

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

คู่มือการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้า
ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหน้า

จัดทำโดย

นางภาวิณี ส่งเสริม

กองควบคุมเครื่องมือแพทย์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

คำนำ

ในปัจจุบันการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรในประเทศไทย จัดเป็น “ยา” โดยสำนักงานเป็นผู้รับขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าว แต่เพื่อให้สอดคล้องตามการควบคุมการกำกับดูแลของกลุ่มประเทศอาเซียน กลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกา ที่ควบคุมเป็นเครื่องมือแพทย์ จึงเห็นควรปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรในประเทศไทยจาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์”

กองควบคุมเครื่องมือแพทย์จึงได้จัดทำประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ให้เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องได้รับอนุญาต ซึ่งประกาศฯ ฉบับดังกล่าว รัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุขได้ลงนาม และประกาศในราชกิจจานุเบกษาเรียบร้อยแล้ว โดยมีผลบังคับใช้เมื่อพ้นกำหนดร้อยแปดสิบวันนับแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป (มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 11 มีนาคม 2563) ซึ่งผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง จะต้องจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตในรูปแบบ Common Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อแสดงคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

ดังนั้น จึงควรมีคู่มือการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง เพื่อเป็นแนวทางในการจัดเตรียมเอกสารสำหรับผู้ประกอบการ และเป็นแนวทางในการประเมินเอกสารของเจ้าหน้าที่กองควบคุมเครื่องมือแพทย์

ภาวิณี ส่งเสริม

ผู้จัดทำ

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ปัจจุบันประชาชนหันมาให้ความสนใจเกี่ยวกับการดูแลความสวยงามของรูปร่างและหน้าตาให้ดูอ่อนเยาว์ 'ไม่มีริ้วรอย' เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ทำให้มีเครื่องมือและผลิตภัณฑ์สำหรับลดริ้วรอย และ รอยเหี่ยวย่นหลากหลายชนิด เช่น การใช้เลเซอร์หรือคลื่นความถี่วิทยุ การทาครีม การฉีดโบท็อกซ์ หรือสารเติมเต็ม เป็นต้น ขณะนี้การฉีดสารเติมเต็มเพื่อลดริ้วรอยเป็นที่นิยม เนื่องจากเป็นวิธีการที่ทำได้ง่าย ไม่ต้องดมยาสลบ เห็นผลทันทีหลังการฉีด 'ไม่ต้องมีการพักฟื้น หรือพักฟื้นในระยะสั้น' ในประเทศไทยแต่เดิมมีการควบคุมสารเติมเต็มที่มีกรดไฮยาลูโรนิกหรือไฮเดียมไฮยาลูโรเนตเป็นสารสำคัญและมีวัตถุประสงค์สำหรับฉีดเข้าสู่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง โดยการเพิ่มปริมาตรเป็น "ยา"

กรดไฮยาลูโรนิกมีคุณสมบัติอุ้มน้ำ เพราะโมเลกุลสามารถดูดซับน้ำได้ถึง 1,000 เท่า ซึ่งสารนี้มีอยู่ในร่างกาย โดยธรรมชาติกระจายอยู่ทั่วไปในทุกเนื้อเยื่อ โดยในผิวหนังนั้นสารตัวนี้จะถูกผลิตขึ้นและอยู่ในบริเวณผิวหนังชั้น dermis มีปริมาณมากในเนื้อเยื่อภายนอกเซลล์ และคอยยึดจับ collagen เข้าไว้ด้วยกัน และเนื่องจากคุณสมบัติเป็นสารอุ้มน้ำ จึงช่วยให้ผิวหนังสามารถเก็บกักความชุ่มชื้นทำให้ผิวหนังดูชุ่มชื้นและเต่งตึง เมื่ออายุมากขึ้นการผลิตกรดไฮยาลูโรนิกตามธรรมชาติก็จะลดน้อยลงร่วมกับ collagen ที่เป็นองค์ประกอบให้ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นแก่ผิวหนังลดลง ทำให้ผิวสูญเสียความชุ่มชื้น ผิวแห้งขึ้น และมีลักษณะบางลง ขาดความยืดหยุ่น เกิดริ้วรอย เหี่ยวย่น ร่องลึก ผิวมีความหย่อนคล้อย เพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว จึงฉีดสารจากภายนอกเข้าไปในผิวหนัง เพื่อทดแทนกรดไฮยาลูโรนิก ที่สูญหายไปเพื่อเติมเต็มร่องลึกที่เกิดขึ้นบริเวณต่างๆ ของใบหน้า

ในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา สาธารณรัฐประชาชนจีน และสาธารณรัฐสิงคโปร์ จัดผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังเป็นเครื่องมือแพทย์ เพื่อให้สอดคล้องตามการควบคุม การกำกับดูแลของกลุ่มประเทศอาเซียน กลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกา จึงเห็นควรปรับเปลี่ยนการกำกับดูแล ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรจาก "ยา" เป็น "เครื่องมือแพทย์"

ทั้งนี้ กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ได้จัดทำประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ให้เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้า หรือผู้ขายต้องได้รับอนุญาต และขายได้ เฉพาะแก่สถานพยาบาลหรือผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพทันตกรรม หรือผู้รับอนุญาตขายเครื่องมือแพทย์ ซึ่งประกาศฯ ฉบับดังกล่าว รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขได้ลงนาม เมื่อวันที่ 9 สิงหาคม 2562 และประกาศในราชกิจจานุเบกษาเรียบร้อยแล้ว โดยมีผลบังคับใช้เมื่อพ้นกำหนดร้อยแปดสิบวันนับแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป (มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 11 มีนาคม 2563) ดังนั้นการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังนั้น ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าจะต้องจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขอ อนุญาตในรูปแบบ Common Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อแสดงคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ ผลิตภัณฑ์ซึ่งประกอบด้วยหัวข้อดังนี้ ข้อมูลของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

ชื่อภาษาไทย ชื่อภาษาอังกฤษ ขอบข่ายเครื่องมือแพทย์ รหัสสากลเครื่องมือแพทย์ ชื่อและที่ตั้งของสถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์ ชื่อและที่ตั้งเจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้รับผิดชอบในการวางสินค้าในท้องตลาด บทสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ หลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ และวิธีการที่แสดงถึงความสอดคล้อง รายละเอียดของเครื่องมือแพทย์ ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไปและหลักการทำงาน วัตถุประสงค์การใช้ ข้อบ่งใช้ วิธีการใช้ วิธีการเก็บรักษาอายุการใช้ ข้อห้ามใช้ คำเตือน ข้อควรระวัง ผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ การรักษาด้วยทางเลือกอื่น รายละเอียดและสมบัติของวัสดุที่ใช้ผลิตหรือเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ ข้อกำหนดเฉพาะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง และข้อมูลรายละเอียดอื่นๆ เอกสารสรุปผลการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของการออกแบบ ฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ การวิเคราะห์ความเสี่ยง ข้อมูลการผลิต หนังสือรับรองการขาย หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิต หนังสือรับรองความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ หนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทนวิธีการทำลาย การทำให้สิ้นสภาพและการจัดของเสียที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ และรายการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือแพทย์

โดยให้ข้อเสนอแนะว่าเนื่องจากการจัดเตรียมเอกสารการยื่นคำขออนุญาตในรูปแบบ Common Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ มีบางหัวข้อที่ผู้ประกอบการไม่ทราบว่าควรต้องจัดเตรียมเอกสารในลักษณะใด ได้แก่ การศึกษาก่อนการทดลองทางคลินิก (Pre-clinical studies) เช่น ข้อมูลการทดสอบทางด้านกายภาพ (pre-clinical physical test) ข้อมูลการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility tests) ของทั้งผลิตภัณฑ์ กระบอกฉีด และเข็ม ข้อมูลการทดสอบความคงสภาพ (stability) ข้อมูลการทดสอบการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterility test) รวมถึงหลักฐานทางคลินิก (Clinical Evidence) ที่ต้องประเมิน clinical investigation ของผลิตภัณฑ์ที่นำมายื่นคำขอ การวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ ตามมาตรฐาน ISO 14971:2007 Medical Devices Application of Risk management to Medical Devices และการรับรองระบบคุณภาพในการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ (Good Manufacturing Practices) หรือระบบการจัดการคุณภาพ (Quality Management System) ที่ต้องมีหนังสือรับรองการผลิตตาม ISO 13485:2016 หรือมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาของ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) ของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว จึงเห็นควรให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจัดทำคู่มือการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของฉิวหนัง เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ประกอบการมีความรู้ ความเข้าใจ และสามารถจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ได้อย่างครบถ้วนและถูกต้อง และเป็นแนวทางในการตรวจสอบและพิจารณาความครบถ้วนและถูกต้องของเอกสารคำขออนุญาตผลิต หรือนำเข้าสำหรับเจ้าหน้าที่กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ นอกจากนี้ควรมีการประชาสัมพันธ์ให้ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เช่น แพทย์ ประชาชน สาธารณสุขจังหวัด ผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้า เป็นต้น ทราบเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของฉิวหนัง จาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์” เพื่อให้สามารถปฏิบัติตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องได้อย่างถูกต้อง

สารบัญ

	หน้า
คำนำ.....	ก
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร.....	ข
สารบัญ.....	ง
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาหรือปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
ขอบเขตการศึกษา.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
2 การทบทวนวรรณกรรม.....	3
ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	3
ประวัติของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	3
คุณสมบัติกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	4
การผลิตกรดไฮยาลูโรนิก.....	8
โครงสร้างของผิวหนัง.....	8
สาเหตุความแก่ของผิวหนัง.....	14
หลักการทำงานของกรดไฮยาลูโรนิกในการแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	18
อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	19
การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	19
สหภาพยุโรป.....	19
สหรัฐอเมริกา.....	20
ประเทศแคนาดา.....	21
สาธารณรัฐประชาชนจีน.....	21
สาธารณรัฐสิงคโปร์.....	22
ประเทศไทย.....	22
3 วิธีการดำเนินการศึกษา.....	26

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4	
ผลการศึกษา คู่มือแนวทางการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	27
เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้า.....	27
การกรอกแบบฟอร์มคำขออนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์ (แบบ ผ.พ.1) หรือคำขออนุญาตนำเข้า เครื่องมือแพทย์ (แบบ น.พ.1).....	28
รายละเอียดเกี่ยวกับผู้ขออนุญาต.....	28
รายละเอียดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์.....	28
ชื่อเครื่องมือแพทย์.....	28
ขอบข่ายเครื่องมือแพทย์.....	28
รหัสสากลเครื่องมือแพทย์.....	28
ชื่อและที่ตั้งสถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์ (กรณีนำเข้า).....	28
ชื่อและที่ตั้งเจ้าของผลิตภัณฑ์ /ผู้รับผิดชอบในการวางสินค้าในท้องตลาด (กรณีนำเข้า).....	29
บทสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ (Executive Summary).....	29
หลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์และวิธีการที่ แสดงถึงความสอดคล้อง (Essential Principles of Safety and Performance of Medical Device and method used to demonstrate conformity).....	32
รายละเอียดเครื่องมือแพทย์ (Device Description).....	35
เอกสารสรุปการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของการออกแบบ (Summary of Design Verification and Validation Documents).....	43
ฉลาก และเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ (Device labeling).....	47
การวิเคราะห์ความเสี่ยง (Risk analysis).....	49
ข้อมูลการผลิต (Manufacturer information).....	50
หนังสือรับรองการขาย (Manufacturer information) (เฉพาะกรณีนำเข้า).....	51
หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิต (GMP or Quality System Certificate).....	52
หนังสือรับรองความสอดคล้องของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Declaration of conformity).....	53

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
หนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทน (Letter of authorization for representatives).....	53
วิธีการทำลาย การทำให้สิ้นสภาพและการขจัดของเสียที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้.....	54
รายการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือแพทย์.....	54
5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ.....	55
บทสรุป.....	55
ข้อเสนอแนะ.....	55
บรรณานุกรม.....	60
ภาคผนวก.....	63
1 ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อ แก้ไขข้อบกพร่องของฉีควิน้ำ พ.ศ. 2562.....	64
2 แบบ น.พ. 1 คำขออนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์.....	69
3 แบบ ผ.พ. 1 คำขออนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์.....	71
4 ใบควบคุมกระบวนการขออนุญาต.....	73
5 แบบตรวจรับคำขออนุญาต.....	74
6 หนังสือมอบอำนาจและแต่งตั้งผู้ดำเนินการเกี่ยวกับการขออนุญาต.....	75
7 หนังสือมอบอำนาจผู้ยื่นเอกสารขออนุญาต.....	76
8 Letter of Authorization for Authorized Representatives.....	77
9 ตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงาน ของเครื่องมือแพทย์.....	78
10 ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่าด้วยหลักเกณฑ์เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ และการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องแสดง หนังสือรับรองต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา พ.ศ. 2550.....	111
11 DECLARATION OF CONFORMITY (for hyaluronic acid filler that are classified as medical device).....	121
12 เอกสารแสดงความสอดคล้อง (สำหรับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อ แก้ไขข้อบกพร่องของฉีควิน้ำที่ผลิตในประเทศ).....	122

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยภายใน.....	16
2	การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยภายนอก.....	18
3	ทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนผสมของกรดไฮยาลูโรนิกหรือโซเดียมไฮยาลูโรเนต.....	22
4	ตารางแสดงประวัติการได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาดและประวัติการจำหน่ายในประเทศต่าง ๆ.....	30
5	ตารางแสดงรายละเอียดของการถูกเพิกถอน (withdrawal) การอนุญาตหรือขึ้นทะเบียนจากประเทศต่างๆ.....	31
6	ตารางแสดงสถานภาพของคำขอขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตเพื่อวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในตลาดที่ยังค้างอยู่หรืออยู่ในระหว่างดำเนินการ (Status of any pending request for market clearance).....	31
7	ตารางแสดงรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	31
8	ตารางแสดงรายงาน field safety corrective action (FSCAs) ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง.....	32
9	(ตัวอย่าง) ตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ (Essential principles of safety and performance of medical devices).....	34
10	(ตัวอย่าง) ตารางแสดงการประเมินความเสี่ยง.....	50

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่		หน้า
1	โครงสร้างของไฮยาลูโรนิก	4
2	โครงสร้างของผิวหนัง.....	9
3	โครงสร้างผิวหนัง และเซลล์ในชั้น epidermis	10
4	โครงสร้างผิวหนังชั้น dermis	12
5	เซลล์ภายในผิวหนังชั้น dermis	13

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาหรือปัญหา

ปัจจุบันประชาชนหันมาให้ความสนใจเกี่ยวกับการดูแลสุขภาพของรูปร่างและหน้าตาให้ดูอ่อนเยาว์ ไม่มีริ้วรอยเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ทำให้มีเครื่องมือและผลิตภัณฑ์สำหรับลดริ้วรอย และรอยเหี่ยวย่นหลากหลายชนิด เช่น การใช้เลเซอร์หรือคลื่นความถี่วิทยุ การทาครีม การฉีดโบท็อกซ์ หรือสารเติมเต็ม เป็นต้น ขณะนี้การฉีดสารเติมเต็มเพื่อลดริ้วรอยเป็นที่นิยม เนื่องจากเป็นวิธีการที่ทำได้ง่าย ไม่ต้องดมยาสลบ เห็นผลทันทีหลังการฉีด ไม่ต้องมีการพักฟื้น หรือพักฟื้นในระยะสั้นในประเทศไทยแต่เดิมมีการควบคุมสารเติมเต็มที่มีกรดไฮยาลูโรนิกหรือไฮยาลูโรเนตเป็นสารสำคัญ และมีวัตถุประสงค์สำหรับฉีดเข้าสู่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของการเติมปริมาณเป็น “ยา” เพื่อให้สอดคล้องตามการควบคุมการกำกับดูแลของกลุ่มประเทศอาเซียน กลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกา ที่ควบคุมเป็นเครื่องมือแพทย์ จึงปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์”

โดยรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขได้ลงนามในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 เมื่อวันที่ 9 สิงหาคม 2562 และประกาศลงราชกิจจานุเบกษา ในวันที่ 13 กันยายน 2562 หลังจากประกาศฯ ดังกล่าวมีผลบังคับใช้ (มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 11 มีนาคม 2563) ผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังซึ่งเคยได้รับเลขทะเบียนยาหรือผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังรายใหม่ที่มีความประสงค์จะผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ต้องมายื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ โดยต้องยื่นเอกสารตามรูปแบบ Commission Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อแสดงคุณภาพ มาตรฐาน ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีกรดไฮยาลูโรนิกหรือไฮยาลูโรเนตเป็นสารสำคัญที่ใช้ฉีด ซึ่งมีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาณ

ดังนั้น การจัดทำคู่มือการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังฉบับนี้ จะเป็นแนวทางให้ผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังทั้งรายเดิมและรายใหม่มีความรู้ ความเข้าใจ และสามารถจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ได้อย่างครบถ้วนและถูกต้อง และเป็น

แนวทางในการตรวจสอบและพิจารณาความครบถ้วนและถูกต้องของเอกสารคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าสำหรับ
เจ้าหน้าที่กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นคู่มือในการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิก
ชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังสำหรับผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด
เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง
2. เพื่อเป็นคู่มือสำหรับเจ้าหน้าที่กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ในการตรวจสอบ และพิจารณาคำขออนุญาต
ผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง
3. เพื่อรวบรวมกฎหมาย และเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าสำหรับผู้ประกอบการ
4. ให้ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังสำหรับ
ผู้สนใจทั่วไป

3. ขอบเขตการศึกษา

ทำการรวบรวมความรู้ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง
มาตรฐาน กฎหมาย และเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด
เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ตลอดจนข้อมูลที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ

4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อให้ผู้ประกอบการมีความรู้ ความเข้าใจ และสามารถจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาต
ผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ได้อย่างครบถ้วนและถูกต้อง
2. เพื่อให้เจ้าหน้าที่กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ใช้เป็นแนวทางในการตรวจสอบและพิจารณาความ
ครบถ้วนและถูกต้องของเอกสารคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

1. ความรู้ทั่วไปเกี่ยวผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

1.1 ประวัติของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง^{1,2,3}

ความเสื่อมของร่างกายตามอายุเป็นปัจจัยที่เข้ามาเกี่ยวข้องอย่างมากต่อความสวยงามของร่างกาย เมื่อมีอายุเพิ่มขึ้นจะพบว่าผิวหนังมีลักษณะมีร่องลึก ริ้วรอย ผิวขาดความยืดหยุ่น เนื่องจากมี collagen, elastin และ glycosaminoglycans ลดลง ซึ่งวิธีการลดร่องลึก และริ้วรอย วิธีหนึ่งที่เป็นที่นิยมคือการฉีดสารเติมเต็ม (filler) ที่มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิก

ในปี ค.ศ. 1893 มีการรายงานว่ามีการนำไขมันของตนเองฉีดเข้าในบริเวณบริเวณใบหน้า และในช่วงเปลี่ยนเป็นศตวรรษที่ 20 ที่เวียนนามีการนำพาราฟินเหลวฉีดเข้าร่างกาย

ในปี ค.ศ.1934 Karl Meyer และ John Palmer ได้สกัดแยกสารเคมีจากสารคัดหลั่งของลูกตาของวัว สารเคมีดังกล่าวประกอบด้วยน้ำตาลสองโมเลกุล และกรดยูโรนิกหนึ่งโมเลกุล จึงตั้งชื่อสารดังกล่าวว่า “กรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid: HA)”

ในปี ค.ศ.1942 กรดไฮยาลูโรนิกถูกนำมาจำหน่ายทางการค้าโดย Endre Balazs ซึ่งนำมาใช้แทนไขขาวในผลิตภัณฑ์ประเภทเบเกอรี่

ในระหว่างปี ค.ศ. 1930 – 1950 กรดไฮยาลูโรนิกสกัดแยกจากสายสะดือมนุษย์ หงอนไก่ และเชื้อ Streptococci

ในปลายศตวรรษ 1950 มีการนำกรดไฮยาลูโรนิกมาใช้ทางการแพทย์ครั้งแรกโดยการนำมาใช้เป็นสารทดแทนวุ้นตาขณะผ่าตัดตา

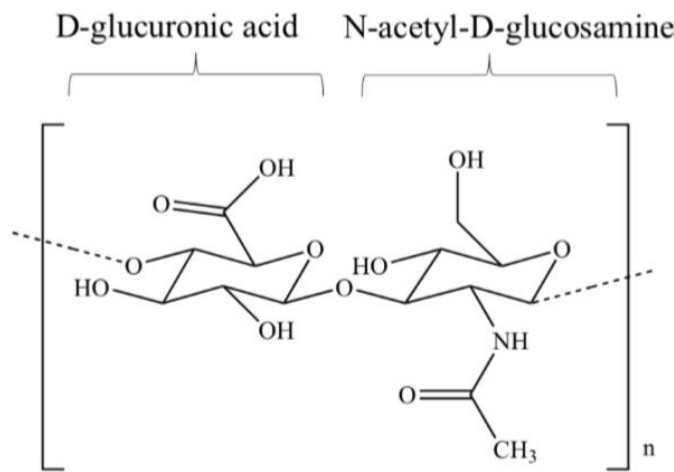
ในปี ค.ศ. 1981 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา อนุมัติให้ bovine collagen เป็นสารเติมเต็มชนิดฉีด (filler) เพื่อใช้เสริมความงามเป็นครั้งแรก ใช้สำหรับรักษารอยเหี่ยวย่น

สารเติมเต็มในอุดมคติควรมีลักษณะดังนี้ ใช้ง่าย คงอยู่เป็นเวลานาน มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ไม่แพ้ ไม่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง ไม่เคลื่อนที่ ราคาถูก สามารถขนส่ง และเก็บในอุณหภูมิห้องได้ อายุการใช้งานยาว ใช้อ้าได้ และองค์การอาหารและยาอนุมัติ สารเติมเต็มส่วนใหญ่ในทุกวันนี้มีไม่ครบทุกลักษณะดังที่กล่าวมา

สารเติมเต็มที่มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิกเป็นที่นิยม เนื่องจากมีข้อดีหลายข้อตามที่กล่าวมา เพราะเป็นสารธรรมชาติ มีลักษณะยืดหยุ่น มีความหนืด ไม่ก่อให้เกิดการแพ้ ไม่ต้องมีผลทดสอบก่อนฉีดเข้าร่างกาย เก็บไว้นอกตู้เย็นได้นานถึง 2 ปี ในร่างกายมีกรดไฮยาลูโรนิกสำหรับเก็บกักน้ำภายในผิวหนัง เมื่ออายุมากขึ้นจะมีกรดไฮยาลูโรนิกในผิวหนังลดลง ทำให้ผิวหนังขาดน้ำ และเกิดการสร้างริ้วรอย

1.2 คุณสมบัติของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องบนผิวหนัง^{4,5}

กรดไฮยาลูโรนิกเป็น glycosaminoglycan และ disaccharide units of (1-4- β -D-glycopyranosyl uronic acid), (1-3) N acetyl 2-amino-2-deoxy- β -D-glycopyranosyl acid เรียงตัวสลับกันซ้ำๆ จำนวนมากจนเป็น polysaccharide ส่วนใหญ่อยู่ในรูปเกลีโอโซเดียม เป็นสารที่พบในธรรมชาติใน extracellular matrix ในเนื้อเยื่อมนุษย์ ผิวหนัง น้ำไขข้อ วุ้นตา และกระดูกอ่อน หนึ่งในสามของกรดไฮยาลูโรนิกมีการย่อยสลายและสร้างใหม่ทุกวัน ประมาณร้อยละ 50 ของกรดไฮยาลูโรนิกในร่างกายพบในผิวหนัง กรดไฮยาลูโรนิกมีบทบาทในหลายกระบวนการในร่างกาย เช่น การสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) การรักษาสสมดุลในร่างกาย (homeostasis) การรักษาบาดแผล (wound healing) ข้อเสื่อม (osteoarthritis) และ การชะลอวัย (anti ageing)



รูปภาพที่ 1 โครงสร้างของไฮยาลูโรนิก

น้ำหนักโมเลกุล

น้ำหนักโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิกมาจากสัดส่วนของจำนวน disaccharides ที่ซ้ำๆ ในโมเลกุล น้ำหนักของกรดไฮยาลูโรนิกที่ใช้ในการผลิตกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังอยู่ระหว่าง 500 ถึง 6,000 กิโลดาลตัน (kDa) ส่วนใหญ่การเตรียมกรดไฮยาลูโรนิกเพื่อจำหน่ายจะเตรียมในรูปเกลีโอโซเดียมที่มีน้ำหนักของ disaccharides ประมาณ 401 ดาลตัน (Da) ปกติกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจะประกอบด้วยโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิกที่มีการ cross-link เพื่อฟอร์มเป็นเจล จึงทำให้กรดไฮยาลูโรนิกเจลมีน้ำหนักโมเลกุลมาก ความแตกต่างเล็กน้อยของน้ำหนักโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิกเริ่มต้นมีผลเล็กน้อยต่อคุณสมบัติสุดท้ายของเจล ปริมาณ cross-link และร้อยละของการปรับปรุงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาเกี่ยวกับการพัฒนาเจล

การปรับปรุงแก้ไขและ การทำ cross-link

กรดไฮยาลูโรนิกในธรรมชาติมีคุณสมบัติ biomechanical ที่ไม่ดีในการแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง แม้จะมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพและดึงดูดน้ำได้ดี แต่เนื่องจากเป็นโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ ทำให้มีการกำจัดอย่างรวดเร็วเมื่อฉีดเข้าสู่ผิวหนัง ดังนั้น เพื่อเพิ่มความสามารถในการยกและเติมเต็มผิวหนังเพื่อลดรอยเหี่ยวย่น จึงต้องมีการพัฒนาเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติ biomechanical ของกรดไฮยาลูโรนิก และเพิ่มระยะเวลาการคงอยู่ในบริเวณที่ฉีด สามารถทำได้ 2 วิธี คือ การเติมหมู่ functional ในกรดไฮยาลูโรนิก ซึ่งหมู่ที่ใช้เติมมากที่สุด 2 หมู่ คือ carboxylic acid และ hydroxyl (alcohol) โดยการใช้วิธี esterification และการเพิ่ม cross-link เช่น divinyl sulfone และ diglycidyl ethers หรือ bis-epoxides เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติ biomechanical และยังคงมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ การประเมินระดับการปรับปรุงกรดไฮยาลูโรนิกพิจารณาจากปริมาณ cross-link โดยส่วนใหญ่จะเชื่อม cross-link กับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงด้านเดียว และอีกด้านปล่อยไว้เป็นอิสระ

การปรับปรุงทางเคมีจากการสร้าง cross-link หรือการเติมหมู่ functional มีผลทำให้การทำงานของกรดไฮยาลูโรนิกของแต่ละผู้ผลิตแตกต่างกัน

ระดับการปรับปรุงของกรดไฮยาลูโรนิกมีผลต่อคุณสมบัติของการเติมเต็ม เนื่องจากความหนาแน่น cross-link ในเจลเพิ่มขึ้น ระยะทางระหว่าง cross-link สั้นลง ทำให้ต้องการแรงในการทำลายเพิ่มขึ้น ดังนั้นการเพิ่มความหนาแน่นของ cross-link จะทำให้โครงสร้างทั้งหมดแข็งแรงขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มความแข็งให้เจลได้อย่างไรก็ตาม หากส่วนประกอบของเจลส่วนใหญ่เป็นการเติมหมู่ functional จะทำให้ความหนาแน่นของ cross-link ลดลง ทำให้เจลมีความอ่อนตัวลง

โดยทั่วไปในการย่อยสลายกรดไฮยาลูโรนิกในสิ่งมีชีวิตเกิดจากการย่อยสลายโดยเอนไซม์ และปฏิกิริยา reactive oxygen species (เช่น superoxide, peroxynitrite) โดยโครงสร้างของ cross-link กรดไฮยาลูโรนิก ยังคงอยู่ จนกระทั่งการย่อยสลายอย่างเพียงพอเกิดขึ้นที่พื้นผิวเจลเพื่อสร้าง oligosaccharides ที่ละลายน้ำได้ ทำให้เกิดการเมตาบอลิซึมและกำจัดออกนอกร่างกายได้ น้ำยาและเงื่อนไขที่ใช้ในกระบวนการสร้าง cross-link รวมถึงความเข้มข้นของเจล และระดับการบวมน้ำมีผลต่ออัตราการย่อยสลายของกรดไฮยาลูโรนิก

ความเข้มข้น

การแสดงถึงความเข้มข้นของสารเติมเต็ม คำนวณจากปริมาณของกรดไฮยาลูโรนิกที่พบในสารเติมเต็มปกติจะแสดงในหน่วย mg/mL ความเข้มข้นของกรดไฮยาลูโรนิกประกอบด้วยกรดไฮยาลูโรนิกที่ไม่ละลาย และกรดไฮยาลูโรนิกที่ละลายน้ำได้ที่ได้รับการปรับปรุงและไม่ได้รับการปรับปรุง ส่วนที่ละลายได้ถูกเมตาบอลิซึมได้ง่ายและไม่ช่วยยืดระยะเวลาและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ มีแต่เฉพาะกรดไฮยาลูโรนิกที่มี cross-link ที่สามารถต้านทานเอนไซม์ และการย่อยได้ ทำให้ยืดเวลาการคงอยู่ของสารเติมเต็มในผิวหนังชั้น dermis ได้ เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องทราบความเข้มข้นของกรดไฮยาลูโรนิกว่าเป็นกรดไฮยาลูโรนิกเจล หรือ cross-linked กรดไฮยาลูโรนิก และปริมาณของของเหลวที่ละลายน้ำได้ หรือกรดไฮยาลูโรนิกอิสระ

โมดูลัส

สารเติมเต็มที่มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิกส่วนใหญ่มีคุณสมบัติ viscoelastic ซึ่งมีลักษณะยืดหยุ่นเหมือนของแข็ง และมีความเหนียวหนืดเหมือนของเหลว ลักษณะคุณสมบัติ viscoelastic เป็นการวัด complex modulus (G^*) ซึ่งเป็นแรงต้านทั้งหมดต่อการทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง โดยเป็นการรวมค่า modulus ของ elastic modulus (G') และ viscous modulus (G'') ทั้งนี้ elastic modulus หรือ storage modulus ได้มาจากการสะสมพลังงานที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของวัสดุ ขนาดของค่า G' ขึ้นกับปฏิกิริยาสัมพันธ์ของความยืดหยุ่นและปฏิกิริยาความแข็งแรงของวัสดุ ส่วน viscous modulus หรือ loss modulus เป็นการวัดคุณสมบัติการไหลของวัสดุ เนื่องจากในช่วงที่มีเปลี่ยนแปลงรูปร่างจะมีการสูญเสียพลังงานในขณะสร้างและสลายพันธะ

elastic modulus เป็นคุณสมบัติเพื่อแสดงลักษณะความแข็งแรงของเจล ซึ่งเป็นปฏิกิริยาระหว่างความยืดหยุ่นและความแข็งแรงว่าเจlnั้นแข็งหรือนุ่ม โดยค่า G' เป็นการวัดปริมาณแรง stress ที่ต้องการใช้ในการทำให้เปลี่ยนแปลงรูปร่างของวัสดุ หรือความสามารถในการต้านการทำให้เสียรูปของวัสดุ ตัวอย่างเช่น สารที่มีความแข็งกว่าจะมี modulus สูงกว่า เพราะต้องใช้แรงในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของวัสดุมากกว่า วัสดุส่วนใหญ่ค่า G' ขึ้นกับความเร็ว (ความถี่) ของแรงที่ใช้ วัสดุจะต่อต้านการเปลี่ยนรูปถ้ามีการใส่แรงในอัตราที่เร็วมาก เป็นผลให้ modulus สูงกว่าถ้าใส่ในอัตราที่ช้ากว่า ดังนั้นต้องมีวิธีการวัดเพื่อเปรียบเทียบค่า modulus ของวัสดุต่างๆ เพื่อให้แน่ใจว่าค่าที่ได้เท่าเทียมกัน

ปริมาณของ cross-link และความเข้มข้นของเจล เป็นส่วนสำคัญในการบอกค่า modulus ของเจล และผู้ผลิตจำนวนมากใช้พารามิเตอร์ 2 ชนิดนี้เพื่อกำหนดความแข็งและความอ่อนของสารเติมเต็ม โดยเจลที่มีความเข้มข้นมากกว่าจะผลิตโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่กว่าและทำให้มี modulus ของเจลเพิ่มขึ้น เจลที่มีปริมาณ cross-linking ต่ำกว่า แต่มีความเข้มข้นของเจลสูงสามารถมี modulus ที่ใกล้เคียงกับเจลที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าแต่มีปริมาณ cross-linking สูง นอกจากนี้เจลที่มีปริมาณ cross-link น้อยกว่า แต่มีความยาวของกรดไฮยาลูโรนิกระหว่าง link มากกว่าจะต้องการแรงในการทำให้เจลเสียรูปน้อยกว่า ในขณะที่กรดไฮยาลูโรนิกเจลที่มีปริมาณ cross-link มาก จะทำให้เจลมีความแข็งมากกว่า ส่วนกรดไฮยาลูโรนิกเจลที่มีการปรับปรุงหมู่ function จะไม่ค่อยมีผลต่อค่า modulus เนื่องจากไม่เกี่ยวข้องกับการสร้าง cross-link

เจลที่มีค่า G' สูงกว่า (มีความแข็งมากกว่า) มีความสามารถในการต่อต้านแรงที่เกิดระหว่างการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อบนใบหน้าที่ดีกว่า และช่วย support และดึงกล้ามเนื้อในบริเวณต่างๆ เช่น nasolabial folds และ marionette lines ได้นานกว่า เจลที่มีค่า G' ต่ำกว่าเหมาะสมกับรอยเหี่ยวย่นที่อยู่กับที่หรืออยู่ในระดับตื้น ซึ่งไม่ต้องการแรงในการต่อต้านการเปลี่ยนรูป หรือบริเวณผิวหนังที่ไม่ต้องการความแข็ง แต่ต้องการปริมาตรและความอ่อน เช่น ริมฝีปาก แม้ว่ากรดไฮยาลูโรนิกเจลทั้งหมดจะมี elastic modulus ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม กรดไฮยาลูโรนิกเจลชนิดที่มี G' สูงที่สุดก็ยังคงมีความอ่อนมากกว่า elastic modulus ในผิวหนังชั้น dermis ของมนุษย์

การบวมน้ำ

โครงสร้างสามมิติของกรดไฮยาลูโรนิก มีผลต่อความสามารถในการจับกับน้ำอย่างมีนัยสำคัญ ในสารละลายที่มีความเป็นกลาง พันธะไฮโดรเจนของน้ำจะเชื่อมกับกลุ่ม N-acetyl และ carboxyl ขั้วการดึงดูดของพันธะไฮโดรเจนกับกลุ่ม carboxyl ส่งผลให้กรดไฮยาลูโรนิกสามารถดึงดูดและเก็บกักน้ำได้ โมเลกุลที่มีกรดไฮยาลูโรนิกยาวกว่า ทำให้มีโมเลกุลน้ำที่เชื่อมกับโพลีเมอร์มากกว่า

ความสามารถในการบวมของเจลจะแตกต่างกันระหว่างผลิตภัณฑ์ และขึ้นกับความเข้มข้น ความหนาแน่นของ cross-link และกระบวนการที่ใช้ในการดูดน้ำ การดูดน้ำหรือรักษาสมดุลของเจลขึ้นกับความสามารถในการดูดน้ำของเจล แม้ว่าเจลจะไม่บวมแต่เมื่อฉีดเข้าไปในผิวหนังชั้น dermis เจลที่ไม่อยู่ในสมดุลจะมีแนวโน้มที่จะบวมหลังจากฉีดเข้าไป

ขนาดอนุภาคและแรงอัดขึ้นรูป

เจลที่มี cross-link ที่เป็นสารเติมเต็มต้องมีขนาดอนุภาคที่เหมาะสม สามารถฉีดผ่านขนาดเข็มที่เหมาะสมได้ง่าย จึงใช้เข็มขนาดเล็ก (27-g และ 30-g) ในการฉีด เพื่อลดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น เจ็บ ข้ำ เลือดออก และบวมน้ำ ดังนั้น ขนาดอนุภาคของเจลจะต้องมีขนาดที่เหมาะสมสามารถผ่านเข็มเข้าไปโดยใช้แรงดันที่ยอมรับได้

ผู้ผลิตกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังใช้วิธีการแตกต่างกันในการทำให้เจลเป็นอนุภาค ขึ้นกับ modulus ที่ใช้กับแรงดันที่เหมาะสมที่ได้รับ ส่งผลให้เจลมีขนาดอนุภาคเจลและมีการกระจายที่แตกต่างกัน เป้าหมายสุดท้ายที่ต้องการคือขนาดของกรดไฮยาลูโรนิกเจล และ modulus ที่ทำให้เจลสามารถฉีดเข้าไปในบริเวณที่ต้องการได้ง่าย

การแสดงถึงลักษณะของขนาดอนุภาคพิจารณาจากขนาดอนุภาคเฉลี่ย และการกระจายตัวของขนาดอนุภาค เพราะเจลที่มีอนุภาคขนาดใหญ่จะผ่านเข้าไปในเข็มได้ยาก สารเติมเต็มที่มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยขนาดใหญ่จะทำให้กดกระบอกฉีดได้ยาก แรงกดของสารเติมเต็มเฉลี่ยสามารถลดได้โดยการลดขนาดอนุภาค แต่หากการกระจายอนุภาคยังมีจำนวนของอนุภาคใหญ่มาก อาจทำให้เกิดการไหลผ่านเข็มขาดตอนหรือหยุดเป็นพักๆ

ความแข็งของเจลหรือ G' มีบทบาทสำคัญในการทำให้เจลไหลผ่านเข็มได้ง่าย เจลแข็งที่มีความสามารถในการต่อต้านการเสียรูป จะต้องมีความแข็งสูง และมีช่วงการกระจายตัวที่แคบเพื่อให้สามารถฉีดผ่านเข็มได้อย่างง่ายดาย ในขณะที่เจลอ่อนที่มี G' ต่ำ สามารถมีการกระจายของขนาดอนุภาคที่กว้างได้ เพราะอนุภาคอ่อนกว่าทำให้สามารถเปลี่ยนรูปเพื่อให้ผ่านเข็มได้อย่างง่าย ไม่ว่าเจลจะแข็งหรืออ่อน ขนาดอนุภาคควรมีขนาดเดียวกันเพื่อหลีกเลี่ยงกับการไหลแบบไปๆ หยุดๆระหว่างการฉีด และการควบคุมการบรรจุเจลได้ดีกว่า

นอกจากขนาดอนุภาคที่มีผลต่อแรงฉีดสารเติมเต็ม คุณสมบัติการไหล เช่น modulus ของสารเติมเต็ม ระดับการปรับปรุง ปริมาณ cross-link และ uncross-link ของกรดไฮยาลูโรนิก ระดับการดูดซับน้ำที่มีผลกระทบต่อคุณสมบัติการไหล มีผลต่อแรงฉีดสารเติมเต็มเช่นกัน

1.3 การผลิตกรดไฮยาลูโรนิก⁴

การผลิตกรดไฮยาลูโรนิกจากการหมักแบคทีเรีย

แต่เดิมมีการสกัดแยกกรดไฮยาลูโรนิกจากหงอนไก่ และ bovine vitreous humour แต่เป็นการยากที่จะแยกกรดไฮยาลูโรนิกที่มีขนาดน้ำหนักโมเลกุลสูงจากแหล่งผลิตเหล่านี้ เพราะเป็นการสร้างโครงสร้างที่ซับซ้อนด้วย proteoglycans ต่อมากระบวนการสกัดและการทำให้บริสุทธิ์ทำให้น้ำหนักโมเลกุลลดลง มีการต่อต้านการใช้ผลิตภัณฑ์เพื่อรักษามนุษย์ที่ได้มาจากสัตว์เพิ่มมากขึ้น นอกเหนือจากการโต้แย้งเรื่องจริยธรรม เพราะความเสี่ยงจากการติดเชื้อไวรัส อุตสาหกรรมจึงเปลี่ยนมาใช้กระบวนการในการหมักแบคทีเรียแทน โดยในการหมักแบคทีเรียทำให้มีการปล่อย polysaccharide ออกมานอกเซลล์ในอาหารเลี้ยงเชื้อ รวมถึงสามารถควบคุมลักษณะของ polymer และปริมาณของผลิตภัณฑ์ได้ จำนวน biopolymer สามารถผลิตผ่านวิธีนี้ได้โดยไม่จำกัด

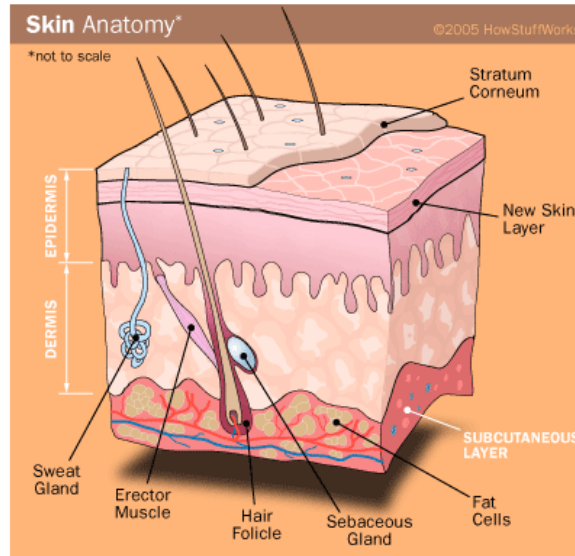
การผลิตกรดไฮยาลูโรนิกใน Streptococcus

Streptococci เป็นเชื้อชนิด anaerobes ที่สามารถผลิตกรดแลคติก ซึ่งเป็น by-product ของการเมตาบอลิซึมน้ำตาลกลูโคส กรดไฮยาลูโรนิกมีปัจจัยความเข้ากันได้ทางชีวภาพ และสามารถขึ้นรูปเป็นแคปซูล mucoid รอบๆ เซลล์ ทำให้แบคทีเรียชนิดแกรมบวกสามารถหลบเลี่ยงการป้องกันโดยภูมิคุ้มกันของเจ้าบ้านได้ กรดไฮยาลูโรนิกถูกผลิตจาก Streptococcus โดยการเมตาบอลิซึมครั้งที่ 2 และการผลิตมีอิทธิพลโดยปัจจัยต่างๆ รวมถึงพันธุกรรม และโภชนาการ Streptococcus สามารถผลิตกรดไฮยาลูโรนิกได้ทั้งในเงื่อนไขที่มีและไม่มีออกซิเจน โดยจะผลิตที่ระยะ particular ในวงจรชีวิต และที่อวัยวะเดียวกันจะหลั่งเอนไซม์ hyaluronidase ในเวลาต่อมาเพื่อย่อยสลายกรดไฮยาลูโรนิกที่ผลิตมาก่อนหน้า ดังนั้นต้องเลือกสายพันธุ์ Streptococcus ที่ผลิตกรดไฮยาลูโรนิกที่ไม่ถูกย่อยโดยเอนไซม์ hyaluronidase และไม่ก่อให้เกิดโรค

1.4 โครงสร้างของผิวหนัง^{6,7}

ผิวหนังของมนุษย์ประกอบด้วยชั้นผิวหนัง 3 ชั้นหลัก คือ epidermis, dermis และ subcutaneous fat โดยแต่ละชั้นมีลักษณะเฉพาะและมีหน้าที่ที่แตกต่างกันไป จำแนกผิวหนังออกเป็น 2 ชนิด โดยอาศัยความหนาของ epidermis ได้แก่

- Thick skin พบที่ฝ่ามือ และฝ่าเท้า มี epidermis หนา และ keratin หนามาก ไม่มีขน
- Thin skin ปกคลุมส่วนที่เหลือของร่างกาย มี epidermis บางกว่า มีขน (ยกเว้นในบางแห่ง)

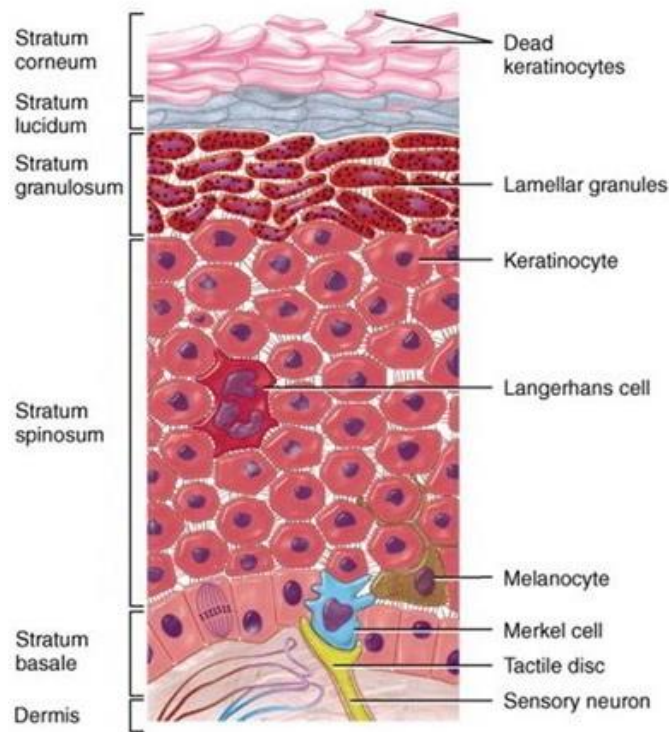


รูปที่ 2 โครงสร้างของผิวหนัง

1. ผิวหนังชั้น epidermis เป็นผิวหนังชั้นบนสุด และเป็นชั้นที่มีความสำคัญมากในเรื่องของความงาม เพราะผิวหนังชั้นนี้จะบ่งบอกถึงความยืดหยุ่น และความชุ่มชื้นของผิว รวมทั้งเป็นชั้นที่ผลิตเม็ดสีผิวอีกด้วย ถ้าผิวหนังชั้น epidermis แห้งและหยาบ จะทำให้ผิวหนังดูแก่ การดูแลชั้น epidermis จะสามารถช่วยชะลอความแก่ของผิวได้ ผิวหนังชั้นนี้ประกอบด้วยเซลล์ 4 ชนิด คือ Keratinocyte, Melanocyte, Langerhans cell และ Merkel cell

1.1 เซลล์ Keratinocyte มีจำนวนมากที่สุด และเป็นส่วนประกอบหลักของผิวหนังชั้น epidermis เจริญมาจาก ectoderm และทำหน้าที่สร้าง keratin โดยเริ่มกำเนิดขึ้นบริเวณชั้นล่างสุดของ epidermis บริเวณที่ติดกับ dermal-epidermal junction (DEJ) เรียกชื่อชั้นล่างสุดนี้ว่า basal layer เมื่อมีการแบ่งตัวก็จะเกิด cell ใหม่ เรียกว่า daughter cells ซึ่งจะเคลื่อนตัวขึ้นสู่ด้านบนของ epidermis อย่างช้าๆ จนถึงชั้นบนสุด ขณะที่เคลื่อนตัวขึ้นไปแทนที่ก็สร้าง keratin ไปด้วย จึงเรียกว่าขบวนการ keratinization

Epidermis ของ thick skin แบ่งออกเป็น 5 ชั้น ได้แก่ stratum basale (stratum germinativum), stratum spinosum (prickle cell layer), stratum granulosum, stratum lucidum, และ stratum corneum (Stratum basale และ stratum spinosum รวมกันเรียกว่า stratum Malpighii หรือ Malpighian layer)



รูปที่ 3 โครงสร้างผิวหนัง และเซลล์ในชั้น epidermis

1. Stratum basale (stratum germinativum) อยู่ลึกสุดประกอบด้วยเซลล์รูป columna หรือ cuboid ชั้นเดียว ด้านล่างสุดจะยึดเกาะกับ desmosomes ซึ่ง form เป็น basement membrane ภายใน cytoplasm มี keratin filaments กระจายทั่วเซลล์ อาจจะอยู่เดี่ยวๆ หรือรวมกันเป็น bundle หน้าที่หลัก คือ การเพิ่มจำนวนเซลล์ ด้วยการแบ่งตัวเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ๆ ขึ้นไปแทนที่เซลล์ที่ตายของ epidermis

2. Stratum spinosum (prickle cell layer) ประกอบด้วยเซลล์รูปหลายเหลี่ยมเรียงตัวหลายชั้น แต่ละเซลล์แยกจากกันเล็กน้อยและเชื่อมกันด้วยเส้นเล็กๆ ทำให้เซลล์มีลักษณะเหมือนมีหนาม จึงเรียกเซลล์ของชั้นนี้ว่า prickle cell ภายในเซลล์มี keratin filaments จำนวนมาก ทำให้ทนต่อแรงเสียดทานได้ดี เพิ่มความแข็งแรงให้กับ cell ในชั้นนี้เป็นอย่างยิ่ง เริ่มพบ lamellar granules ในชั้นนี้ บ่งชี้ถึงการเกิดขบวนการ keratinization เริ่มต้นในชั้นนี้ Desmosomes เป็นส่วนประกอบที่จะเห็นชัดมากในชั้นนี้ ทำให้เห็นเป็นมุมแหลมๆ รอบๆ เซลล์ มีการผลิตโปรตีนและสารประกอบต่างๆ เพิ่มมากขึ้นในเซลล์ชั้นนี้ เพื่อการเตรียมพร้อมสำหรับการเคลื่อนตัวสู่ชั้นบนต่อไป

3. Stratum granulosum Cells ประกอบด้วยเซลล์แบนๆ รูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูน 3-5 ชั้น มี granules เรียกว่า keratohyaline granules ซึ่งประกอบด้วย profilaggrin โดย profilaggrin นี้จะเป็น precursor ของ filaggrin ต่อไป ส่วนหน้าที่ของ filaggrin ก็คือการ cross-link keratin filaments ทำให้มีการเชื่อมต่อกันอย่างแข็งแรงระหว่าง keratin filaments แต่ละอัน นอกจากนี้ยังมีการ form cell envelope ในชั้นนี้ด้วย

4. Stratum lucidum มักจะไม่ค่อยเห็น เป็นชั้นบาง ๆ และสะท้อนแสง ประกอบด้วยเซลล์ 3-5 ชั้น ซึ่งไม่สามารถเห็นแยกจากกัน เป็นเซลล์ตายรูปร่างแบนอยู่ชิดกันแน่น ใน cytoplasm มี semifluid substance ที่เรียกว่า keratohyalin ซึ่งสันนิษฐานว่าเป็นผลิตภัณฑ์ของ keratohyalin granules Keratohyalin แทรกอยู่ระหว่าง keratin filaments ซึ่งขณะนี้เรียงตัวขนานกับพื้นผิวของผิวหนัง

5. Stratum corneum เป็นชั้นที่อยู่บนสุดของ epidermis ประกอบด้วยเซลล์ใสๆ บางๆ ที่ตายแล้วหลายชั้น Keratinocytes ในชั้นนี้เป็นเซลล์ที่ mature ที่สุด ผ่านการ keratinization มาอย่างสมบูรณ์ โดยเซลล์ในชั้นนี้ไม่มี organelles อื่นแล้ว และมีการเรียงตัวกันเหมือนกำแพงอิฐ ตัวที่เป็นเหมือนอิฐก็คือ keratinocytes ส่วนปูนที่เคลือบอบอิฐให้ติดกันนั้น คือสารที่หลั่งออกมาจาก lamellar granules โดยมีส่วนประกอบหลักเป็นโปรตีนกับไขมัน ชั้น Stratum corneum นั้นถือเป็น dead layer เนื่องจากเซลล์ในชั้นนี้ไม่มีการทำงานใดๆ หน้าที่หลักของผิวหนังชั้นบนสุดนี้คือ protective barrier เช่น ป้องกันการระเหยของน้ำจากชั้นผิว สารที่ได้จากการสลายตัวของ filaggrin ก็กลายเป็น natural moisturizing factor โดยทั้งหมดล้วนเป็นส่วนสำคัญในการให้ความชุ่มชื้น นุ่มนวล และยืดหยุ่นของผิว

ส่วน Epidermis ของ thin skin บางกว่าของ thick skin ไม่มี stratum lucidum และ Stratum basale เหมือนของ thick skin โดยมีชั้น Stratum spinosum บางกว่า ส่วน Stratum granulosum อาจจะไม่เห็นเป็นเซลล์ 1 หรือ 2 ชั้น หรือ เห็นเป็นเซลล์ที่อยู่กระจัดกระจายตามแนวที่ควรจะเป็น และ Stratum corneum บางกว่า

1.2 เซลล์ Melanocyte สีผิวขึ้นกับ pigment 3 ชนิด ได้แก่ 1) carotene เป็น pigment จากพืชไปอยู่ใน stratum corneum และใน fat cells ของ dermis และ hypodermis ทำให้ผิวมีสีเหลือง 2) haemoglobin ในเลือด ในหลอดเลือดของ dermis ทำให้ผิวมีสีแดง 3) melanin pigment ทำให้ผิวมีสีน้ำตาล ส่วนใหญ่ melamin จะอยู่ในเซลล์ของ stratum germinativum และในเซลล์ชั้นลึกๆ ของ stratum spinosum สร้างโดย melanocytes ซึ่งเจริญมาจาก neural crest กระจายอยู่ ใน stratum germinativum และ stratum spinosum รวมทั้ง hair follicles และ dermal connective tissue ด้วย

melanocytes เป็นเซลล์รูปกลม มี dendritic processes ยาวๆ มากมาย ยื่นไปอยู่ระหว่าง keratinocytes ไม่มี filaments และ desmosomes melanin granules (melanin-packed melanosomes) ที่เซลล์นี้สร้างขึ้นจะเคลื่อนผ่าน processes เข้าสู่ keratinocytes ของ stratum germinativum และ stratum spinosum (โดยวิธี cytokine secretion)

จำนวนของ melanocytes และการกระจายของมัน ไม่มีความแตกต่างกันตามเพศหรือเชื้อชาติ สีผิวที่ต่างกันของคนที่มีเชื้อชาติต่างกันเนื่องมาจากมีความแตกต่างในจำนวนและขนาดของ melanosomes ใน keratinocytes สิ่งที่มีอิทธิพลต่อสีผิว ได้แก่ กรรมพันธุ์ ฮอร์โมน สิ่งแวดล้อม ปัจจัยทางพันธุกรรม

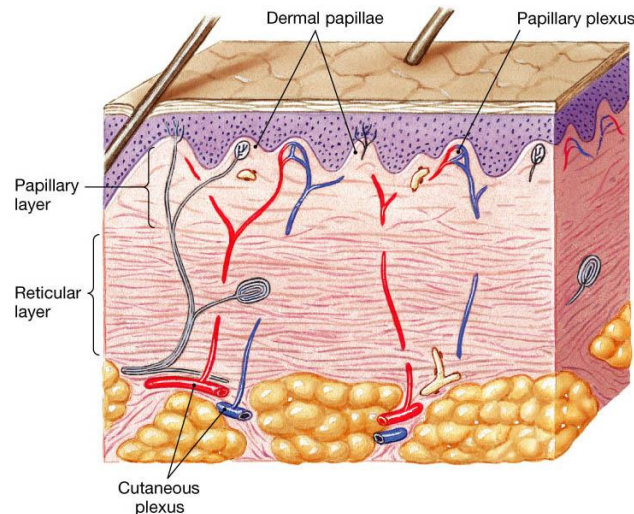
มีอิทธิพลต่อขนาดของ epidermal-melanin unit และขนาดของ melanosome และยังมีอิทธิพลต่อการสร้าง melanin

1.3 เซลล์ Langerhans Cell (Langerhans' cell, Langerhans's cell) เป็นเซลล์รูปดาวมี dendritic processes จำนวนมาก อยู่ในชั้นบนๆ ของ stratum spinosum มีบทบาทที่สำคัญเกี่ยวกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน พบว่ามี surface antigens เหมือนกับ B และ T lymphocytes และ monocytes เนื่องจากเจริญมาจาก bone marrow precursors จึงจัดอยู่ใน mononuclear phagocyte system

1.4 เซลล์ Merkel Cell (Merkel's cell) เป็น modified epidermal cell อยู่ใน stratum basale ยึดติดกับ epidermal cells ข้างเคียงด้วย desmosomes มี dense granules ขนาดเล็กจำนวนมาก base ของเซลล์นี้แตะกับ terminal disc ของ nerve fiber form เป็น merkel cell-neurite complex ทำหน้าที่เป็น mechanoreceptor

2. ผิวหนังชั้น Dermis

ผิวหนังชั้น dermis อยู่ระหว่าง epidermis กับ subcutaneous fat เป็นชั้นที่กำหนดความหนาของผิวหนัง บริเวณต่างๆ ของร่างกาย เมื่อแก่ตัวลงผิวหนังชั้น dermis จะบางลง รวมทั้งมีภาวะขาดน้ำเกิดขึ้นในชั้นนี้ด้วย ทำให้ผิวคนแก่บางและเหี่ยวย่น ส่วนประกอบหลักของผิวหนังชั้น dermis คือ collagen โดยจะพบว่าในระหว่างเส้นใย collagen นั้นจะถูกแทรกซึมไปด้วยเส้นประสาท เส้นเลือด และ ต่อมเหงื่อ ประกอบด้วย connective tissue 2 ชั้น คือ 1) papillary dermis พบ collagen bundles ที่มีขนาดเล็กกว่า มีจำนวนมากกว่า และพบมีเส้นเลือดอยู่หนาแน่นกว่าชั้น reticular dermis และ 2) reticular dermis เซลล์ที่เป็นส่วนประกอบหลักของผิวหนังชั้น dermis คือ fibroblasts ซึ่งมีหน้าที่สร้าง collagen, elastin, matrix proteins, enzymes ต่างๆ เช่น collagenase และ stromelysin นอกจากนี้ยังพบ immune cells เช่น mast cells, PMNs, lymphocytes, macrophages ในผิวหนังชั้นนี้อีกด้วย



รูปที่ 4 โครงสร้างผิวหนังชั้น dermis

ส่วนประกอบสำคัญของผิวหนังชั้น dermis มีดังต่อไปนี้

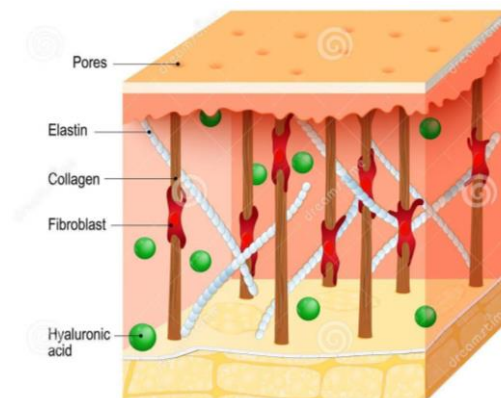
1. Collagen เป็นหนึ่งในโปรตีนที่มีความแข็งแรงมากที่สุด โดยก่อให้เกิดความแข็งแรงและยืดหยุ่นอย่างมากของผิวหนัง collagen ประกอบไปด้วยโปรตีน 18 ชนิด พบ collagen ที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้วในผิวหนังชั้นบน ตรงกันข้ามกับ elastin ซึ่งจะพบ elastin ที่เป็น immature fibers ในผิวชั้นบน ส่วน mature elastin กลับพบมากอยู่ที่ด้านล่างของผิวหนังชั้น dermis collagen จะถูกสร้างขึ้นใน cell fibroblasts เป็น procollagen ก่อน แล้วจึงค่อยถูกเปลี่ยนเป็น collagen โดยผ่านขั้นตอนต่างๆ ซึ่งใช้ vitamin C และ Fe^{++} เป็นส่วนสำคัญ

2. Elastin จะแทรกตัวอยู่ระหว่าง collagen bundles โดยมีหน้าที่สำคัญคือ ความยืดหยุ่นของผิว (recoil properties) โดย elastin fibers จะมีส่วนประกอบหลักเป็น fibrillin ในผิวที่ถูกทำลายจากแสงแดด จะพบ elastin สลายตัวเป็น amorphous substance การที่ elastin ถูกทำลายจากแสงแดด จะทำให้ผิวขาดความยืดหยุ่นซึ่งพบในผิวคนแก่ นอกจากนั้นยังทำให้เกิดริ้วรอยเหี่ยวย่นบนผิวด้วย

3. Glycoproteins มีหน้าที่เกี่ยวกับ cell migration, cell adhesion และ cell orientation glycoproteins ที่พบมากที่สุด ใน dermis คือ fibronectin และ tenascin fibronectin เป็น filamentous ที่มีส่วนสำคัญในการยึดเกาะของเกร็ดเลือดกับ collagen และมีบทบาทสำคัญในขบวนการเกิด granulation tissue และ reepithelialization tenascin พบเฉพาะบริเวณ papillary dermis เท่านั้น

4. Glycosaminoglycans เป็น polysaccharide chains ซึ่งยึดเกาะอยู่กับ core proteins มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ salt and water balance glycosaminoglycans ที่พบมากที่สุด ใน dermis คือ กรดไฮยาลูโรนิกและ dermatan sulfate ซึ่งกรดไฮยาลูโรนิกมีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ cell growth, cell membrane receptor, cell adhesion จะพบกรดไฮยาลูโรนิกอยู่ทั่วๆ ไปในชั้น dermis โดยเฉพาะในบริเวณที่เซลล์ไม่หนาแน่น โดยกรดไฮยาลูโรนิกจะฉาบอยู่รอบๆ collagen และ elastin fibers และช่องว่างระหว่างเซลล์ต่างๆ โดยพบว่าในคนแก่จะมีกรดไฮยาลูโรนิกลดลงอย่างมากจากชั้น dermis

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของผลิตภัณฑ์เสริมความงามต่างๆ ที่จะช่วยเพิ่มกรดไฮยาลูโรนิกให้กับผิว เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวในวัยชราได้ รวมทั้งมีการผลิตกรดไฮยาลูโรนิกชนิดที่ฉีดเข้าสู่ผิวหนังบริเวณที่เป็นริ้วรอยเพื่อเติมเต็มอีกด้วย



รูปที่ 5 เซลล์ภายในผิวหนังชั้น dermis

3. ผิวหนังชั้น Subcutaneous tissue หรือ Hypodermis

อยู่ที่ชั้น dermis ลงไป ประกอบไปด้วยเซลล์ไขมันเป็นหลัก โดยเป็นแหล่งสำคัญของพลังงานสะสมของร่างกายเมื่ออายุมากขึ้น ไขมันในชั้น subcutaneous ก็จะลดลงด้วย โดยอาจจะหายไป หรือมีการย้ายที่อยู่ไปอยู่ในที่ที่ไม่ต้องการ

1.5 สาเหตุของความแก่ของผิวหนัง⁸

ความแก่ของผิวหนังเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติบนผิวหนังมนุษย์ ซึ่งเกิดจากความเสื่อมของร่างกายและเวลาที่ผ่านไป ความแก่ของผิวหนังมีลักษณะที่ปรากฏให้เห็นเด่นชัด คือ มีร่องลึก ริ้วรอย ผิวขาดความยืดหยุ่น เป็นต้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังคนแก่กับผิวหนังวัยหนุ่มสาวพบว่า ผิวหนังของคนที่มีอายุมากจะมีปริมาณ collagen elastin และ glycosaminoglycans ลดลง

ความแก่ของผิวหนังเกิดจาก 2 ปัจจัยหลัก คือ ปัจจัยภายในร่างกาย (intrinsic aging) เนื่องมาจากกาลเวลาที่ผ่านไป และเกิดจากการสัมผัสกับปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) เช่น แสงยูวี ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการเกิดความแก่ของผิวหนัง ทำให้ผิวหนังขาดความยืดหยุ่น intrinsic aging เป็นสาเหตุสำคัญหลักๆ ที่ทำให้เกิดความแก่ในมนุษย์ ปัจจุบันพบว่าความแก่ของผิวหนังที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกิดจากปัจจัยภายในร่างกายและการสัมผัสกับปัจจัยภายนอกร่วมกัน

1. ปัจจัยภายใน

การเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายในมีความสัมพันธ์กับพันธุกรรม ความเครียด ฮอร์โมน เป็นต้น โดยพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น ได้แก่ ผิวหนังชั้น epidermis (ไม่รวม stratum corneum เนื่องจากผิวหนังชั้นนี้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง) ผิวหนังชั้น epidermis บางลง เสื่อมสภาพ และบริเวณรอยต่อผิวหนังชั้น epidermis กับผิวหนังชั้น dermis เกิด flattening หรือมีความแพบมากขึ้น เนื่องจากการสร้างเซลล์ผิวหนังลดลง เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย collagen (collagenase) เกิดความไม่สมดุลและมีปริมาณเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ จำนวนเซลล์ fibroblasts ในผิวหนังชั้น dermis มีจำนวนลดลง ทำให้ความสามารถในการสังเคราะห์แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ลดลงเช่นกัน ส่งผลทำให้ปริมาณ collagen, elastin และ glycosaminoglycans และความยืดหยุ่นผิวหนังชั้น dermis ลดลง โดยสาเหตุของความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายในมีดังนี้

1.1 กระบวนการเสื่อมของเซลล์ (cellular senescence) ในเซลล์ fibroblasts ของผิวหนังปกติ (presenescent dermal fibroblasts) สามารถพบ เอนไซม์ที่ย่อยแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (matrix metalloproteinases, MMPs) เช่น เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อย collagen (collagenase หรือ metalloproteinase-1, MMP-1) และ stromelysin (metalloproteinase-3, MMP-3) โดยเอนไซม์ 2 ชนิดนี้เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการย่อยสลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ของผิวหนัง ซึ่งในสภาวะปกติจะพบเอนไซม์ 2 ชนิดนี้ในปริมาณที่ต่ำ ในทางตรงกันข้าม ปริมาณของ tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) ได้แก่ TIMP-1 และ TIMP-3 จะมีปริมาณค่อนข้างสูง ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ MMPs ส่วนในเซลล์ fibroblasts ที่เกิดกระบวนการแก่ชราของเซลล์ (senescent dermal

fibroblasts) จะมีปริมาณ MMPs ค่อนข้างสูงและมี TIMPs ค่อนข้างต่ำซึ่งส่งผลทำให้การสังเคราะห์ collagen ทำให้โครงสร้างของผิวหนังเกิดการเปลี่ยนแปลงซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการฝ่อของผิวหนังชั้น dermis (dermal atrophy) ได้ ส่วน elastin จะมีปริมาณลดลงเนื่องจาก elastin gene มีการแสดงออกลดลงหลังจากอายุ 40 – 50 ปี ทำให้ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลง

1.2 ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) มีผู้ตั้งสมมติฐานว่าการเกิดกระบวนการเสื่อมของเซลล์ซึ่งส่งผลทำให้เกิดความแก่ของผิวหนัง อาจเกิดจากภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดยทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (Free radical และ reactive oxygen species, ROS) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะดังกล่าว อนุมูลอิสระในร่างกายมนุษย์อาจจะถูกสร้างมาจากการสันดาปพลังงานในร่างกาย การได้รับสารเคมีที่เป็นพิษบางอย่าง เช่น ยาฆ่าแมลงกลุ่ม organophosphate หรือการสัมผัสกับแสงแดดนานเกินไป เป็นต้น กลไกของ ROS ที่ทำให้เกิดริ้วรอยและความแก่ คือ กระตุ้น growth factor cytokine receptors บนผิวของเซลล์ fibroblasts ส่งผลทำให้เกิดการส่งสัญญาณไปยัง protein kinase แล้วกระตุ้น activating protein-1 (AP-1) ในนิวเคลียส การเพิ่มขึ้นของ ระดับ AP-1 ส่งผลทำให้ปริมาณของเอนไซม์ MMPs เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการทำลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ นอกจากนี้อนุมูลอิสระยังเป็นสาเหตุยังทำให้เกิด DNA damage ซึ่งนำไปสู่การเกิดการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์และการตายของเซลล์ (cell cycle arrest and apoptosis)

1.3 การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่สำคัญมากที่ทำให้เกิดการแสดงออกลักษณะเพศหญิง ฮอร์โมนนี้ถูกสร้างมาจาก follicles ของรังไข่ corpus luteum และรก นอกจากนี้ยังพบว่า เอสโตรเจนมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดริ้วรอยโดยการเพิ่มความชุ่มชื้น (skin hydration) และปริมาณ collagen ในผิวหนัง มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้เอสโตรเจนทาลงบนผิวหนัง (skin application) สามารถเพิ่มการสร้าง collagen ในชั้นหนังแท้ได้ กลไกของเอสโตรเจนที่ทำให้การสร้าง collagen ในชั้นหนังแท้เพิ่มขึ้น คือ สามารถเพิ่มปริมาณ type I procollagen mRNA และ type I procollagen protein ในทั้งเพศชายและเพศหญิง นอกจากนี้ เอสโตรเจนยังเพิ่มการสร้าง transforming growth factor beta (TGF- β) ทั้งโปรตีนและ mRNA ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า TGF- β สามารถช่วยการกระตุ้นการสร้าง fibroblasts และแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ดังนั้น การลดลงของเอสโตรเจนเป็นสาเหตุอย่างหนึ่งที่สำคัญทำให้เกิดความแก่ของผิวหนังได้

1.4 การเกิด Advanced glycation end-products (AGEs) การเกิด AGEs นั้นเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างน้ำตาลกลูโคสในรูปรีดิวซ์ (reducing glucose) กับโปรตีน ไขมัน หรือกรดนิวคลีอิก ทำให้เกิดเป็นการประกอบเชิงซ้อน ซึ่งทำให้สารชีวโมเลกุลในร่างกายเสียสภาพ ในกรณีของริ้วรอยจะเป็น collagen ในชั้นหนังแท้ โดยทั่วไปแล้วภาวะนี้จะเกิดในผู้ป่วยที่เป็น hyperglycemia ดังนั้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีโอกาสเกิดความแก่ของผิวหนังได้ง่ายกว่าคนปกติ

การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยา	ผลที่เกิดขึ้นทางคลินิก
<ul style="list-style-type: none"> - ชั้น epidermis บางลง 10 - 50% - ชั้น stratum spinosum เกิดการฝ่อ (atrophy) - ขนาดของ basal cells มีขนาดแตกต่างกันมากขึ้น - เซลล์ต่าง ๆ มีการแบ่งตัวน้อยลง - การสร้างไขมันของผิวหนังเพื่อมาทดแทนไขมันของผิวหนังที่สูญเสียไปข้างลง - บริเวณรอยต่อผิวหนังชั้น dermis กับ epidermis เกิด flattening และเมื่อนำไปศึกษาทาง histology พบว่า เกิด dermo-epidermal separation - Langerhans cells ลดลง - fibroblasts ลดลงและชั้น dermis บางลง - แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์บางลง - collagen และ elastin fiber ลดลงและเป็นชิ้นส่วนเล็กๆ มากขึ้น - การไหลเวียนโลหิตของชั้นผิวหนัง (cutaneous microvasculature) ลดลง - skin appendages ลดลง เช่น sebaceous glands, sweat glands, apocrine glands - ชั้น subcutaneous fat บางลง - ปลายประสาท (nerve ending) ลดลง 	<ul style="list-style-type: none"> - ผิวหนังบางลง เกิดการบาดเจ็บได้ง่าย - ผิวหนังบางลง เกิดการบาดเจ็บได้ง่าย - ผิวหนังบางลง เกิดการบาดเจ็บได้ง่าย - การผลัดผิวและการหายของบาดแผลช้าลง - ปริมาณไขมันและเกราะป้องกันผิวหนัง (barrier function) ลดลง - เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค toxic epidermal necrolysis (TEN) และ Stevens Johnson syndrome (SJS) - ภูมิคุ้มกันของผิวหนังลดลง - ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของผิวลดลง - ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของผิวลดลง - เกิดริ้วรอยได้ง่ายขึ้นและผิวหนังทนต่อแรง กระทบกได้น้อยลง - อุณหภูมิของผิวหนังเกิดความผิดปกติและสารอาหารที่มาหล่อเลี้ยงลดลง - การสร้างไขมัน เหงื่อและการสร้างเนื้อเยื่อ ฝวลดลง - การกักเก็บความอบอุ่นของร่างกายลดลง - การรับรู้ความรู้สึกลดลง

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยภายใน

2. ปัจจัยภายนอก

การเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายนอกส่วนใหญ่เกิดจากการสัมผัสแสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet, UV) ในแสงแดด มีรายงานว่าเกิดการริ้วรอยบนใบหน้ามากกว่าร้อยละ 80 เกิดจากการสัมผัสแสงแดดหรือเรียกว่า photoaging ในทางคลินิก photoaging มีลักษณะปรากฏให้เห็นเด่นชัด คือ ผิวขาดความยืดหยุ่น ผิวหยาบแห้ง การเกิดสร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ เกิดร่องลึกหรือริ้วรอย และมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผิวหนังชั้น epidermis คือ ชั้น epidermis หนาขึ้น (hyperplasia) และเกิดการเปลี่ยนแปลงของ

แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้น dermis ได้แก่ collagen, elastin และ glysamino glycan ซึ่งการเกิดความแก่ของผิวหนังที่เกิดจากปัจจัยภายนอกมีลักษณะดังนี้

2.1 เกิดการเปลี่ยนแปลงของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix changes) collagen และ elastin เป็นส่วนประกอบหลักของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในผิวหนังชั้น dermis นอกจากนี้ แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในชั้นนี้ยังประกอบไปด้วย glysamino glycan ซึ่งจะช่วยดูดซับโมเลกุลของน้ำ ทำให้ผิวมีความชุ่มชื้น การเสื่อมสลายของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ในผิวหนังชั้น dermis จะเกี่ยวกับการเสื่อมสลาย/เสื่อมสภาพและปริมาณที่ลดลงของ collagen, elastin และ glysamino glycan การเสื่อมสลายของ collagen ที่อยู่ในผิวหนังชั้น dermis มีสาเหตุหลักมาจากการเพิ่มขึ้นของ dermal proteinase activity ซึ่งเอนไซม์นี้ถูกกระตุ้นโดย neutrophils, IL-1 α , IL-6, และ TNF α ซึ่งเป็นสารสื่ออักเสบที่หลั่งเมื่อผิวสัมผัสกับแสงแดด จากการศึกษาทาง histochemistry พบว่า การลดลงของ collagen และ elastin เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิด photo-aging skin อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของ metalloproteinase activity โดยเฉพาะ matrix metalloproteinase-9 หรือ MMP-9 เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิด skin photo-aging

2.2 การเพิ่มขึ้นของ matrix metalloproteinases (MMPs) และการส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์ (cellular signal transduction) MMPs เป็นเอนไซม์ในร่างกายที่ทำหน้าที่ย่อยสลายของแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ โดยมี calcium และ zinc เป็น co-factor ที่ช่วยเร่งการทำงานของเอนไซม์นี้ เอนไซม์นี้ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของ แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ซึ่งประกอบไปด้วย collagen elastin และ glysamino glycan MMPs ในร่างกายของมนุษย์สามารถพบได้หลายชนิดแต่ MMPs ที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ เช่น

- MMP-1 หรือเรียกอีกอย่างว่า collagenase ทำหน้าที่เป็นทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย collagen type I และ III
- MMP-2 หรือเรียกอีกอย่างว่า gelatinase-A ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อย collagen ที่กระจายอยู่ในบริเวณรอยต่อผิวหนังชั้น dermis กับ epidermis (dermal-epidermal junction)
- MMP-3 หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า stromelysin-1 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลาย collagen ต่อจาก MMP-1
- MMP-9 หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า gelatinase-B ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลาย collagen ต่อจาก MMP-1 เหมือนกับ MMP-3

ในสภาวะร่างกายที่ปกติ ปริมาณของ MMPs จะค่อนข้างต่ำ อย่างไรก็ตาม MMPs สามารถถูกกระตุ้นโดยการสัมผัสกับรังสียูวีในแสงแดดทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสิ่งมีชีวิต (In vitro cultured cell and In vivo) การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การฉายรังสียูวีลงบนผิวหนังทำให้ปริมาณ type I collagen ลดลงภายใน 24 ชั่วโมง กลไกการเพิ่มขึ้นของ MMPs เช่น MMP-1 เมื่อสัมผัสกับรังสียูวีในแสงแดดยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม Fisher และคณะได้เสนอกลไกเกี่ยวกับการเพิ่มขึ้นของ MMPs และการส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์ (cellular

signal transduction หรือกระบวนการที่เซลล์รับรู้ปัจจัยกระตุ้นจากภายนอกแล้วส่งทอดสัญญาณนั้นเข้าสู่ภายในเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การตอบสนองของเซลล์) เมื่อสัมผัสกับรังสียูวีในแสงแดดไว้ว่ารังสียูวีสามารถกระตุ้น growth factor cytokine receptors บนผิวของเซลล์ fibroblasts ส่งผลทำให้เกิดการส่งสัญญาณไปยัง protein kinase แล้วกระตุ้น activating protein-1 (AP-1) ในนิวเคลียส การเพิ่มขึ้นของระดับ AP-1 ส่งผลทำให้ปริมาณของ เอนไซม์ MMPs เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการทำลายแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ ส่งผลทำให้เกิด skin photo-aging นอกจากนี้ Fisher และคณะยังได้อธิบายกลไกการเกิด skin photo-aging ไว้ว่า รังสียูวีในแสงแดดยังกระตุ้นการทำงานของ mitogen-activated protein (MAP) kinase ทำให้เกิดการสร้าง MMPs เพิ่มมากขึ้น

การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยา	ผลที่เกิดขึ้นทางคลินิก
<ul style="list-style-type: none"> - เกิดการสะสมของ elastic tissue ที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น - การสลาย collagen เพิ่มมากขึ้น - ปริมาณของ glysamino glycan ที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น - mast cells และ neutrophils เพิ่มมากขึ้น - บริเวณรอยต่อผิวหนังชั้นหนังแท้กับหนังกำพร้าเกิด flattening และเมื่อนำไปศึกษาทาง histology พบว่าเกิด dermo-epidermal separation - การสร้างและการแบ่งตัวของ keratinocytes ลดลง - ผิวหนังชั้น epidermis หนาขึ้น 	<ul style="list-style-type: none"> - อาจเกิดการสร้างเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ - เกิดริ้วรอยได้ง่ายขึ้น - ผิวหนังชั้น dermis ขาดความชุ่มชื้น - เกิดการแพ้และการอักเสบ - เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค toxic epidermal necrolysis (TEN) และ Stevens Johnson syndrome (SJS) - การผลัดผิวช้าลง - เกิด hyperkeratosis หรือ hyperplasia

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความแก่ของผิวหนังเกี่ยวข้องกับปัจจัยภายนอก

1.6 หลักการทำงานของกรดไฮยาลูโรนิกในการแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง⁹

กรดไฮยาลูโรนิกมีคุณสมบัติอุ้มน้ำ เพราะโมเลกุลสามารถดูดซับน้ำได้ถึง 1,000 เท่า ซึ่งสารนี้มีอยู่ในร่างกายโดยธรรมชาติกระจายอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่อ โดยในผิวหนังนั้นสารตัวนี้จะถูกผลิตขึ้นและอยู่ในบริเวณผิวหนังชั้น dermis มีปริมาณมากในเนื้อเยื่อภายนอกเซลล์ และคอยยึดจับ collagen เข้าไว้ด้วยกัน และเนื่องจากคุณสมบัติเป็นสารอุ้มน้ำ จึงช่วยให้ผิวหนังสามารถเก็บกักความชุ่มชื้นทำให้ผิวหนังดูชุ่มชื้นและเต่งตึง เมื่ออายุมากขึ้นการผลิตกรดไฮยาลูโรนิกตามธรรมชาติก็จะลดน้อยลงร่วมกับ collagen ที่เป็นองค์ประกอบให้ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นแก่ผิวหนังลดลง ทำให้ผิวสูญเสียความชุ่มชื้น ผิวแห้งขึ้น และมีลักษณะบางลงขาดความยืดหยุ่น เกิดริ้วรอย เหี่ยวย่น ร่องลึก ผิวมีความหย่อนคล้อย เพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว จึงฉีดสารจากภายนอกเข้าไปในผิวหนังเพื่อทดแทนกรดไฮยาลูโรนิกที่สูญหายไปเพื่อเติมเต็มร่องลึกที่เกิดขึ้นบริเวณต่างๆ ของใบหน้า

1.7 อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไข

ข้อบกพร่องของผิวหนัง⁹

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการฉีด สามารถแบ่งออกได้เป็นหลายประเภท ดังนี้

1. เกิดรอยแดง หรือรอยช้ำบริเวณฉีดซึ่งหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์
2. การเกิดรอยนูน หรือผิวไม่เรียบ (beading) เนื่องจากเทคนิคการฉีดที่ตื้นเกินไป เช่น การฉีดเพื่อแก้ไขตำแหน่งร่องน้ำตาลึก ซึ่งผิวหนังบริเวณรอบดวงตามีความบางกว่าบริเวณอื่นๆ การฉีดปริมาณมากเกินไป หรือเลือกใช้ที่มีขนาด มลกุลไม่เหมาะสม ก็อาจทำให้เกิดปัญหานี้ได้เช่นกัน
3. เกิดปัญหาการเคลื่อนย้าย (migration) โดยมีการเคลื่อนไหลออกจากตำแหน่งที่ฉีด ไปยังบริเวณข้างเคียงที่ไม่ต้องการ ปัญหานี้มักเกิดเมื่อมีการฉีดใกล้ๆ กับกล้ามเนื้อที่มีการขยับบ่อย
4. ปฏิกริยาแพ้ ที่มีลักษณะเป็นก้อนนูน แดง อักเสบ ซึ่งอาการแพ้ชนิดนี้บางครั้งอาจพบได้ ภายหลังจากฉีดผ่านพ้นไปแล้วเป็นเวลาหลายๆ เดือนหรือเป็นปี ทั้งนี้ขึ้นกับอายุใช้งานของสารเติมเต็มชนิดนั้นๆ และภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับการฉีด
5. ปฏิกริยาแพ้ที่มีลักษณะเป็นผื่นลมพิษแบบรุนแรง (angioedema) พบได้น้อยมากหากมีอาการต้องรีบพบแพทย์เพื่อรับการรักษา
6. การติดเชื้อภายหลังการฉีด โดยอาจมีอาการตั้งแต่ปวดบวม แดง ร้อน มีตุ่ม หรือก้อนหนอง บริเวณที่รับการฉีดเกิดเนื่องจากเทคนิควิธีการฉีดที่ไม่สะอาด
7. การที่ฉีดฉีดตำแหน่งโดยฉีดเข้าไปในหลอดเลือด โดยเฉพาะหลอดเลือดแดงอาจทำให้เกิด การอุดตันของหลอดเลือดได้นำไปสู่การเกิดเนื้อตาย (necrosis) บริเวณที่เส้นเลือดนั้นมาเลี้ยง
8. ตาบอดภายหลังการฉีด เนื่องมาจากเกิดการอุดตัน บีบ หรือ กดหลอดเลือดแดง (supratrochlear and supraorbital artery) ซึ่งมีแขนงต่อไปที่หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงจอประสาทตา (ophthalmic artery)

2.การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

2.1 สหภาพยุโรป^{10,11,12}

ในสหภาพยุโรปมีการควบคุมเครื่องมือแพทย์เป็น 4 class ตามความเสี่ยงของเครื่องมือแพทย์ ดังนี้

- Class I เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงต่ำ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ
 - Class I เครื่องมือแพทย์ไม่มีการฆ่าเชื้อ (Sterilization) และมีไม่มีมาตรวัด (Measuring function)
 - Class I เครื่องมือแพทย์ที่มีการฆ่าเชื้อและมีมาตรวัด
- Class IIa เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับต่ำ เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีการล่วงล้ำเข้าร่างกายในระดับผิวหนังหรือเข้าในร่างกายในช่วงระยะเวลาสั้น

- Class IIb เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับสูง เป็นเครื่องมือแพทย์เข้าในร่างกายอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานและมีกำลังหรือใช้ระบบไฟฟ้าอิเล็กทรอนิกส์เป็นแหล่งกำเนิดพลังงานในการใช้งาน
- Class III เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูง เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูงอาจจะอยู่ในร่างกายตลอดไป หรือเป็นเครื่องมือแพทย์เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง ระบบไหลเวียนโลหิตส่วนกลาง เป็นต้น หรือมีส่วนผสมของยา

ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ส่วนใหญ่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ class IIb/III แต่ ในปี พ.ศ. 2563 ตาม Medical Device Regulation (MDR) ซึ่งเป็นระเบียบใหม่ที่ใช้แทนที่ Directive Medical Device Directive (MDD) 93/42/EEC มีผลใช้บังคับ ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง จัดอยู่ใน class III ตาม Annex XVI No. 2 MDR: “Substances, combinations of substances, or items intended to be used for facial or other dermal or mucous membrane filling by subcutaneous, submucous or intradermal injection or other introduction, excluding those for tattooing.” ซึ่งเป็นเครื่องมือแพทย์ประเภทความเสี่ยงสูงที่สุด ต้องได้รับการรับรอง CE จาก notified body โดยผู้ผลิตต้องยื่นเอกสารประกอบคำขอและการประเมินทางคลินิกที่เป็นไปตาม MEDDEV และมีระบบการจัดการคุณภาพที่เหมาะสมและสอดคล้องกับ ISO 13485 นอกจากนี้ ยังต้องปฏิบัติตาม common specifications ที่พัฒนาโดย EU Commission และ Regulation (EU) 722/2012 (Commission Regulation (EU) No 722/2012 of 8 August 2012 concerning particular requirements as regards the requirements laid down in Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC with respect to active implantable medical devices and medical devices manufactured utilising tissues of animal origin Text with EEA relevance)

2.2 สหรัฐอเมริกา^{13,14,15}

ในสหรัฐอเมริกา หน่วยงานที่เป็นผู้ควบคุมเครื่องมือแพทย์คือ Food and Drug Administration (FDA) แบ่งการควบคุมเครื่องมือแพทย์เป็น 3 Class ตามความเสี่ยง โดยพิจารณาความเสี่ยงขึ้นกับวัตถุประสงค์การใช้ และข้อบ่งใช้ของเครื่องมือแพทย์ รวมถึงความเสี่ยงของเครื่องมือแพทย์ที่มีต่อผู้ป่วย และ/หรือผู้ใช้ ดังนี้

- Class I เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงต่ำ นำเข้าสู่ท้องตลาดได้โดยส่วนใหญ่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องยื่นเอกสาร 510 (k) หรือ Pre Market Approval (PMA) กับ FDA
- Class II เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลาง นำเข้าสู่ท้องตลาดได้หลังจากได้รับการอนุญาตจาก FDA โดยต้องยื่นเอกสาร 510 (k) เพื่อให้ FDA พิจารณาอนุญาตผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์
- Class III เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงมากที่สุด นำเข้าสู่ท้องตลาดได้หลังจากได้รับการอนุญาตจาก FDA โดยการยื่นเอกสาร Pre Market Approval (PMA) เพื่อให้ FDA พิจารณาอนุญาตผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์

ในสหรัฐอเมริกา ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ class III โดยพิจารณาอนุญาตจากการพิจารณาการรวบรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ ซึ่งอนุญาตเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากวัตถุดิบที่ยังคงเหลือในร่างกายและไม่ถูกดูดซึม บางชนิดอาจผสมยาชา lidocaine เพื่อลดความเจ็บปวดจากการฉีด

2.3 ประเทศแคนาดา ^{16,17,18}

ในประเทศแคนาดา แบ่งการควบคุมเครื่องมือแพทย์เป็น 4 Class ตามความเสี่ยง โดยพิจารณาความเสี่ยงตามวัตถุประสงค์การใช้ของเครื่องมือแพทย์ ระดับการลุกล้ำ ระยะเวลาการสัมผัสเครื่องมือแพทย์ การมีผลต่อระบบร่างกาย และผลต่อเฉพาะที่หรือทั้งระบบ ระยะเวลาการใช้เครื่องมือแพทย์ ดังนี้

- Class I เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงต่ำที่สุด
- Class II เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงปานกลางระดับต่ำ
- Class III เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงปานกลางระดับสูง
- Class IV เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงสูงที่สุด

ในประเทศแคนาดา หากผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังนั้นไม่มีส่วนประกอบของสัตว์หรือเนื้อเยื่อมนุษย์ หรืออนุพันธ์ของสัตว์หรือเนื้อเยื่อมนุษย์จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ class III แต่หากมีส่วนประกอบของสัตว์หรือเนื้อเยื่อมนุษย์ จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ class IV โดยต้องขออนุญาตผลิตภัณฑ์ก่อนออกจำหน่าย และต้องจัดทำฉลากตาม Medical Devices Regulations ของประเทศแคนาดา

2.4 สาธารณรัฐประชาชนจีน ^{19,20}

ในสาธารณรัฐประชาชนจีน แบ่งการควบคุมเครื่องมือแพทย์เป็น 3 Class ตามความเสี่ยง ดังนี้

- Class 1 เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงต่ำที่สุด
- Class 2 เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงปานกลาง
- Class 3 เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงสูงที่สุด เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ฝังในร่างกายผู้ป่วย มีผลต่อการคุกคามของสุขภาพผู้ป่วย หรือช่วยประคับประคองชีวิต

ในสาธารณรัฐประชาชนจีน ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ class III มีแนวทางและมาตรฐานของประเทศอ้างอิงภายใต้การดูแลของ China Food and Drug Administration (CFDA) แหล่งผลิตของวัตถุดิบไฮยาลูโรนิกจะต้องเตรียมเอกสารสำหรับยื่นคำขอ เช่น แหล่งผลิตกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังต้องการข้อมูล การศึกษาที่เพียงพอของผู้จำหน่ายของวัตถุดิบ ไวรัสที่ไม่มีฤทธิ์ ชนิดของภูมิคุ้มกัน กระบวนการทำให้โปรตีนบริสุทธิ์ เป็นต้น กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังที่มาจากธรรมชาติหรือสังเคราะห์ต้องการการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดจุลินทรีย์ออก การกำจัดความร้อน การกำจัด hemolysin และ กระบวนการทำให้โปรตีนบริสุทธิ์

2.5 สาธารณรัฐสิงคโปร์ ^{21,22}

ในสาธารณรัฐสิงคโปร์ แบ่งการควบคุมเครื่องมือแพทย์เป็น 4 Class ตามความเสี่ยง โดยพิจารณาความเสี่ยงตามวัตถุประสงค์การใช้ของเครื่องมือแพทย์ ระดับการลุกล้ำ ระยะเวลาการสัมผัสเครื่องมือแพทย์ การมีผลต่อระบบร่างกาย และผลต่อเฉพาะที่หรือทั้งระบบ ระยะเวลาการใช้เครื่องมือแพทย์ ดังนี้

- Class A เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงต่ำที่สุด
- Class B เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงปานกลางระดับต่ำ
- Class C เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงปานกลางระดับสูง
- Class D เป็นเครื่องมือแพทย์ความเสี่ยงสูงที่สุด

ในสาธารณรัฐสิงคโปร์ ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ class D

2.6 ประเทศไทย ^{23,24}

แต่เดิมประเทศไทยมีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตร เป็น “ยา” โดยสำนักยาเป็นผู้รับขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เพื่อให้สอดคล้องตามการควบคุมการกำกับดูแลของกลุ่มประเทศอาเซียน กลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้มีการปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรจาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์”

จากการสืบค้นผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังในฐานข้อมูลยาผ่านเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อวันที่ 10 กันยายน 2562 พบว่า สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกทะเบียนยาสำหรับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจำนวน 32 รายการ

ตารางที่ 3 ทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนผสมของกรดไฮยาลูโรนิกหรือโซเดียมไฮยาลูโรเนต

ลำดับที่	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	บริษัท
1	2C 5/55(NB)	Juvederm Ultra Plus XC	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด
2	2C 4/55(NB)	Juvederm Ultra XC	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด
3	2C 1/57(NBC)	Juvederm Voluma with Lidocaine	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด
4	2C 5/57(NBC)	Juvederm Volbella With Lidocaine	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด
5	2C 2/60(NBC)	Juvederm Volift With Lidocaine	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด
6	2C 4/62(NBC)	Juvederm Volite Lidocaine	บริษัท แอลเลอร์แกน (ประเทศไทย) จำกัด
7	2C11/60(NBC)	Restylane Defyne	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
8	2C12/60(NBC)	Restylane Refyne	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด

ลำดับที่	เลขทะเบียน	ชื่อการค้า	บริษัท
9	2C13/60(NBC)	Restylane Volyme	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
10	2C8/61(NBC)	Restylane Vital lidocaine	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
11	1C10/57(NB)	restylane vital	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
12	1C11/57(NB)	restylane vital light	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
13	2C5/62(NBC)	restylane vital light lidocaine	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
14	1C6/57(NB)	restylane	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
15	2C2/57(NB)	restylane lidocaine	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
16	2C3/60(NB)	Restylane LYFT LIDOCAINE	บริษัท กัลเดอร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
17	1C19/60(NBC)	Belotero volume	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
18	1C28/59(NBC)	Belotero intense	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
19	1C30/59(NBC)	Belotero balance	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
20	2C4/60(NBC)	Belotero balance lidocaine	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
21	2C5/60(NBC)	Belotero soft lidocaine	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
22	2C8/60(NBC)	Belotero intense lidocaine	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
23	2C9/60(NBC)	Belotero volume lidocaine	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
24	1C29/59(NBC)	Belotero soft	บริษัท เมิร์ซ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
25	1C16/56(NBC)	Revanesse ULTRA	บริษัท คอสเมต ฟาร์มา จำกัด
26	1C1/55(NBC)	Dermavisc DF (0.6% SODIUM HYALURONATE)	บริษัท เจ เอส วิชั่น จำกัด
27	1C1/56(NBC)	Perfectha DERM	บริษัท แดวุง ฟาร์มาซูติคอล (ไทยแลนด์) จำกัด
28	1C20/58(NBC)	Perfectha COMPLEMENT	บริษัท แดวุง ฟาร์มาซูติคอล (ไทยแลนด์) จำกัด
29	1C3/56(NBC)	Perfectha SUBSKIN	บริษัท แดวุง ฟาร์มาซูติคอล (ไทยแลนด์) จำกัด
30	1C2/56(NBC)	Perfectha DEEP	บริษัท แดวุง ฟาร์มาซูติคอล (ไทยแลนด์) จำกัด
31	1C8/61(NBC)	Varioderm Subdermal	บริษัท เนชั่นแนล ไบโอเทค จำกัด
32	1C7/61(NBC)	Neuramis Deep	บริษัท เมดิเซลีส จำกัด

ตามมาตรา 6 (1) ของพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562 ได้แบ่งระดับการควบคุมเครื่องมือแพทย์ตามระดับความเสี่ยงที่อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพ ร่างกาย หรือชีวิตของมนุษย์หรือสัตว์ หรือผลกระทบต่อสาธารณสุข ดังต่อไปนี้

- (1) กลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องได้รับอนุญาต
- (2) กลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องแจ้งรายการละเอียด

(3) กลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องจัดแจ้ง

โดยกลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องได้รับอนุญาตและกลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าต้องแจ้งรายการละเอียดกำหนดให้ผู้ผลิตหรือผู้นำเข้าจะต้องยื่นเอกสารคำขอ อนุญาตตามรูปแบบ Commission Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อพิจารณาถึงคุณภาพ มาตรฐาน ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

และตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การจัดเครื่องมือแพทย์ตามระดับความเสี่ยง พ.ศ. 2562 จัดเครื่องมือแพทย์เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

(1) เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกาย (In vitro diagnostic medical device)

(2) เครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกาย (Non-in vitro diagnostic medical device)

โดยจัดกลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกาย (In vitro diagnostic medical device) ตามระดับความเสี่ยงต่อบุคคลและการสาธารณสุข จากต่ำไปสูง ดังต่อไปนี้

(1) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 1 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อบุคคล และการสาธารณสุข

(2) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 2 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลาง ต่อบุคคลหรือ ความเสี่ยงต่ำต่อการสาธารณสุข

(3) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 3 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อบุคคล หรือความเสี่ยง ปานกลางต่อการสาธารณสุข

(4) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 4 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อบุคคล และการสาธารณสุข

และจัดกลุ่มเครื่องมือแพทย์หรือเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกาย (Non-in vitro diagnostic medical device) ตามระดับความเสี่ยงต่อบุคคลและการสาธารณสุข จากต่ำไปสูง ดังต่อไปนี้

(1) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 1 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงต่ำ

(2) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 2 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับต่ำ

(3) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 3 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับสูง

(4) เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ 4 หมายความว่า เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูง

ทั้งนี้ การออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของ ผิวหนัง พ.ศ. 2562 อาศัยอำนาจตามความในมาตรา 4 (3) แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562 รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

โดยคำแนะนำของคณะกรรมการเครื่องมือแพทย์ประกาศกำหนดว่า ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องได้รับอนุญาตซึ่งขายได้เฉพาะแก่สถานพยาบาลหรือผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรม หรือผู้ประกอบการวิชาชีพทันตกรรม หรือผู้รับอนุญาตขายเครื่องมือแพทย์ โดยรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขได้ลงนามในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2561 เมื่อวันที่ 9 สิงหาคม 2562 และประกาศลงราชกิจจานุเบกษา วันที่ 13 กันยายน 2562

ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีกรดไฮยาลูโรนิกหรือโซเดียมไฮยาลูโรเนตเป็นสารสำคัญที่ใช้ฉีด ซึ่งมีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตร

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษา

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องโดยการรวบรวมรายละเอียดข้อมูลของผลิตภัณฑ์ กฎเกณฑ์ ข้อบังคับ มาตรฐาน และกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดของประเทศต่างๆ เช่น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา ประเทศแคนาดา สาธารณรัฐประชาชนจีน สาธารณรัฐสิงคโปร์

2. รวบรวมรายละเอียดข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดของประเทศไทย ซึ่งแต่เดิมประเทศไทยมีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตร เป็น “ยา” โดยสำนักยาเป็นผู้รับขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าว แต่เพื่อให้สอดคล้องตามการควบคุมการกำกับดูแลของกลุ่มประเทศอาเซียน กลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกาที่ควบคุมเป็นเครื่องมือแพทย์ จึงได้มีการปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรในประเทศไทยจาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์” เช่น ทะเบียนตำรับยาที่มีส่วนผสมของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดและมีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง มาตรฐาน และแนวทางการจัดเตรียมเอกสารเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดจากเอกสารอ้างอิงต่าง ๆ

3. ศึกษารายละเอียดการจัดเตรียมเอกสารการยื่นคำขออนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังในรูปแบบ Common Submission Dossier Template (CSDT) จากตัวอย่างคำขออนุญาตของผู้ประกอบการนำเข้าผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

4. เรียบเรียงข้อความ และจัดทำเป็นคู่มือการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

บทที่ 4

ผลการศึกษา

คู่มือแนวทางการจัดเตรียมเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

ผู้จดทะเบียนสถานประกอบการผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่มีความประสงค์จะผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังให้ยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ ณ กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี เมื่อได้รับใบอนุญาตผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์แล้ว จึงจะสามารถผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังได้

เอกสารที่ใช้ในการยื่นคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้า

1. คำขออนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์ (แบบ น.พ.1) (ภาคผนวก 2) หรือคำขออนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์ (แบบ ผ.พ.1) (ภาคผนวก 3)
2. ใบควบคุมกระบวนการรับอนุญาตผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ (ภาคผนวก 4)
3. แบบตรวจรับคำขออนุญาตผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ (ภาคผนวก 5)
4. เอกสารเกี่ยวกับผู้ขออนุญาต
 - (1) สำเนาใบจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์
 - (2) หนังสือมอบอำนาจแต่งตั้งผู้ดำเนินกิจการ (ภาคผนวก 6)
 - (3) หนังสือมอบอำนาจให้ผู้อื่นมากระทำการแทน (ภาคผนวก 7)
 - (4) สำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ
 - (5) สำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนของนิติบุคคล ออกมาไม่เกิน 6 เดือน (กรณีนิติบุคคล)
 - (6) สำเนาใบทะเบียนการค้าหรือใบทะเบียนพาณิชย์ (กรณีบุคคลธรรมดา)
 - (7) หนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทน (กรณีผู้อนุญาตไม่ใช่เจ้าของผลิตภัณฑ์) (ภาคผนวก 8)

การกรอกแบบฟอร์มคำขออนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์ (แบบ น.พ.1) หรือคำขออนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์ (แบบ ผ.พ.1)

รายละเอียดเกี่ยวกับผู้ขออนุญาต

ให้กรอกรายละเอียดของผู้จดทะเบียนสถานประกอบการที่มีความประสงค์จะขออนุญาตผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยระบุรายละเอียดให้ตรงกับข้อมูลที่ปรากฏในใบจดทะเบียนสถานประกอบการผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์ ดังต่อไปนี้

- ชื่อผู้จดทะเบียนสถานประกอบการ
- เลขที่ใบจดทะเบียนสถานประกอบการ
- วันที่ เดือน และปี พ.ศ. ที่ออกใบจดทะเบียนสถานประกอบการ
- ปี พ.ศ. ที่ใบจดทะเบียนสถานประกอบการสิ้นอายุ
- ชื่อและที่ตั้งของสถานที่ผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์
- ชื่อผู้ดำเนินกิจการต้องเป็นบุคคลเดียวกันกับผู้ดำเนินกิจการในใบจดทะเบียนสถานประกอบการ
- ใบจดทะเบียนสถานประกอบการเครื่องมือแพทย์ ต้องมีขอบข่ายการผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์กลุ่ม

“Surgery”

รายละเอียดเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์

1. ชื่อเครื่องมือแพทย์

ให้ระบุชื่อทางการค้าของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

2. ขอบข่ายเครื่องมือแพทย์

ให้ระบุข้อความว่า “Surgery”

3. รหัสสากลเครื่องมือแพทย์

ให้ระบุรหัสสากลเครื่องมือแพทย์ เช่น ระบบของ Universal Medical Device Nomenclature System (UMDNS) หรือ Global Medical Device Nomenclature (GMDN)

ตัวอย่าง

รหัสสากลเครื่องมือแพทย์ GMDN 17876 Tissue reconstructive material synthetic, fluid

4. ชื่อและที่ตั้งสถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์ (กรณีนำเข้า)

- ระบุชื่อและที่ตั้งสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

5. ชื่อและที่ตั้งเจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้รับผิดชอบในการวางสินค้าในท้องตลาด (กรณีนำเข้า)

- ระบุชื่อและที่ตั้งเจ้าของผลิตภัณฑ์ /ผู้รับผิดชอบในการวางสินค้าในท้องตลาดผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังพร้อมแนบหนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทน (Letter of authorization) กรณีผู้อนุญาตไม่ใช่เจ้าของผลิตภัณฑ์ (ตัวอย่างอยู่ในภาคผนวก 8)

6. บทสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ (Executive Summary)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ โดยรายละเอียดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังวัตถุประสงค์การใช้ ข้อบ่งใช้และเนื้อหาโดยสรุปต้องเหมือนกับหัวข้อรายละเอียดเครื่องมือแพทย์ (Device Description)

(1) การอธิบายสรุปภาพรวมของเครื่องมือแพทย์ (Overview)

เช่น ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง โดยต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

ระบุชื่อทางการค้าของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังรหัสสินค้าอธิบายลักษณะทั่วไป (ลักษณะทางกายภาพ) เช่น มีลักษณะเป็นเจล ใส มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) ที่มีระดับความเข้มข้นกิโลกรัมเปอร์เซ็นต์ อาจมีหรือไม่มีส่วนประกอบของ lidocaine ระบุชนิดของวัสดุที่ใช้ทำภาชนะบรรจุและหีบห่อบรรจุ ขนาดบรรจุ จำนวนที่บรรจุ (ถ้ามีหลายขนาดบรรจุให้ระบุรหัสสินค้าและขนาดบรรจุที่ขออนุญาตให้ครบถ้วน) และให้อธิบายลำดับขั้นตอนของลักษณะการบรรจุ ระบุชื่อผู้ผลิต และ/หรือเจ้าของผลิตภัณฑ์

แสดงภาพถ่าย หรือภาพวาด ที่แสดงรายละเอียดต่าง ๆ ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังไว้อย่างชัดเจน

จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับวินิจฉัยภายนอกร่างกาย ประเภทใด หลักเกณฑ์ใด ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การจัดประเภทเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกายตามความเสี่ยง พ.ศ. 2558 เช่น จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับวินิจฉัยภายนอกร่างกายประเภทที่ 4 ตามหลักเกณฑ์ที่ 14

(2) วัตถุประสงค์การใช้และข้อบ่งใช้ (Intended use and indications)

ตามที่ระบุในฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์

- วัตถุประสงค์การใช้ เช่น ใช้สำหรับฉีดเพื่อฟื้นฟูและเพิ่มปริมาตรของใบหน้า หรือบริเวณอื่นๆ
- ข้อบ่งใช้ เช่น ผู้ที่ต้องการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณต่างๆ ของผิวหนัง

(3) ประวัติการได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาด (List of regulatory approval or marketing clearance obtained) และประวัติการจำหน่ายในประเทศต่างๆ (Commercial marketing history) ได้แก่ สหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป ญี่ปุ่น สิงคโปร์ มาเลเซีย ประเทศอื่นๆ รวมทั้งประเทศผู้ผลิตหรือประเทศเจ้าของผลิตภัณฑ์

ตารางที่ 4 ตารางแสดงประวัติการได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตให้วางจำหน่ายในท้องตลาด และประวัติการจำหน่ายในประเทศต่าง ๆ

ประเทศ	วัตถุประสงค์การใช้ (ภาษาอังกฤษ)	ข้อบ่งใช้ (ภาษาอังกฤษ)	วัน เดือน ปี ที่ได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตให้วางจำหน่าย	วัน เดือน ปี ที่เริ่มจำหน่าย	เอกสารที่ใช้เป็นหลักฐาน*
1. สหรัฐอเมริกา					
2. แคนาดา					
3. ออสเตรเลีย					
4. กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป					
5. ญี่ปุ่น					
6. สิงคโปร์					
7. มาเลเซีย					
8. ประเทศผู้ผลิต (กรณีต่างจากข้อ 1-7)					
9. ประเทศเจ้าของผลิตภัณฑ์ (กรณีต่างจากข้อ 1-7)					
10. อื่นๆ					

หมายเหตุ

ให้แนบสำเนาหนังสือรับรองหรือหนังสือแสดงการรับขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตให้วางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ กรดไฮยาลูโรนิคชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ในประเทศต่างๆ ในภาคผนวกของเอกสาร

(4) รายละเอียดของการถูกเพิกถอน (withdrawal) การอนุญาตหรือขึ้นทะเบียนจากประเทศต่างๆ(ถ้ามี)

ตารางที่ 5 ตารางแสดงรายละเอียดของการถูกเพิกถอน (withdrawal) การอนุญาตหรือขึ้นทะเบียนจากประเทศต่างๆ

ประเทศ	วัตถุประสงค์ การใช้ (ภาษาอังกฤษ)	ข้อบ่งชี้ (ภาษาอังกฤษ)	วัน เดือน ปี ที่ถูกเพิกถอน การอนุญาต/ขึ้นทะเบียน	เหตุผลใน การเพิกถอน

(5) สถานภาพของคำขอขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตเพื่อวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในตลาดที่ยังค้างอยู่หรืออยู่ในระหว่างดำเนินการ (Status of any pending request for market clearance)

ตารางที่ 6 ตารางแสดงสถานภาพของคำขอขึ้นทะเบียนหรืออนุญาตเพื่อวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในตลาดที่ยังค้างอยู่หรืออยู่ในระหว่างดำเนินการ (Status of any pending request for market clearance)

ประเทศ	วัตถุประสงค์ การใช้ (ภาษาอังกฤษ)	ข้อบ่งชี้ (ภาษาอังกฤษ)	วัน เดือน ปี ที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน หรืออนุญาต	สถานภาพของคำ ขอขึ้นทะเบียน หรืออนุญาต

(6) ข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์(Important safety and performance related information)

(ก) สรุปรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตั้งแต่เริ่มจำหน่ายในท้องตลาด

ตารางที่ 7 ตารางแสดงรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

รายละเอียดของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง	ความถี่ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ (จำนวนรายงาน/จำนวนที่จำหน่ายทั้งหมด) ในช่วงตั้งแต่ วัน/เดือน/ปีจนถึง วัน/เดือน/ปี

หมายเหตุ

1. ให้แนบเอกสารระบุรายละเอียดของรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังในภาคผนวกของเอกสาร
2. หากไม่มีรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องออกหนังสือรับรองว่า “ไม่มีรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน” และแนบหนังสือดังกล่าวในภาคผนวกของเอกสาร

(ข) สรุปรายงาน field safety corrective action (FSCAs) ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตั้งแต่เริ่มจำหน่ายในท้องตลาด

ตารางที่ 8 ตารางแสดงรายงาน field safety corrective action (FSCAs) ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

วันเดือนปี ที่ทำ FSCAs	การดำเนินการแก้ไข พร้อมเหตุผลประกอบการทำ FSCAs	ประเทศที่มีการทำ FSCAs

หมายเหตุ

1. ให้แนบเอกสารระบุรายละเอียดของรายงาน field safety corrective action (FSCAs) ในภาคผนวกของเอกสาร
2. หากไม่มีรายงาน field safety corrective action (FSCAs) ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องออกหนังสือรับรองว่า “ไม่มีรายงาน field safety corrective action (FSCAs) ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน” และแนบหนังสือดังกล่าวในภาคผนวกของเอกสาร

7. หลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ และวิธีการที่แสดงถึงความสอดคล้อง (Essential Principles of Safety and Performance of Medical Device and method used to demonstrate conformity)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ

หัวข้อนี้ให้จัดทำตามตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ (Essential Principles of Safety and Performance of Medical Device) ในภาคผนวก 9

การกรอกข้อมูลในตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ ให้ปฏิบัติดังนี้

7.1 ช่อง “หลักการสำคัญ” (Essential Principles)

ผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องทราบว่าหลักการสำคัญข้อใดที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังและต้องเป็นผู้ประเมินว่าหลักการสำคัญข้อใดเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังของตนในการแสดงถึงความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานตามวัตถุประสงค์ที่มุ่งหมาย ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องใช้หลักการสำคัญทุกข้อ

7.2 ช่อง “ใช้ได้กับเครื่องมือแพทย์หรือไม่” (Applicable to the device)

(1) ถ้าหลักการสำคัญใดเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังให้ระบุว่า “ใช่” หรือ “YES” หรือ “A”

(2) ถ้าหลักการสำคัญใดไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังให้ระบุว่า “ไม่ใช่” หรือ “NO” หรือ “N/A” พร้อมอธิบายเหตุผลประกอบ

7.3 ช่อง “วิธีการแสดงความสอดคล้อง” (Method of Conformity)

ให้ระบุวิธีการที่ใช้แสดงถึงความสอดคล้องกับแต่ละหลักการสำคัญ เช่น

(1) การปฏิบัติตามมาตรฐานซึ่งเป็นที่ยอมรับหรือมาตรฐานอื่น (ต้องระบุชื่อเต็มของมาตรฐาน หมายเลขของมาตรฐาน วันเดือนปีหรือปีของการประกาศใช้มาตรฐาน หน่วยงานที่จัดทำมาตรฐานและหัวข้อของมาตรฐานที่แสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเช่น ISO 14971:2007– Medical Device – Application of risk management to medical devices

(2) วิทยาการที่ทันสมัย (state of the art) หรือวิธีการทดสอบที่อุตสาหกรรมหรือห้องปฏิบัติการพัฒนาขึ้นมาเอง (industry or in-house test methods)

(3) การเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังอื่นที่คล้ายคลึงกันซึ่งวางจำหน่ายในท้องตลาด

หมายเหตุ

1. หากมาตรฐานที่ใช้อ้างอิงไม่ใช่มาตรฐานปีล่าสุด ผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องแสดงความแตกต่างระหว่างมาตรฐานที่ใช้อ้างอิงกับมาตรฐานปีล่าสุด (Gap Analysis) ว่าการเปลี่ยนแปลงไม่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

2. หากมีอ้างอิงมาตรฐานมากกว่าหนึ่งแห่งในตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ ให้ระบุหมายเลขอ้างอิงมาตรฐานและวันเดือนปีหรือปีของมาตรฐานกำกับทุกแห่ง

3. การจัดลำดับชั้นของมาตรฐานที่ใช้แสดงความสอดคล้องในตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญๆ ให้ใช้มาตรฐานต่อไปนี้ตามลำดับ หากมาตรฐานลำดับแรกไม่มีสำหรับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังให้ใช้มาตรฐานลำดับถัดไป

(1) มาตรฐานที่กำหนดและประกาศโดยกระทรวงสาธารณสุข

กระทรวงสาธารณสุขประกาศกำหนดมาตรฐานผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 ระบุว่าให้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังต้องมีมาตรฐานเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศตามกฎหมายว่าด้วยยา หรือมาตรฐานสากลที่เทียบเท่า พร้อมกับมีผลการทดสอบความคงสภาพ (stability) เป็นไปตาม ICH Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products หรือ ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product

(2) มาตรฐานที่ยอมรับโดย ASEAN Medical Device Committee (Standard recognized by ASEAN Medical Device Committee)

(3) มาตรฐานระดับชาติที่เป็นที่ยอมรับโดยหน่วยงานรับรองเครื่องมือแพทย์ของสหรัฐอเมริกา กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป แคนาดา ออสเตรเลีย ญี่ปุ่น และไทย เช่น มอก., ASTM, ANSI, JIS

(4) ข้อกำหนดเฉพาะของเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Product owner's specifications)

7.4 ช่อง “เอกสารเฉพาะที่ใช้เป็นหลักฐาน” (Identify of Specific Documents)

ให้ระบุเอกสารทางเทคนิคที่ใช้อ้างอิงเพื่อแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญ เช่น หนังสือรับรอง (certificates) รายงานการทดสอบ (test reports) รายงานการศึกษา (study reports) หรือเอกสารอื่นที่ใช้แสดงความสอดคล้อง

ตารางที่ 9 (ตัวอย่าง) ตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ (Essential principles of safety and performance of medical devices)

Essential Principles	Applicable to the device	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
1. Medical devices shall be designed and manufactured in such a way that, when used under the conditions and for the purposes intended and, where applicable, by virtue of the technical knowledge, experience, education or	Yes	ISO 13485:2016 Medical devices- Quality management systems	Certificates No. Q1Nxxxx

Essential Principles	Applicable to the device	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
training of intended users, they will not compromise the clinical condition or the safety of patients, or the safety and health of users or, where applicable, other persons, provided that any risks which may be associated with the use of the medical device for its intended purpose constitute acceptable risks when weighed against the intended benefits to the patient and			

8. รายละเอียดเครื่องมือแพทย์ (Device Description)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ

8.1 ลักษณะทั่วไป และหลักการทำงาน (Device description and features)

(ก) ลักษณะของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง (complete description)

เช่น มีลักษณะเป็นเจล ใส มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) ที่มีระดับความเข้มข้นที่เปอร์เซ็นต์ อาจมีหรือไม่มีส่วนประกอบของ lidocaine ระบุชนิดและวัสดุของภาชนะบรรจุหรือบรรจุภัณฑ์ เช่น กระบอกฉีด (syringe) เข็ม ฯลฯ ขนาดบรรจุ จำนวน ใน 1 ชุดประกอบด้วยส่วนประกอบ (component) วัสดุ (material) หรือสาร (ingredient) ไต ความเข้มข้นเท่าใด

(ข) หลักการทำงานหรือกลไกการทำงาน (principle of operation/mode of action /mechanism)

กลไกการออกฤทธิ์ กรดไฮยาลูโรนิกมีคุณสมบัติอุ้มน้ำ เพราะโมเลกุลสามารถดูดซับน้ำได้ถึง 1,000 เท่า ซึ่งสารนี้มีอยู่ในร่างกายโดยธรรมชาติกระจายอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่อ โดยในผิวหนังนั้นสารตัวนี้จะถูกผลิตขึ้นและอยู่ในบริเวณผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) มีปริมาณมากในเนื้อเยื่อภายนอกเซลล์ และคอยยึดจับ collagen เข้าไว้ด้วยกัน และเนื่องจากคุณสมบัติเป็นสารอุ้มน้ำ จึงช่วยให้ผิวหนังสามารถเก็บกักความชุ่มชื้น ทำให้ผิวหนังดูชุ่มชื้นและเต่งตึง เมื่ออายุมากขึ้นการผลิตกรดไฮยาลูโรนิกตามธรรมชาติก็จะลดน้อยลงร่วมกับ collagen ที่เป็นองค์ประกอบให้ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นแก่ผิวหนังลดลง ทำให้ผิวสูญเสียความชุ่มชื้น

ผิวแห้งขึ้น และมีลักษณะบางลงขาดความยืดหยุ่น เกิดริ้วรอย เหี่ยวย่น ร่องลึก ผิวมีความหย่อนคล้อย เพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว จึงฉีดสารจากภายนอกเข้าไปในผิวหนัง เพื่อทดแทนกรดไฮยาลูโรนิกที่สูญหายไปเพื่อเติมเต็มร่องลึกที่เกิดขึ้นบริเวณต่างๆ ของใบหน้า

(ค) ระบุประเภทของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และหลักเกณฑ์การจัดประเภทเครื่องมือแพทย์ตามความเสี่ยง

ให้จัดประเภทผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามหลักเกณฑ์การจัดประเภทเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกายตามความเสี่ยงที่แนบท้ายประกาศสำนักคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การจัดประเภทเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกายตามความเสี่ยง พ.ศ. 2558

ตัวอย่าง ผลิตภัณฑ์ xxxx จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกายประเภทที่ 4 ตามหลักเกณฑ์ที่ 14

(ง) รายละเอียดของอุปกรณ์เสริม (accessories) ทั้งที่เป็นเครื่องมือแพทย์และผลิตภัณฑ์อื่นไม่ใช่เครื่องมือแพทย์ ซึ่งมีการใช้งานร่วมกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

ตัวอย่าง

(1) เข็มสำหรับฉีด

(จ) รายละเอียดของรูปแบบที่แตกต่างกัน (various configuration) ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังที่ยื่นคำขออนุญาต เช่น ความเข้มข้นของกรดไฮยาลูโรนิก น้ำหนักโมเลกุล ลักษณะ cross link ความใส ผสมยาชาหรือไม่ ขนาดบรรจุ รหัสสินค้า โดยจัดทำในรูปแบบตาราง

(ฉ) รายละเอียดของสูตรส่วนประกอบ (formulation) และหน้าที่ของสารแต่ละตัวในสูตร (function) พร้อมแนบเอกสาร material safety data sheet

ระบุสูตรส่วนประกอบหรือสารที่เป็นส่วนประกอบหรือวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิต ความเข้มข้น/ปริมาณ และหน้าที่ของสารแต่ละตัวในสูตรส่วนประกอบ เช่น

(1) Sodium hyaluronate

(2) Lidocaine hydrochloride

(ช) อธิบายลักษณะเฉพาะรูปแบบใหม่ (novel feature) เช่น นวัตกรรมเทคโนโลยี เทคโนโลยีใหม่ เป็นต้น

8.2 วัตถุประสงค์การใช้ (Intended use)

ระบุวัตถุประสงค์การใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามความมุ่งหมายของผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ซึ่งระบุอยู่ในคำแนะนำการใช้ เช่น มีวัตถุประสงค์สำหรับใช้สำหรับฉีดเพื่อฟื้นฟูและเพิ่มปริมาตรของใบหน้า หรือบริเวณอื่นๆ

ตัวอย่าง

ผลิตภัณฑ์ xxxx มีวัตถุประสงค์สำหรับใช้ฉีดเพื่อฟื้นฟูและเพิ่มปริมาตรของใบหน้า

8.3 ข้อบ่งใช้ (Indications)

อธิบายรายละเอียดของโรคหรือภาวะของโรค ซึ่งต้องใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง สำหรับรักษาหรือบรรเทา และรวมถึงกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายซึ่งต้องใช้งานผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง เช่น

ตัวอย่าง

ผู้ที่ต้องการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณต่างๆ ของผิวหนัง

8.4 วิธีการใช้ (Instructions of use)

อธิบายข้อมูลที่จำเป็น เช่น ขั้นตอน วิธีการ ความถี่ในการใช้ ระยะเวลาในการใช้ ปริมาณ และวิธีการเตรียม รวมถึงขั้นตอนการเตรียมคนไข้ด้วย เพื่อให้สามารถใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังได้อย่างปลอดภัย

ตัวอย่าง

วิธีการใช้

- ผลิตภัณฑ์ xxx ถูกออกแบบมาเพื่อฉีดเข้าผิวหนังชั้นหนังแท้ โดยแพทย์ เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอาการแทรกซ้อน และความเที่ยงตรงเป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้การรักษาประสบความสำเร็จ ผลิตภัณฑ์นี้จะต้องถูกใช้โดยแพทย์ผู้ชำนาญการที่ได้รับการฝึกฝนเทคนิคในการฉีด มีประสบการณ์ และมีความรู้ทางกายวิภาคศาสตร์บริเวณที่จะทำการฉีดมาเป็นอย่างดี

- ก่อนเริ่มการรักษา ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้ ความเข้ากันไม่ได้ของยาและอาการไม่พึงประสงค์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดผลิตภัณฑ์ และผู้ป่วยควรตระหนักถึงอาการ และอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น
 - ควรทำความสะอาด ข่าเชื้อโรค บริเวณที่จะทำการรักษาให้ทั่วถึง
 - ดึงฝาครอบส่วนปลายโดยการดึงตรงๆ ออกจากกระบอกฉีด จากนั้นดันเข็มฉีดใส่เข้าไปในกระบอกฉีด หมุนตามเข็มนาฬิกา จนกระทั่งแน่นสนิท และยอดของเข็มฉีดยาอยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง จากนั้นดึงฝาครอบออกโดยจับส่วนของกระบอกฉีดด้วยมือข้างใดข้างหนึ่ง และมืออีกข้างหนึ่งจับฝาครอบ ก่อนการฉีด กดลูกสูบกระบอกฉีดจนผลิตภัณฑ์ไหลออกมาจากเข็ม ค่อยๆ ฉีดช้าๆ และดันปริมาณให้น้อยที่สุดตามความจำเป็น
- ถ้ามีการอุดตันของเข็ม อย่าเพิ่มแรงกดลูกสูบกระบอกฉีด ให้หยุดการฉีด และเปลี่ยนเข็มฉีดใหม่
- ภายหลังจากการสอดเข็มฉีดก่อนการฉีด แนะนำให้ดึงลูกสูบกระบอกฉีดกลับเล็กน้อยเพื่อดูและตรวจสอบว่าไม่ได้แทงเข็มเข้าไปในหลอดเลือด
 - ถ้าพบการขีดของผิวหนังทันทีระหว่างการฉีด ควรหยุดฉีด และควรทำการรักษาที่เหมาะสม เช่น การนวดบริเวณนั้น จนกระทั่งผิวกลับมาเป็นสีปกติ
 - ระดับและระยะเวลาของการแก้ไขขึ้นอยู่กับลักษณะวิธีการแก้ไขข้อบกพร่อง ความตึงของเนื้อเยื่อบริเวณที่เติมเต็ม ความลึกของเนื้อเยื่อบริเวณที่เติมเต็ม และเทคนิคการฉีด
 - ปริมาณที่ใช้ขึ้นอยู่กับบริเวณที่จะทำการรักษา ตามประสบการณ์ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
 - ไม่ควรปรับแก้มากเกินไป เนื่องจากการฉีดปริมาณมากเกินไปอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์บางอย่าง เช่น เนื้อตายและอาการบวม
 - ควรรอจนกระทั่งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหายไป (อย่างน้อยเป็นเวลา 2

8.5 วิธีการเก็บรักษา (Storage condition)

ระบุสถานะสำหรับการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิคชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง เพื่อป้องกันการเสื่อมสภาพจากแสง ความชื้น อุณหภูมิ หรือสภาวะอื่นๆ

ตัวอย่าง

เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ในที่มืดและแห้ง ห้ามแช่แข็ง

8.6 อายุการใช้งาน (Shelf life)

ระบุอายุการใช้ และวันหมดอายุตามและผู้ผลิตระบุไว้ในฉลากหรือเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ โดยต้อง **แนบผลการศึกษา** ที่แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังมีสมรรถนะการทำงานและคุณลักษณะตลอดอายุการใช้งานตามที่กล่าวอ้างไว้ ได้แก่

(ก) การศึกษาข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective studies) โดยวิธีบ่มเร่ง (accelerated ageing) แล้วตรวจสอบความสัมพันธ์ของการเสื่อมสภาพเทียบกับเวลาจริง **หรือ**

(ข) การศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective studies) โดยการใช้งานตามเวลาจริง (real time experience) เช่น ทดสอบผลิตภัณฑ์ที่เก็บรักษาไว้ ทบทวนประวัติข้อร้องเรียนหรือวรรณกรรมที่ตีพิมพ์เผยแพร่

หมายเหตุ หากไม่มีข้อมูลการศึกษาอายุการใช้งานตามเวลาจริง (real time shelf life) สามารถใช้ข้อมูลการศึกษาอายุการใช้งานแบบบ่มเร่ง (accelerated studies) เพื่อสนับสนุนการกล่าวอ้างอายุการใช้งานในขั้นต้น (initial shelf life claim) พร้อมทั้งแจ้งเหตุผลในการเลือกปัจจัย (parameters) สำหรับการศึกษาอายุการใช้งานแบบบ่มเร่ง ทั้งนี้ ข้อมูลอายุการใช้งานที่เก็บจากการศึกษาอายุการใช้งานแบบบ่มเร่งต้องมีข้อมูลอายุการใช้งานตามเวลาจริง เพื่อยืนยันการกล่าวอ้างอายุการใช้งานในขั้นต้นนั้น และต้องส่งรายงานการศึกษาอายุการใช้งานตามเวลาจริง หลังจกสิ้นสุดการศึกษาแล้ว

8.7 ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

อธิบายรายละเอียดของโรคหรือภาวะของโรค และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ควรใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังเนื่องจากมีความเสี่ยงต่ออันตรายที่เกิดจากการใช้มากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับอย่างชัดเจน

ตัวอย่าง

- ห้ามฉีดบริเวณรอบเบ้าตา (เปลือกตา, ใต้ตา, รอยตีนกา) บริเวณระหว่างหัวคิ้วและเหนือจมูก ต้องใช้โดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกฝนมาเป็นอย่างดี
- ห้ามฉีดเข้าหลอดเลือด เนื่องจากการฉีดเข้าหลอดเลือดอาจทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดแดงส่วนปลาย หลอดเลือดอุดตัน ภาวะขาดเลือดหรือเนื้อตายจากการขาดเลือด
- ห้ามฉีดเกินความเหมาะสม
- ห้ามใช้ในผู้ป่วย ดังนี้
 - ผู้ป่วยโรคลมบ้าหมู ที่ยังไม่ได้รับการรักษาและควบคุม
 - ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเป็นแผลเป็นนูน

- ผู้ป่วยที่แพ้กรดไฮยาลูโรนิก และ/หรือ โปรตีนของแบคทีเรียแกรมบวก เนื่องจากกรดไฮยาลูโรนิกผลิตจากแบคทีเรียกลุ่ม Streptococcus
 - ผู้ป่วยที่แพ้ยา lidocaine หรือยาชาเฉพาะที่ ชนิด amide
 - ผู้ป่วย porphyrin
 - ผู้หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
 - เด็ก
- ห้ามใช้ในบริเวณผิวหนังที่กำลังมีการอักเสบ และ/หรือติดเชื้อ (สิ่ว, เริม)
- ไม่ควรใช้พร้อมกับการรักษาด้วยเลเซอร์ การขัดผิวเพื่อให้ผิวเรียบ

8.8 คำเตือน (Warnings)

เป็นการแจ้งเตือนสิ่งที่เป็นอันตราย (hazard) ที่ผู้ใช้จำเป็นต้องทราบก่อนการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

ตัวอย่าง

- ตรวจสอบวันหมดอายุบนฉลากผลิตภัณฑ์
- ห้ามใช้ ถ้าพบสิ่งที่บรรจุในกระบอกฉีดมีการแยกชั้น และ/หรือขุ่น
- ห้ามนำกลับมาใช้ซ้ำ
- ห้ามทำให้ปราศจากเชื้อซ้ำ
- ทิ้งเข็มที่ใช้แล้วในภาชนะที่เหมาะสม รวมถึงกระบอกฉีด
- ห้ามพยายามตัดเข็มทิ้งให้ตรง ให้ทิ้งเข็มแล้วใช้เข็มอื่นแทน

8.9 ข้อควรระวัง (Precautions)

เป็นการเตือนให้ผู้ใช้ระมัดระวังเป็นพิเศษในการใช้งาน เพื่อความปลอดภัยและประสิทธิผลในการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังรวมถึงการกระทำเพื่อหลีกเลี่ยงผลต่อผู้ป่วยหรือผู้ใช้งานซึ่งอาจไม่มีผลถึงแก่ชีวิตหรือบาดเจ็บร้ายแรง แต่เพื่อให้ผู้ใช้ระมัดระวัง นอกจากนี้ อาจรวมถึงการแจ้งเตือนให้ผู้ใช้ทราบถึงผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้งานผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังหรือการใช้งานผิดวิธีหรือใช้ผิดวัตถุประสงค์ และการดูแลเป็นพิเศษ เพื่อหลีกเลี่ยงผลอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

ตัวอย่าง

- ใช้ฉีดยาเข้าชั้นผิวหนังเท่านั้น เทคนิคและความลึกของการฉีดขึ้นกับบริเวณที่จะรักษา
- ไม่แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
- ห้ามใช้สำหรับฉีดเพื่อเพิ่มขนาด หรือปรับสภาพของเต้านม
- ไม่ควรฉีดบริเวณที่เคยได้รับสารเติมเต็มชนิดถาวร เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น granuloma
- ผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้อ Streptococcus (เจ็บคอบ่อยๆ และใช้รูมาติกเฉียบพลัน) ควรทำการทดสอบทางผิวหนังสำหรับปฏิกิริยาภูมิไวเกินก่อนการฉีดยา และไม่ควรรู้อาการแพ้ในผู้ป่วยใช้รูมาติกที่มีอาการแทรกซ้อนทางหัวใจร่วมด้วย
- ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดหรือสารที่ทำให้ภาวะเลือดออกยาวนานขึ้น เช่น ยา วาร์ฟาริน อะเซทิลซาลิซิลลิก แอสซิด ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือสารอื่นๆ ที่เพิ่มระยะเวลาการแข็งตัวของเลือด เช่น สมุนไพรที่มีส่วนประกอบของกระเทียมหรือแป๊ะก๊วย ควรรับทราบถึงโอกาสเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก หรือก้อนเลือดที่เกิดจากเลือดคั่งในบริเวณที่ฉีด
- ควรแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงการใช้เครื่องสำอางในระหว่าง 12 ชั่วโมงหลังการฉีด หลีกเลี่ยงการถูกแสงแดด รังสียูวี สภาวะที่มีอุณหภูมิต่ำกว่า 10 องศาเซลเซียส การอบซาวน่า ในช่วง 2 สัปดาห์หลังจากฉีด

8.10 ผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ (Potential adverse effects) ²⁵

อธิบายผลอันไม่พึงปรารถนาที่ร้ายแรง (เช่น ตาย บาดเจ็บ หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง) ที่อาจเกิดกับผู้ป่วยหรือผู้ใช้งาน หรือผลข้างเคียงจากการใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังภายใต้สภาวะการใช้งานปกติ

ตัวอย่าง

- การอักเสบ บวม แดง ผื่น ซึ่งอาจเกิดขึ้นเนื่องจากอาการคัน และ/หรือปวด อาการชา ซึ่งเกิดหลังการฉีด อาการเหล่านี้จะปรากฏอยู่ประมาณ 1 สัปดาห์
- ก้อนเลือดที่เกิดจากเลือดคั่งใต้ผิวหนัง
- เกิดการแข็งตัวของเนื้อเยื่อ หรือเกิดก้อนหรือตุ่มเล็กๆ บริเวณที่ฉีด
- รอยด่าง หรือผิวหนังมีสีที่เปลี่ยนไป บริเวณที่ฉีด อาจสังเกตเห็นโดยเฉพาะเมื่อฉีดบริเวณที่ตื้นไป และ/หรือบริเวณที่ผิวบาง
- การอุดตันของหลอดเลือดทำให้เกิดอาการต่างๆ เช่น ความบกพร่องทางการมองเห็นชั่วคราวหรือถาวร ภาวะสูญเสียการมองเห็น ภาวะขาดเลือดในสมองหรือเลือดออกในสมอง อาจทำให้เส้นโลหิตในสมองแตก เนื้อเยื่อผิวหนังตาย และทำลายโครงสร้างด้านล่าง อาการของเส้นโลหิตในสมองแตก

- การติดเชื้อ อาจเป็นเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส หรือเชื้อรา เช่น การติดเชื้อ Herpes simplex
- อาจมีเลือดออกเล็กน้อยในระหว่างการที่ฉีดยา และจะหายไปในพื้นที่ที่การฉีดเสร็จสมบูรณ์
- ปฏิกริยาการแพ้ต่อโซเดียมไฮยาลูโรเนต
- ภาวะภูมิไวเกิน ผิวแข็งตัว (induration) อาการทางระบบประสาท เช่น รู้สึก เหมือนโดนหนามทิ่ม คัน เห็นผลในระยะเวลาเพียงสั้น ๆ

8.11 การรักษาด้วยทางเลือกอื่น (Alternative therapy)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ

อธิบายการปฏิบัติหรือขั้นตอนการปฏิบัติที่เป็นทางเลือกอื่นที่มุ่งหมายสำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังเช่นเดียวกันผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

ตัวอย่าง

1. การฉีดสารเติมเต็ม (filler) ที่มีส่วนประกอบของสารอื่นๆ เช่น Poly-L-Lactic acid, Calcium hydroxylapatite เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง
2. การใช้เลเซอร์ หรือคลื่นวิทยุ เพื่อยกกระชับแก้ไขภาวะหย่อนคล้อยของผิวหนัง และลดริ้วรอยบนผิวหนัง

8.12 รายละเอียดและสมบัติของวัสดุที่ใช้ผลิตหรือเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ (Materials)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ

อธิบายรายละเอียดของวัสดุที่ใช้ผลิตหรือเป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังและคุณสมบัติทางกายภาพที่จำเป็นเพื่อแสดงถึงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญ รวมถึงลักษณะทางเคมี ชีวภาพ และกายภาพของวัสดุที่ใช้ โดยให้แนบข้อมูลดังต่อไปนี้

(ก) รายการวัสดุที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังที่สัมผัสโดยตรงกับร่างกายมนุษย์ (เช่น ชั้นเยื่อ) หรือสัมผัสโดยอ้อม

(ข) ลักษณะทางเคมี ชีวภาพ และกายภาพของวัสดุที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังไม่ว่าจะสัมผัสโดยตรงกับร่างกายมนุษย์ หรือสัมผัสโดยอ้อม

(ค) แนบ Material Safety Data Sheet (MSDS) และ Certificate of Analysis (COA) และข้อกำหนดเฉพาะ (specification) ของวัสดุที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

8.13 ข้อกำหนดเฉพาะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง (Other relevant specifications)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ

อธิบายข้อกำหนดเฉพาะเกี่ยวกับคุณลักษณะการทำงานและสมรรถนะทางเทคนิคของผลิตภัณฑ์ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง และข้อกำหนดเฉพาะอื่นๆ รวมทั้ง ข้อกำหนดทางเคมี กายภาพ ไฟฟ้า ทางกล ชีวภาพ การทำให้ปราศจากเชื้อ ความคงสภาพ การเก็บรักษา การขนส่ง และการบรรจุ เพื่อแสดงถึงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญที่เกี่ยวข้อง

ทั้งนี้ อาจใช้ข้อมูลลักษณะที่ปรากฏ (feature) ขนาด (dimension) และคุณลักษณะการทำงาน (performance attributes) ของเครื่องมือแพทย์ สิ่งที่แตกต่างกัน (variant) และอุปกรณ์เสริม ซึ่งปรากฏในข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ (product specification) มาใช้เป็นข้อมูลแสดงรายละเอียดในหัวข้อนี้ได้

8.14 ข้อมูลรายละเอียดอื่นๆ (Other descriptive information)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ

อธิบายรายละเอียดคุณลักษณะสำคัญอื่นๆ นอกเหนือจากข้อมูลที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น เพื่อแสดงถึงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญที่เกี่ยวข้อง

9. เอกสารสรุปการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของการออกแบบ (Summary of Design Verification and Validation Documents)

หัวข้อนี้ ให้แนบเอกสารดังต่อไปนี้

9.1 การศึกษาก่อนการทดลองทางคลินิก (Pre-clinical studies)

(1) ข้อมูลการทดสอบทางด้านกายภาพ (pre-clinical physical test) ที่ประกอบด้วย วัตถุประสงค์ วิธีดำเนินการ ผลการทดสอบ และบทสรุปของเจ้าของผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับการศึกษาทางด้านกายภาพของเครื่องมือแพทย์และส่วนประกอบ (components) ของเครื่องมือแพทย์ เช่น

- ค่า pH
- ความเข้มข้นของกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid)
- ความเข้มข้นของลิโดเคน (Lidocaine concentration)
- การบวมน้ำ (swelling)
- แรงอัดขึ้นรูป (Extrusion force)
- cross linker ที่เหลืออยู่ (Residual cross linker)

- คุณสมบัติการไหล (Rheological properties)
 - กรดไฮยาลูโรนิกอิสระ (Free Hyaluronic acid)
- รวมถึง physical test ของกระบอกฉีดและเข็มฉีด

(2) ข้อมูลการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility tests) ของสารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามหลักการของเครื่องมือแพทย์ต้องมีการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามมาตรฐาน ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical device -Part 1 : Evaluation and Testing หากวัสดุที่ใช้ทำให้ผลการทดสอบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ต้องแจกแจงรายละเอียดของวัสดุดังกล่าว พร้อมแนบข้อมูลที่อธิบายถึงการทดสอบ ผลการทดสอบ และการวิเคราะห์ข้อมูล โดยมีหัวข้อที่ต้องจัดทำดังนี้ คือ

(1) ความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity)ตามมาตรฐาน ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

(2) ความไวต่อการตอบสนอง (Sensitization)ตามมาตรฐาน ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

(3) การระคายเคือง (Irritation) ตามมาตรฐาน ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization หรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่ชั้นใต้ผิวหนัง (Intracutaneous reactivity)

(4) ความเป็นพิษเฉียบพลันต่อระบบต่างๆ ไปในร่างกาย (Acute Systemic Toxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity

(5) ความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรัง (Subacute/Subchronic Toxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity

(6) ความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (Genotoxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

(7) การฝังตัว (Implantation) ตามมาตรฐาน ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation

(8) การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

(9) ผลกระทบที่มีต่อเลือดในร่างกาย (Hemocompatibility) ตามมาตรฐาน ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood

(10) ความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (Chronic toxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-11:2017

Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity

(11) การทดสอบสารไพโรเจน (Pyrogenicity)

นอกจากนี้ต้องข้อมูลการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility tests) ของเข็มและกระบอกฉีดยา เนื่องจากการสัมผัสกับกรดไฮยาลูโรนิกทางอ้อม โดยมีหัวข้อที่ต้องจัดทำดังนี้ คือ

(1) ความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity)ตามมาตรฐาน ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

(2) ความไวต่อการตอบสนอง (Sensitization)ตามมาตรฐาน.ISO.10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

(3) การระคายเคือง (Irritation) ตามมาตรฐาน.ISO.10993-10:2010.Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization หรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่ชั้นใต้ผิวหนัง (Intracutaneous reactivity)

(3) ข้อมูลการทดสอบความคงสภาพ (stability)

ผลการทดสอบความคงสภาพ (stability) ที่เป็นไปตาม ICH Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products หรือ ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product

(4) ข้อมูลการทดสอบการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterility test)

(1) รายละเอียดของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อเบื้องต้น (initial sterilization validation) ทั้งนี้ รวมถึงการทดสอบหาปริมาณเชื้อจุลินทรีย์บนผลิตภัณฑ์ (bioburden testing) การทดสอบสารไพโรเจน (pyrogen testing) การทดสอบสารพิษตกค้างจากการทำให้ปราศจากเชื้อ (testing for sterilant residues) (ถ้ามี) และการตรวจสอบความถูกต้องของการบรรจุ (packaging validation) หากไม่ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อเบื้องต้นต้องอธิบายเหตุผล ตัวอย่าง เช่น การยื่นคำขอโดยอ้างอิงการตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization validation) ในเครื่องมือแพทย์อื่น ต้องอธิบายเหตุผลของการอ้างอิงที่นำมาประยุกต์ใช้กับเครื่องมือแพทย์ที่ยื่นคำขอ พร้อมแนบผลการตรวจสอบความถูกต้อง ของการทำให้ปราศจากเชื้อเบื้องต้น (initial sterilization validation report) ของเครื่องมือแพทย์ที่อ้างอิง

(2) หลักฐานแสดงการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ (revalidation) อย่างต่อเนื่องของกระบวนการบรรจุ และกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

(3) รายละเอียดของการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ควรประกอบด้วยวิธีการตรวจสอบความถูกต้อง ที่ใช้ระดับการยอมรับผลการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterility Assurance Level, SAL) มาตรฐานที่ใช้ตรวจสอบความถูกต้อง เช่น ISO 11135, ISO 11137, กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterilization protocol) ที่สอดคล้องตามมาตรฐานที่ระบุไว้ พร้อมผลสรุปการตรวจสอบความถูกต้อง

(4) การทดสอบการใช้งานของเครื่องมือแพทย์หลังการทำให้ปราศจากเชื้อ (post-sterilization)

(5) หากสารที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อเป็นพิษหรือทำให้เกิดสารพิษตกค้าง (toxic residues) (เช่น ethylene oxide ที่ตกค้าง) ต้องแนบผลการทดสอบและวิธีการทดสอบ เพื่อแสดงว่าหลังเสร็จสิ้นกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ สารที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อหรือสารพิษตกค้างอยู่ในระดับที่ยอมรับได้

9.2 หลักฐานทางคลินิก (Clinical Evidence)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษพร้อมกับจัดทำสารบัญญ (index)

ตามหลักการของเครื่องมือแพทย์ ต้องแสดงหลักการสำคัญที่เกี่ยวข้องสำหรับการประเมินทางคลินิกของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) จากบรรณานุกรมที่มีอยู่แล้ว (existing bibliography) หรือจากประสบการณ์การใช้ทางคลินิก (clinical experience) ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังชนิดเดียวกันหรือคล้ายคลึงกัน หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical investigation)

โดยต้องมีการประเมินทางคลินิกที่จัดทำในรูปแบบของรายงานการประเมินทางคลินิก Clinical Evaluation Report ตามแนวทางของ MEDDEF 2.7/1 Revision 4 ซึ่งเป็น Guidelines on Medical Devices Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC หรือแนวทางของ GHTEF/SG5/N2R8:2007 (The Global Harmonization Task Force Study Group 5 Clinical Evaluation) ซึ่งปัจจุบันเปลี่ยนไปเป็น IMDRF MDCE WG (PD1)/N55 (International Medical Device Regulators Forum Medical Device Clinical Evaluation Working Group) โดยประเมินจากประสบการณ์การใช้ทางคลินิก (clinical experience) ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังชนิดเดียวกันหรือคล้ายคลึงกัน หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical investigation) ที่ปฏิบัติตามมาตรฐาน ISO 14155: 2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice หรือ Annex 8 ของ ASEAN Agreement of Medical Device Directive

การเลือกบรรณานุกรม (Use of Existing Bibliography)

- ควรแนบสำเนาทั้งหมดของวรรณกรรมหรือบรรณานุกรม ซึ่งเจ้าของผลิตภัณฑ์ใช้สำหรับอ้างอิงเพื่อสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัย และจัดทำตามลำดับเวลา (chronological order)
- ควรเลือกบรรณานุกรมที่เหมาะสมและเป็นปัจจุบันในการใช้เป็นเอกสารอ้างอิง
- ควรสืบค้นหลักฐานการทดสอบประสิทธิผลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังที่ดำเนินการในประเทศหรือต่างประเทศ ซึ่งอาจนำมาจากบทความทางวิชาการที่การตีพิมพ์เผยแพร่

- เอกสารหลักฐานควรประกอบด้วยวัตถุประสงค์ วิธีดำเนินการ ผลการศึกษา อภิปราย และสรุปผลการศึกษาทางคลินิกที่มีความชัดเจนและเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง

10. ฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ (Device labeling)

ให้จัดทำและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 ดังนี้

(1) ฉลากผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังบนภาชนะบรรจุหรือหีบห่อบรรจุผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังที่ขายหรือมีไว้เพื่อขายภายในประเทศ

ให้แนบฉลากของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังทั้งบรรจุภัณฑ์ชั้นในและชั้นนอกที่เป็นต้นฉบับหรือมีสีเหมือนต้นฉบับซึ่งจัดทำในรูปแบบอาร์ตเวิร์ก (artwork) โดยต้องแสดงข้อความเป็นภาษาไทยที่อ่านได้ชัดเจน ทั้งนี้จะมีภาษาอื่นด้วยก็ได้แต่ข้อความภาษาอื่นนั้นต้องมีความหมายไม่ขัดหรือแย้งกับข้อความภาษาไทย โดยอย่างน้อยต้องแสดงรายละเอียด ดังต่อไปนี้

- (ก) ชื่อการค้าของผลิตภัณฑ์
- (ข) ชื่อและความเข้มข้นของส่วนประกอบสำคัญ
- (ค) ปริมาณสุทธิหรือปริมาณที่บรรจุ
- (ง) ชื่อและที่ตั้งของสถานที่ผลิตหรือสถานที่นำเข้า แล้วแต่กรณี ในกรณีเป็นผู้นำเข้า ให้แสดงชื่อสถานที่ผลิต เมืองและประเทศที่ผลิต หรือชื่อเจ้าของผลิตภัณฑ์ เมืองและประเทศเจ้าของผลิตภัณฑ์
- (จ) เดือนและปี หรือ ปีและเดือนที่ผลิต โดยแสดงปีด้วยตัวเลข 4 ตัว
- (ฉ) เดือนและปี หรือ ปีและเดือนที่หมดอายุ (expiry date) โดยแสดงปีด้วยตัวเลข 4 ตัว
- (ช) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิต หรือรุ่นที่ผลิต
- (ซ) เลขที่ใบอนุญาตเครื่องมือแพทย์
- (ฌ) วิธีการเก็บรักษา
- (ญ) ข้อบ่งใช้ คำแนะนำการใช้
- (ฎ)) คำเตือน ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง
- (ฏ) ข้อความที่แสดงว่า โปรดอ่านเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ก่อนใช้
- (ฐ) ข้อความที่แสดงว่า ปราศจากเชื้อ และวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ
- (ฑ) ข้อความที่แสดงว่า เป็นอุปกรณ์ที่แตกหักง่าย โปรดระวัง
- (ฒ) ข้อความที่แสดงว่า ช่วงของอุณหภูมิในการเก็บรักษา
- (ณ) ข้อความที่แสดงว่า หลีกเลี่ยงแสงแดด
- (ด) ข้อความว่า “ห้ามนำไปใช้ถ้าภาชนะบรรจุชำรุดหรือฉีกขาด” แสดงด้วยตัวอักษรสีแดง

(ต) ข้อความว่า “ใช้ได้ครั้งเดียว” แสดงด้วยตัวอักษรสีแดง

(ถ) ข้อความว่า “การใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังให้ใช้ โดยผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือผู้ประกอบวิชาชีพทันตกรรมเท่านั้น” แสดงด้วยตัวอักษรสีแดง

(2) เอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังที่ขายหรือมีไว้เพื่อขายภายในประเทศ

ต้องแสดงข้อความเป็นภาษาไทยที่อ่านได้ชัดเจน ทั้งนี้ จะมีภาษาอื่นด้วยก็ได้ ดังต่อไปนี้

(ก) ชื่อการค้าของผลิตภัณฑ์

(ข) ชื่อและความเข้มข้นของส่วนประกอบสำคัญ

(ค) ปริมาณสุทธิหรือปริมาณที่บรรจุ

(ง) ชื่อและที่ตั้งของสถานที่ผลิตหรือสถานที่นำเข้า แล้วแต่กรณี ในกรณีเป็นผู้นำเข้า ให้แสดงชื่อสถานที่ผลิต เมืองและประเทศที่ผลิต หรือชื่อเจ้าของผลิตภัณฑ์ เมืองและประเทศเจ้าของผลิตภัณฑ์

(จ) เลขที่ใบอนุญาตเครื่องมือแพทย์

(ฉ) วิธีการเก็บรักษา

(ช) ข้อบ่งใช้ คำแนะนำการใช้

(ซ) คำเตือน ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง

(ณ) ข้อห้ามใช้ คำเตือน ข้อควรระวัง และข้อจำกัดที่จำเป็นเพื่อความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง โดยให้ระบุข้อความอย่างน้อย ดังนี้

1) ปราศจากเชื้อ และวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ

2) เป็นอุปกรณ์ที่แตกหักง่าย โปรดระวัง

3) ช่วงของอุณหภูมิในการเก็บรักษา

4) หลีกเลี่ยงแสงแดด

5) ห้ามนำไปใช้ถ้าภาชนะบรรจุชำรุดหรือฉีกขาด

6) ใช้ได้ครั้งเดียว

7) การใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังให้ใช้โดยผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือผู้ประกอบวิชาชีพทันตกรรมเท่านั้น

8) วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์

หมายเหตุ

1. นอกจากฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ ต้องส่งเอกสาร/ข้อความส่งเสริมการขาย และเอกสารเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ (ถ้ามี) เพื่อประโยชน์ในการประเมินเครื่องมือแพทย์ เช่น แผ่นพับ แคตตาล็อก

2. การแนบเอกสารส่งเสริมการขายซึ่งรวมอยู่กับเอกสารสำหรับการยื่นคำขออนุญาตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังไม่ได้เป็นการรับรองการกล่าวอ้างในเอกสารส่งเสริมการขายดังกล่าว รวมถึงเอกสารส่งเสริมการขายซึ่งจะจัดทำในอนาคต

11. การวิเคราะห์ความเสี่ยง(Risk analysis)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ

ให้จัดทำในรูปแบบของรายงานการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Report) โดยปฏิบัติตามมาตรฐาน ISO 14971:2007 Medical Devices - Application of Risk management to Medical Devices พร้อมกับแนบเอกสารอ้างอิง ได้แก่ แผนการจัดการความเสี่ยง ผลของการประเมินความเสี่ยง การควบคุมความเสี่ยง พร้อมกับการประเมินความเสี่ยงเทียบกับประโยชน์จากใช้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่อง โดยมีรายละเอียดดังนี้

(1) แผนการจัดการความเสี่ยง ประกอบด้วยขอบเขตของการจัดการความเสี่ยงอยู่ในขั้นตอนใดของวงจรชีวิต (life cycle) ของเครื่องมือแพทย์ วัตถุประสงค์การใช้และรายละเอียดการทำงานของเครื่องมือแพทย์ หน้าที่ความรับผิดชอบของทีมงานการจัดการความเสี่ยง เกณฑ์ในการยอมรับความเสี่ยง แผนงาน ในการรวบรวมข้อมูลในกระบวนการผลิตและภายหลังกระบวนการผลิต (production and post-production information)

(2) ตารางการจัดการความเสี่ยง ประกอบด้วยการวิเคราะห์ความเสี่ยง (risk analysis) การประเมิน ความเสี่ยง (risk evaluation) การควบคุมความเสี่ยง (risk control) (ถ้ามี) การประเมินความเสี่ยงที่หลงเหลืออยู่ (residual risk evaluation) (ถ้ามี) การประเมินความเสี่ยงที่หลงเหลืออยู่โดยรวม (overall residual risk evaluation) (ถ้ามี)

(3) รายงานการจัดการความเสี่ยง ประกอบด้วยกิจกรรมการจัดการความเสี่ยงได้ทำครบถ้วนตาม แผนการจัดการความเสี่ยง ความเสี่ยงที่หลงเหลืออยู่โดยรวม (overall residual risk) อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ มี ระบบการรวบรวมข้อมูลทั้งในกระบวนการผลิตและภายหลังกระบวนการผลิต (production and postproduction information) ต่อไปเป็นตัวอย่างการทำการจัดการความเสี่ยง (Risk management) ซึ่งดำเนินการตาม ISO 14971:2007 โดยจัดทำในรูปแบบที่เป็น แผนการจัดการความเสี่ยง ตารางการจัดการความเสี่ยง และรายงานการจัดการความเสี่ยง

ตารางที่ 9 (ตัวอย่าง) ตารางแสดงการประเมินความเสี่ยง²⁶

Characteristics (ลักษณะ)	Hazard (ความเสี่ยง)	Harm (อันตราย)	การลดความเสี่ยง
วัตถุดิบที่ใช้ผลิตไม่ได้ มาตรฐาน	ไม่สามารถผลิต, ทำให้ บริสุทธิ์ หรือสกัดสารซ้ำ ได้	ไม่ยอมรับวัตถุดิบในการ ผลิตผลิตภัณฑ์, เพิ่มต้นทุนให้กับผู้ผลิต	เพิ่มระบบคุณภาพการ ผลิตให้มีประสิทธิภาพ
	พบสารปนเปื้อนใน วัตถุดิบตั้งต้น	ผลิตภัณฑ์มีความเป็นพิษ	Characterize วัตถุดิบ
สารละลายมีความหนืดต่ำ	ใช้โพลีเมอร์ชนิด	ผลิตภัณฑ์ทำงานผิด หน้าที่	Characterize วัตถุ ตามตำรา
กระบวนการการผลิต วัตถุดิบไม่สามารถผลิตซ้ำ ได้	โพลีเมอร์ที่ใช้ไม่เป็นไป ตาม specification ที่ กำหนดไว้	ผลิตได้ล่าช้า	Characterize วัตถุ โดยใช้วิธีที่มีความไวสูง
ผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทำให้ ปราศจากเชื้อได้	การปนเปื้อนจำนวนมาก ระหว่างการผลิต หรือมี การแตกตัวระหว่าง กระบวนการทำให้ ปราศจากเชื้อ	ยอมรับกระบวนการที่ ผลิตภัณฑ์ไม่สามารถขาย ในตลาด	เปลี่ยนวิธีการทำให้ ปราศจากเชื้อ
เก็บวัตถุดิบไม่เหมาะสม	วัตถุดิบสลายตัว	ผลิตภัณฑ์ทำงานผิด หน้าที่	Charcteization ผลิตภัณฑ์ก่อนใช้

12. ข้อมูลการผลิต (Manufacturer information)

จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้นกรณีผลิตในประเทศสามารถเลือกว่าต้องการจัดทำเป็นภาษาไทย หรือ
ภาษาอังกฤษ

(1) กระบวนการผลิต (Manufacturing Process)

แนบข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการผลิต เช่น ในรูปของแผนผัง (flow chart) ในภาพรวมของกระบวนการผลิต
การควบคุมคุณภาพ การประกอบทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป การบรรจุ การติดฉลาก การเก็บรักษาผลิตภัณฑ์
กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง และกระบวนการอื่นที่เกี่ยวข้อง

หากผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังผลิตจากสถานที่ผลิตหลายแห่ง
ต้องแสดงรายละเอียดกระบวนการผลิตของแต่ละสถานที่

(2) สถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์

ต้องระบุชื่อสถานที่ออกแบบและผลิตเครื่องมือแพทย์ ตลอดจนสถานที่รับจ้างผลิตเครื่องมือแพทย์ หากการผลิตทำในสถานที่ผลิตหลายแห่ง ต้องระบุชื่อของสถานที่ผลิตทุกแห่ง พร้อมกับแนบหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิต (Quality Management System Certificate) ของแต่ละสถานที่ซึ่งออกโดยหน่วยงานรับรองหรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งนี้ ไม่รวมผู้ผลิตส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของฉีดยา

13. หนังสือรับรองการขาย (Manufacturer information) (เฉพาะกรณีนำเข้า)

ให้แนบหนังสือรับรองการขาย (Certificate of free sale) ตามระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่าด้วยหลักเกณฑ์เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ และการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องแสดงหนังสือรับรองต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา พ.ศ. 2550 รายละเอียดตามภาคผนวก 10

หลักเกณฑ์เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์

1. ต้องเป็นหนังสือรับรองการขายที่ออกโดยหน่วยงานของรัฐจากประเทศผู้ผลิต
2. ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์นั้นไม่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์ในประเทศผู้ผลิต สามารถใช้หนังสือรับรองการขายที่ออกโดยหน่วยงานเอกชนที่หน่วยงานของรัฐในประเทศผู้ผลิตรับรอง เช่น Chamber/Association (ต้องแนบหนังสือจัดตั้งหน่วยงานเอกชนที่หน่วยงานของรัฐรับรอง)
3. ยังอยู่ในอายุการใช้ของหนังสือรับรองการขาย หากไม่ได้ระบุอายุการใช้ หนังสือรับรองการขายต้องออกมาแล้วไม่เกิน 2 ปี นับจากวันที่ออกหนังสือ
4. มีการรับรองเอกสารตามระเบียบวิธีปฏิบัติของประเทศผู้ออกหนังสือ และผ่านการรับรองของหน่วยงานกระทรวงการต่างประเทศของประเทศไทยหรือสำนักงานพาณิชย์ในต่างประเทศของประเทศไทย
5. ต้องระบุรายละเอียดดังต่อไปนี้
 - (1) ชื่อผู้ผลิต ประกอบ หรือบรรจุ และสถานที่ตั้ง
 - (2) ชื่อเครื่องมือแพทย์ โดยจำแนกรายการ เช่น รุ่น แบบ ขนาด รหัสสินค้า เป็นต้น ให้ตรงกับฉลากหรือเอกสารส่งสินค้า (invoice) และในกรณีที่ชื่อทางการค้าของเครื่องมือแพทย์ที่ขายภายในประเทศผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์แตกต่างจากชื่อที่ส่งมาขายในประเทศไทย ต้องมีการรับรองว่าเป็นเครื่องมือแพทย์อย่างเดียวกัน
 - (3) ข้อความที่แสดงว่า “เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีการขายในประเทศผู้ผลิต”
 - (4) สวนเครื่องมือแพทย์ซึ่งไม่มีการขายในประเทศผู้ผลิต เนื่องจากไม่มีความจำเป็นต้องใช้เครื่องมือแพทย์ดังกล่าวในประเทศผู้ผลิตนั้นต้องมีหนังสือรับรองแหล่งผลิตจากประเทศผู้ผลิตที่ออกโดยหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานเอกชนที่หน่วยงานของรัฐในประเทศผู้ผลิตรับรอง และให้ใช้หนังสือรับรองการขายจากประเทศเจ้าของ

ผลิตภัณฑ์หรือจากประเทศอื่น ๆ ที่มีการขาย โดยต้องมีหลักฐานแสดงเหตุผลจากประเทศผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์

(5) ในกรณีที่หนังสือรับรองการขายฉบับหนึ่งฉบับใด มีข้อความไม่ครบถ้วนตามที่ระบุในข้อ 5 (1) หรือ (2) หรือ (3) หรือ (4)ให้นำหนังสือรับรองอื่น ๆ ที่ออกโดยหน่วยงานเช่นเดียวกับผู้ออกหนังสือรับรองการขายตามข้อ 1 หรือ 2 มาแสดงเพิ่มเติมได้

(6) การแสดงชื่อเครื่องมือแพทย์ตามข้อ (2) ให้เพิ่มเติมโดยเฉพาะการจำแนกรายการเป็น รุ่น แบบ ขนาด รหัสสินค้า และสามารถออกโดยผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์แล้วผ่านการรับรองจากหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานของเอกชนที่หน่วยงานของรัฐในประเทศที่ออกหนังสือรับรองหรือพนักงานโนตารีพับลิก(notary public) ของประเทศที่ออกหนังสือรับรอง

6. สำหรับเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิต ประกอบ หรือบรรจุอยู่ในประเทศกลุ่มสมาชิกสหภาพยุโรป ซึ่งมีการปฏิบัติตามกฎหมายว่าด้วยเครื่องมือแพทย์ของสหภาพยุโรป (EU Directive) และได้รับเครื่องหมาย CE แล้วให้ใช้หนังสือรับรองการขายตามข้อ 1 หรือ 2 หรือใช้หนังสือ EC Certificate และ/หรือ EC Declaration of Conformity ที่มีรายละเอียดตามข้อ 5 (1) และ (2) และที่ยังไม่หมดอายุเป็นหนังสือรับรองการขาย สำหรับกรณีที่ได้ ระบุอายุการใช้ EC Certificate หรือ EC Declaration of Conformity ต้องออกมาแล้วไม่เกิน 2 ปี นับแต่วันที่ออกหนังสือ

7. หนังสือรับรองการขายตามข้อ 1 หรือ 2 หรือ 6 ให้ใช้ต้นฉบับ กรณีไม่สามารถใช้ต้นฉบับได้ ให้ใช้สำเนาของหนังสือต้นฉบับที่มีคำรับรองถูกต้องโดยหน่วยงานที่ออกหนังสือรับรองนั้น หรือหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานของเอกชนที่หน่วยงานของรัฐรับรอง หรือพนักงานโนตารีพับลิก (notary public) กรณีมีข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องของสำเนาหนังสือต้นฉบับให้ใช้ต้นฉบับเท่านั้น หรือให้แสดงต้นฉบับเพื่อการตรวจสอบเพิ่มเติม

8. กรณีหนังสือรับรองการขายเป็นภาษาต่างประเทศที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ ให้จัดทำคำแปลเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดยหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานของเอกชนที่ดำเนินธุรกิจการแปลเอกสารที่เป็นมาตรฐานสากลประเทศไทย หรือมีการแปลเป็นภาษาอังกฤษหรือรับรองความถูกต้องของคำแปลจากหน่วยงานผู้ออกหนังสือ หน่วยงานรัฐของประเทศผู้ออกหนังสือรับรอง หรือหน่วยงานเอกชนที่หน่วยงานของรัฐรับรอง

14. หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิต (GMP or Quality System Certificate)

ตามหลักการของเครื่องมือแพทย์ให้แนบหนังสือรับรองคุณภาพการผลิตเครื่องมือแพทย์ต้นฉบับที่ออกโดยหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานรับรอง (Certified Body) หรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งแสดงว่าผู้ผลิตได้รับการรับรองระบบคุณภาพในการผลิตตามมาตรฐานการผลิตตามระบบคุณภาพการผลิตอย่างหนึ่งอย่างคือ

(1) หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ (Good Manufacturing Practices) เช่น Thai GMP หรือ

(2) ระบบการจัดการคุณภาพ (Quality Management System) เช่น ISO 13485:2016 หรือ

(3) เกณฑ์อื่นหรือระบบอื่นที่เทียบเท่า (1) หรือ (2) ซึ่งได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

นอกจากแสดงว่ามีระบบคุณภาพการผลิตตามวรรคหนึ่งแล้ว หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตต้องมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อผู้ผลิต ประกอบ หรือบรรจุ และสถานที่ตั้ง
- (2) ขอบข่าย ประเภท หรือชนิดของเครื่องมือแพทย์ที่ผลิต
- (3) อายุของการรับรองระบบคุณภาพการผลิตซึ่งยังมีผลอยู่ ในกรณีที่ไม่มีกำหนดเวลาระบุไว้ หนังสือรับรองต้องออกมาแล้วไม่เกิน 2 ปี นับแต่วันที่ออกหนังสือ

กรณีไม่สามารถใช้ต้นฉบับได้ ให้ใช้สำเนาของหนังสือรับรองคุณภาพการผลิตเครื่องมือแพทย์ต้นฉบับที่มีค่ารับรองถูกต้องโดยหน่วยงานที่ออกหนังสือรับรองนั้น หรือหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานของเอกชนที่หน่วยงานของรัฐรับรอง หรือพนักงานโนตารีพับลิก (notary public) กรณีมีข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องของสำเนาหนังสือต้นฉบับให้ใช้ต้นฉบับเท่านั้น หรือให้แสดงต้นฉบับเพื่อการตรวจสอบเพิ่มเติม

อย่างไรก็ตาม ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 กำหนดให้ผู้ผลิตต้องได้รับการรับรองระบบคุณภาพในการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ (Good Manufacturing Practices; GMP) เช่น Thai GMP หรือระบบการจัดการคุณภาพ (Quality Management System) เช่น ISO 13485:2016 หรือมาตรฐานหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาของ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

15. หนังสือรับรองความสอดคล้องของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Declaration of conformity)

ให้แนบหนังสือรับรองความสอดคล้อง (declarations of conformity) กับมาตรฐานซึ่งเป็นที่ยอมรับที่ผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์นำมาใช้กับผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง รายละเอียดตามภาคผนวก 11- 13

16. หนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทน (Letter of authorization for authorized representatives)

ให้แนบหนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทน (Letter of authorization for authorized representatives) รายละเอียดตามภาคผนวก 8

17. วิธีการทำลาย การทำให้สิ้นสภาพและการขจัดของเสียที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ (ถ้ามี)

ระบุวิธีการทำลาย การทำให้สิ้นสภาพและการขจัดของเสียที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ตามที่คุณผลิตระบุไว้ในฉลากหรือเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์

18. รายการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือแพทย์

ถ้าไม่มี ให้ระบุว่า ไม่มี

บทที่ 5

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

บทสรุป

แต่เดิมประเทศไทยมีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดที่มีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรเป็น “ยา” โดยสำนักยาเป็นผู้รับขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เพื่อให้สอดคล้องตามการควบคุมการกำกับดูแลของกลุ่มประเทศอาเซียน กลุ่มประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกา ที่ควบคุมเป็นเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้มีการปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตรจาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์”

สารเติมเต็มที่มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิกเป็นที่นิยม เนื่องจากมีข้อดีหลายอย่าง เช่น เป็นสารที่มีในธรรมชาติ มีลักษณะยืดหยุ่น มีความหนืด ไม่ก่อให้เกิดการแพ้ ไม่ต้องมีผลทดสอบก่อนฉีดเข้าร่างกาย เก็บไว้นอกตู้เย็นได้นานถึง 2 ปี คุณสมบัติของกรดไฮยาลูโรนิกที่ดีมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ขึ้นกับขนาดอนุภาค modulus ระดับการปรับปรุง จำนวน cross-linked และ uncross-linked ของกรดไฮยาลูโรนิก ระดับการดูดซับน้ำ

ขณะนี้ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังจัดเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องขออนุญาตเรียบบรรยายแล้วตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 โดยหมายถึงผลิตภัณฑ์ที่มีกรดไฮยาลูโรนิกหรือโซเดียมไฮยาลูโรเนตเป็นสารสำคัญที่ใช้ฉีด ซึ่งมีวัตถุประสงค์สำหรับแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังโดยการเพิ่มปริมาตร ซึ่งผู้จดทะเบียนสถานประกอบการผลิตหรือนำเข้าผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังต้องจัดเตรียมเอกสารสำหรับยื่นคำขออนุญาตเครื่องมือแพทย์ในรูปแบบ Common Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อแสดงถึงคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการจัดเตรียมเอกสารการยื่นคำขออนุญาตในรูปแบบ Common Submission Dossier Template (CSDT) เพื่อประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ มีบางหัวข้อที่ผู้ประกอบการไม่ทราบว่าควรต้องจัดเตรียมเอกสารในลักษณะใด จึงเห็นควรให้กำหนดแนวทางการจัดเตรียมเอกสารเพื่อความชัดเจนต่อผู้ประกอบการในการจัดเตรียมเอกสารของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง โดยยึดตามมาตรฐาน และการคุ้มครองผู้บริโภคที่เหมาะสมกับประเทศไทย ดังต่อไปนี้

(1.1) การศึกษาก่อนการทดลองทางคลินิก (Pre-clinical studies)

(1) ข้อมูลการทดสอบทางด้านกายภาพ (pre-clinical physical test) ที่ประกอบด้วยวัตถุประสงค์ วิธีดำเนินการ ผลการทดสอบ และบทสรุปของเจ้าของผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับการศึกษาทางด้านกายภาพ

ของเครื่องมือแพทย์และส่วนประกอบ (components) ของเครื่องมือแพทย์ เช่น ค่า pH, ความเข้มข้นของกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid), ความเข้มข้นของลิโดเคน (Lidocaine concentration), การบวมน้ำ (swelling), แรงอัดขึ้นรูป (Extrusion force), cross linker ที่เหลืออยู่ (Residual cross linker), คุณสมบัติการไหล (Rheological properties), กรดไฮยาลูโรนิกอิสระ (Free Hyaluronic acid) รวมถึง physical test ของกระบอกฉีดและเข็มฉีด

(2) ข้อมูลการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility tests) ของสารที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามหลักการของเครื่องมือแพทย์ต้องมีการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังตามมาตรฐาน ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical device -Part 1 : Evaluation and Testing หากวัสดุที่ใช้ทำให้ผลการทดสอบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ต้องแจกแจงรายละเอียดของวัสดุดังกล่าว พร้อมแนบข้อมูลที่อธิบายถึงการทดสอบ ผลการทดสอบ และการวิเคราะห์ข้อมูล โดยมีหัวข้อที่ต้องจัดทำดังนี้ คือ

(1) ความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity)ตามมาตรฐาน ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

(2) ความไวต่อการตอบสนอง (Sensitization)ตามมาตรฐาน ISO 10993- 10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

(3) การระคายเคือง (Irritation) ตามมาตรฐาน ISO 10993- 10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization หรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่ชั้นใต้ผิวหนัง (Intracutaneous reactivity)

(4) ความเป็นพิษเฉียบพลันต่อระบบต่างๆ ไปในร่างกาย (Acute Systemic Toxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity

(5) ความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรัง (Subacute/Subchronic Toxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity

(6) ความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (Genotoxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

(7) การฝังตัว (Implantation) ตามมาตรฐาน ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation

(8) การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

(9) ผลกระทบที่มีต่อเลือดในร่างกาย (Hemocompatibility) ตามมาตรฐาน ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood

(10) ความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (Chronic toxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity

(11) การทดสอบสารไพโรเจน (Pyrogenicity)

นอกจากนี้ต้องมีข้อมูลการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility tests) ของเข็มและกระบอกฉีดยา เนื่องจากการสัมผัสกับกรดไฮยาลูโรนิกทางอ้อม โดยมีหัวข้อที่ต้องจัดทำดังนี้ คือ

(1) ความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity) ตามมาตรฐาน ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

(2) ความไวต่อการตอบสนอง (Sensitization) ตามมาตรฐาน ISO 10993- 10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

(3) การระคายเคือง (Irritation) ตามมาตรฐาน ISO 10993- 10:2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization หรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่ชั้นใต้ผิวหนัง (Intracutaneous reactivity)

(3) ข้อมูลการทดสอบความคงสภาพ (stability)

ผลการทดสอบความคงสภาพ (stability) เป็นไปตาม ICH Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products หรือ ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product

(4) ข้อมูลการทดสอบการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterility test)

(1) รายละเอียดของการตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อเบื้องต้น (initial sterilization validation) ทั้งนี้ รวมถึงการทดสอบหาปริมาณเชื้อจุลินทรีย์บนผลิตภัณฑ์ (bioburden testing) การทดสอบสารไพโรเจน (pyrogen testing) การทดสอบสารพิษตกค้างจากการทำให้ปราศจากเชื้อ (testing for sterilant residues) (ถ้ามี) และการ ตรวจสอบความถูกต้องของการบรรจุ (packaging validation) หากไม่ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อเบื้องต้นต้องอธิบายเหตุผล ตัวอย่าง เช่น การยื่นคำขอโดยอ้างอิงการตรวจสอบความถูกต้องของการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization validation) ในเครื่องมือแพทย์อื่น ต้องอธิบายเหตุผลของการอ้างอิงที่นำมาประยุกต์ใช้กับเครื่องมือแพทย์ที่ยื่นคำขอ พร้อมแนบผลการตรวจสอบความถูกต้อง ของการทำให้ปราศจากเชื้อเบื้องต้น (initial sterilization validation report) ของเครื่องมือแพทย์ที่อ้างอิง

(2) หลักฐานแสดงการตรวจสอบความถูกต้องซ้ำ (revalidation) อย่างต่อเนื่องของกระบวนการบรรจุ และกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ

(3) รายละเอียดของการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ควรประกอบด้วยวิธีการตรวจสอบความถูกต้อง ที่ใช้ระดับการยอมรับผลการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterility Assurance Level, SAL) มาตรฐานที่ใช้ตรวจสอบความถูกต้อง เช่น ISO 11135, ISO 11137, กระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterilization protocol) ที่สอดคล้องตามมาตรฐานที่ระบุไว้ พร้อมผลสรุปการตรวจสอบความถูกต้อง

(4) การทดสอบการใช้งานของเครื่องมือแพทย์หลังการทำให้ปราศจากเชื้อ (post-sterilization)

(5) หากสารที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อเป็นพิษหรือทำให้เกิดสารพิษตกค้าง (toxic residues) (เช่น ethylene oxide ที่ตกค้าง) ต้องแนบผลการทดสอบและวิธีการทดสอบ เพื่อแสดงว่าหลังเสร็จสิ้นกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ สารที่ใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อหรือสารพิษตกค้างอยู่ในระดับที่ยอมรับได้

(1.2) หลักฐานทางคลินิก (Clinical Evidence)

ต้องมีการประเมินทางคลินิกโดยจัดทำในรูปแบบของรายงานการประเมินทางคลินิก Clinical Evaluation Report ตามแนวทางของ MEDDEF 2.7/1 Revision 4 ซึ่งเป็น GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC หรือแนวทางของ GHTF/SG5/N2R8:2007 (The Global Harmonization Task Force Study Group 5 Clinical Evaluation) ซึ่งปัจจุบันเปลี่ยนไปเป็น IMDRF MDCE WG (PD1)/N55 (International Medical Device Regulators Forum Medical Device Clinical Evaluation Working Group) โดยประเมินจากประสบการณ์การใช้ทางคลินิก (clinical experience) ของผลิตภัณฑ์ ทรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนังชนิดเดียวกันหรือคล้ายคลึงกัน หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical investigation) ที่ปฏิบัติตามมาตรฐาน ISO 14155: 2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice หรือ Annex 8 ของ ASEAN Agreement of Medical Device Directive

(1.3) การวิเคราะห์ความเสี่ยงตามมาตรฐาน ISO 14971:2007 Medical Devices - Application of Risk management to Medical Devices หรือ ISO 14971:2019 Medical Devices - Application of Risk management to Medical Devices

ในการผลิตเครื่องมือแพทย์ ต้องมีการประเมินความเสี่ยงตลอดวัฏจักรชีวิตของเครื่องมือแพทย์ เทียบกับประโยชน์ของเครื่องมือแพทย์ โดยต้องปฏิบัติตามมาตรฐาน ISO 14971:2007 Medical Devices - Application of Risk management to Medical Devices

(1.4) การรับรองระบบคุณภาพในการผลิตตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ (Good Manufacturing Practices; GMP) หรือระบบการจัดการคุณภาพ (Quality Management System) เช่น ISO 13485:2016 , Thai GMP และ PIC/S

ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ได้กำหนดมาตรฐานที่ใช้ในการรับรองระบบคุณภาพในการผลิตผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ (GMP) เช่น Thai GMP หรือระบบการจัดการคุณภาพ (Quality Management System) เช่น ISO 13485:2016 หรือ PIC/S

2. ควรมีการประชาสัมพันธ์ให้ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เช่น แพทย์ ประชาชน สาธารณสุข จังหวัด ผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้า เป็นต้น ทราบเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง จาก “ยา” เป็น “เครื่องมือแพทย์” เพื่อให้สามารถปฏิบัติตามกฎหมายที่เกี่ยวข้องได้อย่างถูกต้อง

บรรณานุกรม

1. Necas J, Bartosikova L, Brauner P and Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina* 2008;53 (8): 397–341.
2. Kim J and Sykes JM. Hyaluronic Acid Fillers: History and Overview. *Facial Plastic Surgery* 2011;27: 523-528.
3. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S and Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)* 2018 ; 10(7): 701. doi:10.3390/polym10070701. PubMed PMID: 30960626.
4. Saranraj P and Naidu MA. Hyaluronic Acid Production and its Applications - A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives* 2013;4 (5): 853 – 859.
5. Kablik J, Monheit GD, YU L, Chang G and Gershovicjulia H. Comparative Physical Properties of Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Dermatologic Surgery* 2009;35:302–312.
6. พญ.รสญา เหล่าเรืองธนา. Basic Concepts of Skin Science. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 2562 กันยายน 2] เข้าถึงได้จาก: <http://www.med.nu.ac.th/pathology/405314/book54/skin.pdf>
7. INTEGUMENTARY SYSTEM (Integument or Skin and its Appendages). [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 2562 กันยายน 2] เข้าถึงได้จาก: <http://elearning.dt.mahidol.ac.th/departments/anatomy/course/DTAN241/sheet/Integument.pdf>
8. ความแก่ของผิวหนัง: กลไกการเกิดระดับโมเลกุล การป้องกัน/การรักษา และสาธารณสุขชาติที่ใช้ในการต่อต้านความแก่ของผิวหนัง). [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 2562 กันยายน 2] เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=195
9. ภัคชรวรรณ เศรษฐียนันท์ และ ประภาวรรณ เขาวะวณิช. สารฟิลเลอร์ คืออะไร. วารสารกรมการแพทย์ . [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 2562 กันยายน 2] :6:8-10. เข้าถึงได้จาก: http://203.157.39.21/dmsweb/dmsweb_v2_2/content/org/webpageJDMS_30/demo/data/2558/255806/2558_06_02_vol.40.pdf
10. Purnama A, Drago D, Fundamentals of the European devices regulatory framework. CPD Supplement [Internet]. 2019 [Cited 2020 Oct 26]. Available from: https://www.topra.org/TOPRA/TOPRA_MEMBER/PDFs/TOPRA-RR-OCT19-CPD-Supplement.pdf
11. Huerta-Ángeles G, Nešporová K and Bioeng F. An Effective Translation: The Development of Hyaluronan-Based Medical Products From the Physicochemical, and Preclinical Aspects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2018;6:1-13. doi: 10.3389/fbioe.2018.00062 PubMed PMID: 29868577
12. Middeler G, Dermal fillers: collagen and hyaluronic acid injectables are now class III medical devices [Internet]. [Cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.diapharm.com/en/news/dermal-fillers-collagen-and-hyaluronic-acid-injectables-are-now-class-iii-medical-devices/>

13. Overview of Device Regulation [Internet]. [Cited 2020 Oct 26]. Available from: <http://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/overview-device-regulation>
14. Classify Your Medical Device [Internet]. [Cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/classify-your-medical-device>
15. Dermal Fillers Approved by the Center for Devices and Radiological Health [Internet]. [Cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health>
16. Guidance Document - Guidance on the Risk-based Classification System for Non-In Vitro Diagnostic Devices (non-IVDDs) [Internet]. [Cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/application-information/guidance-documents/guidance-document-guidance-risk-based-classification-system-non-vitro-diagnostic.html>
17. Guidance Document: Preparation of Premarket Medical Device Licence and Licence Amendment Applications for Dermal Fillers [Internet]. [Cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/application-information/guidance-documents/guidance-document-preparation-premarket-medical-device-licence-amendment.html>
18. 2015 to 2016 reporting on compliance monitoring: dermal fillers containing hyaluronic acid Health Canada [Internet]. [Cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/inspecting-monitoring-drug-health-products/compliance-monitoring-reports/2015-2016-reporting-compliance-monitoring-dermal-fillers-containing-hyaluronic-acid.html>
19. China Medical Device Regulations- An Overview [Internet]. [Cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://chinameddevice.com/medical-device-regulations-in-china/>
20. What are types of dermal fillers registered in China & How they perform China Regulatory Consulting For Medical Device [Internet]. [Cited 2019 Sep 10]. Available from: http://www.cirs-md.com/news_and_events/dermal_fillers.html
21. GN 13 Guidance on the Risk Classification of General Medical Devices [Internet]. [Cited 2020 Oct 26]. Available from: [https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/medical-devices/gn-13-r2-1-guidance-on-the-risk-classification-of-general-medical-devices-\(18sep-pub\).pdf](https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/medical-devices/gn-13-r2-1-guidance-on-the-risk-classification-of-general-medical-devices-(18sep-pub).pdf)
22. Health Sciences Authority [Internet]. [Cited 2019 Sep 10]. Available from: <https://eservice.hsa.gov.sg/medics/md/mdEnquiry.do?action=getDeviceInfo&devId=C353044A-i10>

- 23 . พระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562. ราชกิจจานุเบกษาฉบับประกาศทั่วไป เล่มที่ 136 ตอนที่ 56 ก (ลงวันที่ 30 เมษายน 2562).
24. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การจัดเครื่องมือแพทย์ตามระดับความเสี่ยง พ.ศ. 2562. ราชกิจจานุเบกษาฉบับประกาศทั่วไป เล่มที่ 136 ตอนพิเศษ 308 ง (ลงวันที่ 18 ธันวาคม 2562).
25. Mohammed HA and Mohammad AB. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *Journal of dermatology & Dermatologic Surgery* 2016;20:100 – 106.
26. Huerta-Angeles G, Nesporova K, Ambrozova G, Kubala L and Velebny V. An Effective Translation: The Development of Hyaluronan – Based Medical Products From the Physicochemical and Preclinical Aspects. *Fronters in Bioengineering and Biotechnology* 2018; 6 (62):1-13. doi: 10.3389/fbioe.2018.00062 . PubMed PMID: 29868577.



ภาคผนวก 1

ภาคผนวก 2

แบบ น.พ. ๑

เลขรับที่.....

วันที่.....

ผู้รับคำขอ.....

(สำหรับเจ้าหน้าที่เป็นผู้กรอก)

คำขออนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์

เขียนที่.....

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....

ผู้จดทะเบียนสถานประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามใบจดทะเบียนที่.....

ออกให้ ณ วันที่..... เดือน..... พ.ศ. สิ้นอายุวันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.

สถานที่นำเข้าเครื่องมือแพทย์ชื่อ

ตั้งอยู่เลขที่

ตรอก / ซอย..... ถนน..... หมู่ที่.....

ตำบล/แขวง..... อำเภอ/เขต.....

จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

โดยมี.....เป็นผู้ดำเนินการแทนนิติบุคคล

ขออนุญาตนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามมาตรา ๖(๑) ดังนี้

๑. ชื่อเครื่องมือแพทย์

- ชื่อภาษาไทย.....

- ชื่อภาษาอังกฤษ.....

๒. ขอบข่ายเครื่องมือแพทย์.....

๓. รหัสสากลเครื่องมือแพทย์

๔. ชื่อและที่ตั้งของสถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์.....

๕. ชื่อและที่ตั้งเจ้าของผลิตภัณฑ์ / ผู้รับผิดชอบในการวางสินค้าในท้องตลาด.....

-๒-

๖. บทสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ (executive summary)
๗. หลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ และวิธีการที่แสดงถึงความสอดคล้อง (Essential Principles of Safety and Performance of Medical Device and method used to demonstrate conformity)
๘. รายละเอียดเครื่องมือแพทย์ (device description)
 - ๘.๑ ลักษณะทั่วไป และหลักการทำงาน (device description and features)
 - ๘.๒ วัตถุประสงค์การใช้ (intended use)
 - ๘.๓ ข้อบ่งใช้ (indications)
 - ๘.๔ วิธีการใช้ (instructions for use)
 - ๘.๕ วิธีการเก็บรักษา (storage condition)
 - ๘.๖ อายุการใช้ (shelf life) (ถ้ามี)
 - ๘.๗ ข้อห้ามใช้ (contraindications)
 - ๘.๘ คำเตือน (warnings)
 - ๘.๙ ข้อควรระวัง (precautions)
 - ๘.๑๐ ผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ (potential adverse effects)
 - ๘.๑๑ การรักษาด้วยทางเลือกอื่น (alternative therapy)
 - ๘.๑๒ รายละเอียดและสมบัติของวัสดุที่ใช้ผลิตหรือเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ (materials)
 - ๘.๑๓ ข้อกำหนดเฉพาะอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง (other relevant specifications)
 - ๘.๑๔ ข้อมูลรายละเอียดอื่น ๆ (other descriptive informations)
๙. เอกสารสรุปการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของการออกแบบ (summary of design verification and validation documents)
 ๑๐. ฉลาก และเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ (device labeling)
 ๑๑. การวิเคราะห์ความเสี่ยง (risk analysis)
 ๑๒. ข้อมูลการผลิต (manufacturer informations)
 ๑๓. หนังสือรับรองการขาย (certificate of free sale)
 ๑๔. หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิต (GMP or quality system certificate)
 ๑๕. หนังสือรับรองความสอดคล้องของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Declaration of conformity)
 ๑๖. หนังสือมอบอำนาจจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้เป็นตัวแทน (Letter of authorization for authorized representatives)
 ๑๗. วิธีการทำลาย การทำให้สิ้นสภาพและการขจัดของเสียที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ (ถ้ามี)
 ๑๘. รายการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือแพทย์

ลายมือชื่อ..... ผู้ยื่นคำขอ

(.....)

ภาคผนวก 3

แบบ ผ.พ. ๑

เลขรับที่..... วันที่..... ผู้รับคำขอ..... (สำหรับเจ้าหน้าที่เป็นผู้กรอก)
--

คำขออนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์

เขียนที่.....

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....

ผู้จดทะเบียนสถานประกอบการผลิตเครื่องมือแพทย์ตามใบจดทะเบียนที่.....

ออกให้ ณ วันที่..... เดือน..... พ.ศ..... สิ้นอายุวันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ.....

สถานที่ผลิตเครื่องมือแพทย์ชื่อ

ตั้งอยู่เลขที่

ตรอก / ซอย..... ถนน..... หมู่ที่.....

ตำบล/แขวง..... อำเภอ/เขต.....

จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

โดยมี.....เป็นผู้ดำเนินการแทนนิติบุคคล

ขออนุญาตผลิตเครื่องมือแพทย์ตามมาตรา ๖(๑) ดังนี้

๑. ชื่อเครื่องมือแพทย์

- ชื่อภาษาไทย.....

- ชื่อภาษาอังกฤษ.....

๒. ขอบข่ายเครื่องมือแพทย์.....

๓. รหัสสากลเครื่องมือแพทย์

๔. บทสรุปเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์ (executive summary)


๕. หลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ และวิธีการที่แสดงถึงความสอดคล้อง (Essential Principles of Safety and Performance of Medical Device and method used to demonstrate conformity)

- ๒ -

๖. รายละเอียดเครื่องมือแพทย์ (device description)
- ๖.๑ ลักษณะทั่วไป และหลักการทำงาน (device description and features)
 - ๖.๒ วัตถุประสงค์การใช้ (intended use)
 - ๖.๓ ข้อบ่งใช้ (indications)
 - ๖.๔ คำแนะนำการใช้ (instructions for use)
 - ๖.๕ การเก็บรักษา (storage condition)
 - ๖.๖ อายุการใช้งาน (shelf life) (ถ้ามี)
 - ๖.๗ ข้อห้ามใช้ (contraindications)
 - ๖.๘ คำเตือน (warnings)
 - ๖.๙ ข้อควรระวัง (precautions)
 - ๖.๑๐ ผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ (potential adverse effects)
 - ๖.๑๑ การรักษาด้วยทางเลือกอื่น (alternative therapy)
 - ๖.๑๒ รายละเอียดและสมบัติของวัสดุที่ใช้ผลิตหรือเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ (materials)
 - ๖.๑๓ ข้อกำหนดเฉพาะอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง (other relevant specifications)
 - ๖.๑๔ ข้อมูลรายละเอียดอื่น ๆ (other descriptive informations)
๗. เอกสารสรุปการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้องของการออกแบบ (summary of design verification and validation documents)
๘. ฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์ (device labeling)
๙. การวิเคราะห์ความเสี่ยง (risk analysis)
๑๐. ข้อมูลผู้ผลิต (manufacturer informations)
๑๑. หนังสือรับรองความสอดคล้องของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Declaration of conformity)
๑๒. วิธีการทำลาย การทำให้สิ้นสภาพและการขจัดของเสียที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ (ถ้ามี)
๑๓. รายการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องมือแพทย์

ลายมือชื่อ..... ผู้ยื่นคำขอ
(.....)

ภาคผนวก 4

 <p>สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา Food and Drug Administration</p>	<p>ใบควบคุมกระบวนการงาน</p> <p>การออกใบอนุญาต <input type="checkbox"/> ผลิต <input type="checkbox"/> นำเข้าเครื่องมือแพทย์</p>	<p>เลขที่รับ</p>
--	--	------------------------

ชื่อสถานประกอบการ.....เลขที่ใบจดทะเบียนสถานประกอบการ.....

ชื่อเครื่องมือแพทย์.....

<p>ตรวจสอบเอกสาร</p> <p>รับเรื่องวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ตรวจสอบแล้วเสร็จวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ผลการตรวจสอบ <input type="radio"/> รับเรื่อง <input type="radio"/> ไม่รับเรื่อง</p> <p>เจ้าหน้าที่ Pre.....</p>	<p>การรับคำขอ</p> <p>รับวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ลงเลขรับแล้วเสร็จวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>คืนเรื่องวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ธุรการ.....</p>
<p>การพิจารณาเอกสาร</p> <p>รับเรื่องวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>พิจารณาแล้วเสร็จวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ Pre.....</p>	<p>แก้ไขเอกสาร</p> <p>แจ้งผู้ประกอบการเพื่อแก้ไขเอกสารวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ผู้ประกอบการแก้ไขแล้วเสร็จวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ Pre.....</p>
<p>ผู้เชี่ยวชาญ/คณะทำงาน/คณะอนุกรรมการ พิจารณาเอกสาร</p> <p>ส่งเรื่องวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>รับเรื่องที่พิจารณาแล้วเสร็จคืน.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ Pre.....</p>	<p>แก้ไขเอกสาร (ตามความเห็น ผชช./คณะทำงาน/คณะอนุกรรมการฯ)</p> <p>แจ้งผู้ประกอบการเพื่อแก้ไขเอกสารวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ผู้ประกอบการแก้ไขแล้วเสร็จวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ Pre.....</p>
<p>การตรวจสอบเอกสาร</p> <p>รับเรื่องจากเจ้าหน้าที่ Pre ผู้พิจารณาวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ตรวจสอบแล้วเสร็จวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>หัวหน้ากลุ่ม Pre.....</p>	
<p>การเสนอผลการพิจารณา</p> <p>รับเรื่องจากกลุ่ม Pre วันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เสนอ ผอ. ลงนามวันที่.....เวลา.....น. รับเรื่องคืนวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ออกเลขและส่งเรื่องออกจากกองวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ธุรการ.....</p>	
<p>การออกเลขที่ใบอนุญาตและเตรียมส่งมอบ</p> <p>รับเรื่องคืนวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>ออกเลขที่ใบอนุญาตวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>แล้วเสร็จพร้อมส่งมอบให้ผู้ประกอบการวันที่.....เวลา.....น.</p> <p>เจ้าหน้าที่ธุรการ.....</p>	

<p><input type="checkbox"/> กรณีไม่ส่งผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการฯ</p> <p>เวลาที่กำหนดไว้ รวม 40 วันทำการ</p> <p>เวลาที่ใช้จริง รวมวันทำการ</p>	<p><input type="checkbox"/> กรณีส่งผู้เชี่ยวชาญ/คณะอนุกรรมการฯ</p> <p>เวลาที่กำหนดไว้ รวม 90 วันทำการ</p> <p>เวลาที่ใช้จริง รวมวันทำการ</p>	<p><input type="checkbox"/> กรณีเป็นเครื่องมือแพทย์ใหม่</p> <p>เวลาที่กำหนดไว้ รวม 250 วันทำการ</p> <p>เวลาที่ใช้จริง รวมวันทำการ</p>
--	---	---

ภาคผนวก 6

กระดาศหวับรุษัษ

**หนังสือมอบอำนาจและแต่งตั้ง
ผู้ดำเนินกิจการเกี่ยวกับการขออนุญาต**

อากรแสตมป์

ที่.....

วันที่.....

โดยหนังสือฉบับนี้.....(ชื่อนิติบุคคล).....
 สำนักงานใหญ่ตั้งอยู่เลขที่.....ตروق/ซอย.....
 ถนน.....หมู่ที่.....ตำบล/แขวง.....
 อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....โทร.....
 โดยมี.....
 เป็นผู้มือำนาจจัดการแทนนิติบุคคลปรากฏตามหนังสือรับรองการจดทะเบียนนิติบุคคลกระทรวงพาณิชย์ เลขที่.....
 ลงวันที่.....ขอมอบอำนาจและแต่งตั้ง
 ให้.....อายุ.....ปี สัญชาติ.....เชื้อชาติ.....
 อยู่บ้านเลขที่.....ตروق/ซอย.....
 ถนน.....หมู่ที่.....ตำบล/แขวง.....
 อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....โทร.....
 บัตรประจำตัวประชาชนเลขที่.....
 ออกให้ ณ.....เมื่อวันที่.....

เป็นผู้ประกอบการและดำเนินกิจการ และมีอำนาจกระทำการแทนข้าพเจ้าในกิจการดังนี้

ข้อ 1 การขออนุญาตเครื่องมือแพทย์ ลงนามในคำขออนุญาตเครื่องมือแพทย์และให้มีอำนาจในการให้
 คำรับรองถ้อยคำต่อเจ้าหน้าที่ แกะไขเอกสารเพิ่มเติมเอกสาร รับเอกสารคืน ตลอดจนดำเนินการอื่นใดที่จำเป็น
 เกี่ยวกับการขออนุญาตดังกล่าวจนเสร็จการ

ข้อ 2 การมอบอำนาจและแต่งตั้งเป็นผู้ประกอบการดำเนินการดังกล่าวนี้ให้ใช้ได้ตั้งแต่วันที่.....
 เดือน.....พ.ศ.ใช้ได้ตลอดไปจนกว่าจะมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

กิจการใดที่.....(ระบุชื่อผู้รับมอบอำนาจ)..... ผู้รับมอบอำนาจให้เป็นผู้ประกอบการ ได้กระทำไปตาม
 ขอบเขตแห่งหนังสือมอบอำนาจฉบับนี้ ข้าพเจ้าขอรับผิดชอบโดยเสมือนว่า ข้าพเจ้าเป็นผู้กระทำด้วยตัวเอง
 ทั้งสิ้น เพื่อเป็นหลักฐานข้าพเจ้าได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....ผู้มอบอำนาจ

()

ลงชื่อ.....ผู้รับมอบอำนาจ

()

ลงชื่อ.....พยาน

()

ลงชื่อ.....พยาน

ประทับ

ตราบริษัท

ภาคผนวก 7

กระดางห้วาเริจัท

หนังสือมอบอำนาจผู้ยื่นเอกสารขออนุญาต

อากรแสตมป์

ที่.....
วันที่.....

โดยหนังสือฉบับนี้.....(ชื่อนิติบุคคล).....
สำนักงานใหญ่ตั้งอยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....
ถนน.....หมู่ที่.....ตำบล/แขวง.....
อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....โทร.....
โดยมี.....
เป็นผู้มีอำนาจจัดการแทนนิติบุคคลปรากฏตามหนังสือรับรองการจดทะเบียนนิติบุคคลกระทรวงพาณิชย์ เลขที่.....
.....ลงวันที่.....ขอมอบอำนาจและแต่งตั้ง
ให้.....อายุ.....ปี สัญชาติ.....เชื้อชาติ.....
อยู่บ้านเลขที่.....ตรอก/ซอย.....
ถนน.....หมู่ที่.....ตำบล/แขวง.....
อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....โทร.....
บัตรประจำตัวประชาชน เลขที่.....
ออกให้ ณ.....เมื่อวันที่.....

เป็นผู้มีอำนาจกระทำการแทนข้าพเจ้าในกิจการดังนี้
ข้อ 1 ให้เป็นผู้ยื่นคำขออนุญาตเครื่องมือแพทย์ต่อสำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา

ข้อ 2 ให้มีอำนาจในการให้คำรับรองถ้อยคำต่อเจ้าหน้าที่ แก่ไขเอกสารเพิ่มเติมเอกสาร รับเอกสารคืน
ตลอดจนดำเนินการอื่นใดที่จำเป็นเกี่ยวกับการขออนุญาตดังกล่าวจนเสร็จการ

ข้อ 3 การมอบอำนาจดังกล่าวนี้ให้ใช้ได้ตั้งแต่วันที่.....เดือน.....พ.ศ.
ใช้ได้ตลอดไปจนกว่าจะมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

กิจการใดที่.....(ระบุชื่อผู้รับมอบอำนาจ)..... ผู้รับมอบอำนาจได้กระทำไปตามขอบเขตแห่งหนังสือ
มอบอำนาจฉบับนี้ ข้าพเจ้าขอรับผิดชอบโดยเสมือนว่า ข้าพเจ้าเป็นผู้กระทำด้วยตัวเองทั้งสิ้น เพื่อเป็นหลักฐาน
ข้าพเจ้าได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญต่อหน้าพยาน

ประทับ
ตราบริษัท

ลงชื่อ.....ผู้มอบอำนาจ
()
ลงชื่อ.....ผู้รับมอบอำนาจ
()
ลงชื่อ.....พยาน
()
ลงชื่อ.....พยาน
()

(EXAMPLE)**Letter of Authorization for Authorized Representatives**

[To be printed on Company Letterhead of Product Owner]

Medical Device Control Division
Thai Food and Drug Administration
Ministry of Public Health

[Date]

Dear Sir/Madam,

Subject : Letter of Authorization for *[name of Registrant]*

We, *[name of Product Owner]*, as the Product Owner, hereby authorize *[name of Registrant]*, as the Registrant to prepare and submit applications for the evaluation and registration of medical devices to the Thai Food and Drug Administration on our behalf.

This authorization shall apply to the following medical devices:

[product names and model number of medical devices]

We also authorize *[name of Registrant]* to make declarations and to submit documents on our behalf, regarding the above medical devices, in support of this application. These declarations and submissions are made pursuant to the requirements of the Medical Device Act B.E. 2551 (2008) and any other applicable laws that may also be in force.

This authorization shall remain in effect until our notification to the Thai Food and Drug Administration in writing that the authorization is revoked.

We undertake to provide post-market support and assistance to the Registrant as may be required in relation to any matter involving the above medical devices.

We acknowledge that any non-compliance with any registration condition issued by the Thai Food and Drug Administration in relation to medical devices registered with the Medical Device Control Division may result in the suspension or cancellation of the medical device registration.

We agree to assist the Thai Food and Drug Administration with any request for information on the above medical devices.

Yours Sincerely,

[Signature]

[Full Name and Title of Senior Company Official]

[Company stamp]

ตารางที่ 11 ตารางแสดงความสอดคล้องกับหลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์
(Essential principles of safety and performance of medical devices)

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
General Requirements			
<p>1. Medical devices shall be designed and manufactured in such a way that, when used under the conditions and for the purposes intended and, where applicable, by virtue of the technical knowledge, experience, education or training of intended users, they will not compromise the clinical condition or the safety of patients, or the safety and health of users or, where applicable, other persons, provided that any risks which may be associated with the use of the medical device for its intended purpose constitute acceptable risks when weighed against the intended benefits to the patient and are compatible with a high level of protection of health and safety.</p>	Yes	<ul style="list-style-type: none"> - ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP/ PIC/S - ISO 14630:2012 Non-active surgical implants- general requirement - IEC62366-1:2015 Medical devices Application of usability engineering to MDs - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk 	<ul style="list-style-type: none"> Certificates No. xx-xxx Certificates No. xx-xxx Usability Memo No. xx-xxx Risk Management Report No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		management to medical devices - MEDDEV 2.7/1 หรือ GHTF หรือ ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (if any)	Clinical evaluation report No. xx-xxx
<p>2. The solutions adopted by the product owner for the design and manufacture of the medical devices shall conform to safety principles, taking account of the generally acknowledged state of the art. In selecting an appropriate solution for the design and manufacture of a medical device so as to minimize any risks associated with the use of the medical device , the product owner shall apply the following principles:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● identify any hazard and associated risk arising from the use of the medical device for its intended purpose, and any foreseeable misuse of the medical device, ● eliminate or reduce risks as far as reasonably practicable through inherently safe design and manufacture, 	Yes	- ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices	Certificates No. xx-xxx Risk Management Report No. xx-xxx Certificates No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<ul style="list-style-type: none"> ● if appropriate, ensure that adequate protective measures are taken, including alarms if necessary, in relation to any risk that cannot be eliminated, and ● inform users of any residual risks. 		<ul style="list-style-type: none"> - ISO 14630:2012 Non-active surgical implants- general requirement - IEC62366-1:2015 Medical devices Application of usability engineering to MDs - ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562 	<p>Usability Memo No. xx-xxx</p> <p>ฉลากหรือเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์</p>
<p>3. Medical devices shall achieve the performance intended by the product owner and be designed, manufactured and packaged in such a way that they are suitable for one or more of the functions within the scope of the definition of a medical device.</p>	Yes	<ul style="list-style-type: none"> ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP - ISO 14630:2012 Non-active surgical implants- general requirement 	<p>Certificates No. xx-xxx</p> <p>Certificates No. xx-xxx</p>

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		<p>- IEC62366-1:2015 Medical devices Application of usability engineering to MDs</p> <p>- ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices</p>	<p>Usability Memo No. xx-xxx</p> <p>Risk Management Report No. xx-xxx</p> <p>Clinical evaluation report No. xx-xxx</p> <p>Packaging validation</p>

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		<ul style="list-style-type: none"> - MEDDEV 2.7/1 หรือ GHTF หรือ ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (if any) - ISO 11607-1:2006/A1:2014 Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems 	
4. The characteristics and performances referred to in Clauses 1, 2 and 3 shall not be adversely affected to such a degree that the health or safety of the patient or the user and, where applicable, of other persons are compromised during the lifetime of the medical device, as indicated by the product owner, when the medical device is subjected to the stresses	Yes	<ul style="list-style-type: none"> - ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP - ISO 14971:2007 	<p>Certificates No. xx-xxx</p> <p>Risk Management Report</p>

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>which can occur during normal conditions of use and has been properly maintained and calibrated, if appropriate, in accordance with the product owner's instructions.</p>		<p>Medical devices-Application of risk management to medical devices</p> <p>- ICH Guideline for Industry Stability Testing of New Drug Substances and Products หรือ ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product</p> <p>- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562</p>	<p>No. xx-xxx</p> <p>Stability report No. xx-xxx</p> <p>ฉลากหรือเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์</p>
<p>5. The medical devices shall be designed, manufactured and packed in such a way that their characteristics and performances, when it is being used for its intended purpose, will not be adversely affected during its transport and storage, if the transport and storage is carried out in accordance with the instructions and information provided by the product owner.</p>	Yes	<p>- ISO 13485:2016</p> <p>Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP</p> <p>Good Distribution Practice</p>	<p>Certificates No. xx-xxx</p> <p>Packaging validation</p>

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		<ul style="list-style-type: none"> - ISO 11607-1:2006/A1:2014 Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems - ICH Guideline for Industry Stability Testing of New Drug Substances and Products หรือ ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product - Transportation test method 	<p>Stability report No. xx-xxx</p> <p>Transportation test</p>
6. The benefits must be determined to outweigh any undesirable side effects for the performances intended.	Yes	<ul style="list-style-type: none"> - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices 	Risk Management Report No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		- MEDDEV 2.7/1 หรือ GHTF หรือ ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (if any)	Clinical evaluation report
7. Medical devices shall require clinical evidence, appropriate for the use and classification of the medical device, demonstrating that the medical device complies with the applicable provisions of the essential principles. A clinical evaluation shall be conducted.	Yes	- MEDDEV 2.7/1 หรือ GHTF หรือ ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (if any)	Clinical evaluation report No. xx-xxx
Design and Manufacturing Requirements			
8. Chemical, physical and biological properties			
8.1 The medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to ensure the characteristics and performance requirements referred to in Clauses 1 to 6 of the 'General Requirements' are met. Particular attention shall be paid to:	Yes	- ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP	Certificates No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<ul style="list-style-type: none"> ● the choice of materials used, particularly as regards toxicity and, where appropriate, flammability, ● the chemical and physical properties of the material used, ● the compatibility between the materials used and biological tissues, cells, body fluids, and specimens, taking account of the intended purpose of the medical device, ● the choice of materials used shall reflect, where appropriate, matters such as hardness, wear and fatigue strength. 		<ul style="list-style-type: none"> - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices - ISO 10993-1:2018 Preview Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process - ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity - ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices Part 10: 	<ul style="list-style-type: none"> Risk Management Report No. xx-xxx Cytotoxicity Evaluation Report No. xx-xxx Skin Irritation Evaluation Report No. xx-xxx Sensitization Evaluation Report No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		Tests for irritation and skin sensitization - European Pharmacopoeia	Hydrogen peroxide
8.2 The medical devices shall be designed, manufactured and packed in such a way as to minimize the risk posed by contaminants and residues to the persons involved in the transport, storage and use of the medical devices and to patients, taking account of the intended purpose of the product. In minimizing risks, particular consideration shall be given to the duration and frequency of any tissue exposure associated with the transport, storage or use of the medical device.	Yes	- ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices	Certificates No. xx-xxx Risk Management Report No. xx-xxx
8.3 The medical devices shall be designed and manufactured in such a way that they can be used safely with the materials, substances and gases with which they enter into contact during their normal use or during routine procedures; if the medical devices are intended to administer medicinal products they shall be designed and manufactured in such a way as to be compatible with the medicinal products	No	Device has no medicinal product used with.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
concerned according to the provisions and restrictions governing these medicinal products and that the performance of the medicinal product is maintained in accordance with the intended purpose of the medicinal product.			
8.4 Where a medical device incorporates, as an integral part, a substance which, if used separately, may be considered to be a medicinal product as defined in the relevant legislation that applies and which is liable to act upon the body with action ancillary to that of the medical device, the safety, quality and performance of the medical device as a whole shall be verified, as well as the safety, quality and efficacy of the incorporated substance in relation to the intended purpose of the medical device. For the purposes of this paragraph, “medicinal product” includes any stable derivative of human blood or human plasma.	Yes	<ul style="list-style-type: none"> - ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices - European Pharmacopoeia 	<p>Certificates No. xx-xxx</p> <p>Risk Management Report No. xx-xxx</p>
8.5 The medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as reasonably practicable and appropriate the risks posed by substances that may leach or leak from the medical device.	Yes	<ul style="list-style-type: none"> - ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP 	Certificates No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		- ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices	Risk Management Report No. xx-xxx
8.6 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as reasonably practicable and appropriate risks posed by the unintentional ingress or egress of substances into or from the medical device taking into account the nature of the environment in which the medical device is intended to be used.	Yes	- ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices - European Pharmacopoeia	Certificates No. xx-xxx Risk Management Report No. xx-xxx
9. Infection and microbial contamination			
9.1 The medical devices and manufacturing processes shall be designed in such a way as to eliminate or to reduce as far as reasonably	Yes	- ISO 14971:2007	Risk Management Report No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>practicable and appropriate the risk of infection to any persons. The design shall:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● allow easy handling, and, where necessary: ● reduce as far as reasonably practicable and appropriate any microbial leakage from the medical device and/or microbial exposure during use, ● if appropriate, minimizes contamination of the medical device, or specimen where applicable, by the patient, user or other person, or contamination of the patient by the medical device, during its use. 		<p>Medical devices-Application of risk management to medical devices - ISO 11737-1:2018 Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products</p>	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		<p>- ISO 17665-1-2006 ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices</p> <p>- ISO 11607-1:2006/A1:2014 Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems</p>	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>9.2 Where a medical device incorporates substances of biological origin, the risk of infection must be reduced as far as reasonably practicable and appropriate by selecting appropriate sources, donors and substances and by using, as appropriate, validated inactivation, conservation, test and control procedures. This may not apply to certain IVD medical device if the activity of the virus and other transmissible agent are integral to the intended purpose of the IVD medical device or when such elimination or inactivation process would compromise the performance of the IVD medical device.</p>	No	Device does not incorporate substances of biological origin.	
<p>9.3 Products incorporating non-viable tissues, cells and substances of animal origin falling within the definition of a medical device, shall originate from animals that have been subjected to veterinary controls and surveillance adapted to the intended purpose of the tissues. The product owner is required to retain information on the geographical origin of the animals. Processing, preservation, testing and handling of tissues, cells and substances of animal origin shall be carried out so as to provide optimal safety. In particular, safety with regard to viruses and other transmissible agents shall be addressed by implementation of</p>	No	Device does not incorporate non-viable tissue, cells and substances of animal origin.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>validated methods of elimination or inactivation in the course of the manufacturing process. This may not apply to certain IVD medical device if the activity of the virus and other transmissible agent are integral to the intended purpose of the IVD medical device or when such elimination or inactivation process would compromise the performance of the IVD medical device.</p>			
<p>9.4 For products incorporating cells, tissues and derivatives of microbial or recombinant origin falling within the definition of a medical device, the selection of sources/donors, the processing, preservation, testing and handling of cells, tissues and derivatives of such origin shall be carried out so as to provide optimal safety. In particular, safety with regard to viruses and other transmissible agents shall be addressed by implementation of validated methods of elimination or inactivation in the course of the manufacturing process. This may not apply to certain IVD medical device if the activity of the virus and other transmissible agent are integral to the intended purpose of the IVD medical device or when such elimination or inactivation process would compromise the performance of the IVD medical device.</p>	Yes	European Pharmacopoeia	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>9.5 For products incorporating non-viable human tissues, cells and substances falling within the definition of an IVD medical device, the selection of sources, donors and/or substances of human origin, the processing, preservation, testing and handling of tissues, cells and substances of such origin shall be carried out so as to provide optimal safety. In particular, safety with regard to viruses and other transmissible agents shall be addressed by implementation of validated methods of elimination or inactivation in the course of the manufacturing process. This may not apply to certain IVD medical device if the activity of the virus and other transmissible agent are integral to the intended purpose of the IVD medical device or when such elimination or inactivation process would compromise the performance of the IVD medical device.</p>	No	Device does not incorporate non-viable human tissues, cells and substances.	
<p>9.6 Medical devices labeled as having a special microbiological state shall be designed, manufactured and packed to ensure they remain so when placed on the market and remain so under the transport and storage conditions specified by the product owner.</p>	No	Device does not have a special microbiological state	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>9.7 Medical devices delivered in a sterile state shall be designed, manufactured and packed to ensure that they remain sterile when placed on the market and remain sterile, under the transport and storage conditions indicated by the product owner.</p>	<p>Yes</p>	<p>- ISO 17665-1-2006 ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices - ISO 11607-1:2006/A1:2014 Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems - ISO 14644 -1:2015 Cleanroom and associate controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness</p>	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
		- ISO 14644 -1:2015 Cleanroom and associate controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644	
9.8 Medical devices labeled either as sterile or as having a special microbiological state shall have been processed, manufactured and, if applicable, sterilized by appropriate, validated methods.	Yes	- ISO 17665-1-2006 ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices	Sterilization validation report No xxx
9.9 Medical devices intended to be sterilized shall be manufactured in appropriately controlled (e.g. environmental) conditions.	No	Device sold as sterilized	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
9.10 Packaging systems for non-sterile medical devices shall keep the product at the level of cleanliness stipulated and, if the medical devices are to be sterilized prior to use, minimize the risk of microbial contamination; the packaging system shall be suitable taking account of the method of sterilization indicated by the product owner. The medical device shall be produced in appropriately controlled conditions.	No	Device sold as sterilized	
9.11 The packaging and/or label of the medical device shall distinguish between identical or similar products placed on the market in both sterile and non-sterile condition.	No	No device placed on the market in both sterile and non-sterile condition	
10. Manufacturing and environmental properties			
10.1 If the medical device is intended for use in combination with other medical devices or equipment, the whole combination, including the connection system shall be safe and shall not impair the specified performance of the medical devices, or equipment with which it is used. Any restrictions on use applying to such combinations shall be indicated on the label and/or in the instructions for use.	Yes	ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices - ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562	Risk Management Report No. xx-xxx ฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>10.2 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to remove or reduce as far as reasonably practicable and appropriate:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● the risk of injury, in connection with their physical features, including the volume/pressure ratio, dimensional and where appropriate ergonomic features; ● risks connected with reasonably foreseeable external influences or environmental conditions, such as magnetic fields, external electrical and electromagnetic effects, electrostatic discharge, pressure, humidity, temperature or variations in pressure and acceleration; ● the risks connected to their use in conjunction with materials, substances and gases with which they may come into contact during normal conditions of use; ● the risks of accidental penetration of substances into the medical device; ● the risk of incorrect identification of specimens; ● the risks of reciprocal interference with other medical devices normally used in the investigations or for the treatment given; 	Yes	<p>ISO 13485:2016 Medical devices-Quality management systems/ Thai GMP</p> <ul style="list-style-type: none"> - IEC62366-1:2015 Medical devices Application of usability engineering to MDs - ISO 14971:2007 Medical devices-Application of risk management to medical devices - MEDDEV 2.7/1 หรือ GHTF หรือ ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (if any) 	<p>Certificates No. xx-xxx</p> <p>Usability Memo No. xx-xxx</p> <p>Risk Management Report No. xx-xxx</p> <p>Clinical evaluation report No. xx-xxx</p>

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<ul style="list-style-type: none"> risks arising where maintenance or calibration are not possible (as with implants), from ageing of materials used or loss of accuracy of any measuring or control mechanism. 			
<p>10.3 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to minimize the risks of fire or explosion during normal use and in single fault condition. Particular attention shall be paid to medical devices whose intended purpose includes exposure to or use in association with flammable substances or substances which could cause combustion.</p>	No	Device is not intended to exposure to or use in association with flammable substances.	
<p>10.4 Medical devices must be designed and manufactured in such a way as to facilitate the safe disposal of any waste substances.</p>	Yes	- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง พ.ศ. 2562	ฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์
11. Medical devices with a diagnostic or measuring function			
<p>11.1 Medical devices with a measuring function shall be designed and manufactured in such a way as to provide sufficient accuracy, precision and stability for their intended purpose of the medical device. The limits of accuracy, precision and stability shall be indicated by the product owner.</p>	No	Device does not have diagnostic or measuring function.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
11.2 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to provide sufficient accuracy, precision and stability for their intended purpose, based on appropriate scientific and technical methods. In particular the design shall address the sensitivity, specificity, trueness, repeatability, reproducibility, control of known relevant interference and limits of detection, as appropriate.	No	Device does not have diagnostic or measuring function.	
11.3 Where the performance of medical devices depends on the use of calibrators and/or control materials, the traceability of values assigned to such calibrators and/or control materials shall be assured through a quality management system.	No	Device does not have diagnostic or measuring function.	
11.4 Any measurement, monitoring or display scale shall be designed and manufactured in line with ergonomic principles, taking into account of the intended purpose of the medical device.	No	Device does not have diagnostic or measuring function.	
11.5 Wherever possible values expressed numerically shall be in commonly accepted, standardized units, and understood by the users of the medical device.	No	Device does not have diagnostic or measuring function.	
12. Protection against radiation			

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<p>12.1 General</p> <p>Medical devices shall be designed and manufactured and packaged in such a way that exposure of patients, users and other persons to any emitted radiation shall be reduced as far as practicable and appropriate, compatible with the intended purpose, whilst not restricting the application of appropriate specified levels for therapeutic and diagnostic purposes</p>	No	Device does not emit radiation.	
<p>12.2 Intended radiation</p>			
<p>12.2.1 Where medical devices are designed to emit hazardous, or potentially hazardous, levels of visible and/or invisible radiation necessary for a specific medical purpose the benefit of which is considered to outweigh the risks inherent in the emission, it shall be possible for the user to control the emissions. Such medical devices shall be designed and manufactured to ensure reproducibility of relevant variable parameters within an acceptable tolerance.</p>	No	Device does not emit radiation.	
<p>12.2.2 Where medical devices are intended to emit potentially hazardous, visible and/or invisible radiation, they shall be fitted, where</p>	No	Device does not emit radiation.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
practicable, with visual displays and/or audible warnings of such emissions.			
<p>12.3 Unintended radiation</p> <p>Medical devices shall be designed and manufactured in such a way that exposure of patients, users and other persons to the emission of unintended, stray or scattered radiation is reduced as far as practicable and appropriate.</p>	No	Device does not emit radiation.	
<p>12.4 Instructions for use</p> <p>The operating instructions for medical devices emitting radiation shall give detailed information as to the nature of the emitted radiation, means of protecting the patient and the user and on ways of avoiding misuse and of eliminating the risks inherent in installation</p>	No	Device does not emit radiation.	
<p>12.5 Ionizing radiation</p>			
<p>12.5.1 Medical devices intended to emit ionizing radiation shall be designed and manufactured in such a way as to ensure that, where practicable, the quantity, geometry and energy distribution (or quality) of radiation emitted can be varied and controlled taking into account the intended purpose.</p>	No	Device does not emit radiation.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
12.5.2 Medical devices emitting ionizing radiation intended for diagnostic radiology shall be designed and manufactured in such a way as to achieve appropriate image and/or output quality for the intended medical purpose whilst minimizing radiation exposure of the patient and user.	No	Device does not emit radiation.	
12.5.3 Medical devices emitting ionising radiation, intended for therapeutic radiology shall be designed and manufactured in such a way as to enable reliable monitoring and control of the delivered dose, the beam type and energy and where appropriate the energy distribution of the radiation beam.	No	Device does not emit radiation.	
13. Requirements for medical devices connected to or equipped with an energy source			
13.1 Medical devices incorporating electronic programmable systems, including software, shall be designed to ensure the repeatability, reliability and performance of these systems according to the intended purpose. In the event of a single fault condition in the system, appropriate means shall be adopted to eliminate or reduce as far as practicable and appropriate consequent risks.	No	Device does not incorporate electronic programmable systems.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
13.2 For medical devices which incorporate software or which are medical software in themselves, the software shall be validated according to the state of the art taking into account the principles of development lifecycle, risk management, validation and verification.	No	Device does not incorporate software.	
13.3 Medical devices where the safety of the patients depends on an internal power supply shall be equipped with a means of determining the state of the power supply.	No	Device is not connected to or equipped with an energy source.	
13.4 Medical devices where the safety of the patients depends on an external power supply shall include an alarm system to signal any power failure.	No	Device is not connected to or equipped with an energy source.	
13.5 Medical devices intended to monitor one or more clinical parameters of a patient shall be equipped with appropriate alarm systems to alert the user of situations which could lead to death or severe deterioration of the patient's state of health.	No	Device is not intended to monitor one or more clinical parameters of a patient.	
13.6 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as practicable and appropriate the risks of creating	No	Device does not create Electromagnetic fields.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
Electromagnetic interference which could impair the operation of this or other medical devices or equipment in the vicinity where the medical device is located.			
13.7 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to provide an adequate level of intrinsic immunity to electromagnetic disturbance to enable them to operate as intended.	No	Device is not connected to or equipped with an energy source.	
13.8 Protection against electrical risks A medical device shall be designed and manufactured in a way that ensures that, as far as possible, a patient, or any other person is protected against the risk of accidental electric shock when it is installed and maintained as indicated by the product owner, is being used under normal conditions of use and in the event of a single fault condition.	No	Device is not connected to or equipped with an energy source.	
14. Protection against mechanical risks			
14.1 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to protect the patient and user against mechanical risks associated with the use of the medical device.	No	Device does not have mechanical function.	
14.2 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce to the lowest practicable level the risks arising from	No	Device does not vibrate.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
vibration generated by the medical devices, taking account of technical progress and of the means available for limiting vibrations, particularly at source, unless the vibrations are part of the specified performance.			
14.3 Medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce to the lowest practicable level the risks arising from the noise emitted, taking account of technical progress and of the means available to reduce noise, particularly at source, unless the noise emitted is part of the specified performance.	No	Device does not emit noise.	
14.4 Terminals and connectors to the electricity, gas or hydraulic and pneumatic energy supplies which the user has to handle shall be designed and constructed in such a way as to minimize all possible risks.	No	Device is not connected to equipped with an energy source.	
14.5 Accessible parts of the medical devices (excluding the parts or areas intended to supply heat or reach given temperatures) and their surroundings shall not attain potentially dangerous temperatures under normal use.	No	Device does not generate potentially dangerous temperatures under normal use.	
15. Protection against the risks posed to the patient by supplied energy or substances			
15.1 Medical devices for supplying the patient with energy or substances shall be designed and constructed in such a way that the delivered rate	No	Device does not supply energy or substances.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
and/or amount can be set and maintained accurately enough to guarantee the safety of the patient and of the user.			
15.2 Medical devices shall be fitted with the means of preventing and/or indicating any inadequacies in the delivered rate and/or amount which could pose a danger. Medical devices shall incorporate suitable means to prevent, as far as possible, the accidental release of dangerous levels of energy from an energy and/or substance source.	No	Device does not supply energy or substances.	
15.3 The function of the controls and indicators shall be clearly specified on the medical devices. Where a medical device bears instructions required for its operation or indicates operating or adjustment parameters by means of a visual system, such information shall be understandable to the user and, as appropriate, the patient.	No	Device does not supply energy or substances.	
16. Active implantable medical devices			
16.1 An active implantable medical device shall incorporate, display, emit or exhibit a code or unique characteristic that can be used to identify :- ● the type of medical device;	No	Device is not active medical device.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
<ul style="list-style-type: none"> ● the product owner of the medical device; and ● the year of manufacture of the medical device. 			
16.2 The identifier shall be readable without the need for surgery to the person in whom the medical device is implanted.	No	Device is not active medical device.	
17. Protection against the risks posed to the patient for medical devices for self-testing or self-administration			
17.1 Such medical devices shall be designed and manufactured in such a way that they perform appropriately for their intended purpose taking into account the skills and the means available to users and the influence resulting from variation that can reasonably be anticipated in user's technique and environment. The information and instructions provided by the product owner shall be easy for the user to understand and apply.	No	Device is not intended for self-testing or self-administration.	
17.2 Such medical devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as practicable the risk of error in the handling of the medical device and, if applicable, the specimen, and also in the interpretation of results.	No	Device is not intended for self-testing or self-administration.	

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
17.3 Such medical devices shall, where reasonably possible, include a procedure by which the user can verify that, at the time of use, the medical device will perform as intended by the product owner.	No	Device is not intended for self-testing or self-administration.	
<p>18. Information supplied by the product owner</p> <p>The following information shall be provided with a medical device, having regard to the training and knowledge of potential users of the medical device:</p> <ul style="list-style-type: none"> • information identifying the medical device; • information identifying the product owner of the medical device; • information explaining how to use the medical device safely 	Yes	- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหน้า พ.ศ. 2562	ฉลากและเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์
<p>19. Clinical Investigation</p> <p>Clinical investigations on human subjects shall be carried out in accordance with the spirit of the Helsinki Declaration. This includes every step in the clinical investigation from first consideration of the need and justification of the study to publication of the results. Clinical investigations on human subjects shall be carried out in accordance with the spirit of the Helsinki Declaration. This includes every step in the</p>	Yes	- MEDDEV 2.7/1 หรือ GHTF หรือ ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (if any)	Clinical evaluation report No. xx-xxx

Essential Principal	Applicable to the device ?	Method of Conformity	Identity of Specific Documents
clinical investigation from first consideration of the need and justification of the study to publication of the results.			

ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ว่าด้วยหลักเกณฑ์เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ และ
การนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องแสดงหนังสือรับรอง
ต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา

พ.ศ. ๒๕๕๐

ด้วยประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ เรื่อง กำหนดเครื่องมือแพทย์
ที่ห้ามนำเข้าหรือขาย กำหนดผู้นำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ต้องมีหนังสือรับรองการขาย หนังสือรับรอง
ระบบคุณภาพการผลิตเครื่องมือแพทย์มาแสดงต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา รวมทั้งการ
นำเข้าเครื่องมือแพทย์บางกรณีที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องแสดงหนังสือรับรองต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์
ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กำหนด

ฉะนั้น อาศัยอำนาจตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ เรื่อง
กำหนดเครื่องมือแพทย์ที่ห้ามนำเข้าหรือขาย ข้อ ๒ (๒) (๓) ข้อ ๓ ข้อ ๔ และข้อ ๕ สำนักงานคณะกรรมการ
อาหารและยา จึงออกระเบียบไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ระเบียบนี้เรียกว่า “ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่าด้วยหลักเกณฑ์
เกี่ยวกับหนังสือรับรองที่ใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์และการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้น
ไม่ต้องแสดงหนังสือรับรองต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา พ.ศ. ๒๕๕๐”

ข้อ ๒ ระเบียบนี้ให้ใช้บังคับนับแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ข้อ ๓ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กำหนดหนังสือรับรองการขายจากประเทศ
ผู้ผลิตที่นำมาใช้ในการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕
เรื่อง กำหนดเครื่องมือแพทย์ที่ห้ามนำเข้าหรือขาย ต้องมีสาระสำคัญดังนี้

(๑) เป็นหนังสือรับรองการขายที่ออกโดยหน่วยงานของรัฐจากประเทศผู้ผลิตหรือหน่วยงาน
เอกชนที่หน่วยงานของรัฐในประเทศผู้ผลิตนั้นรับรองและยังอยู่ในอายุการใช้ของหนังสือรับรอง
สำหรับกรณีที่มีได้ระบุอายุการใช้ หนังสือรับรองการขายต้องออกมาแล้วไม่เกิน ๒ ปี นับแต่วันที่ออกหนังสือ

(๒) ระบุรายละเอียดดังต่อไปนี้

(ก) ชื่อผู้ผลิต ประกอบ หรือบรรจุ และสถานที่ตั้ง

(ข) ชื่อเครื่องมือแพทย์ โดยจำแนกรายการ เช่น รุ่น แบบ ขนาด รหัสสินค้า เป็นต้น และในกรณีที่ชื่อทางการค้าของเครื่องมือแพทย์ที่ขายภายในประเทศผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์แตกต่างจากชื่อที่ส่งมาขายในประเทศไทย ต้องมีการรับรองว่าเป็นเครื่องมือแพทย์อย่างเดียวกัน

(ค) ข้อความที่แสดงว่า เป็นเครื่องมือแพทย์ที่มีการขายในประเทศผู้ผลิต ส่วนเครื่องมือแพทย์ซึ่งไม่มีการขายในประเทศผู้ผลิต เนื่องจากไม่มีความจำเป็นต้องใช้เครื่องมือแพทย์ดังกล่าวในประเทศผู้ผลิตนั้นต้องมีหนังสือรับรองแหล่งผลิตจากประเทศผู้ผลิตและให้ใช้หนังสือรับรองการขายจากประเทศเจ้าของผลิตภัณฑ์หรือจากประเทศอื่น ๆ ที่มีการขาย โดยต้องมีหลักฐานแสดงผลจากประเทศผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์

ในกรณีที่หนังสือรับรองการขายฉบับหนึ่งฉบับใด มีข้อความไม่ครบถ้วนตามที่ระบุในข้อ ๓ (๒) (ก) หรือ (ข) หรือ (ค) ให้นำหนังสือรับรองอื่น ๆ ที่ออกโดยหน่วยงานเช่นเดียวกับผู้ออกหนังสือรับรองการขายตามข้อ ๓ (๑) มาแสดงเพิ่มเติมได้ สำหรับการแสดงชื่อเครื่องมือแพทย์ตามข้อ ๓ (๒) (ข) ให้เพิ่มเติมได้เฉพาะการจำแนกรายการเป็น รุ่น แบบ ขนาด รหัสสินค้า และสามารถออกโดยผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์แล้วผ่านการรับรองของหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานของเอกชนที่หน่วยงานของรัฐในประเทศที่ออกหนังสือรับรองหรือพนักงานโนตารีพับลิก (notary public) ของประเทศที่ออกหนังสือรับรอง

ข้อ ๔ สำหรับเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิต ประกอบ หรือบรรจุอยู่ในประเทศกลุ่มสมาชิกสหภาพยุโรป ซึ่งมีการปฏิบัติตามกฎหมายว่าด้วยเครื่องมือแพทย์ของสหภาพยุโรป (EU Directive) และได้รับเครื่องหมาย CE แล้ว ให้ใช้หนังสือรับรองการขายตามข้อ ๓ หรือใช้หนังสือ EC Certificate และ/หรือ EC Declaration of Conformity ที่มีรายละเอียดตามข้อ ๓ (๒) (ก) (ข) และที่ยังไม่หมดอายุเป็นหนังสือรับรองการขาย สำหรับกรณีที่มีได้ระบุอายุการใช้ EC Certificate หรือ EC Declaration of Conformity ต้องออกมาแล้วไม่เกิน ๒ ปี นับแต่วันที่ออกหนังสือ

ข้อ ๕ เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ เรื่อง กำหนดเครื่องมือแพทย์ที่ห้ามนำเข้าหรือขาย ข้อ ๒ (๓) ให้ผู้นำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ใช้กับมนุษย์ ดังต่อไปนี้ ต้องมีหนังสือรับรองการขายตามข้อ ๓ หรือข้อ ๔ และหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตแสดงต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ ณ ด่านอาหารและยา

(๑) เครื่องมือแพทย์ฝังในร่างกาย

(๒) เครื่องมือแพทย์ที่ผลิตขึ้นโดยใช้เนื้อเยื่อหรือผลผลิตจากเนื้อเยื่อ

(๓) เครื่องมือแพทย์ปราศจากเชื้อ
 (๔) เครื่องรังสีวินิจฉัยหรือเครื่องรังสีบำบัดรักษา
 (๕) ชุดตรวจวินิจฉัยโรคภายนอกร่างกาย ได้แก่
 (ก) น้ำยาที่เกี่ยวข้องกับการตรวจกลุ่มเลือด : ABO system, Rhesus (C,c,D,E,e), anti-kell
 (ข) น้ำยาที่เกี่ยวข้องกับการตรวจ : HIV infection (HIV I และ II), Hepatitis infection (A,B,C และ D), HTLV infection (HTLV I และ II), Antihumanglobulin (Coombs' reagent), Anti-CMV (Cytomegalovirus), HPV, HLA typing, น้ำยาตรวจทางชีวเคมี ได้แก่ Glucose, Lipid profile, Liver function test, Uric acid, BUN, Creatinine, Pregnancy test, สารเสพติด, Hormones (Thyroid, Fertile), Tumor markers (AFP, CEA และ PSA) และ Cardiac markers (CK, CK-MB และ Troponin)

(๖) น้ำยาฆ่าเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์

(๗) วัสดุอุดและครอบฟัน

(๘) เครื่องมือแพทย์อื่นที่จะประกาศเพิ่มเติม

ข้อ ๖ หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตเครื่องมือแพทย์ตามข้อ ๕ ต้องออกโดยหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานรับรอง (Certified Body) ซึ่งแสดงว่าผู้ผลิตได้มาตรฐานการผลิตตามระบบคุณภาพการผลิตอย่างหนึ่งอย่างใด คือ

(๑) หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตเครื่องมือแพทย์ (Good Manufacturing Practices) หรือ

(๒) ระบบการจัดการคุณภาพ (Quality Management System) เช่น ISO ๑๓๔๘๕ หรือ

(๓) เกณฑ์อื่นหรือระบบอื่นที่เทียบเท่า (๑) หรือ (๒) ซึ่งได้รับความเห็นชอบจากสำนักงาน

คณะกรรมการอาหารและยา

นอกจากแสดงว่ามีระบบคุณภาพการผลิตตามวรรคหนึ่งแล้ว หนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตต้องมีรายละเอียด ดังต่อไปนี้

(๑) ชื่อผู้ผลิต ประกอบ หรือบรรจุ และสถานที่ตั้ง

(๒) ขอบข่าย ประเภท หรือชนิดของเครื่องมือแพทย์ที่ผลิต

(๓) อายุของการรับรองระบบคุณภาพการผลิตซึ่งยังมีผลอยู่ในกรณีที่ไม่มีกำหนดเวลาระบุไว้

หนังสือรับรองต้องออกมาแล้วไม่เกิน ๒ ปี นับแต่วันที่ออกหนังสือ

ข้อ ๓ หนังสือรับรองการขายในข้อ ๓ ข้อ ๔ และหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตในข้อ ๖ ให้ปฏิบัติดังนี้

(๑) ใช้ต้นฉบับ กรณีไม่สามารถใช้ต้นฉบับได้ ให้ใช้สำเนาของหนังสือต้นฉบับที่มีคำรับรองถูกต้องโดยหน่วยงานที่ออกหนังสือรับรองนั้น หรือหน่วยงานของรัฐ หรือหน่วยงานของเอกชนที่หน่วยงานของรัฐรับรอง หรือพนักงานโนตารีพับลิก (notary public) กรณีมีข้อสงสัยเกี่ยวกับความถูกต้องของสำเนาหนังสือต้นฉบับ ให้ใช้ต้นฉบับเท่านั้นหรือให้แสดงต้นฉบับเพื่อการตรวจสอบเพิ่มเติม

(๒) กรณีหนังสือรับรองเป็นภาษาต่างประเทศที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ ให้จัดทำคำแปลเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดยหน่วยงานของรัฐหรือหน่วยงานของเอกชนที่ดำเนินธุรกิจการแปลเอกสารที่เป็นมาตรฐานสากลในประเทศไทย หรือมีการแปลเป็นภาษาอังกฤษหรือรับรองความถูกต้องของคำแปลจากหน่วยงานผู้ออกหนังสือ หน่วยงานรัฐของประเทศผู้ออกหนังสือรับรอง หรือหน่วยงานเอกชนที่หน่วยงานของรัฐรับรอง

(๓) มีการรับรองเอกสารตามระเบียบวิธีปฏิบัติของประเทศผู้ออกหนังสือ และผ่านการรับรองของหน่วยงานกระทรวงการต่างประเทศของประเทศไทยหรือสำนักงานพาณิชย์ในต่างประเทศของประเทศไทย

ข้อ ๘ ผู้นำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ต้องได้รับใบอนุญาตตามมาตรา ๑๒ หรือแจ้งรายการละเอียดตามมาตรา ๑๖ แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๓๑ ให้นำหนังสือรับรองการขายในข้อ ๓ ข้อ ๔ และหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตแล้วแต่กรณี มายื่นขอหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพร้อมหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(๑) หนังสือขอให้ตรวจสอบหนังสือรับรองการขาย หรือตรวจสอบหนังสือรับรองการขาย และหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิต แล้วแต่กรณี

(๒) ต้นฉบับหนังสือรับรอง พร้อมสำเนา ๒ ชุด

(๓) สำเนาใบทะเบียนพาณิชย์หรือสำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนบริษัทหรือห้างหุ้นส่วน แสดงวัตถุประสงค์และผู้มีอำนาจลงนามแทนนิติบุคคลซึ่งออกมาแล้วไม่เกินหกเดือน

(๔) กรณีกระทำการแทน ให้แนบหนังสือมอบอำนาจให้กระทำการแทน ซึ่งติดอากรแสตมป์ ตามอัตราที่กฎหมายกำหนด พร้อมสำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ

(๕) ภาพ หรือฉลาก หรือเอกสารอื่น ๆ ที่แสดงรายละเอียดของเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้า

(๖) ข้อมูลของหนังสือรับรองเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้าโดยมีการแจ้งรหัสเครื่องมือแพทย์ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด

(๗) หลักฐานสนับสนุนสรรพคุณหรือความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้าในกรณีจำเป็นเพื่อประกอบการพิจารณา

ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของเอกสารและออกหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามแบบ บ.น.ท. 1 ทำระยะเบี่ยงนี้พร้อมสำเนาหนังสือที่ออก แล้วจัดเก็บรวมกับหนังสือรับรองต้นฉบับไว้เพื่อการอ้างอิงที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์สามารถนำไปใช้แสดงขณะนำเข้าจนถึงวันสิ้นสุดตามที่ระบุในหนังสือรับรองการขาย ในกรณีที่ไม่มีการระบุวันสิ้นสุดของหนังสือรับรองการขายให้กำหนดอายุหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์เป็นเวลา ๕ ปีนับจากวันที่ออกหนังสือรับรองการขาย

ข้อ ๕ การนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องมีหนังสือรับรองการขาย หรือหนังสือรับรองการขายและหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ เรื่อง กำหนดเครื่องมือแพทย์ที่ห้ามนำเข้าหรือขาย ข้อ ๑ ให้ปฏิบัติดังนี้

(๑) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่เป็นส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์ หรือชิ้นส่วนของเครื่องมือแพทย์ที่ไม่อาจแยกใช้เป็นเอกเทศได้สำหรับใช้ควบคู่กับเครื่องมือแพทย์ที่มีการนำเข้าโดยถูกต้องตามมาตรา ๑๒, ๑๖ และ ๓๕ (๔) แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๓๑ ต้องยื่นหลักฐานดังต่อไปนี้

(ก) แบบคำขอนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามข้อยกเว้นของประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ ตามแบบ บ.น.ท. 2 ทำระยะเบี่ยงนี้

(ข) สำเนาใบทะเบียนพาณิชย์ หรือสำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนบริษัทหรือห้างหุ้นส่วนแสดงวัตถุประสงค์และผู้มีอำนาจลงนามแทนนิติบุคคลซึ่งออกมาแล้วไม่เกินหกเดือน

(ค) กรณีกระทำการแทนให้แนบหนังสือมอบอำนาจให้กระทำการแทนซึ่งติดอากรแสตมป์ตามอัตราที่กฎหมายกำหนด พร้อมสำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ

(ง) สำเนาใบกำกับสินค้า (Invoice) หรือสำเนาใบตราส่ง (Air Waybill หรือ Bill of Lading) หรือเอกสารอื่น ๆ แล้วแต่กรณี

(จ) รายละเอียดแสดงว่าส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์หรือชิ้นส่วนของเครื่องมือแพทย์ที่จะนำเข้ามาสามารถนำไปใช้ควบคู่กับเครื่องมือแพทย์ที่มีหนังสือรับรองการนำเข้าเครื่องมือแพทย์แล้ว (ถ้ามี) หรือสามารถนำไปใช้ควบคู่กับเครื่องมือแพทย์ที่มีการนำเข้าแล้ว โดยแสดงหลักฐานการนำเข้าเครื่องมือแพทย์นั้นประกอบด้วย (ถ้ามี)

(ฉ) ภาพหรือฉลากแสดงรายละเอียดว่าเป็นส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์หรือชิ้นส่วนของเครื่องมือแพทย์ที่มีการนำเข้ามา

(๒) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่เป็นส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์หรือชิ้นส่วนของเครื่องมือแพทย์เพื่อใช้ซ่อมแซมเครื่องมือแพทย์ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) แบบคำขอนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามข้อยกเว้นของประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ ตามแบบ บ.น.ท. 2 ท้ายระเบียบนี้

(ข) สำเนาใบทะเบียนพาณิชย์ หรือสำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนบริษัทหรือห้างหุ้นส่วน แสดงวัตถุประสงค์และผู้มีอำนาจลงนามแทนนิติบุคคลซึ่งออกมาแล้วไม่เกินหกเดือน

(ค) กรณีกระทำการแทนให้แนบหนังสือมอบอำนาจให้กระทำการแทนซึ่งติดอากรแสตมป์ตามอัตราที่กฎหมายกำหนด พร้อมสำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ

(ง) รายการเครื่องมือแพทย์ที่จะนำเข้า และชื่อแหล่งผลิตพร้อมสถานที่ตั้ง

(จ) รายการเครื่องมือแพทย์ที่จะซ่อมแซม โดยใช้ส่วนของเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้า

(ฉ) รายละเอียดเกี่ยวกับการดำเนินการซ่อมแซม เช่น แผนที่สถานที่ตั้งของสถานที่ทำการซ่อมแซมที่ตรวจสอบได้ กระบวนการซ่อมแซมที่มีการนำส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์หรือชิ้นส่วนของเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้ามาใช้ เป็นต้น

(ช) ภาพ หรือฉลาก หรือเอกสารอื่น ๆ ที่แสดงรายละเอียดของเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้า

(๓) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ใช้เป็นส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์หรือชิ้นส่วนในการผลิตเครื่องมือแพทย์หรือใช้ประกอบในการผลิตยาโดยผู้รับอนุญาตผลิตยาในประเทศ ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) แบบคำขอนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามข้อยกเว้นของประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ ตามแบบ บ.น.ท. 2 ท้ายระเบียบนี้

หน้า ๕๔

เล่ม ๑๒๔ ตอนพิเศษ ๓๕ ง

ราชกิจจานุเบกษา

๒๖ มีนาคม ๒๕๕๐

(ข) สำเนาใบทะเบียนพาณิชย์ หรือสำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนบริษัทหรือห้างหุ้นส่วน แสดงวัตถุประสงค์และผู้มีอำนาจลงนามแทนนิติบุคคลซึ่งออกมาแล้วไม่เกินหกเดือน

(ค) กรณีกระทำการแทนให้แนบหนังสือมอบอำนาจให้กระทำการแทนซึ่งติดอากรแสตมป์ตามอัตราที่กฎหมายกำหนด พร้อมสำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ

(ง) สำเนาใบอนุญาตประกอบกิจการโรงงานหรือสำเนาใบรับแจ้งประกอบกิจการโรงงานหรือสำเนาใบอนุญาตผลิตยาและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

(จ) รายการเครื่องมือแพทย์ที่จะนำเข้า และชื่อแหล่งผลิตพร้อมสถานที่ตั้ง

(ฉ) แผนที่สถานที่ตั้งของสถานที่ผลิต พร้อมแบบแปลนแผนผังภายใน

(ช) กระบวนการผลิตที่มีการนำส่วนประกอบ ส่วนควบ อุปกรณ์หรือชิ้นส่วนของเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้ามาไปใช้

(ซ) ภาพ หรือฉลาก หรือเอกสารอื่น ๆ ที่แสดงชิ้นส่วน อุปกรณ์ที่จะนำเข้า และแสดงลักษณะเครื่องมือแพทย์ที่ผลิตได้

(๔) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์สำหรับผลิตเพื่อส่งออกต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๕ (๑) (ก) (ข) (ค) (ง) (จ) (ฉ) (ช) (ซ)

(ข) เอกสารแสดงการสั่งจ้างผลิตหรือหลักฐานอื่น ๆ ที่แสดงว่าเป็นการผลิตเพื่อส่งออก

(๕) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อใช้เฉพาะตัวต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) แบบคำขออนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามข้อยกเว้นของประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ ตามแบบ บ.น.ท. 2 ท้ายระเบียบนี้

(ข) สำเนาบัตรประจำตัวประชาชน หรือสำเนาหนังสือเดินทางของผู้นำเข้า

(ค) กรณีกระทำการแทนให้แนบหนังสือมอบอำนาจให้กระทำการแทนซึ่งติดอากรแสตมป์ตามอัตราที่กฎหมายกำหนด พร้อมสำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ

(ง) สำเนาใบกำกับสินค้า (Invoice) หรือสำเนาใบตราส่ง (Air Waybill หรือ Bill of Lading) หรือเอกสารอื่น ๆ แล้วแต่กรณี

(จ) ภาพ หรือฉลาก หรือเอกสารอื่น ๆ ที่แสดงรายละเอียดเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้า

(ฉ) หนังสือของผู้นำเข้ารับรองว่าจะไม่นำเครื่องมือแพทย์ไปจำหน่าย

หน้า ๕๕

เล่ม ๑๒๔ ตอนพิเศษ ๓๕ ง

ราชกิจจานุเบกษา

๒๖ มีนาคม ๒๕๕๐

(ข) หนังสือของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ซึ่งรับรองว่าผู้นำเข้าเป็นโรคที่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือแพทย์ดังกล่าวจริง

(๖) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อเป็นตัวอย่างแสดงนิทรรศการต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) แบบคำขออนำเข้าเครื่องมือแพทย์ตามข้อยกเว้นของประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ ๓๔) พ.ศ. ๒๕๔๕ ตามแบบ บ.น.ท. 2 ท้ายระเบียบนี้

(ข) สำเนาใบทะเบียนพาณิชย์ หรือสำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนบริษัทหรือห้างหุ้นส่วน แสดงวัตถุประสงค์และผู้มีอำนาจลงนามแทนนิติบุคคลซึ่งออกมาแล้วไม่เกินหกเดือน

(ค) กรณีกระทำการแทนให้แนบหนังสือมอบอำนาจให้กระทำการแทนซึ่งติดอากรแสตมป์ตามอัตราที่กฎหมายกำหนด พร้อมสำเนาบัตรประจำตัวประชาชนของผู้มอบอำนาจและผู้รับมอบอำนาจ

(ง) สำเนาใบกำกับสินค้า (Invoice) หรือสำเนาใบตราส่ง (Air Waybill หรือ Bill of Lading) หรือเอกสารอื่น ๆ แล้วแต่กรณี

(จ) ภาพ หรือฉลาก หรือเอกสารอื่น ๆ ที่แสดงรายละเอียดเครื่องมือแพทย์ที่นำเข้า

(ฉ) หนังสือของผู้จัดนิทรรศการยืนยันการเข้าร่วมนิทรรศการของผู้นำเข้า

(ช) หนังสือชี้แจงวัตถุประสงค์การนำเข้าพร้อมรับรองว่าจะไม่นำตัวอย่างไปจำหน่ายและจะส่งออกนอกราชอาณาจักรภายใน ๓๐ วันหลังจากเสร็จสิ้นนิทรรศการ ยกเว้นเครื่องมือแพทย์ที่เป็นวัสดุใช้สิ้นเปลือง

(๗) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อเป็นตัวอย่างสินค้า ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๕ (๖) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)

(ข) หนังสือชี้แจงวัตถุประสงค์การนำเข้าพร้อมรับรองว่าไม่เคยนำเข้าตัวอย่างดังกล่าวมาก่อน และจะไม่นำตัวอย่างไปจำหน่าย

(๘) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อการศึกษา ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๕ (๖) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)

(ข) หนังสือชี้แจงวัตถุประสงค์การนำเข้า

(ค) หนังสือของสถาบันการศึกษาซึ่งรับรองว่านำมาใช้ในการศึกษาเท่านั้น

(๙) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อการวิจัยทางคลินิก ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๕ (๖) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)

- (ข) หนังสือของหน่วยงานผู้วิจัยรับรองการนำเครื่องมือแพทย์เข้ามาใช้ในการวิจัย
- (ค) สำเนาโครงการวิจัย
- (ง) สำเนาหนังสืออนุมัติการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (Human Research Ethics Committee) ที่รับรองโดยหน่วยงานผู้วิจัย
- (๑๐) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อการวิจัย หรือเพื่อการวิเคราะห์ หรือเพื่อการทดสอบคุณภาพมาตรฐาน ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้
- (ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๘ (บ) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)
- (ข) หนังสือของหน่วยงานผู้วิจัย หรือวิเคราะห์ หรือทดสอบคุณภาพมาตรฐาน รับรองการนำเครื่องมือแพทย์เข้ามาใช้ในการวิจัย หรือวิเคราะห์ หรือทดสอบคุณภาพมาตรฐาน
- (ค) สำเนาโครงการวิจัย (ถ้ามี)
- (ง) รายละเอียดการวิจัย หรือวิเคราะห์ หรือทดสอบคุณภาพมาตรฐานเครื่องมือแพทย์
- (จ) หนังสือของผู้นำเข้ารับรองว่าจะไม่นำเครื่องมือแพทย์ดังกล่าวไปจำหน่าย
- (๑๑) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อซ่อมแซม หรือสอบเทียบความถูกต้องแล้วส่งออกนอกราชอาณาจักรต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้
- (ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๘ (บ) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)
- (ข) หนังสือชี้แจงวัตถุประสงค์การนำเข้า
- (ค) หลักฐานแสดงถึงการแจ้งซ่อมหรือสอบเทียบความถูกต้องเครื่องมือแพทย์จากผู้ส่งซ่อมหรือสอบเทียบความถูกต้อง
- (๑๒) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์ที่ส่งไปซ่อมแซมหรือสอบเทียบความถูกต้องนอกราชอาณาจักรแล้วนำกลับมาในราชอาณาจักรต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้
- (ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๘ (บ) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)
- (ข) หนังสือชี้แจงวัตถุประสงค์การนำเข้า
- (ค) หลักฐานการส่งออกเครื่องมือแพทย์ไปซ่อมแซมหรือสอบเทียบความถูกต้องนอกราชอาณาจักร
- (๑๓) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อบริจาคให้แก่หน่วยงานของรัฐที่มีหน้าที่ป้องกัน คุ้มครอง บำบัดโรค หรือฟื้นฟูสมรรถภาพ หรือให้แก่สภาวิชาชีพ หรือองค์กรสาธารณกุศลอื่นที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้ความเห็นชอบ ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้
- (ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๘ (บ) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)

(ข) สำเนาหนังสือรับรองการจดทะเบียนองค์กรสาธารณกุศล พร้อมเอกสารแสดงผู้มีอำนาจลงนามในนามขององค์กร (ถ้ามี)

(ค) ผู้นำเข้าที่เป็นผู้รับบริจาคต้องมีเอกสารแสดงการบริจาค กรณีที่ผู้นำเข้าไม่ใช่ผู้รับบริจาค ให้แนบหนังสือยืนยันการรับบริจาคจากหน่วยงานตามที่กำหนดข้างต้น

(ง) หนังสือของผู้รับบริจาครับรองคุณภาพมาตรฐาน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับบริจาค

(๑๔) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อใช้ในหน่วยงานของรัฐที่มีหน้าที่ป้องกัน ชันสูตร บำบัดโรค หรือฟื้นฟูสมรรถภาพ หรือสภากาชาดไทยต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) หลักฐานเช่นเดียวกับข้อ ๕ (บ) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)

(ข) หนังสือรับรองคุณภาพ มาตรฐาน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์จากหน่วยงานของรัฐ หรือสภากาชาดไทย

(ค) สำเนาสัญญาซื้อขายเครื่องมือแพทย์ (ถ้ามี)

(ง) เอกสารอื่นที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี) เช่น เอกสารวิชาการทางด้านคุณภาพมาตรฐาน

(๑๕) การนำเข้าเครื่องมือแพทย์สำหรับสถานพยาบาลของรัฐหรือสถานพยาบาลเอกชนโดยมีหนังสือรับรองของบุคคลอื่นที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว ต้องยื่นหลักฐาน ดังต่อไปนี้

(ก) หลักฐานเช่นเดียวกับ ข้อ ๕ (บ) (ก) (ข) (ค) (ง) และ (จ)

(ข) หนังสือชี้แจงวัตถุประสงค์การนำเข้า

(ค) สำเนาหนังสือการจัดตั้งสถานพยาบาลตามกฎหมายว่าด้วยสถานพยาบาล

(ง) หนังสือยินยอมให้ใช้หนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์จากบริษัทผู้เป็นเจ้าของหนังสือพร้อมแนบสำเนาหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์นั้น

ข้อ ๑๐ ให้เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยารักษาการตามระเบียบนี้ และให้มีอำนาจวินิจฉัยชี้ขาดปัญหาเกี่ยวกับการปฏิบัติตามระเบียบนี้กับให้มีอำนาจออกประกาศหรือคำสั่งเพื่อประโยชน์ในการปฏิบัติตามระเบียบนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๒๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๐

ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

ภาคผนวก 11

DECLARATION OF CONFORMITY

[To be printed on Company Letterhead of Product Owner or Physical Manufacturer]

We, HYATEMA Co., Ltd, as the Product Owner and Physical Manufacturer, hereby declare that the below mentioned devices have been classified according to the classification rules and conform to the Essential Principles for Safety and Performance as laid out in the ASEAN Agreement on Medical Device Directive.

Name and Address of Product Owner and Physical Manufacturer :

Name : HYATEMA Co., Ltd

Address : 65, Dongbaekjungang-ro 16 beon-gil, Gyeonggi-do, Korea

Authorized Representative :

Name : COMMERCE Co., Ltd

Address : 38, Ramindra Road, Kannayao, Bangkok, Thailand

Medical Device(s) :

Hya Plus

Risk Classification :

Class 4 (Surgically invasive – long term use/implant) according to Rule 8 and Rule 13 of GHTF/SG1/N15/ASEAN Agreement

Quality Management System Certificate:

EN ISO 13485:2016 The Notified body: LL-C (Certification) Czech Republic s.r.o. Certificate No. 873409, Valid from November 10th 2019 to November 9th 2022

Standards Applied:

ISO 13485:2016/GMP/PIC/S, ISO 14630:2012, IEC 62366-1:2015, ISO 14971:2007, ISO 10993, ISO14155:2011, ISO 11607-1:2006/A1:2014, ICH Guideline for Industry Stability Testing of New Drug Substances and Products, ISO 11737-1:2018, ISO 17665-1:2006, ISO 14644

This declaration of conformity is valid from December 19th 2020 ***to*** December 18th 2025

Authorized Signatory:

Name, Position

Date

ภาคผนวก 12

(ตัวอย่างสำหรับเจ้าของผลิตภัณฑ์หรือผู้ผลิตในประเทศไทย)

(กระดาษหัวบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์หรือผู้ผลิต)

เอกสารแสดงความสอดคล้อง

บริษัท รักสวยรักงาม จำกัด ซึ่งเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์หรือผู้ผลิต ขอรับรองว่าผลิตภัณฑ์กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ไฮยา ที่กล่าวถึงด้านล่างนี้ได้จัดประเภทตามหลักเกณฑ์การจัดประเภท เครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกายตามความเสี่ยง และสอดคล้อง หลักการสำคัญเกี่ยวกับความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ตามข้อตกลงอาเซียนว่า ด้วยบทบัญญัติเครื่องมือแพทย์

ชื่อและที่ตั้งของเจ้าของผลิตภัณฑ์ และที่ตั้งผู้ผลิต :

ชื่อ : บริษัท รักสวยรักงาม จำกัด

ที่อยู่ของผู้ผลิต: 555 ถนนลาดหญ้า คลองสาน กทม. 10600

เครื่องมือแพทย์ :

กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของผิวหนัง ไฮยา

การจัดประเภทตามความเสี่ยง:

ประเภทที่ 4 ตามหลักเกณฑ์ที่ 8 และ 13

หนังสือรับรองระบบการจัดการคุณภาพ:

หนังสือรับรองคุณภาพการผลิต (GMP) ออกโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เลขที่หนังสือรับรอง ออกเมื่อวันที่ 4 มิถุนายน 2563 หมดอายุวันที่ 3 มิถุนายน 2567

มาตรฐานที่นำมาใช้:

ISO 13485:2016/GMP/PIC/S, ISO 14630:2012, IEC 62366-1:2015, ISO 14971:2007, ISO 10993, ISO14155:2011, ISO 11607-1:2006/A1:2014, ICH Guideline for Industry Stability Testing of New Drug Substances and Products, ISO 11737-1:2018, ISO 17665-1:2006, ISO 14644

เอกสารแสดงความสอดคล้องนี้มีผลตั้งแต่ 15 สิงหาคม 2563 ถึงวันที่ 14 สิงหาคม 2568

ชื่อ, ตำแหน่ง

วันที่