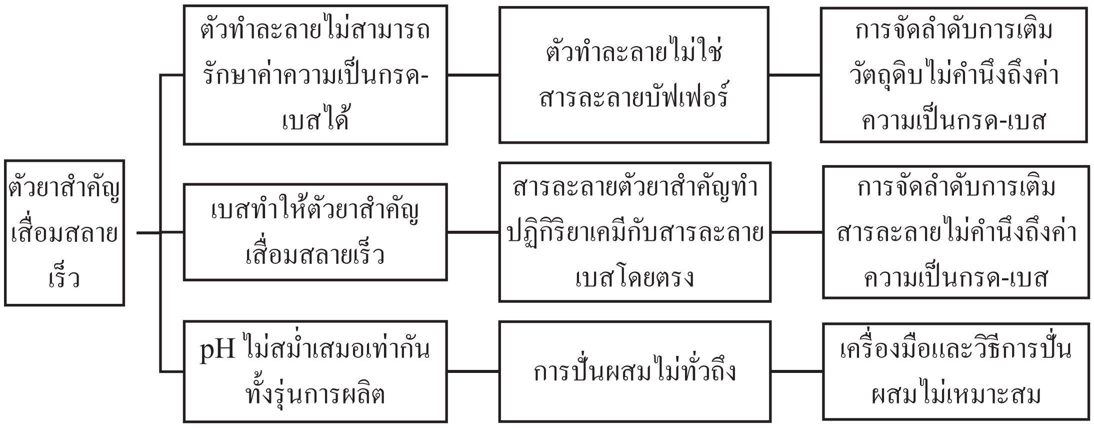
(1) การจัดลำดับการเติมวัตถุดิบไม่คำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส ที่แสดงโดยใช้ค่า pH โดยการจัดลำดับที่ไม่เหมาะสมนี้เกิดขึ้นในขั้นตอนที่ 1 ของการผลิตยา เนื่องจากตัวทำละลายที่ใช้ละลายตัวยาสำคัญไม่เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ จึงอาจไม่สามารถรักษาสภาพ pH ให้ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเมื่อผสมรวมกับสารละลายเบสในขั้นตอนที่ 4 จนทำให้เกิดการสลายของตัวยาสำคัญได้อย่างรวดเร็ว

(2) การจัดลำดับการเติมสารละลายไม่คำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส ซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนที่ 4 ของการผลิตยา เนื่องจากในการผลิตมีการใช้สารละลายเบสปรับ pH ให้มีค่าเป็นประมาณ 5.5 เพื่อให้เหมาะสมกับการใช้กับผิวหนังของผู้ป่วย แต่ pH ที่เป็นเบสจะทำให้ตัวยาสำคัญเกิดการเสื่อมสลายได้อย่างรวดเร็ว [4] ดังนั้น ขณะเติมสารละลายตัวยาสำคัญและเบสลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร หากสารทั้ง 2 ชนิด มีการผสมกันโดยตรง จะทำให้ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายได้อย่างรวดเร็ว

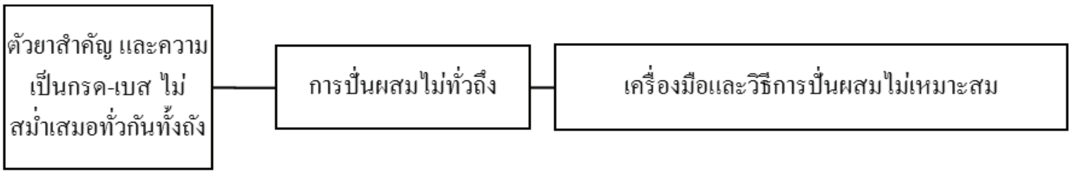
(3) เครื่องมือและวิธีการปั่นผสมไม่เหมาะสม ซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนที่ 4 ของการผลิตยา โดยในขณะเติมสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร จะเกิดการทำปฏิกิริยาจน pH ของสารละลายค่อย ๆ สูงขึ้น หากสารละลายไม่ถูกปั่นผสมให้ละลายได้อย่างสม่ำเสมอ จะทำให้เกิดการทำปฏิกิริยาเพียงบริเวณเดียว และส่งผลให้บริเวณนั้นเป็นเบสมาก จนตัวยาสำคัญในบริเวณนั้นเสื่อมสลายได้มากกว่าบริเวณอื่น ๆ

ตารางที่ 1 การชี้บ่งและประเมินความเสี่ยงในกระบวนการผลิตยา ที่ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญน้อยกว่า 105% LA

ขั้นตอนการผลิต	ความเสียหายที่อาจเกิดขึ้น	S	P	D	RPN
1. แยกละลายส่วนผสมแต่ละชนิด ในถังผสมขนาด 300 ลิตร	ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็ว	2	3	3	18
2. ปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร ตามเวลาที่กำหนด	ตัวยาสำคัญละลายไม่หมด หรือไม่สม่ำเสมอเป็นเนื้อเดียวกัน	2	1	2	4
3. ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร	ปริมาตรยาในการผลิตแต่ละครั้งไม่สม่ำเสมอ หรือมากเกินไป	2	1	2	4
4. ถ่ายสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร	ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็ว	2	3	3	18
5. ปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ตามเวลาที่กำหนด	ตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-เบสไม่สม่ำเสมอทั่วกันทั้งถัง	2	3	2	12



รูปที่ 5 การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม ของปัญหาตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็ว



รูปที่ 6 การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม ของปัญหาตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-เบส ไม่สม่ำเสมอทั่วกันทั้งถัง

จากรูปที่ 6 สาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้ตัวยาสำคัญ และความเป็นกรด-เบส ไม่สม่ำเสมอทั่วกันทั้งถังผสม ได้แก่ เครื่องมือและวิธีการปั่นผสมไม่เหมาะสม ซึ่งเกิดขึ้นในขั้นตอนการผลิตที่ 5 เนื่องจากถังผสมที่ใช้มีขนาดใหญ่ (3,000 ลิตร) การใช้ใบพัดปั่นผสมสารละลายในถังดังรูปที่ 4 เพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอที่จะทำให้

ตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-เบส มีความสม่ำเสมอทั่วกันทั้งถัง

จากการวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม สามารถนำมาสรุปรวมได้ว่าสาเหตุหลักสำคัญที่ทำให้เกิดความเสี่ยงระดับสูงในกระบวนการผลิตยารักษาแผลภายนอกคือ (1) การจัดลำดับการเติมวัตถุดิบและสารละลายไม่คำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส (2) เครื่องมือและวิธีการปั่นผสมไม่เหมาะสม ซึ่งมีการนำไปหาแนวทางการแก้ไขต่อไป

4. การดำเนินการแก้ไขปรับปรุง

จากสาเหตุที่แท้จริงทั้ง 2 ประการ ได้หาแนวทางในการปรับปรุงแก้ไข ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

4.1 การปรับปรุงการจัดลำดับการเติมวัตถุดิบและสารละลาย

ลำดับการผสม (Order of Mixing) เป็นสิ่งสำคัญต่อกระบวนการผลิตและความคงตัวของยา [4] ดังเช่น Suchada et al. (2016) [8] มีการศึกษาผลของลำดับการผสมที่มีผลต่อความคงตัวของอิมัลชันประเภทน้ำมันในน้ำ (oil-in-water) ของน้ำมันรำข้าว ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีการปรับปรุงการจัดลำดับการเติมวัตถุดิบและสารละลาย ซึ่งเป็นการปรับปรุงการผลิตในขั้นตอนที่ 1 และ 4 โดยคำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส และเพิ่มการใช้ใบพัดเพื่อปั่นผสมขณะเติมสารละลาย

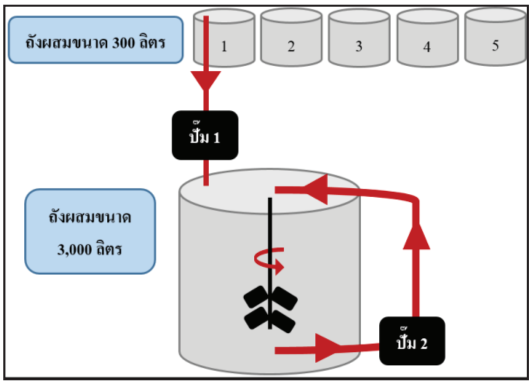
ขั้นตอนที่ 1 แยกละลายส่วนผสมแต่ละชนิด การปรับปรุง คือ เปลี่ยนตัวทำละลายของตัวยาสำคัญเป็นสารละลายบัฟเฟอร์ [9-10] ซึ่งจะช่วยรักษาสภาพ pH ของสารละลายให้ค่อยๆ เพิ่มขึ้นเมื่อเติมสารละลายเบส จึงช่วยลดการเปลี่ยนแปลงของ pH อย่างรวดเร็วจนทำให้ตัวยาสำคัญสลายตัวอย่างรวดเร็ว

ขั้นตอนที่ 4 เติมสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร การปรับปรุง คือ กำหนดลำดับขั้นของการเติมสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ในเอกสารบันทึกการผลิตอย่างชัดเจน โดยกำหนดให้เติมสารละลายตัวยาสำคัญเป็นลำดับแรก และเติมสารละลายเบสเป็นลำดับสุดท้าย เพื่อป้องกันการสัมผัสกันโดยตรงระหว่างตัวยาสำคัญกับเบส และเพิ่มการเปิดใบพัดปั่นความเร็ว 1,000-1,500 rpm ที่อยู่ภายในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ตลอดระยะเวลาที่เติมสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร เนื่องจากสารละลายตัวยาสำคัญมีลักษณะข้นและมีความหนืดแตกต่างจากสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ถังอื่น ๆ ดังนั้นการเปิดใบพัดตลอดเวลาจึงช่วยทำให้สารละลายมีการผสมได้อย่างทั่วถึง [11] และป้องกันการทำปฏิกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับสารละลายเบสเพียงบางส่วน ดังรูปที่ 7

4.2 การปรับปรุงเครื่องมือและวิธีการปั่นผสม

เนื่องจากการปั่นผสมมีความสำคัญต่อความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญและ pH ของสารละลาย ดังการศึกษาของ Claudio et al. (2016) [12] ได้ศึกษาการเคลื่อนตัวของของแข็งในของเหลวในถังผสม และพิจารณาความสม่ำเสมอโดยวิธี ERT (Electrical Resistance Tomography) ซึ่งถังผสมขนาด 3,000 ลิตร มีขนาดใหญ่ การใช้ใบพัดเพื่อปั่นผสมสารละลายเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ ดังนั้นในขั้นตอนนี้จึงเป็นการปรับปรุงการผลิตในขั้นตอนที่ 5 การปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ตามเวลาที่กำหนด

การปรับปรุง คือ ติดตั้งปั๊ม (ปั๊ม 2) เพื่อวนสารละลายให้ไหลวนจากตำแหน่งบน-ล่างทั่วกันทั้งถังผสมขนาด 3,000 ลิตร เพื่อให้สารละลายมีความสม่ำเสมอเท่ากันทั้งรุ่นการผลิต ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 การเติม ปั่น และวนสารละลาย (หลังปรับปรุง)

5. ผลการดำเนินงานวิจัย

หลังการปรับปรุง จากการเก็บข้อมูลยาจำนวน 68 รุ่นการผลิต พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญมีค่าเฉลี่ย 108.77% LA ซึ่งมากกว่าก่อนการปรับปรุงในปี พ.ศ. 2557 ที่มีค่าเฉลี่ย 103.18% LA และเมื่อตรวจสอบความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ จากการเก็บตัวอย่างยาในตำแหน่งบนและล่างของถังผสมขนาด 3,000 ลิตร พบว่าผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญทั้ง 2 ตำแหน่งของถังผสมมีค่าใกล้เคียงกันมาก เมื่อนำมาทดสอบทางสถิติแบบ Pair-T Test พบว่ามีค่า p-value เท่ากับ 0.110 ซึ่งมากกว่า 0.05 ที่ระดับนัยสำคัญ 95% แสดงว่า ปริมาณตัวยาสำคัญจากตำแหน่งบนและล่างของถังผสมยาขนาด 3,000 ลิตร มีค่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้น การเพิ่มการเปิดใบพัดเพื่อปั่นผสมขณะเติมสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร และการเพิ่มปั๊มวนช่วยให้ตัวยาสำคัญละลายได้สม่ำเสมอเป็นเนื้อเดียวกันทั้งรุ่นการผลิต

จากการปรับปรุงขั้นตอนการผลิตดังกล่าว จึงได้แก้ไขเอกสารบันทึกการผลิตตามแนวทางการแก้ไขปรับปรุง โดยในขั้นตอนที่ 1 มีการเพิ่มขั้นตอนย่อย 3 ขั้นตอน เพื่อระบุลำดับขั้นของการละลายวัตถุดิบตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่น ๆ ในสูตรตำรับที่ถูกละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร อย่างชัดเจน ในขั้นตอนที่ 4 มีการเพิ่มขั้นตอนย่อย 3 ขั้นตอน เพื่อระบุลำดับขั้นของการเติมสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตร ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร อย่างชัดเจน และเพิ่มเติมการเปิดใบพัดปั่นในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร และในขั้นตอนที่ 5 มีการเพิ่มเติมการเปิดปั๊ม เพื่อวนสารละลายในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ดังตารางที่ 2

6. สรุปผลการวิจัย

จากปัญหาปริมาณตัวยาสำคัญในยารักษาแผลภายนอกมีค่าต่ำกว่าข้อกำหนด จึงได้ศึกษากระบวนการผลิตยา แล้วทำการวิเคราะห์ข้อบกพร่องและผลกระทบเพื่อเป็นเครื่องมือชี้บ่งและทำการประเมินความเสี่ยงที่เกิดขึ้นของกระบวนการผลิตยา หลังจากนั้นใช้การวิเคราะห์แบบทำไม-ทำไม เป็นเครื่องมือในการค้นหาสาเหตุที่แท้จริง ซึ่งความเสี่ยงที่อยู่ในระดับสูง ได้แก่ (1) ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายเร็ว ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญตั้งต้นมีค่าน้อย (2) ตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-เบสไม่สม่ำเสมอทั่วกันทั้งถังผสม ส่งผลให้เกิดการทำปฏิกิริยาเพียงบางส่วนของสารละลาย ซึ่งเกิดจากสาเหตุหลักจำนวน 2 สาเหตุ ได้แก่ (1) การจัดลำดับการเติมวัตถุดิบและสารละลายไม่คำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส (2) เครื่องมือและวิธีในการปั่นผสมในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ไม่เหมาะสม จึงได้ปรับปรุงกระบวนการผลิตโดยคำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบสตั้งแต่การเติมวัตถุดิบการเติมสารละลาย และการปั่นผสม เพื่อให้สารละลายมีค่าความเป็นกรด-เบสสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาของการผลิตยาและทั่วกันทั้งรุ่นการผลิต ดังนี้ (1) จัดลำดับของการเติมวัตถุดิบและสารละลายโดยคำนึงถึงค่าความเป็นกรด-เบส (2) ติดตั้งปั๊มเพื่อวนสารละลายให้ตัวยาสำคัญอยู่ในสารละลายที่มีค่าความเป็นกรด-เบสที่สม่ำเสมอ

หลังปรับปรุงพบว่าปริมาณตัวยาสำคัญเพิ่มจาก 103.18% LA เป็น 108.77% LA ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนด และตัวยาสำคัญมีความสม่ำเสมอเท่ากันทั้งรุ่นการผลิต

อย่างไรก็ตามความคงตัวของผลิตภัณฑ์ในรูปแบบยาน้ำใส ยังขึ้นอยู่กับสารช่วยและสภาวะแวดล้อมอื่น ๆ ซึ่งจากการศึกษาของ มาลัย ศิริทองถาวร (2535) [4] กล่าวว่าในการตั้งสูตรตำรับควรคำนึงถึง (1) การเลือกบัฟเฟอร์ที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการระคายเคืองเมื่อใช้กับผิวหนังที่มีค่า pH ประมาณ 5.5 (2) ความเหมาะสมของตัวทำละลาย (Solvents) และตัวกลาง (Vehicles) (3) ความไม่เหมาะสมของบรรจุภัณฑ์และสภาวะการเก็บรักษา นอกจากนั้นคุณภาพของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ เวลาหรือความเร็วรอบในการปั่นผสมย่อมเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณและความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ

ซึ่งในการศึกษาต่อไปอาจมีการศึกษาถึงผลของปัจจัยดังกล่าวเพิ่มเติม เพื่อควบคุมให้ปริมาณตัวยาสำคัญในยารักษาแผลภายนอกเป็นไปตามข้อกำหนดมากที่สุด

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบขั้นตอนการผลิตก่อนและหลังการปรับปรุง

ขั้นตอนการผลิต (ก่อนปรับปรุง)	ขั้นตอนการผลิต (หลังปรับปรุง)	การปรับปรุง
1. แยกละลายส่วนผสมแต่ละชนิด ได้แก่ ตัวยาสำคัญและสารช่วยต่างๆ ตามสูตรตำรับในถังผสมขนาด 300 ลิตร	1.1 ละลายตัวยาสำคัญในสารละลายบัฟเฟอร์ ในถังผสมขนาด 300 ลิตร ถังที่ 1	เปลี่ยนตัวทำละลายตัวยาสำคัญ และระบุขั้นตอนการผลิตให้ชัดเจนขึ้น
	1.2 ละลายสารช่วยอื่น ๆ ในถังผสมขนาด 300 ลิตร ถังที่ 2	
	1.3 ละลายเบสในถังผสมขนาด 300 ลิตร ถังที่ 3	
2. ปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร ตามเวลาที่กำหนด	2. ปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร ตามเวลาที่กำหนด	ไม่เปลี่ยนแปลง
3. ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร	3. ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายในถังผสมขนาด 300 ลิตร	ไม่เปลี่ยนแปลง
4. ถ่ายสารละลายจากถังผสมขนาด 300 ลิตรลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร	4.1 ถ่ายสารละลายในข้อ 1.1 ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร โดยเปิดใบพัดปั่นในถังขนาด 3,000 ลิตร ขณะถ่ายสารละลาย	- กำหนดลำดับขั้นตอน การเติมสารละลายของถังผสมขนาด 300 ลิตรแต่ละใบให้ชัดเจน - เพิ่มการปั่นผสม เพื่อให้เกิดการละลายได้อย่างสม่ำเสมอ
	4.2 ถ่ายสารละลายในข้อ 1.2 ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร โดยเปิดใบพัดปั่นถังขนาด 3,000 ลิตร ขณะถ่ายสารละลาย	
	4.3 ถ่ายสารละลายในข้อ 1.3 ลงถังผสมขนาด 3,000 ลิตร โดยเปิดใบพัดปั่นในถังขนาด 3,000 ลิตร ขณะถ่ายสารละลาย	
5. ปั่นผสมยาในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร ตามเวลาที่กำหนด	5. ปั่นผสมสารละลายในถังผสมขนาด 3,000 ลิตร โดยเปิดใบพัดปั่นในถังขนาด 3,000 ลิตร และเปิดปั๊มวนตามเวลาที่กำหนด	ติดตั้งปั๊มเพื่อวนสารละลาย ให้ตัวยาสำคัญอยู่ในสารละลายที่มีค่าความเป็นกรด-เบส สม่ำเสมอทั่วกันทั้งรุ่นการผลิต

เอกสารอ้างอิง

[1] ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554. ราชกิจจานุเบกษา 128 (75 ง.), 2554.

[2] เยาวลักษณ์ วรรธนะพิศิษฎ์. คุณภาพยาตามมาตรฐานสากล. 2556, แหล่งที่มา [ระบบออนไลน์], http://dmsc2.moph.go.th/webroot/drug/km/cons_qulality/คุณภาพยาตามมาตรฐานสากล.pdf

[3] The United States Pharmacopeial Convention. USP 37/NF 32, 2014; 3: 4374-4375.

[4] มาลัย ศิริทองถาวร. การศึกษาความคงตัวของสารละลายโพวิโดน-ไอโอดีน 1. วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต, ภาควิชาเภสัชเคมี, บัณฑิตวิทยาลัย, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2535.

[5] Quality Risk Management Q9. International Conference on Harmonisation of Technical Specification for Registration of Pharmaceuticals for Human USE, 2005, Available [online]: http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html
[6] Vionery, L. Quality Risk Management Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S, 2010, Available [online]: http://www.picscheme.org/pdf/65_psinf012010exampleofqrmimplementation-copy1.pdf
[7] ฮิโตชิ โอกุระ, วิเชียร เบญจวัฒนาผล และ สมชัย อัครทิวา. Why-Why analysis เทคนิคการวิเคราะห์อย่างถึงแก่นเพื่อปรับปรุงสถานประกอบการ. กรุงเทพฯ: สมาคมส่งเสริมเทคโนโลยี (ไทย-ญี่ปุ่น), 2550.
[8] Suchada, P., Maneerat, J. and Pornsak, S. Stability of rice bran oil-in-water emulsions stabilized by pectin-zein complexes: Effect of composition and order of mixing. *Food Hydrocolloids,* 2016; 61: 589-598.
[9] BASF The Chemical Company. Technical Information, PVP-iodine grades, 2010, Available [online]: http://www.pharma-ingredients.basf.com
[10] International Specialty Products. Povidone Iodine Antiseptic Agent, 2004, Available [online]: http://www.pharmyaring.com
[11] Bhawna, B. and Agrawal, S.S. Mixing. Pharmaceutical Engineering, Delhi Institute of Pharmaceutical Sciences and Research, 2007.
[12] Cladio, C., Giuseppina, M., Cataldo D. B. and Alessandro, P. Liquid mixing dynamics in slurry stirred tanks based on electrical resistance tomography. *Chemical Engineering Science,* 2016; 152: 478-487.