

ผลงานวิชาการ

เรื่อง

การประยุกต์ใช้หลักการ Quality by Design (QbD)
สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยา

โดย

นางสาววิทย์รัตน์ แดงใหญ่

เภสัชกรปฏิบัติการ

ตำแหน่งเลขที่ 654

กลุ่มกำกับดูแลหลังออกสู่ตลาด สำนักยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

พ.ศ. 2563

คำนำ

ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีพันธกิจในควบคุมและกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพให้มีคุณภาพ ปลอดภัย และมีประสิทธิผล รวมถึงการประกอบการให้เป็นไปตามกฎหมายและสอดคล้องกับสากล ตลอดจนการส่งเสริมและพัฒนาผู้ประกอบการให้มีความสามารถทางการแข่งขันในระดับสากล โดยสำนักยาเป็นผู้รับผิดชอบหลักในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้มั่นใจได้ว่าผู้บริโภคจะได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ

Quality by Design เป็นหลักการและแนวทางหนึ่งสำหรับกระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development) ที่เน้นย้ำถึงความรู้ความเข้าใจด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต รวมถึงการควบคุมกระบวนการผลิต ซึ่งตั้งอยู่บนพื้นฐานของความรู้เชิงวิชาการและการจัดการความเสี่ยง (Risk assessment) ทางด้านคุณภาพ นอกจากนี้ Quality by Design ได้รับความสำคัญมากขึ้นในการนำมาประยุกต์ใช้กับการพัฒนากระบวนการผลิตทางเภสัชกรรม เพื่อก่อให้เกิดความคงทนและประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นของกระบวนการผลิต โดยหลักการดังกล่าวมีการกำหนดเป็นแนวทางดำเนินการในระดับสากลตามคู่มือของ The International Conference of Harmonization (ICH) Q8 (R2)

จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้จัดทำได้รวบรวมวรรณกรรมและหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับแนวทางการดำเนินการตามหลักการของ Quality by Design เพื่อนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการพัฒนากระบวนการผลิตยา พร้อมทั้งศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลทั้งในส่วนของการดำเนินการในภาคเอกชนและความต้องการของภาครัฐ โดยเริ่มตั้งแต่การวางแผนและกำหนดคุณสมบัติที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ยาและกระบวนการผลิต การประเมินความเสี่ยงของปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังกล่าว และการออกแบบการทดสอบตัวแปรหรือปัจจัยสำคัญที่สนใจศึกษา (Design of Experiment) เพื่อนำไปสู่ผลการทดสอบที่มีความเหมาะสม (Optimization) ในรูปแบบของการแสดงผลภาพรวมและการเกิดปฏิสัมพันธ์ในหลายมิติของตัวแปร (Design space) ดังนั้น การมีความรู้ความเข้าใจพื้นฐานในหลักการของ Quality by Design จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่การส่งเสริมและพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตยา รวมถึงการต่อยอดเพื่อการประยุกต์ใช้ในภาคหน้า

ท้ายที่สุดนี้ ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หลักการและแนวทางการดำเนินการเพื่อการพัฒนาทางเภสัชกรรมภายใต้หัวข้อ Quality by Design จะก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อทั้งเจ้าหน้าที่ภาครัฐและผู้ประกอบการภาคเอกชนที่เกี่ยวข้องต่อไป

นางสาววิthyรัตน์ แดงใหญ่

28 กุมภาพันธ์ 2563

บทสรุปผู้บริหาร

Quality by Design หมายถึง กระบวนการในเชิงระบบสำหรับการพัฒนาทางเภสัชกรรมที่เริ่มต้นด้วยการกำหนดจุดประสงค์ที่มีความชัดเจนแน่นอน และเน้นย้ำถึงความรู้ความเข้าใจด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต รวมถึงการควบคุมกระบวนการผลิต ซึ่งอยู่บนพื้นฐานของความรู้เชิงวิชาการและการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ

หลักการของ Quality by Design คือการวางแผนและสร้างรากฐานให้ผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตที่เกี่ยวข้องนั้นมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดหรือมาตรฐานที่อ้างอิง ซึ่งแตกต่างจากหลักการดั้งเดิมที่เรียกว่า Quality by Testing ที่คุณภาพของผลิตภัณฑ์ถูกกำหนดโดยผลการตรวจวิเคราะห์เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้ การดำเนินการเริ่มตั้งแต่การออกแบบลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์และพารามิเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการผลิต ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงการออกแบบการทดสอบตัวแปร (Design of Experiment) ซึ่งเอื้อต่อการกำหนดวิธีการควบคุม (Control strategy) เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ จนกระทั่งได้กระบวนการผลิตคงที่และมีการตรวจติดตามความสม่ำเสมอในประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นแล้ว ด้วยวิธีการทั้งหมดที่กล่าวมาภายใต้หลักการของ Quality by Design นั้น ส่งผลให้เกิดการยกระดับมาตรฐานในด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์และประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตอย่างแท้จริง อีกทั้งยังก่อให้เกิดการพัฒนาองค์ความรู้และประโยชน์ในด้านอุตสาหกรรมผลิตยาได้ในระยะยาว

ในการจัดทำหลักการและแนวทาง Quality by Design สำหรับการประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตยานั้น ผู้จัดทำได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและได้คัดเลือกแนวทางที่เหมาะสมมาเรียบเรียงให้ใช้ปฏิบัติได้จริงสำหรับเจ้าหน้าที่ภาครัฐและผู้ประกอบการที่เกี่ยวข้องในประเทศไทย โดยอ้างอิงคู่มือ The International Conference of Harmonization (ICH) Q8 (R2): Pharmaceutical development ซึ่งมีรายละเอียดเบื้องต้นที่เป็นแนวทางการดำเนินการ รวมถึงวรรณกรรมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องและมีการอธิบายการดำเนินการในเชิงลึก

เมื่อดำเนินการจัดทำหลักการและแนวทางเสร็จสิ้นแล้ว จะสามารถก่อให้เกิดประโยชน์ต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ในการประยุกต์ร่วมกับการดำเนินการตรวจประเมินสถานที่ตามมาตรฐานและวิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice) และนำไปต่อยอดโดยการจัดการฝึกอบรมผู้รับอนุญาตผลิตยาในประเทศให้สามารถเกิดองค์ความรู้และการประยุกต์ใช้ เพื่อพัฒนาประสิทธิภาพและคุณภาพด้านการผลิตยาอย่างต่อเนื่อง

สารบัญ

คำนำ.....	ก
บทสรุปผู้บริหาร.....	ข
สารบัญ.....	ค
บทที่ 1 บทนำ.....	1
หลักการและเหตุผล.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
ขอบเขตการศึกษา.....	2
กรอบแนวคิดในการศึกษาครั้งนี้.....	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	3
บทที่ 3 วิธีการศึกษา.....	5
บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน.....	6
บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ.....	29
บรรณานุกรม.....	30
ภาคผนวก.....	31

บทที่ 1 บทนำ

หลักการและเหตุผล

ด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ในฐานะหน่วยงานภาครัฐที่มีหน้าที่กำกับดูแลด้านยาของประเทศไทย ได้เข้าร่วมเป็นสมาชิก PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) ซึ่งเป็นองค์กรระดับสากลของหน่วยงานภาครัฐที่กำกับดูแลด้านยา ทั้งนี้ ประเทศไทยได้ผ่านการรับรองอย่างเป็นทางการจาก PIC/S ให้เป็นสมาชิกลำดับที่ 49 ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2559 ทั้งนี้ องค์กร PIC/S มีวัตถุประสงค์หลักในการจัดทำและพัฒนาแนวทางหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice: GMP) รวมถึงจัดการฝึกอบรมให้เจ้าหน้าที่ผู้ตรวจประเมิน GMP เพื่อยกระดับมาตรฐานให้สอดคล้องเป็นไปตามความก้าวหน้าทางวิชาการที่เป็นปัจจุบัน

อนึ่ง องค์กร PIC/S ได้มีการกำหนดหลักเกณฑ์และแนวทางที่สำคัญ ซึ่งสอดคล้องตามมาตรฐาน GMP และครอบคลุมทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้องสำหรับการผลิตยา โดยหัวข้อประการหนึ่งที่มีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับระบบคุณภาพในกระบวนการผลิตยา คือหลักการของ Quality by Design (QbD) ซึ่งแต่เดิมนั้น นิยมการใช้ระบบคุณภาพแบบดั้งเดิม หรือเรียกว่า Quality by Testing (QbT) คือการตรวจสอบและตรวจวิเคราะห์คุณภาพตั้งแต่ตัวยาสำคัญ เภสัชเคมีภัณฑ์ ผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต และเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป โดยคำนึงถึงผลการทดสอบที่สอดคล้องตามมาตรฐานเภสัชตำรับเพียงเท่านั้น หากไม่เป็นไปตามมาตรฐานจะถือว่าทะเบียนตำรับนั้นไม่ได้รับการยอมรับ อย่างไรก็ตาม แนวคิดในปัจจุบันของระบบคุณภาพนั้น คำนึงถึงกระบวนการในเชิงระบบ และการประเมินความเสี่ยงด้วย โดยพิจารณาถึงคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตที่สำคัญ เพื่อให้ข้อกำหนดทางผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตมีความยืดหยุ่นมากขึ้น ซึ่งยังคงระดับคุณภาพให้เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับได้

ดังนั้น การมีความรู้ความเข้าใจในหลักการและแนวทางปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับ Quality by Design รวมถึง สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระบบควบคุมคุณภาพและกระบวนการผลิตยาได้ จะส่งผลให้เกิดการยกระดับด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้รับ ซึ่งสามารถตรวจสอบ ควบคุม และสอบย้อนกลับได้ตลอดกระบวนการ นำไปสู่ผลิตภัณฑ์ที่เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดไว้อย่างต่อเนื่อง

วัตถุประสงค์

เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจและการประยุกต์ใช้หลักการและแนวทางการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development) ภายใต้หัวข้อ Quality by Design ตามหลักเกณฑ์ของ ICH Q8

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. พนักงานเจ้าหน้าที่ที่มีความรู้ความเข้าใจในหลักการของ Quality by Design ที่สอดคล้องกับแนวทางการพัฒนาทางเภสัชกรรม รวมไปถึงการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ และระบบคุณภาพทางเภสัชกรรม
2. พนักงานเจ้าหน้าที่สามารถประยุกต์ใช้หลักการของ Quality by Design ร่วมกับการดำเนินการตรวจประเมินสถานที่ตามมาตรฐานและวิธีการที่ดีในการผลิต
3. ผู้ผลิตยาในประเทศไทย สามารถนำหลักการของ Quality by Design ไปเป็นแนวทางในการออกแบบรูปแบบของกระบวนการผลิตให้มีความสอดคล้องกับการประเมินความเสี่ยงและระบบคุณภาพที่เกี่ยวข้อง เพื่อพัฒนาประสิทธิภาพและคุณภาพด้านการผลิตยา

ขอบเขตการศึกษา

หลักการและแนวทางการดำเนินการพัฒนาทางเภสัชกรรมภายใต้หัวข้อ Quality by Design สำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา

กรอบแนวคิดในการศึกษาครั้งนี้

1. วางแผน รวบรวมข้อมูลในรูปแบบบทความวิชาการ และวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับหลักเกณฑ์และกระบวนการของ Quality by Design สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยา
2. ศึกษาหลักการและแนวทางการดำเนินการด้านการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development) ภายใต้หัวข้อ Quality by Design ตามหลักเกณฑ์ของ The International Conference of Harmonization (ICH) Q8 [dated August 2009]
3. เปรียบเทียบความแตกต่างของหลักการระหว่างระบบควบคุมคุณภาพแบบดั้งเดิม (Quality by Testing) และแบบปัจจุบัน (Quality by Design)
4. นำเสนอรูปแบบวิธีการออกแบบการทดลอง (Design of Experiment) ที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตยา และสอดคล้องกับหลักการของ Quality by Design

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

ผู้จัดทำได้รวบรวมและศึกษาวรรณกรรมที่เสริมสร้างให้เกิดความรู้ความเข้าใจในหลักการและแนวทางปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับ Quality by Design รวมถึง การนำไปประยุกต์ใช้ในระบบควบคุมคุณภาพและกระบวนการผลิตยาได้ อีกทั้ง หลักการดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของแนวทางการรักษามาตรฐานกระบวนการผลิตยาให้สอดคล้องตามหลักเกณฑ์ของ Good Manufacturing Practice (GMP) จึงมีวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

1. ICH harmonized tripartite guideline: Pharmaceutical development Q8(R2) [Aug 2009]

แนวทางการพัฒนาทางเภสัชกรรมหรือ Pharmaceutical development จัดทำโดยองค์กร The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ซึ่งเป็นองค์กรที่ผนึกองค์ความรู้และประสบการณ์จากทั้งหน่วยงานภาครัฐและภาคเอกชนจากหลายประเทศทั่วโลก เพื่อจัดทำแนวทางการปฏิบัติสำหรับการพัฒนาและขึ้นทะเบียนตำรับยา (Drug registration)

ในส่วนของเนื้อหาสำคัญสำหรับแนวทางการพัฒนาทางเภสัชกรรมนั้น แสดงถึงองค์ความรู้ที่จำเป็นสำหรับการพัฒนาทางผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้สามารถออกแบบผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพและกระบวนการผลิตที่มีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดได้อย่างสม่ำเสมอ ทั้งนี้ องค์ความรู้และข้อมูลที่ได้จากกระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรมนั้น สามารถนำไปต่อยอดสำหรับการกำหนด Design space, ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ (Specification) และการควบคุมที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิตได้

นอกจากนี้ ในส่วนของภาคผนวก ยังกล่าวถึงหลักการเบื้องต้นของ Quality by Design (QbD) ที่แสดงถึงแนวคิดและเครื่องมือที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในหลักการดังกล่าว ซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของแนวทางการพัฒนาทางเภสัชกรรมด้วย เพื่อให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดได้มากยิ่งขึ้น

2. Quality by design: concepts for ANDAs (Lionberger *et al.*, 2008)

วรรณกรรมนี้อธิบายถึงหลักการของ QbD สำหรับยาสามัญหรือ Generic drugs รวมถึงนิยามศัพท์ที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับ QbD โดยเน้นให้เห็นถึงองค์ประกอบหลักที่สำคัญของ QbD ได้แก่ Critical Quality Attribute, Critical Process Parameter, Critical Material Attribute และ Control strategy เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจได้อย่างละเอียดทั้งในองค์ความรู้และจากมุมมองของผู้ตรวจประเมินทะเบียนตำรับ (Regulators)

3. Quality by design approach: regulatory need (Sangshetti *et al.*, 2017)

วรรณกรรมนี้อธิบายหลักการเบื้องต้นสำหรับกระบวนการของ QbD ตั้งแต่วิธีการดำเนินการ, Design of Experiment และการประเมินความเสี่ยงด้านคุณภาพ รวมถึง แสดงความเป็นมาของหลักการดังกล่าวซึ่งเกิดจากแรงผลักดันจากหน่วยงานภาครัฐภายใต้แนวคิดที่ว่า “Quality could be planned and most of quality deficit arises in the way process is planned and developed” เพื่อเน้นถึงแนวทางความ

ต้องการจากมุมมองของหน่วยงานภาครัฐ นอกจากนี้ ยังอธิบายถึงแนวทางการนำไปประยุกต์ใช้สำหรับวิธีการตรวจวิเคราะห์ (Analytical methods) เช่น HPLC method, LC-MS method, การศึกษาความคงตัว (Stability study) และการศึกษาการละลายของตัวยา (Dissolution study) รวมถึงการประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบต่างๆ เช่น Modified release products และ Sterile products และเภสัชชีววัตถุ เช่น Protein manufacturing และ Monoclonal antibody

4. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control (Yu, 2008)

วรรณกรรมนี้อธิบายตั้งแต่ความเป็นมาของ QbD ซึ่งเป็นกระบวนการในเชิงระบบ (A systemic approach) เปรียบเทียบกับระบบดั้งเดิมคือ Quality by Testing (QbT) อีกทั้ง อธิบายโดยละเอียดถึงองค์ประกอบที่สำคัญของกระบวนการ QbD ได้แก่

- กำหนด Target Product Quality Profile (TPQP)
- ออกแบบและพัฒนาด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต
- กำหนด Critical Quality Attributes, Process parameters และ Sources of variability
- กระบวนการควบคุมการผลิต เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพอย่างสม่ำเสมอ

5. Understanding Pharmaceutical Quality by Design (Yu *et al.*, 2014)

วรรณกรรมนี้อธิบายเพิ่มเติมโดยละเอียดในขั้นตอนของ Process design and understanding เนื่องจากในการกำหนด Critical Material Attributes และ Critical Process Parameters ในแต่ละขั้นตอนการผลิตนั้น จำเป็นต้องมีองค์ความรู้พื้นฐานในส่วนของปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิต ทั้งด้านคุณสมบัติของวัตถุดิบที่ใช้ พารามิเตอร์ที่สำคัญสำหรับการควบคุมระหว่างการผลิต และลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในแต่ละขั้นตอนการผลิต วรรณกรรมนี้จึงได้แสดงตัวอย่างของปัจจัยดังกล่าวในแต่ละขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ ได้แก่ การผสม (Blending/Mixing) การลดขนาดอนุภาค (Comminution) การทำแกรนูลเปียก (Wet granulation) การอบแห้ง (Drying) และการตอกเม็ดยา (Tableting) เป็นต้น

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

ผู้จัดทำได้สืบค้นและรวบรวมข้อมูลในรูปแบบหลักเกณฑ์แนวทางและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องตั้งแต่การออกแบบลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์และพารามิเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการผลิต ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงการออกแบบการทดสอบตัวแปร (Design of Experiment) และการกำหนดวิธีการควบคุม (Control strategy) เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ จนกระทั่งได้กระบวนการผลิตคงที่และมีการตรวจติดตามความสม่ำเสมอในประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง โดยหลักการสืบค้นข้อมูลทั้งจากเอกสารวิชาการ หลักเกณฑ์แนวทางปฏิบัติจากต่างประเทศ และบทความวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องนั้น เป็นไปตามจุดประสงค์สำหรับการคัดเลือกเนื้อหาและแนวทางการปฏิบัติที่เหมาะสมกับบริบทของอุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศไทย

เมื่อผู้จัดทำรวบรวมวรรณกรรมที่มีเนื้อหาที่ต้องการครบถ้วนแล้ว จึงดำเนินการศึกษาและทำความเข้าใจในรายละเอียดอย่างถี่ถ้วน ตั้งแต่นิยามศัพท์ หลักเกณฑ์และแนวทางที่กำหนดไว้ทั้งระดับสากลและระดับประเทศ รวมถึงขั้นตอนของกระบวนการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับองค์ความรู้ทางด้าน Quality by Design จากนั้น จึงนำองค์ประกอบที่สำคัญทั้งหมดจากการสืบค้นมาเรียบเรียงและสรุปเชิงสังเคราะห์ในรูปแบบเอกสารวิชาการฉบับนี้ พร้อมทั้งมีการแสดงตัวอย่างในรูปแบบแผนภาพและตาราง เพื่อสะดวกต่อการทำความเข้าใจของผู้อ่านมากยิ่งขึ้น

บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน

บทนำ

“คุณภาพ” ถือเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งสำหรับทุกหน่วยงานที่กำลังก้าวสู่ด้านผลิตภัณฑ์ยา โดยแท้จริงแล้วคำว่าคุณภาพหมายถึงปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดความพึงพอใจของลูกค้า ได้แก่ การบริการผลิตภัณฑ์ และกระบวนการ โดยกิจกรรมทั้งหลายที่เกี่ยวข้องทางด้านคุณภาพนั้นสามารถสะท้อนให้เห็นถึงความต้องการของบริษัทผู้ผลิตที่จะก้าวไปสู่ความเป็นเลิศในการแข่งขันระดับโลก ซึ่งต้องสามารถตอบโจทย์ความต้องการของลูกค้าในแง่คุณภาพ ความเชื่อถือได้ ราคาเหมาะสม และดำเนินการตามระยะเวลาที่กำหนด ทั้งนี้ การตอบสนองความพึงพอใจของลูกค้าสามารถทำได้แบ่งเป็นสองวิธีการ คือ การได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะสอดคล้องตามจุดประสงค์และการปราศจากข้อบกพร่อง โดยวิธีแรกนั้นเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ได้แก่ ประสิทธิภาพ (Performance) ความเชื่อถือได้ (Trustworthiness) ความคงทนของระบบ (Robustness) การใช้งานง่าย (Ease of use) และความสามารถในการบริการ (Serviceability) ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ควรจะถูกสร้างตั้งแต่ก่อนเริ่มกระบวนการ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากข้อบกพร่อง

นอกจากนี้ คุณภาพ ยังหมายถึงปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ผลผลิตที่ได้ ราคา ระยะเวลาในการผลิต และมูลค่าของผลิตภัณฑ์ ซึ่งกิจกรรมที่เกิดขึ้นในระบบคุณภาพต้องสามารถตรวจพบปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพได้ก่อนกระบวนการนั้นจะเกิดขึ้น โดยต้องไม่ทำให้เกิดผลกระทบร้ายแรงต่อปริมาณที่ตั้งไว้ ระยะเวลาที่กำหนด และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ กล่าวคือ ในกระบวนการจะต้องสามารถตรวจจับหรือแจ้งเตือนปัญหาด้านคุณภาพที่อาจจะเกิดขึ้นมากกว่าการแก้ไขข้อผิดพลาดที่เกิดขึ้นไปแล้ว ดังนั้น คุณภาพจึงเป็นสิ่งที่ต้องสร้างขึ้นในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์รวมถึงการบริการผ่านการวางแผนที่ดี เพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่จะเกิดความผิดพลาดในภายหลัง อีกนัยหนึ่งคือ การตรวจวิเคราะห์ผลผลิตสุดท้ายเพียงอย่างเดียวถือว่าไม่มีความเหมาะสม แต่ควรมีการออกแบบหรือวางระบบด้านคุณภาพสำหรับผลิตภัณฑ์ไว้ตั้งแต่แรกดังที่กล่าวไปแล้ว

หลักการของการออกแบบด้านคุณภาพ (Quality by Design) มีการนำมาประยุกต์ใช้เพื่อการพัฒนา ด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์และกระบวนการในอุตสาหกรรมการผลิตหลายแขนง โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีความแรงสูง (Potent drug) จำเป็นต้องมีการควบคุมและกำกับดูแลด้านความปลอดภัยเป็นสำคัญ จึงทำให้บริษัทผู้ผลิตยาลายรายลงทุนงบประมาณเป็นจำนวนมากในขั้นตอนของการค้นพบยา (Drug discovery) และกระบวนการพัฒนายา (Development process) ด้วยความพยายามที่จะออกแบบคุณภาพของผลิตภัณฑ์และทำให้กระบวนการผลิตมีความสม่ำเสมอ เพื่อส่งผลให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพตามที่กำหนดไว้ ดังนั้นแล้ว ความรู้ความเข้าใจบนพื้นฐานของเภสัชศาสตร์ประกอบกับอุตสาหกรรมผลิตจึงเป็นศาสตร์ที่สำคัญที่จะนำไปสู่การออกแบบ Design space ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ (Specification) และการควบคุมการผลิต (Manufacturing control)

อนึ่ง ตามหลักการโดยทั่วไปคือ “Working within the design space is not considered as a change, but an operation out of the design space is considered to be a change” กล่าวคือ กระบวนการที่เกิดขึ้นภายใน Design space นั้นไม่ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม หากมี

กระบวนการที่เกิดขึ้นนอกเหนือจาก Design space แล้ว จะถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวต้องได้รับการตรวจสอบและอนุมัติโดยหน่วยงานกำกับดูแลของภาครัฐ

ที่มาและความสำคัญ

แต่เดิมนั้นการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับยาใหม่ (New drug applications) โดยส่วนมากจะเน้นการพิจารณาเอกสารที่เกี่ยวข้องกับทางด้านเคมีของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ ซึ่งมีการคำนึงถึงปัจจัยทางด้านกระบวนการผลิตยาในระดับน้อย ต่อมาทางหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาได้ตระหนักถึงการควบคุมในกระบวนการผลิตยาที่เข้มงวดเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและประกอบกับการพิจารณาอนุมัติทะเบียนตำรับยานั้น ในช่วงปี ค.ศ. 2002 (พ.ศ. 2545) ได้มีการประกาศข้อกำหนดด้านหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice) เพื่อยกระดับการผลิตยาให้มีมาตรฐานมากยิ่งขึ้น ทั้งนี้ ยังมีการกล่าวถึงเทคโนโลยีที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ในกระบวนการผลิต (Process Analytical Technology) ซึ่งเป็นระบบที่ในการออกแบบ การตรวจวิเคราะห์ และการควบคุมกระบวนการผลิตด้วย ต่อมาในปี ค.ศ. 2005 (พ.ศ. 2548) หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) มีการกำหนดให้ผู้ที่ยื่นขอทะเบียนตำรับยาใหม่ต้องมีเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการผลิตตามแนวทางของ Quality by Design ประกอบด้วย

ทั้งนี้ หลักการพื้นฐานที่สำคัญของ Quality by Design ได้ถูกกำหนดและอธิบายไว้อย่างละเอียดตามคู่มือของ International Conference on harmonization (ICH) Q8: Pharmaceutical development นอกจากนี้ ยังมีการกล่าวถึงในคู่มือ ICH Q9: Quality risk assessment และ Q10: Pharmaceutical quality system เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องภายใต้หลักการของ Quality by Design ด้วยคำนิยามที่ได้รับการยอมรับจากหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในปี ค.ศ. 2004 ที่ว่า “Quality by Design is a systemic approach to product and process design and development” กล่าวคือ Quality by Design เป็นกระบวนการในเชิงระบบสำหรับการออกแบบและพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต

นิยามศัพท์

Critical Process Parameter (CPP)

หมายถึง พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิต ซึ่งความแปรปรวนของพารามิเตอร์เหล่านี้มีผลกระทบต่อ Critical quality attribute เป็นเหตุให้ต้องมีการควบคุมและติดตามเพื่อยืนยันว่ากระบวนการผลิตนั้นมีคุณภาพตามที่กำหนดไว้

Critical Quality Attribute (CQA)

หมายถึง สมบัติทางกายภาพ เคมี หรือชีววิทยา รวมถึงลักษณะที่กำหนดไว้ให้อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้หรือเกณฑ์ที่จำกัด เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพตามที่กำหนด

Design space

หมายถึง รูปแบบการแสดงผลภาพรวมและการเกิดปฏิกิริยากันในหลายมิติของตัวแปรจำนวนหนึ่ง และพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลต่อการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ กระบวนการที่เกิดขึ้นภายใน Design space นั้นไม่ถือว่าการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม หากมี กระบวนการที่เกิดขึ้นนอกเหนือจาก Design space แล้ว จะถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลง ดังกล่าวต้องได้รับการตรวจสอบและอนุมัติโดยหน่วยงานกำกับดูแลของภาครัฐ

Formal experimental design

หมายถึง วิธีการที่มีโครงสร้างและรูปแบบชัดเจนสำหรับการกำหนดความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่มี ผลต่อกระบวนการกับผลลัพธ์ที่ได้จากกระบวนการนั้น หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า “Design of Experiments”

Lifecycle

หมายถึง ทุกช่วงระยะที่เกี่ยวข้องของผลิตภัณฑ์ ตั้งแต่การวิจัยและพัฒนา ตลอดจนออกสู่ท้องตลาด จนกระทั่งผลิตภัณฑ์นั้นสิ้นอายุ

Process robustness

หมายถึง ความสามารถของกระบวนการที่ทนต่อความหลากหลายของสารตั้งต้น และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของกระบวนการ รวมถึงอุปกรณ์ที่ใช้ โดยไม่ส่งผลต่อคุณภาพ

Quality

หมายถึง ความสอดคล้องระหว่างตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยากับข้อบ่งใช้ที่กำหนด ซึ่งรวมถึง ลักษณะด้านเอกลักษณ์ ความแรง และความบริสุทธิ์ของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยา

Quality by Design (QbD)

หมายถึง กระบวนการในเชิงระบบสำหรับการพัฒนาที่เริ่มต้นด้วยการกำหนดจุดประสงค์ที่มีความ แน่นนอน และเน้นย้ำถึงความรู้ความเข้าใจด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต รวมถึงการควบคุมกระบวนการ ผลิต ซึ่งอยู่บนพื้นฐานของความรู้เชิงวิชาการและการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (Quality risk management)

Quality Target Product Profile (QTPP)

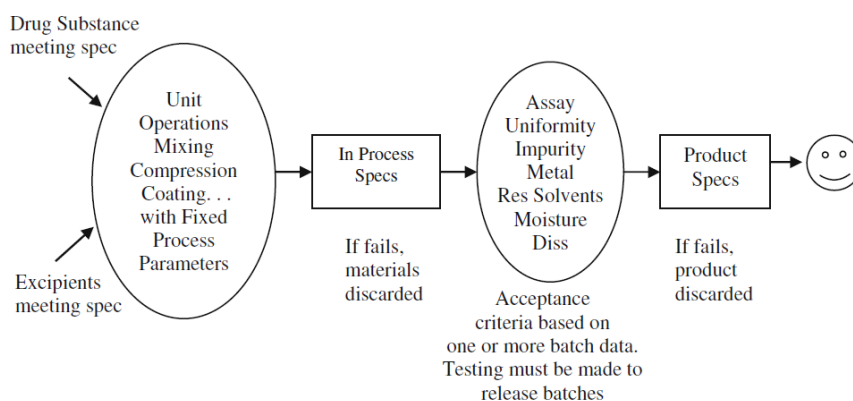
หมายถึง ภาพรวมของลักษณะทางคุณภาพที่ต้องการจากผลิตภัณฑ์ยานั้น ๆ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มี คุณภาพตามที่ต้องการ รวมถึงมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

Real time release testing

หมายถึง ความสามารถในการประเมินและยืนยันถึงคุณภาพในระหว่างกระบวนการผลิต และ/หรือ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งขึ้นอยู่กับข้อมูลที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิต (โดยส่วนมากเป็นข้อมูลร่วมกันระหว่าง ลักษณะของสารตั้งต้น และการควบคุมกระบวนการผลิต)

Pharmaceutical Quality by Testing

หลักการ Quality by Testing เป็นแนวคิดดั้งเดิมที่การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ถูกกำหนดโดยการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบ การตรวจวิเคราะห์ระหว่างกระบวนการผลิต (In-process testing) และการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (End product testing) เพียงเท่านั้น รายละเอียดดังแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 ระบบการควบคุมคุณภาพตามแนวทาง Quality by Testing (Yu, 2008)

การตรวจวิเคราะห์เริ่มตั้งแต่วัตถุดิบ ซึ่งรวมถึงตัวยาสำคัญและสารเพิ่มปริมาณ (Excipients) ในสูตรตำรับ โดยหากผลวิเคราะห์เข้ามาตรงตามเกณฑ์ในข้อกำหนดเฉพาะของสูตรตำรับยานั้นหรือเป็นไปตามเกณฑ์ตำรับ วัตถุดิบเหล่านั้นจึงจะสามารถนำมาใช้ในการผลิตยาได้ เช่นเดียวกับกับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ต้องได้รับการตรวจวิเคราะห์ให้เป็นไปตามข้อกำหนดหรือเกณฑ์ตำรับ หากไม่เป็นไปตามเกณฑ์จะไม่สามารถปล่อยผ่านออกสู่ท้องตลาดได้ สาเหตุที่แท้จริงของปัญหาการไม่เป็นไปตามข้อกำหนดโดยส่วนใหญ่แล้วยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ทำให้ผู้ผลิตต้องแบกรับความเสี่ยงของการสูญเสียผลิตภัณฑ์โดยตลอดจนกว่าจะหาสาเหตุที่แท้จริงและสามารถแก้ไขปัญหาที่พบได้ รวมถึงต้องยื่นแก้ไขเปลี่ยนแปลงในส่วน of กระบวนการผลิตที่สามารถป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นซ้ำได้ต่อหน่วยงานกำกับดูแลของภาครัฐ ภายใต้แนวคิดดังกล่าว ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์จะต้องมีความเคร่งครัดอย่างมาก เนื่องจากเป็นสิ่งที่ใช้ประกันความต่อเนื่องของกระบวนการผลิต ซึ่งความเคร่งครัดของข้อกำหนดเฉพาะนี้อาจส่งผลต่อการเรียกเก็บยาคืน (Drug recall) และการขาดยา (Drug shortage) ได้ในภายภาคหน้า นอกจากนี้ การตรวจวิเคราะห์ระหว่างกระบวนการผลิตเป็นการสุ่มตรวจยาจำนวนหนึ่งของแต่ละรุ่นการผลิต เช่น ความสม่ำเสมอของตัวยา (Content uniformity) และความแข็งของเม็ดยา (Tablet hardness) ให้เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดหรือเกณฑ์ตำรับยา อีกทั้ง ผู้ผลิตไม่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขพารามิเตอร์หรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตที่กำหนดไว้ในบันทึกการผลิต (Batch record) โดยไม่ได้รับอนุมัติจากหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของภาครัฐ ซึ่งส่งผลให้มีค่าขอยื่นแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาเป็นจำนวนมาก

กระบวนการผลิตภายใต้แนวคิดดั้งเดิมของ Quality by Testing จึงมีลักษณะที่เฉพาะเจาะจงหรือไม่ยืดหยุ่น เนื่องจากปัจจัยด้านข้อจำกัดของความหลากหลายในการจำแนกลักษณะของผลิตภัณฑ์ ความไม่เข้าใจในการระบุและกำหนดปริมาณพารามิเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการผลิต (Critical Process Parameters)

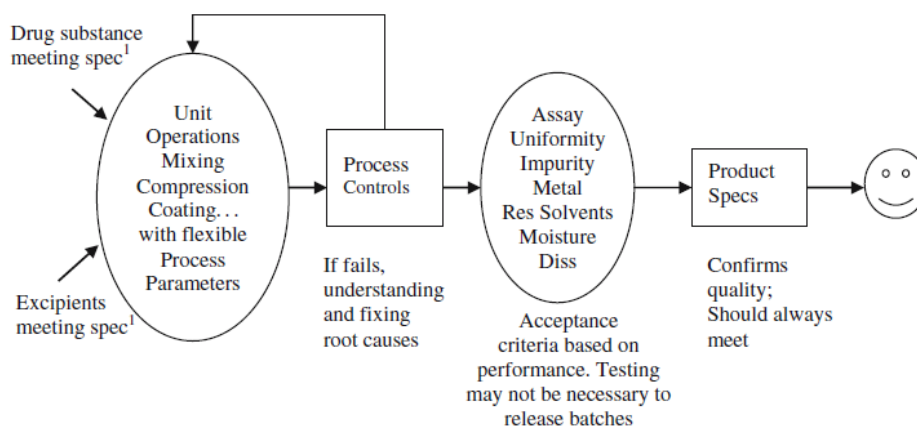
และกระบวนการพิจารณาในส่วนของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของภาครัฐ นำไปสู่ความเคร่งครัดและไม่ยืดหยุ่นของข้อกำหนดเฉพาะที่ขัดขวางการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ที่อาจมีประสิทธิภาพที่ยอมรับได้ทางคลินิก อีกทั้ง ระบบการประเมินทะเบียนตำรับยาที่แต่เดิมนั้นไม่มีการแยกแยะประเภทของผลิตภัณฑ์ยาตามความเสี่ยงต่อผู้ช้ยา ตัวอย่างเช่น ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index drugs) ส่งผลให้มีการใช้ระยะเวลาในการพิจารณาตำรับยาที่มีความเสี่ยงต่ำนานเกินความจำเป็น กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ อาจสูญเสียทรัพยากรที่จำเป็นในการพิจารณาตำรับยาที่มีความเสี่ยงสูง

โดยสรุปแล้ว คุณภาพและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ตามหลักการของ Quality by Testing นั้นขึ้นอยู่กับกระบวนการผลิตที่มีความเคร่งครัดและผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งส่งผลให้เกิดความยุ่งยากในการขยายกำลังการผลิต (Process scale-up) โดยเฉพาะรูปแบบยาที่มีความซับซ้อนสูง รวมถึงเป็นอุปสรรคต่อการพัฒนาและดำเนินการประกันคุณภาพอย่างต่อเนื่อง (Continuous real-time assurance)

Pharmaceutical Quality by Design

Pharmaceutical Quality by Design หมายถึง วิธีการปฏิบัติที่มีลักษณะเป็นเชิงระบบ (Systematic) อ้างอิงวิชาการ (Scientific) อยู่บนพื้นฐานของการประเมินความเสี่ยง (Risk-based) เป็นความรู้แบบองค์รวม (Holistic) และเชิงรุก (Proactive) สำหรับกระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรมที่เริ่มต้นจากจุดประสงค์ที่ชัดเจน และเน้นให้เกิดความรู้ความเข้าใจทั้งในส่วนของคุณภาพและกระบวนการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพ กล่าวคือ เป็นกระบวนการออกแบบและพัฒนาสูตรตำรับยาและกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตรงตามจุดประสงค์ ในการนี้ Quality by Design ได้กำหนดลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ ซึ่งเริ่มต้นตั้งแต่ในแง่มุมของมนุษย์ จนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนดไว้ อีกทั้งยังกำหนดช่วงที่รับได้ของพารามิเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการผลิต (Critical Process Parameters) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติตามต้องการอย่างสม่ำเสมอ โดยจะต้องระบุความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรของกระบวนการ (Process variables) ได้แก่ คุณสมบัติของตัวยาสสำคัญและส่วนประกอบในสูตรตำรับ และพารามิเตอร์ในกระบวนการผลิต ร่วมกับลักษณะของผลิตภัณฑ์ได้ เมื่อสามารถกำหนดปัจจัยต่างๆ ดังที่กล่าวมาแล้ว จึงจะสามารถทำให้เกิดกระบวนการผลิตที่ยืดหยุ่นและคงทนมากขึ้น ส่งผลให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามที่กำหนดอย่างต่อเนื่อง โดยภาพรวมนั้น ขั้นตอนการกำหนดองค์ประกอบที่สำคัญของ Quality by Design มีดังต่อไปนี้ (จะมีการอธิบายนิยามโดยละเอียดในหัวข้อต่อไป)

- 1) กำหนด Target Product Quality Profile
- 2) ออกแบบและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ต้องการและกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ดังกล่าว
- 3) ระบุ Critical Quality Attributes, Process parameters และ ปัจจัยที่ทำให้เกิดความแปรปรวนต่อผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตที่กำหนด
- 4) ควบคุมกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดอย่างต่อเนื่อง



Note:

¹Drug substance and excipient specifications only contain critical attributes that will impact performance and processing of the product

แผนภาพที่ 2 ระบบการควบคุมคุณภาพตามแนวทาง Quality by Design (Yu, 2008)

จากแผนภาพที่ 2 อธิบายแผนผังขั้นตอนตามแนวทางของ Quality by Design ซึ่งคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาขึ้นอยู่กับความรู้ความเข้าใจและการควบคุมตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับสูตรตำรับและกระบวนการผลิต ยา หากเปรียบเทียบกับหลักการของ Quality by Testing นั้น ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์จะถูกกำหนดโดยการประมวลผลข้อมูลจากรุ่นการผลิตจำนวนหนึ่งเพื่อนำไปกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้สำหรับรุ่นการผลิตอื่นๆ ต่อไป แต่สำหรับหลักการของ Quality by Design นั้น มีความคงที่ของกระบวนการผลิตที่เกิดจากการออกแบบและควบคุมกระบวนการผลิตก่อนเริ่มต้นการผลิต รวมถึงข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์จะมีความสอดคล้องกับผลทางคลินิกและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ด้วย

จากหลักการของ Quality by Design นั้น มีตัวอย่างประกอบของการกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (Acceptance limits) ในข้อกำหนดเฉพาะดังนี้ การทดสอบหิวข้อการละลาย (Dissolution test) ควรมีการกำหนดให้สอดคล้องเป็นไปตามการทดสอบแบบ *in vivo* มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เช่น ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการปลดปล่อยทันที (Immediate release) ซึ่งมีสมบัติการละลายตาม Biopharmaceutics Classification System (BCS) ในระดับ Class I และ II กล่าวคือ การละลายของผลิตภัณฑ์ยาไม่เป็นขั้นตอนที่กำหนดอัตราความเร็ว (Rate-limiting step) สำหรับการทดสอบแบบ *in vivo* นั้น จะสามารถมี Acceptance limit ที่กว้างกว่าเมื่อเทียบกับการประมวลผลจากข้อมูลรุ่นการผลิตย้อนหลัง อย่างไรก็ตาม สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีสมบัติการละลายตาม BCS Class III และ IV จะต้องทำการศึกษาการละลายอย่างถี่ถ้วนให้สอดคล้องกับการทดสอบแบบ *in vivo* มากขึ้น

โดยสรุปแล้ว ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยาสามารถถูกจำแนกได้ทั้งตามแนวทางของ Quality by Testing และ Quality by Design แต่ถึงกระนั้น บทบาทสำคัญของข้อกำหนดเฉพาะจากแต่ละแนวความคิดนั้นแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง โดยหลักการของ Quality by Testing นั้น แต่ละรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์จะต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์เทียบกับข้อกำหนดเฉพาะเพื่อยืนยันถึงคุณภาพและความคงที่ของกระบวนการผลิต แต่

สำหรับหลักการของ Quality by Design แต่ละรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ไม่จำเป็นต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์เทียบกับข้อกำหนดเฉพาะ เนื่องจากมีหลักฐานประกอบเพียงพอเกี่ยวกับความรู้ความเข้าใจทางกระบวนการผลิต และ/หรือการควบคุมกระบวนการผลิต ที่สามารถยืนยันได้ว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามมาตรฐาน หากมีการตรวจวิเคราะห์ ซึ่งเป็นแนวทางที่นำไปสู่การปล่อยผ่านแบบ Real-time release ของแต่ละรุ่นของการผลิตได้ นอกจากนี้ ประโยชน์ของการดำเนินการหลักการของ Quality by Design นั้น สามารถแจกแจงได้ดังต่อไปนี้

1. เกิดการเน้นย้ำไปที่ประเด็นของความปลอดภัยของผู้ใช้และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์มากยิ่งขึ้น
2. ก่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในเชิงวิชาการด้านกระบวนการและวิธีการปฏิบัติทางเภสัชกรรมมากขึ้น
3. มีการดำเนินการออกแบบผลิตภัณฑ์และพัฒนากระบวนการผลิตร่วมด้วย ก่อนกระบวนการผลิตจริง
4. มีการประเมินความเสี่ยงตามข้อมูลทางวิชาการ
5. มีการระบุ Critical Quality Attributes ที่ส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์โดยตรง รวมถึงวิเคราะห์และประเมินผลกระทบที่อาจจะเกิดขึ้น
6. ส่งผลให้เกิดความคงทน (Robustness) ของวิธีการปฏิบัติและกระบวนการผลิตมากขึ้น
7. ผลประโยชน์ทางด้านธุรกิจจากการประยุกต์ใช้หลักการดังกล่าว เช่น ลดต้นทุนในระยะยาวจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงภายหลังผลิตภัณฑ์ออกสู่ท้องตลาด

ICH Q8: Pharmaceutical development

คู่มือ ICH Q8 กล่าวถึงหลักการการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development) ที่เน้นการก่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตสำหรับผู้ประเมินทะเบียนตำรับและผู้ตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา โดยมีจุดประสงค์ให้สามารถออกแบบผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ รวมถึงกระบวนการผลิตที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพตามที่กำหนดไว้อย่างต่อเนื่อง ตามคำกล่าวที่ระบุไว้ว่า “Quality cannot be tested into products; i.e., Quality should be built in by design” ซึ่งหมายถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ไม่ควรเกิดจากการตรวจวิเคราะห์ แต่เกิดจากการสร้างด้วยการออกแบบไว้ตั้งแต่ต้น

สำหรับความรู้ความเข้าใจเบื้องต้นด้านผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตนั้น หมายรวมถึงองค์ความรู้ตั้งแต่ระดับตัวยาสำคัญหรือเภสัชเคมีภัณฑ์ (Active pharmaceutical ingredients) สารเพิ่มปริมาณ (Excipients) ภาชนะบรรจุภัณฑ์ และกระบวนการผลิตที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยองค์ประกอบในแต่ละส่วนนั้น มีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงและพิจารณาอย่างละเอียดถี่ถ้วน ดังต่อไปนี้

- **ตัวยาสำคัญ**

สมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (physicochemical property) และทางชีววิทยา (Biological property) ของตัวยาสำคัญอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยาและกระบวนการผลิต ตัวอย่างของการตรวจวิเคราะห์สมบัติทั้งทางเคมีฟิสิกส์และชีววิทยา ได้แก่ การละลาย (Solubility) ปริมาณน้ำในตัวยา (Water content) ขนาดอนุภาค (Particle size) และการเลือกผ่านของโมเลกุล (Permeability)

- ส่วนประกอบในสูตรตำรับ

หรือเรียกว่า สารเพิ่มปริมาณ ซึ่งหมายรวมถึงสารที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในกระบวนการผลิตด้วย เช่น Anti-oxidants หรือ Disintegrating agents ควรพิจารณาถึงตัวเลือกสารที่จะใช้ ความเข้มข้น หน้าที่ของสารที่เลือกใช้ และลักษณะที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์

- ผลิตภัณฑ์ยา

ประการแรกที่ควรคำนึงถึงคือ การพัฒนาสูตรตำรับ (Formulation development) ซึ่งหมายรวมถึง การระบุลักษณะที่สำคัญที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาได้ และการพิจารณาถึงการกำหนดข้อบ่งใช้ (Intended usage) และช่องทางการบริหารยา (Route of administration) นอกจากนี้ ปัจจัยด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ควรมีการพิจารณาผ่านการศึกษาด้านชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) หรือชีวสมมูล (Bioequivalence) และการศึกษาเปรียบเทียบในรูปแบบ *in vitro* และ *in vivo* ซึ่งเมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกันได้สำเร็จแล้ว สามารถนำประกอบการพิจารณาเลือกช่วงที่ยอมรับได้ของค่าการละลายได้ ประการต่อมาคือสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เกี่ยวข้องในแง่ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ หรือความสามารถในการนำไปผลิต (Manufacturability) ของผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้ การเลือกวิธีการตรวจวิเคราะห์เพื่อยืนยันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในแต่ละหัวข้อที่กำหนดไว้ จะต้องมีหลักฐานเอกสารทางวิชาการประกอบที่แสดงถึงความเหมาะสมของวิธีการนั้น

- กระบวนการผลิต

ควรมีการอธิบายกระบวนการผลิตที่เลือกใช้ การควบคุมการผลิต และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิต โดยพิจารณาถึงลักษณะสำคัญของสูตรตำรับ (Critical formulation attributes) เป็นหลัก ร่วมกับการศึกษาด้านการพัฒนาทางกระบวนการผลิต ได้แก่ Process validation, Process verification และ Process control รวมถึง ข้อมูลบันทึกความแตกต่างที่สำคัญระหว่างการผลิตสำหรับการวิจัยทางคลินิก (Clinical trial) และการผลิตเพื่อจำหน่าย ซึ่งต้องรวมถึงข้อมูลที่อาจมีผลกระทบต่อความแตกต่างด้านประสิทธิภาพ ความสามารถในการนำไปผลิต และคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น สถานที่ผลิต ขนาดของรูนการผลิต และอุปกรณ์การผลิตที่ใช้

- ภาชนะบรรจุภัณฑ์

มีการอธิบายหลักการและเหตุผลของการเลือกประเภทวัสดุบรรจุภัณฑ์ในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ และสามารถแสดงถึงความเหมาะสมสำหรับการจัดเก็บและขนส่ง อีกทั้ง ประเภทวัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่เลือกใช้ จะต้องแสดงถึงความเชื่อถือได้ (Integrity) และสามารถป้องกันจากสภาวะแวดล้อมภายนอก เช่น แสงไฟ อุณหภูมิ และความชื้น รวมถึง ต้องมีความเข้ากันได้ (Compatibility) ระหว่างวัสดุบรรจุและผลิตภัณฑ์ยา

องค์ประกอบของการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development)

เนื้อหาในส่วนนี้อยู่ภายใต้หัวข้อภาคผนวกของคู่มือ ICH Q8: Pharmaceutical development ซึ่งเป็นการอธิบายข้อมูลเพิ่มเติมในหัวข้อหลักจากเนื้อหาของคู่มือดังกล่าว อีกทั้งยังอธิบายหลักการและขั้นตอนการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับ Quality by Design โดยละเอียด อย่างไรก็ตาม เนื้อหาในภาคผนวกนี้ไม่ได้เป็นการจัดทำหลักเกณฑ์การดำเนินการเพิ่มเติมแต่อย่างใด แต่เป็นการแสดงให้เห็นถึงแนวทางและเครื่องมือตัวอย่างเช่น Design space ที่สามารถนำหลักการของ Quality by Design ไปประยุกต์ใช้ได้สำหรับรูปแบบ

ยาทุกประเภท นอกจากนี้ ผลของการศึกษาและองค์ความรู้ที่ได้รับด้านการพัฒนาทางเภสัชกรรม ประกอบกับ ประสบการณ์ด้านการผลิตยา ก่อให้เกิดองค์ความรู้ที่เป็นประโยชน์ต่อการจัดทำข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) ของผลิตภัณฑ์และวิธีการควบคุมคุณภาพของกระบวนการผลิตต่อไป คู่มือ ICH Q8 ได้ กำหนดองค์ประกอบของการพัฒนาทางเภสัชกรรมไว้ ดังนี้

1. กำหนด Quality Target Product Profile (QTPP) ที่เกี่ยวข้องในแง่ของคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นขั้นตอนพื้นฐานของการออกแบบผลิตภัณฑ์ยาเพื่อการพัฒนาทางเภสัชกรรม กล่าวคือ เป็นความคาดหวังด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ต้องการ ประกอบไปด้วย

- ข้อบ่งใช้ทางคลินิก, ช่องทางการบริหารยา, รูปแบบยา และ ระบบการนำส่งยา (Delivery systems)
- ความแรงของตัวยาสำคัญ
- ประเภทของวัสดุบรรจุ
- การปลดปล่อยตัวยาสำคัญที่สัมพันธ์กับลักษณะทางเภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetic) และ สอดคล้องกับรูปแบบยาที่เลือกใช้
- หัวข้อการตรวจวิเคราะห์ที่กำหนดคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา เช่น Sterility, Purity, Stability และ Drug release

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาใหม่นั้น ควรมีการระบุ QTPP ที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจนก่อนเริ่มกระบวนการพัฒนาสูตรตำรับใดๆ ซึ่งหากไม่มีการกำหนด QTPP ไว้ล่วงหน้าแล้ว จะส่งผลให้สูญเสียเวลาและทรัพยากรที่สำคัญ ระหว่างกระบวนการพัฒนาสูตรตำรับในภายหลัง

2. กำหนด Critical Quality Attributes (CQAs) ของผลิตภัณฑ์ยา เพื่อสามารถศึกษาติดตามและ ควบคุมลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ยาได้ เนื่องจาก CQA หมายถึง สมบัติทางกายภาพ เคมี หรือชีววิทยา รวมถึงลักษณะที่กำหนดไว้ให้อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้หรือเกณฑ์ที่จำกัด เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพตามที่กำหนด สำหรับทั้งตัวยาสำคัญ สารเพิ่มปริมาณ ผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต และ ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ตัวอย่างเช่น CQA สำหรับผลิตภัณฑ์ยารูปแบบรับประทาน (Solid oral dosage forms) ประกอบด้วย Purity, Strength, Drug release และ Stability นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาตัวยาสำคัญและ สารเพิ่มปริมาณ อาจรวมถึง Particle size distribution และ Bulk density ใน CQA ของผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูปด้วย เนื่องจากเป็นปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์เช่นกัน

โดยทั่วไปนั้น ลักษณะทางคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาประกอบไปด้วย Identity, Assay, Content uniformity, Degradation products, Residual solvents, Drug release or dissolution, Moisture content, Microbial limits และ Physical attributes เช่น Color, Shape, Size, Odor และ Friability ซึ่ง การกำหนดว่าลักษณะเหล่านี้จัดเป็นลักษณะที่สำคัญ (Critical attribute) ที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์หรือไม่นั้น ขึ้นอยู่กับความอันตรายร้ายแรงที่เกิดขึ้นต่อผู้ใช้ยาในกรณีทีลักษณะเหล่านั้นผิดไปจาก เกณฑ์ที่กำหนดหรือตกมาตรฐาน

3. การประเมินความเสี่ยง (Risk assessment)

สำหรับเนื้อหาเกี่ยวกับการประเมินความเสี่ยงโดยทั่วไปนั้นระบุอยู่ในคู่มือ ICH Q9: Quality risk management ซึ่งมีการอธิบายขั้นตอนและกระบวนการดำเนินการประเมินความเสี่ยงโดยละเอียด อย่างไรก็ตาม สำหรับเอกสารวิชาการฉบับนี้จะเน้นถึงการนำมาประยุกต์ใช้กับหลักการ Quality by Design เพียงเท่านั้น เนื่องจากการประเมินความเสี่ยงเป็นเครื่องมือที่ช่วยในการกำหนดว่าลักษณะทางคุณภาพและพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตใดสำคัญหรือไม่สำคัญที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ อีกทั้ง ยังเป็นการช่วยจัดลำดับความสำคัญของการศึกษาในแต่ละพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง โดยวิธีการหรือเครื่องมือที่ใช้เป็นส่วนใหญ่สำหรับการประเมินความเสี่ยง มีดังนี้

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- HAZard OPerability analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Risk ranking and filtering
- Supporting statistical tools

4. การออกแบบและกำหนดลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ (Product design and understanding)

การออกแบบผลิตภัณฑ์เป็นการกำหนดว่าผลิตภัณฑ์มีความสอดคล้องกับความต้องการของผู้ใช้ยาหรือไม่ ซึ่งสามารถยืนยันได้โดยผลการศึกษาทางคลินิก และเป็นการกำหนดว่าผลิตภัณฑ์สามารถรักษาประสิทธิภาพไว้ได้ตลอดช่วงชีวิต (Shelf life) ของผลิตภัณฑ์หรือไม่ ซึ่งสามารถยืนยันได้โดยผลการศึกษาความคงตัว (Stability test) ทั้งนี้ จุดประสงค์หลักของการออกแบบผลิตภัณฑ์จากพื้นฐานความรู้ความเข้าใจของผลิตภัณฑ์นั้น คือการพัฒนาให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีความคงทน (Robust product) ที่ส่งผลให้ได้ QTPP ตามที่กำหนดไว้ โดยมีองค์ประกอบที่สำคัญ ดังนี้

- สมบัติทางกายภาพ เคมี และชีววิทยาของตัวยาสำคัญ
- การระบุและคัดเลือกประเภทของสารเพิ่มปริมาณ ซึ่งขึ้นอยู่กับความรู้ความเข้าใจพื้นฐานด้านความหลากหลายของสารเพิ่มปริมาณในแต่ละประเภท
- ปฏิกริยาที่สามารถเกิดขึ้นระหว่างตัวยาสำคัญและสารเพิ่มปริมาณ
- การทำให้สูตรตำรับมีความเหมาะสม (Formulation optimization) ซึ่งส่งผลให้ได้สูตรตำรับที่มีความคงทนต่อการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นได้

สมบัติทางกายภาพของตัวยาสสำคัญ อาจหมายรวมถึง ลักษณะทางกายภาพ (เช่น Particle size distribution และ Particle morphology), Polymorphism, pH, Intrinsic dissolution rate, Hygroscopicity และ Melting point โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัจจัยของ Polymorphism ควรมีการพิจารณาอย่างละเอียด เนื่องจากสามารถเกิดผลกระทบทางคุณภาพต่อลักษณะอื่นๆ เช่น Solubility, Dissolution, Stability และ Manufacturability ในส่วนของสมบัติทางเคมีควรคำนึงถึงเป็นสำคัญคือ pKa และ Stability และสมบัติทางชีววิทยา ได้แก่ Partition coefficient, Permeability และ Bioavailability

โดยทั่วไปแล้ว ลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของตัวยาสสำคัญ สารเพิ่มปริมาณ และสารตั้งต้นที่ใช้ระหว่างกระบวนการผลิต (In-process materials) เรียกโดยรวมว่า Critical Material Attribute (CMA) หมายถึง สมบัติทางกายภาพ เคมี หรือชีววิทยา รวมถึงลักษณะที่กำหนดไว้ให้อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้หรือเกณฑ์ที่จำกัดของสารดังกล่าว เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพตามที่กำหนด ซึ่งแตกต่างจาก CQA เนื่องจาก CQA ใช้สำหรับผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ (Output materials) รวมถึงผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการผลิต และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ส่วน CMA ใช้สำหรับวัสดุตั้งต้นของกระบวนการ (Input materials) ดังนั้น ผลลัพธ์จากองค์ความรู้ด้านผลิตภัณฑ์จะต้องสามารถเชื่อมโยงระหว่าง Input CMAs และ Output CQAs ได้

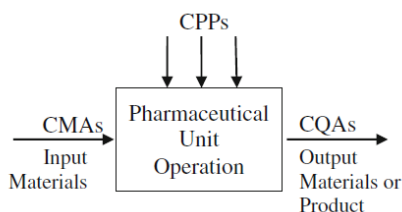
5. การออกแบบและกำหนดพารามิเตอร์ที่สำคัญของกระบวนการผลิต (Process design and understanding)

กระบวนการผลิตยาส่วนใหญ่มักประกอบด้วยหน่วยของการผลิตย่อย (Unit operations) หลายหน่วยประกอบกัน เพื่อให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนดไว้ หน่วยย่อยของการผลิตอาจอยู่ในรูปแบบของรุ่นการผลิต (Batch mode) หรือกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง (Continuous manufacturing process) ซึ่งแบ่งออกเป็นกิจกรรมที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิตทั้งทางกายภาพและเคมี ได้แก่ การผสม การลดขนาด การทำแกรนูล การอบแห้ง การตอกอัด และการเคลือบ การทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจในกระบวนการผลิตอย่างแท้จริงจะต้องสามารถดำเนินการได้ ดังนี้ (1) การระบุและอธิบายถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดความแปรปรวนที่สำคัญได้ทั้งหมด (2) มีกระบวนการจัดการความแปรปรวนที่เกิดขึ้น (3) ลักษณะทางคุณภาพของผลิตภัณฑ์สามารถกำหนดได้อย่างถูกต้องและเชื่อถือได้

พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต (Process parameter) หมายถึง พารามิเตอร์ตั้งต้นของการผลิต เช่น Speed และ Flow rate หรือหมายถึงตัวแปรที่เกี่ยวข้องในการผลิต เช่น อุณหภูมิ และความชื้น ทั้งนี้ พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตจะถูกกำหนดว่ามีความสำคัญหรือไม่ ขึ้นอยู่กับว่าความแปรปรวนของพารามิเตอร์นั้นมีผลต่อ CQA หรือไม่ ซึ่งหากเป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญแล้ว จะต้องถูกติดตามและควบคุมต่อไปเพื่อยืนยันว่ากระบวนการผลิตก่อให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามที่กำหนด โดยตัวอย่างของ CPPs ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิตยาในรูปแบบรับประทาน (Oral solid dosage forms) ที่แสดงถึงหน่วยการผลิตย่อยแต่ละประเภท CMAs CPPs และ CQAs ดังรายละเอียดในภาคผนวกแนบท้าย

อีกหนึ่งปัจจัยที่สำคัญคือ ความคงทนของกระบวนการผลิต (Process robustness) คือ ความสามารถของกระบวนการที่ทนต่อความหลากหลายของสารตั้งต้น และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของกระบวนการ

รวมถึงอุปกรณ์ที่ใช้ โดยไม่ส่งผลต่อคุณภาพ การศึกษาความคงทนของกระบวนการผลิต สามารถทำได้ด้วยการศึกษาผลของความแปรปรวนจากพารามิเตอร์ของการผลิตและลักษณะทางคุณภาพของสารตั้งต้น ซึ่งผลการศึกษานำไปสู่การกำหนด CPPs ที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์และเกณฑ์ที่กำหนดสำหรับ CPPs และ CMAs เพื่อสามารถยืนยันได้ว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่กำหนด แผนภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Input CMAs, CPPs และ Output CQAs

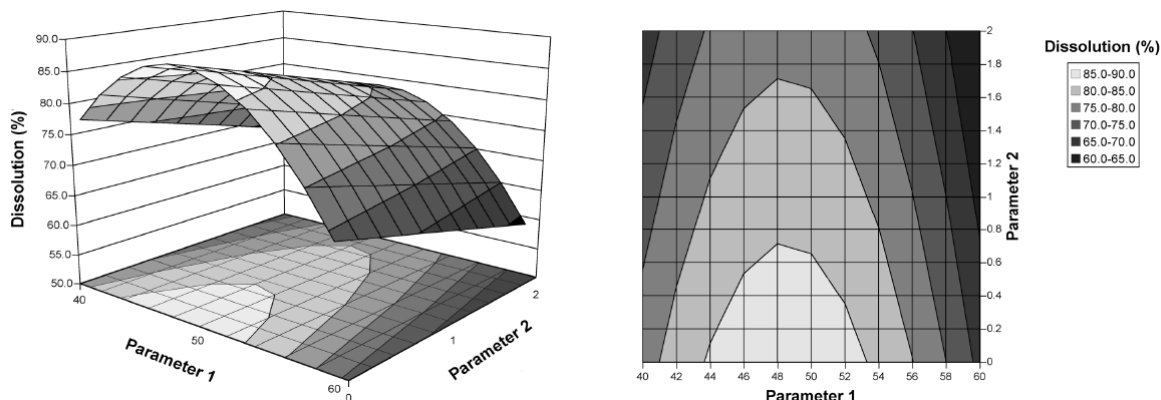


แผนภาพที่ 3 แสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่าง Input CMAs, CPPs และ Output CQAs
ในหนึ่งหน่วยการผลิตย่อย (Yu, 2014)

6. Design space

Design space หรือ รูปแบบการแสดงผลภาพรวมและการเกิดปฏิกิริยากันในหลายมิติของตัวแปรจำนวนหนึ่งและพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลต่อการประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดย Design space สามารถแสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่างตัวแปรตั้งต้น (ได้แก่ พารามิเตอร์ของการผลิตและลักษณะทางคุณภาพของสารตั้งต้น) และผลลัพธ์ในรูปแบบ CQAs

Design space เป็นผลที่เกิดจากการวิเคราะห์โดยเครื่องมือหรือโปรแกรมที่เรียกว่า Design of Experiment (DoE) ซึ่งเป็นวิธีการที่มีโครงสร้างและรูปแบบชัดเจนสำหรับการกำหนดความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่มีผลต่อกระบวนการกับผลลัพธ์ที่ได้จากกระบวนการนั้น การนำ DoE มาประยุกต์ใช้กับกระบวนการทางเภสัชกรรม สามารถกำหนดตัวแปรคือ ลักษณะของสารตั้งต้น (เช่น Particle size) และพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต (เช่น ความเร็ว และเวลา) ในขณะที่ผลลัพธ์ที่ต้องการคือ CQAs เช่น Blend uniformity, Tablet hardness, Thickness และ Friability อย่างไรก็ตาม เนื่องจากหน่วยการผลิตย่อยประกอบด้วยตัวแปรแบบ Input และ Output หลายตัวแปร ทำให้ไม่สามารถศึกษาตัวแปรจำนวนหลายตัวในเวลาเดียวกันได้ นอกจากนี้ ยังสามารถได้ผลลัพธ์ในรูปแบบของการเกิดปฏิกิริยากันระหว่างตัวแปร (Interaction effect) ที่แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรหนึ่งมีผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงของอีกตัวแปรหนึ่ง จากนั้น จึงนำไปสู่การแสดงผลในรูปแบบของพื้นที่แสดงผลรวมของช่วงที่มีความเหมาะสมหรือยอมรับได้ (Design space) ของแต่ละตัวแปร ดังแผนภาพที่ 4



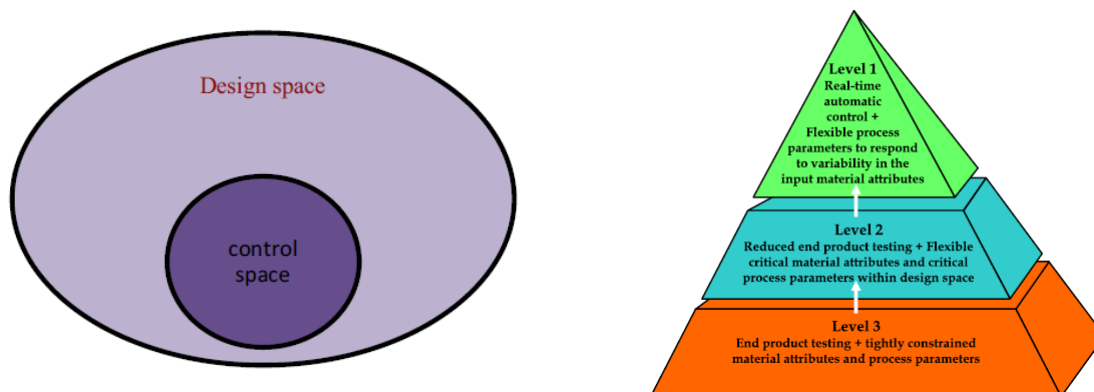
แผนภาพที่ 4 แสดงตัวอย่าง Design space ในรูปแบบ Response surface plot (ซ้าย) และ Contour plot (ขวา) ของพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการทำแกรนูล ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการละลาย (ICH Q8, 2009)

หลักการของ DoE หรือ Experimental design คือการแปรผันตัวแปรที่สนใจหลายตัวแปร (โดยส่วนมากมีจำนวนมากกว่า 2 ตัวแปรขึ้นไป) ในเวลาเดียวกัน เพื่อสรุปผลกระทบของตัวแปรแต่ละตัว (Factor effect) และปฏิกริยาระหว่างตัวแปร (Interaction) ที่มีต่อสิ่งที่ศึกษา การดำเนินการศึกษาตามหลักการของ DoE โดยทั่วไปมีขั้นตอนทั้งหมด 3 ขั้นตอนดังนี้ (1) Screening คือการระบุตัวแปรและปฏิกริยาระหว่างตัวแปรที่สำคัญหรือมีผลกระทบต่อสิ่งที่ศึกษา รวมถึงสามารถระบุตัวแปรและปฏิกริยาระหว่างตัวแปรที่ไม่สำคัญหรือไม่มีผลต่อสิ่งที่ศึกษาด้วย (2) Optimization คือการกำหนดสภาวะที่เหมาะสม (Optimum condition) ของตัวแปรที่สำคัญจากขั้นตอน Screening เพื่อผลของสิ่งที่ศึกษามีความเหมาะสมหรือเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด และ (3) Robustness คือการประเมินความเชื่อถือได้ของสภาวะที่คัดเลือกจากขั้นตอน Optimization ทั้งนี้ หลักการดังกล่าวของ DoE ถูกพัฒนาขึ้นมาจากวิธีการทดลองแบบดั้งเดิม หรือเรียกว่า “One factor at a time” กล่าวคือ การทดลองสามารถแปรผันตัวแปรได้เพียงครั้งละตัวแปรเดียวเท่านั้น ในขณะที่ตัวแปรที่เหลือจะถูกกำหนดไว้ที่ค่าคงที่ จึงส่งผลให้การทดลองในแต่ละครั้งใช้เวลานาน และผลการศึกษาที่ได้มีความแปรปรวนค่อนข้างมาก ในปัจจุบัน มีวิธีการทางคณิตศาสตร์ที่หลากหลายสำหรับการออกแบบและทดลองตามหลักการของ DoE ตัวอย่างเช่น Full and fractional factorial design, Plackett-Burman, Taguchi, Box-Behnken และ Mixture designs โดยการคัดเลือกวิธีการที่ถูกต้องและเหมาะสมเป็นปัจจัยสำคัญที่จะนำไปสู่ความสำเร็จของการศึกษาทดลองได้ ขึ้นอยู่กับองค์ความรู้ทางกระบวนการผลิตและปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ จำนวนของตัวแปรและปฏิกริยาระหว่างตัวแปรที่ศึกษา ความซับซ้อนของแต่ละวิธีการ การตรวจสอบความถูกต้องทางสถิติและประสิทธิภาพของแต่ละวิธีการ ความง่ายในการเรียนรู้และความสะดวกในการนำไปใช้งาน รวมถึงข้อจำกัดทางงบประมาณและระยะเวลา

7. กำหนดมาตรการสำหรับการควบคุม (Control strategy)

Control strategy หมายถึง การกำหนดวิธีการควบคุม ซึ่งมีพื้นฐานมาจากข้อมูลในขั้นตอนของ Product and process understanding เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยครอบคลุมตั้งแต่พารามิเตอร์ที่สำคัญของกระบวนการผลิตและลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของ

ตัวยาสำคัญ รวมถึงสารเพิ่มปริมาณในสูตรตำรับ สภาพของอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการผลิต การควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (In-process control) ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป รวมถึง วิธีการและความถี่ของการตรวจติดตามและควบคุม หรืออีกนัยหนึ่งคือ เพื่อเป็นการยืนยันว่าสารตั้งต้นและ กระบวนการที่เกี่ยวข้องอยู่ในช่วงที่กำหนดของ Upper limit และ Lower limit โดยพารามิเตอร์ที่สำคัญของ กระบวนการผลิตและลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของสารตั้งต้นต้องได้รับการติดตามและควบคุมระหว่างการ ดำเนินการผลิตเป็นประจำ เพื่อสามารถประกันถึงความสามารถในการทำซ้ำได้ของกระบวนการ (Reproducibility) ดังนั้น โดยทั่วไปแล้ว Control space สำหรับการควบคุมจะอยู่ภายใต้กรอบของ Design space ดังแผนภาพที่ 5a นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Yu และคณะ (2014) ระบุว่า Control strategy สามารถจำแนกออกได้เป็น 3 ระดับ ดังแผนภาพที่ 5b โดยระดับที่ 1 คือ การติดตามและควบคุม CQAs ของผลิตภัณฑ์ที่ได้แบบตาม ระยะเวลาจริง (Real time) ซึ่งวิธีการนี้ส่งเสริมให้สามารถดำเนินการทดสอบสำหรับการปล่อยผ่านแบบ Real-time release ได้ อีกทั้งยังเป็นการประกันคุณภาพที่เหนือกว่าแบบดั้งเดิมหรือการทดสอบผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูปเพียงอย่างเดียว (End-product testing) ในส่วนของระดับที่ 2 คือ การควบคุมที่ลดจำนวนการ ทดสอบแบบดั้งเดิม และมีความยืดหยุ่นของลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของสารตั้งต้นและพารามิเตอร์ที่ สำคัญของกระบวนการผลิตภายใต้ Design space ที่กำหนด รวมถึงต้องมีการกำหนดปัจจัยของความ แปรปรวน (Sources of variability) ที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ และระดับที่ 3 คือ การทดสอบแบบ ดั้งเดิมที่ขึ้นอยู่กับทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเป็นหลัก จึงทำให้เกิดความเคร่งครัดในลักษณะทางคุณภาพที่ สำคัญของสารตั้งต้นและพารามิเตอร์ที่สำคัญของกระบวนการผลิตอย่างมาก เนื่องจากขาดความรู้ความเข้าใจ ในผลกระทบของ CMAs และ CPPs ที่เกิดขึ้นต่อ CQAs ของผลิตภัณฑ์ยา และมีข้อมูลด้านปัจจัยของความ แปรปรวนที่จำกัด อนึ่ง ICH Q8 (R2) ระบุว่า Control strategy มีองค์ประกอบอย่างน้อย ดังนี้ (a) การควบคุม ลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของสารตั้งต้น ซึ่งรวมถึงตัวยาสำคัญ สารเพิ่มปริมาณ ภาชนะบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ (b) ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ (c) การควบคุมในแต่ละหน่วยการผลิตย่อยที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของ ผลิตภัณฑ์ เช่น ผลของการกระจายขนาดอนุภาค (Particle size distribution) ของแกรนูลต่อค่าการละลาย (d) การแทนที่ของการทดสอบในระหว่างการผลิต (In-process) หรือแบบตามระยะเวลาจริง (Real-time release) กับการทดสอบแบบดั้งเดิม และ (e) โปรแกรมการตรวจติดตาม



แผนภาพที่ 5 (a) แสดงขอบเขตของ Control space ภายใต Design space (Sangshetti *et al.*, 2017)

(b) แสดงระดับของ Control strategy ทั้ง 3 ระดับ (Yu *et al.*, 2014)

8. การบริหารจัดการผลิตภัณฑ์ในทุกช่วงชีวิตและการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง (Product lifecycle management and continual improvement)

ในตลอดทุกช่วงชีวิตของผลิตภัณฑ์ (Product lifecycle) นั้น ควรจะมีการประเมินด้วยวิธีการที่มีนวัตกรรมใหม่ๆ เพื่อปรับปรุงและพัฒนาคุณภาพของผลิตภัณฑ์มากยิ่งขึ้น วิธีการหนึ่งที่ใช้ในการทดสอบประสิทธิภาพของกระบวนการผลิต เพื่อยืนยันว่ากระบวนการดังกล่าวยังสามารถทำงานได้ตามที่กำหนด และให้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะทางคุณภาพตามที่ต้องการภายใต้ Design space วิธีการดังกล่าวเรียกว่า “Process capability” ซึ่งเป็นกระบวนการทางสถิติที่ใช้สำหรับการวัดความแปรปรวนของกระบวนการผลิต มีสมการดังนี้

$$\text{Process capability index} = \frac{\text{Upper specification limit} - \text{Lower specification limit}}{6 \times \text{Standard deviation}}$$

อีกทั้ง การตรวจสอบติดตามความแปรปรวนของกระบวนการผลิตอาจทำในรูปแบบการวิเคราะห์แนวโน้มที่อาจเกิดขึ้น (Trend analysis) ร่วมกับการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมและประสบการณ์ระหว่างการดำเนินการผลิตเป็นประจำ ซึ่งนำไปสู่กระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตในภายภาคหน้าได้

แนวทางการนำหลักการ Quality by Design (QbD) ไปประยุกต์ใช้สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยา

การประยุกต์ใช้หลักการ QbD สามารถใช้ในการพัฒนาทางเภสัชกรรมสำหรับกระบวนการผลิตยาที่หลากหลายหรือรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาที่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น กระบวนการผลิตยาเม็ดหรือยาในรูปแบบของเหลวสำหรับใช้ภายนอก/ยาเจล กระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อ กระบวนการผลิตยาชีววัตถุ รวมถึงสามารถนำไปพัฒนาด้านวิธีการวิเคราะห์ (Analytical method) ได้เช่นกัน

สำหรับเอกสารวิชาการฉบับนี้ ผู้จัดทำขอเสนอแนวทางสำหรับการพัฒนากระบวนการผลิตยาในรูปแบบยาเม็ด (Tableting process) เนื่องจากผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเม็ดหรือ Tablet dosage form นั้นสามารถพบได้เป็นสัดส่วนที่ใหญ่ที่สุดในตลาดอุตสาหกรรมยาเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบอื่นๆ โดยปัจจัยที่สำคัญที่พบว่ายาเม็ดเป็นรูปแบบที่ถูกเลือกใช้มากที่สุด (Form of choice) กล่าวคือ การใช้ยาแบบดังกล่าวมีความง่ายและสะดวกที่สุดสำหรับผู้ใช้ยา จึงสามารถเพิ่มความยินยอมในการรักษาของผู้ป่วย (Patient compliance) ได้มากยิ่งขึ้น อีกทั้ง ผลิตภัณฑ์ยาแบบเม็ดยังมีข้อเด่นที่เหนือกว่าผลิตภัณฑ์ยาแบบของเหลวในประเด็นของความคงตัวทางเคมี กายภาพ และชีววิทยาอีกด้วย เนื่องจากตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาแบบของเหลว มีการสัมผัสโดยตรงกับตัวทำละลายที่ส่วนใหญ่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ จึงนำไปสู่ผลกระทบด้านการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ (Product degradation) ได้มากกว่า รวมถึงการปรับขนาดยา (Dosage adjustment) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบของเหลวเป็นไปได้ยากกว่า ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ยาแบบเม็ดสามารถปรับให้มีขนาดที่ถูกต้องและแม่นยำได้มากกว่า อีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญคือ กระบวนการผลิตยาเม็ดนั้น มีความซับซ้อนน้อยกว่าและงบประมาณที่ใช้ไม่สูงมากเมื่อเทียบกับกระบวนการผลิตรูปแบบอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การพัฒนาสูตรตำรับสำหรับรูปแบบยาเม็ดนั้น จำเป็นต้องพิจารณาและคัดเลือกคุณสมบัติของตัวยาสำคัญเป็นหลัก เนื่องจากในกรณีที่ตัวยาสำคัญมีสมบัติการละลายหรือการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อย

(Poor solubility or absorption properties) อาจไม่เหมาะสมในการนำมาพัฒนาสูตรตำรับรูปแบบยาเม็ด เนื่องจากส่งผลให้ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา (Low bioavailability) อยู่ในระดับต่ำเช่นกัน

การใช้หลักการของ QbD ไม่ได้จำกัดเฉพาะขั้นตอนการคิดค้นผลิตภัณฑ์ยาใหม่ (Drug development) เท่านั้น แต่สามารถนำไปปรับใช้ได้กับกระบวนการผลิตยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับแล้ว หรือผ่านการทำ Process validation แล้วเช่นกัน รวมถึง บางกระบวนการภายใต้หลักการของ QbD ผู้ผลิตอาจจะมีการดำเนินการมาอย่างเป็นระบบและต่อเนื่องอยู่แล้ว เพียงแต่อาจจะต้องการเสริมกระบวนการเพิ่มเติมหรือสร้างความเชื่อมโยงระหว่างกระบวนการมากยิ่งขึ้น เนื่องจากหลักการของ QbD ที่เน้นย้ำถึงความรู้ความเข้าใจในผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตอย่างแท้จริง การใช้หลักการ QbD จึงสามารถต่อยอดการพัฒนากระบวนการผลิตที่มีอยู่ให้เกิดความมั่นใจได้มากขึ้นว่าจะได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพอย่างสม่ำเสมอ

ตามที่ได้จัดทำได้ชี้แจงรายละเอียดสำคัญของการพัฒนาทางเภสัชกรรมใน ICH Q8: Pharmaceutical Development ข้างต้นแล้วนั้น จึงขอสรุปแนวทางดำเนินการประยุกต์ใช้หลักการ QbD สำหรับกระบวนการผลิตยาแบบยาเม็ดโดยละเอียด ตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. กำหนด Quality Target Product Profile (QTPP)

การกำหนดลักษณะทางคุณภาพของผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด เพื่อให้มีคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพตามที่กำหนด โดยทั่วไปแล้ว การกำหนดหัวข้อคุณภาพที่เกี่ยวข้องจะยังไม่ลงรายละเอียดถึงวิธีการวิเคราะห์เพื่อให้ได้มาซึ่งคุณภาพที่ต้องการ หากแต่เป็นการกำหนดลักษณะทางคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งจะได้ผลลัพธ์มาในรูปแบบของข้อกำหนดทางกายภาพและเคมี (Physical and chemical requirements) เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการพัฒนา การตัดสินใจด้านคลินิกและการตลาด รวมถึงการบริหารจัดการความเสี่ยง เนื่องจากการที่นักวิจัยมีการกำหนด QTPP ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการพัฒนาไว้ล่วงหน้า ส่งผลให้เกิดความทุ่มเทในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ไปในทิศทางที่ถูกต้องตั้งแต่เริ่มกระบวนการ การกำหนด QTPP สำหรับผลิตภัณฑ์ยาเม็ดสามารถอธิบายโดยสังเขปได้ดังนี้

หัวข้อ	รายละเอียด
Indication	ระบุข้อบ่งใช้ทางคลินิก
Dosage form	Solid dosage form: Tablets
Characteristics	E.g. size, shape, coating, scoring
Delivery system	Oral route
Dosage strength(s)	ระบุตัวยาสำคัญและปริมาณที่กำหนด
Container closure system	(a) Primary – Blister pack, Secondary – Carton (b) Protect from light and humidity
Purity and impurity limits	ระบุเกณฑ์การปราศจากเชื้อ และเกณฑ์สิ่งปนเปื้อนที่ยอมรับได้

Stability profile	<ul style="list-style-type: none"> ● Chemical property – pH, pKa, Log P ● Physical property – particle size and shape distribution, polymorphism, solubility, hygroscopicity, melting point ● Biological properties – pharmacokinetic, pharmacodynamic, bioavailability
-------------------	--

2. ระบุ Quality attributes

โดยปกติแล้ว Quality attributes เกี่ยวข้องกับทั้งในระดับวัตถุดิบ (ตัวยาสำคัญและสารเพิ่มปริมาณ) สารตั้งต้นที่ใช้ระหว่างกระบวนการผลิต (In-process materials) และเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป ตัวอย่างของ Quality attributes สำหรับตัวยาสำคัญและเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปสำหรับผลิตภัณฑ์ยาเม็ด ดังแสดงในตารางด้านล่าง ทั้งนี้ สามารถศึกษาเพิ่มเติมถึง Quality attributes ในแต่ละหน่วยการผลิตย่อยของยาแบบ Solid dosage forms ได้ในภาคผนวกท้ายเล่ม

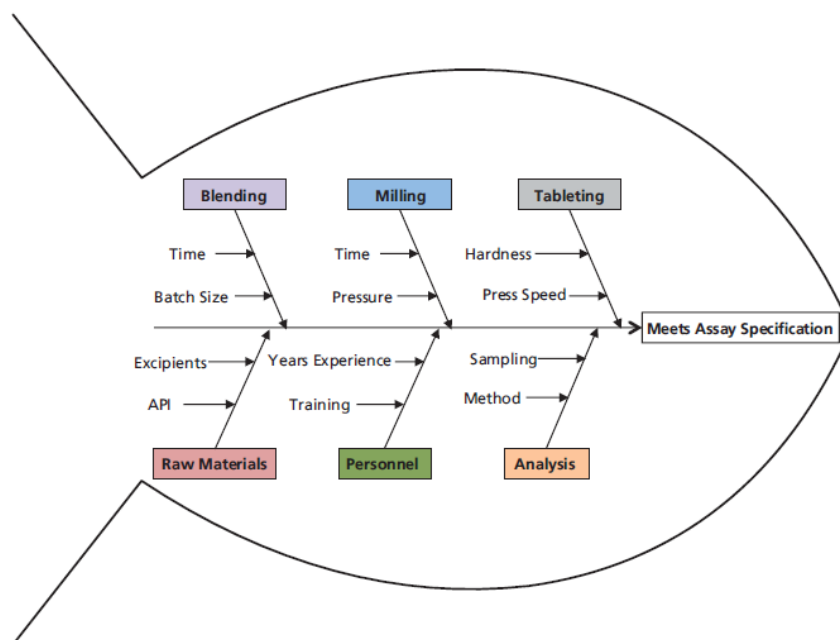
ตัวยาสำคัญ	เภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป
Appearance	Appearance
Particle size	Identification
Polymorphic forms	Hardness
Water content	Uniformity of dosage
Organic/inorganic impurities	Dissolution
Heavy metals	Degradation products
Residue on ignition	Assay
Assay etc.	Microbiological limits etc.

3. ดำเนินการทำ Risk assessment

การประเมินความเสี่ยงเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดใน ICH Q9: Quality risk management ประกอบด้วยขั้นตอนของการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) การควบคุมความเสี่ยง (Risk control) การทบทวนความเสี่ยง (Risk review) และการสื่อสารความเสี่ยงที่เกิดขึ้น (Risk communication) ทั้งนี้ ภายใต้กรอบของการทำ Risk assessment มีขั้นตอนดังนี้ (1) ระบุปัญหาที่พบ (Risk identification) โดยสามารถอ้างอิงถึงข้อมูลย้อนหลังของปัญหาที่กระทบต่อคุณภาพ ความคิดเห็นหรือข้อกังวลใจของผู้ปฏิบัติงานและผู้ถือผลประโยชน์ร่วม (2) ประเมินความเสี่ยง (Risk analysis) ของปัญหาที่ระบุ ซึ่งอยู่บนพื้นฐานของความรู้เชิงวิชาการและความปลอดภัยของผู้ใช้ยา โดยใช้หลักการในการประเมินคือ ความน่าจะเป็นในการเกิดปัญหา (Probability) ความรุนแรงของปัญหา (Severity) และความสามารถในการตรวจพบ (Detectability) (3) การประเมินผลความเสี่ยง (Risk evaluation) เพื่อแสดงระดับความสำคัญของความเสี่ยงที่ได้ผ่านการประเมินแล้ว ดังนั้นแล้ว วัตถุประสงค์หลักของการทำ Risk assessment คือ เพื่อให้สามารถกำหนด Critical

Quality Attributes (CQAs) ของผลิตภัณฑ์และ Critical Process Parameters (CPPs) ของกระบวนการผลิตได้

เครื่องมือที่เป็นที่นิยมสำหรับใช้ในการประเมินความเสี่ยง ได้แก่ Ishikawa fishbone diagram และ Failure Mode Effects Analysis (FMEA) โดยสามารถใช้ควบคู่กันได้ เนื่องจากปัจจัยความเสี่ยงหรือสาเหตุของปัญหาที่พบใน Ishikawa fishbone diagram สามารถนำไปคำนวณจัดระดับความสำคัญของความเสี่ยงต่อด้วย FMEA analysis ตัวอย่างดังแผนภาพที่ 6 แสดงการประเมินความเสี่ยงโดยใช้เครื่องมือ Ishikawa fishbone diagram สำหรับกระบวนการผลิตยาเม็ด โดยส่วนหัวของปลาคือหัวข้อที่สนใจศึกษา ซึ่งอยู่ภายใต้กรอบของ QTPP ที่กำหนด ในตัวอย่างนี้คือ Drug assay และส่วนของก้างปลาแสดงสาเหตุหรือปัจจัยหลักที่ส่งผลกระทบต่อสิ่งที่กำลังศึกษา ในกรณีนี้ได้แก่ Raw materials, Blending, Milling และ Tableting เป็นต้น โดยในแต่ละตัวแปรหลักสามารถแบ่งย่อยออกเป็นตัวแปรย่อยที่เกี่ยวข้องได้



แผนภาพที่ 6 แสดงการประเมินความเสี่ยงโดยใช้เครื่องมือ Ishikawa fishbone diagram สำหรับกระบวนการผลิตยาเม็ด (Betterman *et al.*, 2012)

4. กำหนด Critical Quality Attributes (COAs) และ Critical Process Parameters (CPPs)

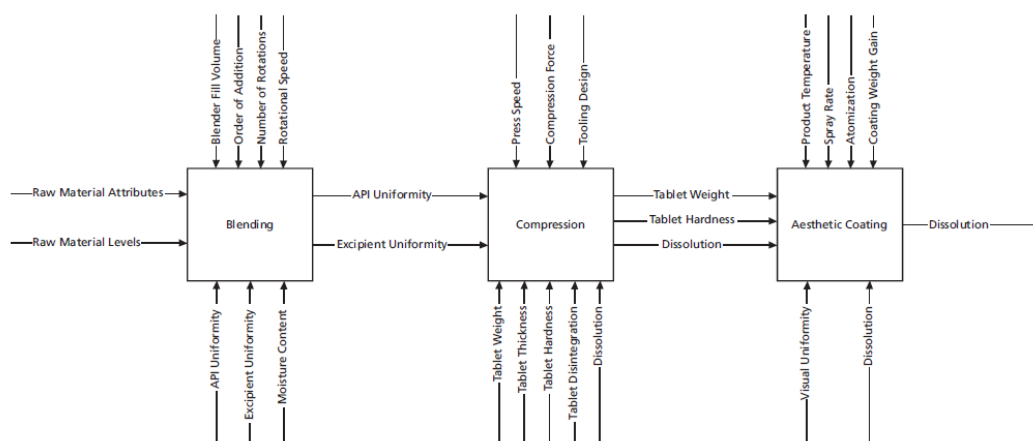
ทั้ง CQAs และ CPPs เป็นพารามิเตอร์หรือปัจจัยสำคัญที่อยู่ภายใต้กรอบของ QTPP ซึ่งการเปลี่ยนแปลง CQAs และ CPPs ดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่อสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิตได้ กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของ CQAs และ CPPs อาจนำไปสู่ความล้มเหลวของผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตาม QTPP ที่กำหนด ตัวอย่างเช่น QTPP สำหรับยาเม็ดอาจระบุถึงความแรง (Strength) และรูปแบบยา (Dosage form) ซึ่งไม่จัดว่าเป็น CQAs เนื่องจากเป็นคุณสมบัติที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ แต่สำหรับ QTPP ที่ระบุถึง Assay, Content uniformity หรือ Dissolution จัดเป็น CQAs เนื่องจากลักษณะเหล่านี้เปลี่ยนแปลงได้ตามตัวแปรของสูตรตำรับหรือกระบวนการผลิต

CQAs ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจัดเป็นลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญที่แสดงถึง Product performance ได้แก่ คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพตามที่กำหนด ในขณะที่ CPPs เป็นปัจจัยในกระบวนการผลิตที่ต้องมีการควบคุม เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่กำหนดและกระบวนการผลิตมีความสม่ำเสมออย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างการกำหนด CQAs และ CPPs ของกระบวนการผลิตยาเม็ดในแต่ละขั้นตอนย่อยดังแผนภาพที่ 7

Pharmaceutical unit operations	Dosage form	Critical process parameters (CPP)	Critical quality attributes (CQA)
Fluid bed granulation	Tablets	Inlet air temperature, binder spray rate and air flow rate	Particle size distribution (PSD), bulk and tapped densities, flowability and angle of repose [16]
Roller compaction	Tablets	API flow rate, lubricant flow rate, pre-compression pressure	Tablet weight, tablet dissolution, hardness, ribbon density [17]
Film coating	Coated tablets	Inlet air temperature, air flow rate, solid level, coating pan speed, spray rate	Appearance (coating defects, gloss, and color uniformity), disintegration time (dissolution of the film coating) [18]

แผนภาพที่ 7 แสดงตัวการกำหนด CQAs และ CPPs ของกระบวนการผลิตรูปแบบยาเม็ดและยาเม็ดเคลือบ (Zang *et al.*, 2016)

ในส่วนของการแสดงตัวแปรที่มีผลต่อกระบวนการผลิต เนื่องจากกระบวนการผลิตยาประกอบไปด้วยหลายขั้นตอนที่แสดงถึงกระบวนการผลิตย่อยประกอบกัน การจัดทำแผนภาพกระบวนการ หรือ Process map จะช่วยให้สามารถมองเห็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อและผลลัพธ์ที่ได้จากแต่ละกระบวนการผลิตย่อย อีกทั้งแสดงความสัมพันธ์ของแต่ละกระบวนการผลิตย่อยได้อย่างเป็นระบบ ตัวอย่างดังแผนภาพที่ 8 แสดง Process map ของกระบวนการผลิตยาเม็ดในขั้นตอนการผสมผงยา การตอกอัด และการเคลือบเม็ดยา โดยแต่ละกล่องสี่เหลี่ยมแสดงกระบวนการผลิตย่อย ลูกศรชี้เข้าจากทางด้านซ้ายของกล่องแสดง Input ของกระบวนการผลิตนั้น ลูกศรชี้เข้าจากด้านบนของกล่องแสดงตัวแปรของกระบวนการผลิต (Process variables) ซึ่งมีรูปแบบเป็นอิสระจากกัน (Independent variables) และสามารถควบคุมได้ ลูกศรชี้เข้าจากด้านล่างของกล่องแสดงลักษณะที่ได้จากกระบวนการ (Process attributes) ซึ่งมีรูปแบบไม่เป็นอิสระจากกัน (Dependent variables) ลูกศรชี้ออกจากทางด้านขวาของกล่องแสดง Output ของกระบวนการผลิตนั้น



แผนภาพที่ 8 แสดง Process map ของกระบวนการผลิตยาเม็ด (Betterman *et al.*, 2012)

5. กำหนด Design space

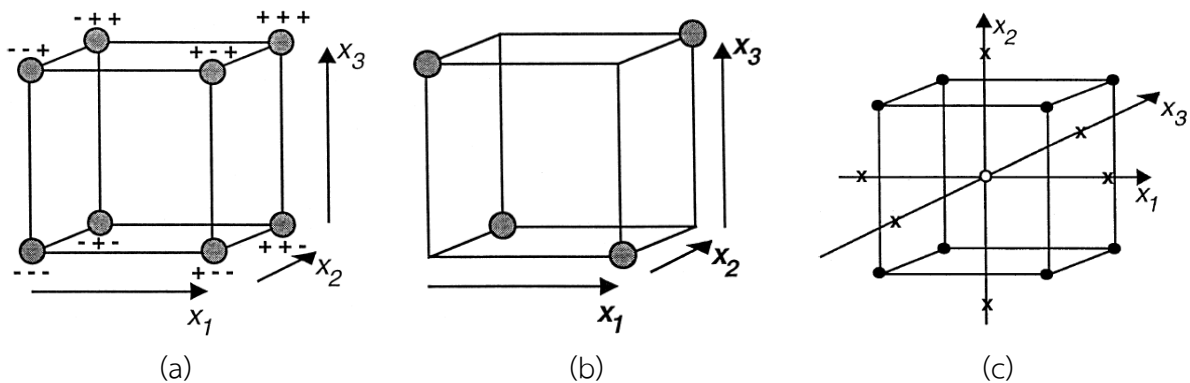
การกำหนด Design space ควรดำเนินการภายหลังการทำ Risk assessment แล้ว เพื่อสามารถนำปัจจัยที่สนใจศึกษา (CQAs และ CPPs) มาวิเคราะห์ต่อได้อย่างถูกต้อง เครื่องมือที่นิยมใช้ในการกำหนด Design space คือ Design of Experiment (DoE) ซึ่งเป็นวิธีการที่สามารถแสดงความสัมพันธ์หรือปฏิสัมพันธ์ระหว่าง Inputs และ Outputs ของกระบวนการในหลายมิติภายใต้กรอบ Design space ที่กำหนด โดยจากนิยามของ Design space ตามหลักเกณฑ์ ICH Q8 ที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว จึงสามารถสรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงใดใดที่เกิดขึ้นภายใต้ Design space จะไม่ถือเป็นการเปลี่ยนแปลงที่จำเป็นต้องแจ้งกับหน่วยงานกำกับดูแล ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายนอก Design space จะถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ต้องได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานกำกับดูแลด้วย ตัวอย่างของ DoE ที่เลือกใช้ในกระบวนการผลิตยาแบบยาเม็ดและยาเม็ดเคลือบ ดังแสดงในแผนภาพที่ 9

Pharmaceutical unit operations	Dosage form	Design of experiment (DoE)
Fluid bed granulation	Tablets	Fractional factorial design (screening) Central composite design (optimization)
Roller compaction	Tablets	Fractional factorial statistical design
Film coating	Coated tablets	Central composite – face centered – response surface design

แผนภาพที่ 9 แสดง DoE ที่เลือกใช้ในกระบวนการผลิตยาแบบยาเม็ดและยาเม็ดเคลือบ (Zang *et al.*, 2016)

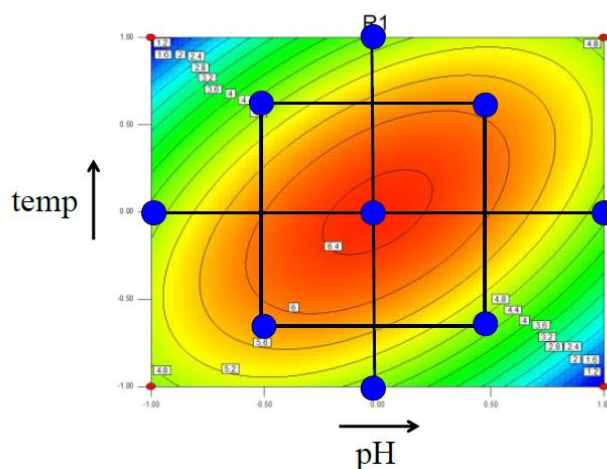
แนวคิดหลักของ DoE หรือ Experimental design คือ การที่สามารถออกแบบให้แปรผันตัวแปรที่สนใจมากกว่า 2 ชนิดขึ้นไปในเวลาเดียวกัน เพื่อสังเกตผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในแต่ละตัวแปรหรือปฏิสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรได้ สำหรับในขั้นตอนแรกๆ ที่เรียกว่า Screening จะสามารถระบุได้ว่าตัวแปรใดเป็นตัวแปรที่สำคัญต่อผลลัพธ์ที่ต้องการ โดยวิธีการที่เรียบง่ายและซับซ้อนน้อยที่สุดที่นิยมใช้ในขั้นตอนนี้ คือ Factorial design ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 2 วิธีคือ (1) Full factorial design เมื่อกำหนดตัวแปรที่สนใจศึกษาเป็นจำนวน k ตัวแปรที่ 2 ระดับผลการทดลองคือ ระดับต่ำ (แทนค่า -) และระดับสูง (แทนค่า +) จะมีจำนวนการทดลองทั้งสิ้นเท่ากับ 2^k ตัวอย่างเช่น ตัวแปรที่สนใจจำนวน 3 ตัวแปร จะมีจำนวนการทดลองทั้งสิ้น $2^3 = 8$ การทดลองดังแผนภาพที่ 10(a) แสดงการออกแบบการทดลองที่มีตัวแปรจำนวน 3 ตัวแปร หลังจากทำการทดลองเสร็จสิ้นผลลัพธ์ที่ได้จะนำไปแทนค่าสมการเพื่อได้ระดับของความสำเร็จในแต่ละตัวแปรและปฏิสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ จำนวนของการทดลองแปรผันตามจำนวนของตัวแปรที่สนใจ จึงอาจไม่เหมาะสมในกรณีที่มีจำนวนตัวแปรมากกว่า 6 ตัวแปร (2) Fractional factorial design เป็นวิธีที่

ลดข้อจำกัดของวิธีแรก เนื่องจากสามารถใช้ตัวแปรจำนวนที่มากกว่าและมีจำนวนการทดลองที่น้อยกว่า โดยคัดเลือกอย่างมีหลักเกณฑ์เฉพาะบางตัวแปรเพื่อนำไปทำการทดลอง ดังแสดงในแผนภาพที่ 10(b)



แผนภาพที่ 10 แสดงวิธี DoE สำหรับตัวแปรจำนวน 3 ตัวแปร (a) Full factorial design (b) Fractional factorial design (c) Central composite design (Lundstedt *et al.*, 1998)

ภายหลังจากการทำ Screening แล้ว ขั้นตอนต่อมาคือการทำ Optimization เพื่อให้ได้กรอบหรือบริเวณของสภาวะที่เหมาะสม (Optimum condition) ของความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่สำคัญและผลลัพธ์ที่กำหนด ซึ่งโดยส่วนมากจะแสดงในรูปแบบกราฟที่เรียกว่า Response surface ผ่านการคำนวณโดยสมการทางคณิตศาสตร์และการประมวลผลโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ตัวอย่างเช่น โปรแกรม Minitab เพื่อให้แสดงผลกราฟที่ต้องการ หนึ่งในวิธีการประมวลตัวแปรที่สำคัญเพื่อให้ได้ Response surface ที่ต้องการคือ Central composite design ซึ่งใช้หลักการเดียวกับ Full factorial design หรือ Fractional factorial design แต่เพิ่มจำนวนการทดลองให้ครอบคลุมมากขึ้น โดยกำหนดให้แต่ละตัวแปรมีระดับการทดลองในระดับกลาง (แทนค่า 0) และระดับที่เกินระดับสูงหรือต่ำตามที่กำหนด ดังแสดงในแผนภาพที่ 10(c) ตัวอย่างของ Response surface จากการศึกษาความเหมาะสมของตัวแปรจำนวน 2 ตัวแปร ได้แก่ pH และอุณหภูมิ โดยบริเวณที่มีความเหมาะสมอาจไม่มีความสัมพันธ์กับการแสดงผลของสีหรือตำแหน่งของวงกลม หากแต่ขึ้นอยู่กับระดับของผลลัพธ์ที่ต้องการ ดังแสดงในแผนภาพที่ 11



แผนภาพที่ 11 แสดงตัวอย่าง Response surface ของตัวแปรจำนวน 2 ตัวแปร ได้แก่ pH และอุณหภูมิ

6. ระบุ Control strategy

Control strategies คือ วิธีการที่ใช้ในการควบคุม เพื่อให้มั่นใจว่าลักษณะทางคุณภาพและพารามิเตอร์ที่สำคัญ ได้แก่ CQAs, CPPs และ QTPP เป็นไปตามที่ระบุไว้ รวมถึงการกำหนดมาตรการดำเนินการในกรณีที่พบว่าประสิทธิภาพของกระบวนการเบี่ยงเบนไปจากเกณฑ์ที่กำหนด เครื่องมือที่นิยมใช้ในกระบวนการดังกล่าวคือ Process Analytical Technology (PAT) ซึ่งหมายถึงเครื่องมือหรือระบบที่ใช้ในการตรวจสอบตามระยะเวลาจริง (Real-time measurement) หรือตรวจสอบอย่างรวดเร็ว (Rapid measurement) สำหรับสารตั้งต้นที่ใช้ระหว่างกระบวนการผลิต (In-process materials) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สามารถยืนยันความเหมาะสมของกระบวนการไปจนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่คงไว้ซึ่งมาตรฐานด้านคุณภาพและประสิทธิภาพ กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ การใช้ PAT จะสามารถยืนยันได้ว่ากระบวนการนั้น ๆ ดำเนินการอยู่ภายใต้ Design space ที่กำหนด

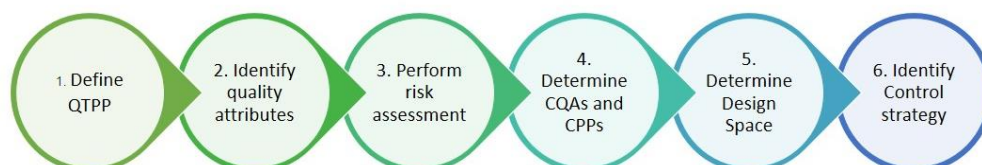
วิธีการตรวจสอบและติดตามกระบวนการด้วยการวิเคราะห์ตัวอย่างที่อยู่ระหว่างกระบวนการโดยใช้ PAT สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบ กล่าวคือ (1) At-line measurement มีการดึงตัวอย่างแยกออกจากกระบวนการ และทำการวิเคราะห์ที่บริเวณใกล้เคียงกับกระบวนการ (2) On-line measurement มีการดึงตัวอย่างบางส่วนแยกออกจากกระบวนการแบบอัตโนมัติ และอาจมีการคืนตัวอย่างเข้าสู่กระบวนการได้ (3) In-line measurement ไม่มีการดึงตัวอย่างออกจากกระบวนการ ซึ่งอาจกระทำได้ทั้งในรูปแบบสัมผัสและไม่สัมผัสกับตัวอย่าง และมีความรวดเร็วในการวิเคราะห์มากกว่าสองรูปแบบที่กล่าวมา

โดยปกติแล้ว เทคนิคทาง Spectroscopy พบว่าเป็นที่นิยมในการประยุกต์ใช้ร่วมกับ PAT ได้แก่ Infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, UV-Vis Spectroscopy และ Nuclear Magnetic Resonance (NMR) ทั้งนี้ วิธีการที่นิยมสูงสุดในอุตสาหกรรมทางเภสัชกรรมคือ Near Infrared spectroscopy (NIR) เนื่องจากมีเทคนิคในการวิเคราะห์ที่รวดเร็วและไม่สัมผัสกับตัวอย่างในกระบวนการ (Non-invasive analysis) รวมถึงไม่จำเป็นต้องจัดเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ นอกจากนี้ NIR ยังเป็นเทคนิคที่ถูกกำหนดทั้งใน USP และ European pharmacopeia เนื่องจากเป็นที่นิยมใช้ในกระบวนการผลิตสำหรับการตรวจสอบอัตลักษณ์ (Identification) และลักษณะเฉพาะ (Characterization) ของวัตถุดิบและสารตั้งต้นที่ใช้ระหว่างกระบวนการผลิต รวมถึงการวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างของการนำเทคนิค NIR ไปใช้ในแต่ละหน่วยกระบวนการผลิตเพื่อตรวจสอบพารามิเตอร์สำคัญที่เกี่ยวข้อง ดังแสดงในแผนภาพที่ 12

Unit operations	Parameters	Description
Crystallization	Polymorphism and particle size of the indomethacin powder Determine API and residual solvent contents	In-line [41] On-line [42]
Co-precipitation	Turbidity monitoring, and in situ crystal size monitoring	On-line [43]
Freeze-drying	Moisture content analysis	In-line [44]
Hot-melt extrusion	Screw speed and drug loading	In-line [45]
Powder mixing	Monitor blending uniformity	In-line [28]
Compression	Content uniformity	On-line [46]
Continuous granulation process	Show the variation in solid state (transform anhydrous theophylline to theophylline monohydrate)	In-line [47]
Fluidized bed granulation	Determine the moisture content, size distribution, and bulk density	In-line [48]
Fluid-bed coating	Film thickness on pharmaceutical pellets	In-line [49]

แผนภาพที่ 12 แสดงการประยุกต์ใช้ NIR ในหน่วยกระบวนการผลิต (Zang *et al.*, 2016)

โดยสรุปแล้ว การพัฒนาทางเภสัชกรรมโดยประยุกต์ใช้หลักการของ QbD สามารถดำเนินการบนพื้นฐานความรู้ความเข้าใจในผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต สามารถแบ่งขั้นตอนการดำเนินการในเบื้องต้น ออกได้เป็น 6 ขั้นตอน ดังแสดงในแผนภาพที่ 13 รายละเอียดตามที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น ทั้งนี้ หัวใจสำคัญ ภายหลังจากดำเนินการเสร็จสิ้นทุกขั้นตอนแล้ว ผู้ผลิตควรคำนึงถึงความสม่ำเสมอของการปฏิบัติ รวมถึงการติดตามและพัฒนาให้ผลิตภัณฑ์และกระบวนการคงไว้ซึ่งคุณภาพที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง (Continual improvement)



แผนภาพที่ 13 แสดงแนวทางการประยุกต์ใช้หลักการ QbD ในกระบวนการผลิตยา

ในปัจจุบัน หลักการของ QbD มีการนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาทางเภสัชกรรมอย่างกว้างขวางในตลาดอุตสาหกรรมการผลิตยาต่างประเทศ โดยเริ่มต้นแบบค่อยเป็นค่อยไปจากการผลักดันของ USFDA ซึ่งมีรายงานข่าวในพฤษภาคม ค.ศ.2011 ซึ่งแจ้งแนวทางการพัฒนาอุตสาหกรรมการผลิตยาสามัญ (Generics) ด้วยการประยุกต์ใช้หลักการ QbD โดยมีกำหนดให้ผู้รับอนุญาตผลิตทำความเข้าใจและนำไปดำเนินการให้เสร็จสิ้นภายในเดือนมกราคม ค.ศ.2013 พร้อมเผยแพร่แนวทางการประยุกต์ใช้สำหรับการผลิตยาแบบปลดปล่อยทันที (Immediate release) และปลดปล่อยแบบดัดแปร (Modified release) (Taylor, 2011) อย่างไรก็ตาม หลักการดังกล่าวยังไม่มีฉบับบังคับใช้เป็นกฎหมายสำหรับผู้รับอนุญาตผลิตยาในประเทศไทย หากแต่เป็นหลักการที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล แม้กระนั้น กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยา (GMP) บังคับใช้สำหรับผู้รับอนุญาตผลิตยา ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการดำเนินการผลิตให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมตามจุดมุ่งหมายในการใช้ และไม่เกิดความเสี่ยงในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยต่อผู้บริโภค โดยในความเห็นของผู้จัดทำเห็นว่าหลักการ GMP จัดเป็นแนวทางที่ส่งเสริมให้ผู้รับอนุญาตผลิตดำเนินการภายใต้กรอบแนวคิดของ QbD เช่นกัน เพียงแต่ QbD เปรียบเสมือนพื้นเพอียงที่ประกอบเข้าด้วยกันให้เกิดเป็นเครื่องจักรขนาดใหญ่ในรูปแบบของ GMP ที่สามารถทำงานได้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ ทั้งนี้ จากการศึกษาและวิเคราะห์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับหลักการ QbD แล้ว ผู้จัดทำเห็นว่า การที่ผู้รับอนุญาตผลิตจะสามารถนำหลักการ QbD มาประยุกต์ใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพนั้น จำเป็นต้องมีบุคลากรที่เกี่ยวข้องในหลากหลายสาขาวิชาการ ตัวอย่างเช่น เภสัชศาสตร์ วิศวกรรมศาสตร์ ชีววิทยา และวิทยาศาสตร์เคมี เป็นต้น รวมถึงบุคลากรที่มีความสามารถด้านการบริหารจัดการโครงการ (Project management) เพื่อวางแผนและควบคุมให้เกิดผลลัพธ์เป็นไปตามระยะเวลาที่กำหนดตั้งแต่ในระดับการวิจัยและพัฒนา อีกทั้ง ปัจจัยสำคัญคือ นโยบายด้านคุณภาพจากผู้บริหารระดับสูงที่สนับสนุนและผลักดันให้การดำเนินการสำเร็จลุล่วง ดังนั้น หากผู้รับอนุญาตผลิตมีคุณลักษณะดังที่กล่าวมาแล้วในเบื้องต้นนั้น จึงแสดงแนวโน้มที่จะประสบความสำเร็จในการประยุกต์ใช้หลักการ QbD ในกระบวนการผลิตได้อย่างแน่นอน

บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ

สรุป

หลักการของ Quality by Design คือการวางแผนและสร้างรากฐานให้ผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตที่เกี่ยวข้องนั้นมีคุณภาพเป็นไปตามข้อกำหนดหรือมาตรฐานที่อ้างอิง ซึ่งแตกต่างจากหลักการดั้งเดิมที่เรียกว่า Quality by Testing ที่คุณภาพของผลิตภัณฑ์ถูกกำหนดโดยผลการตรวจวิเคราะห์เพียงอย่างเดียว โดยวิธีการสร้างให้ผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่ต้องการไว้ตั้งแต่ก่อนเริ่มกระบวนการผลิตตามหลักการของ Quality by Design นั้น ต้องอยู่บนพื้นฐานของหลักความรู้ทางวิชาการแบบองค์รวมและการประเมินความเสี่ยงซึ่งนำไปสู่กระบวนการพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical development) ที่มีจุดประสงค์ที่ชัดเจนและก่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจทั้งในส่วน of ผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตอย่างแท้จริง เริ่มตั้งแต่การออกแบบลักษณะทางคุณภาพที่สำคัญของผลิตภัณฑ์และพารามิเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการผลิต ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงเพื่อกำหนดปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงการทดสอบด้วยวิธีการของ Design of Experiment (DoE) เพื่อกำหนด Design space ที่มีความเหมาะสมสำหรับตัวแปรที่สำคัญหลายตัวแปรในกระบวนการผลิต ซึ่งเอื้อต่อการกำหนดวิธีการควบคุม (Control strategy) เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ จนกระทั่งกระบวนการผลิตคงที่และมีการตรวจติดตามความสม่ำเสมอในประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นแล้ว ด้วยวิธีการทั้งหมดที่กล่าวมาภายใต้หลักการของ Quality by Design นั้น ส่งผลให้เกิดการยกระดับมาตรฐานในด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์และประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตอย่างแท้จริงและยั่งยืน

อนึ่ง แม้ว่าหลักการของ Quality by Design ไม่ใช่องค์ความรู้ใหม่สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาถึงกระนั้น การประยุกต์ใช้หลักการดังกล่าวอาจเป็นความท้าทายที่สำคัญของผู้ผลิตยาในประเทศไทย เนื่องจากการดำเนินการจำเป็นต้องใช้ทรัพยากรทั้งบุคลากรและงบประมาณ เช่น การจัดการฝึกอบรมให้กับบุคลากรที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิตเป็นจำนวนมาก หรือการสรรหาบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน โดยเฉพาะทางชีววัตถุที่ผลิตภัณฑ์มีความซับซ้อนมากกว่าและแนวทางการนำไปใช้ยังจำกัดเมื่อเทียบกับยาเคมีซึ่งจำเป็นต้องใช้งบประมาณสูงหรือสูญเสียโอกาสในการพัฒนากระบวนการอื่น ๆ ที่อาจก่อให้เกิดความล่าช้าหรือความถดถอยในการดำเนินการ จึงอาจเป็นปัญหาและอุปสรรคที่ควรคำนึงถึงในมุมมองของผู้ผลิตด้วย

ข้อเสนอแนะ

สำหรับแนวทางการปฏิบัติของผู้รับอนุญาตในการประยุกต์ใช้หลักการ Quality by Design นั้น ผู้จัดทำมีความเห็นว่าการสร้างพื้นฐานความรู้ความเข้าใจในหลักการของผู้รับอนุญาต และบทบาทการส่งเสริมการปฏิบัติจากหน่วยงานภาครัฐเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ โดยหน่วยงานภาครัฐควรมีการจัดการฝึกอบรมทั้งทางทฤษฎีและปฏิบัติให้ผู้รับอนุญาตอย่างทั่วถึง เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจอย่างถูกต้องและสื่อสารถึงความต้องการหรือทิศทางการดำเนินการของหน่วยงานภาครัฐอย่างชัดเจนก่อน พร้อมกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับผู้รับอนุญาตในการเรียนรู้และนำไปปฏิบัติได้จริงก่อนมีการประกาศบังคับใช้ตามกฎหมายต่อไป

บรรณานุกรม

- Betterman, S.M., Levy, S.E., and Brown, B.A-S., (2012). A tale of two drugs: How using QbD tools can enhance the development process. *Journal of GXP Compliance*, 16(1), 34-47.
- ICH harmonized tripartite guideline. (2009). Pharmaceutical development Q8(R2).
- ICH harmonized tripartite guideline. (2005). Quality risk management Q9.
- ICH harmonized tripartite guideline. (2008). Pharmaceutical quality system Q10.
- Lionberger, R.A., Lee, S.L., Lee, L.M., Raw A., and Yu, L.X. (2008). Quality by design: concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*, 10, 268-276.
- Nick T., 2011. Available on <http://www.in-pharmatechnologist.com/Processing/FDA-publishes-QbD-example-to-help-generics-firms-file-ANDAs>. Accessed on 13.11.2020.
- Sangshetti, J.N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D.B., and Arote, R. (2017). Quality by design approach: regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S3412-S3425.
- Yu, L.X. (2008). Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*, 25, 781-791.
- Yu, L.X., Amidon, G., Khan, M.A., Hoag, S.W., Polli, J., Raju, G.K., and Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 16, 771-783.
- Zang, L., Mao, S. (2016). Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 1-8.

ภาคผนวก แสดง Input material attributes, Process parameters และ Quality attributes
ของแต่ละหน่วยการผลิตย่อยสำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบ Solid oral dosage form

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
Blending/mixing		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size • Particle size distribution • Fines/oversize • Particle shape • Bulk/tapped/true density • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Moisture content 	<ul style="list-style-type: none"> • Type and geometry of mixer • Mixer load level • Order of addition • Number of revolutions (time and speed) • Agitating bar (on/off pattern) • Discharge method • Holding time • Environment temperature and RH 	<ul style="list-style-type: none"> • Blend uniformity • Potency • Particle size • Particle size distribution • Bulk/tapped/true density • Moisture content • Flow properties • Cohesive/adhesive properties • Powder segregation • Electrostatic properties
Size reduction/comminution		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle/granule size • Particle/granule size distribution • Fines • Particle/granule shape • Bulk/tapped/true density • Adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph • Moisture content • Granule porosity/density 	<p>Ribbon milling</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribbon dimensions • Ribbon density • Ribbon porosity/solid fraction <p>Impact/cutting/screening mills</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mill type • Speed • Blade configuration, type, orientation • Screen size and type • Feeding rate <p>Fluid energy mill</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of grinding nozzles • Feed rate • Nozzle pressure • Classifier <p>Granule/ribbon milling</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mill type • Speed • Blade configuration, type, orientation • Screen size and type • Feeding rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Particle/granule size • Particle/granule size distribution • Particle/granule shape • Particle/granule shape factor (e.g., aspect ratio) • Particle/granule density/Porosity • Bulk/tapped/true density • Flow properties • API polymorphic form • API crystalline morphology • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/Plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity
Wet granulation		
<ul style="list-style-type: none"> • Particle size distribution • Fines/Oversize • Particle shape • Bulk/tapped/true density • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Hardness/plasticity • Viscoelasticity • Brittleness • Elasticity • Solid form/polymorph • Moisture content 	<p>High/low shear granulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of granulator (High/low shear, top/bottom drive) • Fill level • Pregranulation mix time • Granulating liquid or solvent quantity • Impeller speed, tip speed, configuration, location, power consumption/torque • Chopper speed, configuration, location, power consumption • Spray nozzle type and location • Method of binder excipient addition (dry/wet) • Method of granulating liquid addition (spray or pump) • granulating liquid temperature • granulating liquid addition rate and time • Wet massing time (post-granulation mix time) • Bowl temperature(jacket temperature) • Product temperature • Post mixing time • Pump Type: Peristaltic, Gear type • Granulating liquid vessel (e.g., pressurized, heated) <p>Fluid bed granulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of fluid bed • Inlet air distribution plate • Spray nozzle (tip size, type/quantity/ pattern/configuration/position) • Filter type and orifice size 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint measurement (e.g., power consumption, torque, etc.) • Blend uniformity • Potency • Flow • Moisture content • Particle size and distribution • Granule size and distribution • Granule strength and uniformity • Bulk/tapped/true density • API polymorphic form • Cohesive/adhesive properties • Electrostatic properties • Granule brittleness • Granule elasticity • Solid form/polymorph

ภาคผนวก แสดง Input material attributes, Process parameters และ Quality attributes
ของแต่ละหน่วยการผลิตย่อยสำหรับผลิตภัณฑ์ยาารูปแบบ Solid oral dosage form (ต่อ)

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
	<ul style="list-style-type: none"> Fill level Bottom screen size and type Preheating temperature/time Method of binder excipient addition (dry/wet) Granulating liquid temperature Granulating liquid quantity Granulating liquid concentration/viscosity Granulating liquid holding time Granulating liquid delivery method Granulating liquid spray rate Inlet air, volume, temperature, dew point Atomization air pressure Product and filter pressure differentials Product temperature Exhaust air temperature, flow Filter shaking interval and duration 	
	Drying	
<ul style="list-style-type: none"> Particle size, distribution Fines/oversize Particle shape Cohesive/adhesive properties Electrostatic properties Hardness/plasticity Viscoelasticity Brittleness Elasticity Solid form/polymorph Moisture content 	<p>Fluidized bed</p> <ul style="list-style-type: none"> Inlet air volume, temperature, dew point Product temperature Exhaust air temperature, flow Filter type and orifice size Shaking interval and duration Total drying time <p>Tray</p> <ul style="list-style-type: none"> Type of tray dryer Bed thickness/tray depth (depth of product per tray) Type of drying tray liner (e.g., paper, plastic, synthetic fiber, etc.) Quantity carts and trays per chamber Quantity of product per tray Drying time and temperature Air flow Inlet dew point <p>Vacuum/microwave</p> <ul style="list-style-type: none"> Jacket temperature Condenser temperature Impeller speed Bleed air volume Vacuum pressure Microwave power Electric field Energy supplied Product temperature Bowl and lid temperature Total drying time 	<ul style="list-style-type: none"> Granule size and distribution Granule strength, uniformity Flow Bulk/tapped/true density Moisture content Residual solvents API polymorphic form or transition Purity profile Moisture profile (e.g. product temperature vs. LOD) Potency Cohesive/adhesive properties Electrostatic properties
	Roller compaction/chilsonation	
<ul style="list-style-type: none"> Particle size, distribution Fines/oversize Particle shape Cohesive/adhesive properties Electrostatic properties Hardness/plasticity Bulk/tapped/true density Viscoelasticity Brittleness Elasticity 	<ul style="list-style-type: none"> Type of roller compactor Auger (feed screw) type/design (horizontal, vertical or angular) Deaeration (e.g., vacuum) Auger (feed screw) speed Roll shape (cylindrical or interlocking). Roll surface design (smooth, knurled, serrated, or pocketed) Roll gap width (e.g., flexible or fixed) Roll speed Roll pressure 	<ul style="list-style-type: none"> Ribbon appearance (edge attrition, splitting, lamination, color, etc.) Ribbon thickness Ribbon density (e.g., envelop density) Ribbon porosity/solid fraction Ribbon tensile strength/breaking force Throughput rate API polymorphic form and transition

ภาคผนวก แสดง Input material attributes, Process parameters และ Quality attributes
ของแต่ละหน่วยการผลิตย่อยสำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบ Solid oral dosage form (ต่อ)

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
<ul style="list-style-type: none"> Solid form/polymorph 	<ul style="list-style-type: none"> Roller temperature Fines recycled (yes or no, # of cycles) 	
Extrusion-Spheronization		
<ul style="list-style-type: none"> Particle size, distribution Fines/oversize Particle shape Cohesive/adhesive properties Electrostatic properties Hardness/plasticity Bulk/tapped/true density Viscoelasticity Brittleness Elasticity Solid form/polymorph 	<ul style="list-style-type: none"> Type of extruder (screw or basket) Screw length, pitch, and diameter Screw channel depth Screw blade configuration Number of screws (single/dual) Die or screen configuration (e.g., radial or axial) Die length/diameter ratio Roll diameter (mm) Screen opening diameter (mm) Screw speed (rpm) Feeding rate (g/min) Type and scale of spheronizer Spheronizer load level Plate geometry and speed Plate groove design (spacing and pattern) Air flow Residence time 	<ul style="list-style-type: none"> Extrudate Density Length/thickness/diameter Moisture content API polymorphic form and transition Content uniformity Throughput Pellets after spheronization Pellets size and distribution Pellets shape factor (e.g. aspect ratio) Bulk/Tapped density Flow properties Brittleness Elasticity Mechanical strength Friability
Hot melt extrusion		
<ul style="list-style-type: none"> Particle size, distribution Fines/oversize Particle shape Melting point Density Solid form/polymorph Moisture content 	<ul style="list-style-type: none"> Screw design (twin/single) Screw speed Screw opening diameter (mm) Solid and liquid feed rates Feeder type/design Feed rate No. of zones Zone temperatures Chilling rate 	<ul style="list-style-type: none"> Extrudate density Length/thickness/diameter Polymorphic form and transition Content uniformity Throughput
Tabletting		
<ul style="list-style-type: none"> Particle/granule size and distribution Fines/oversize Particle/granule shape Cohesive/adhesive properties Electrostatic properties Hardness/plasticity Bulk/tapped/true density Viscoelasticity Brittleness Elasticity Solid form/polymorph Moisture 	<ul style="list-style-type: none"> Type of press (model, geometry, number of stations) Hopper design, height, angle, vibration Feeder mechanism (gravity/forced feed, shape of wheels, direction of rotation, number of bars) Feed frame type and speed Feeder fill depth Tooling design (e.g., dimension, score configuration, quality of the metal) Maximum punch load Press speed/dwell time Precompression force Main compression force Punch penetration depth Ejection force Dwell Time 	<ul style="list-style-type: none"> Tablet appearance Tablet weight Weight uniformity Content uniformity Hardness/tablet breaking force/tensile strength Thickness/dimensions Tablet porosity/density/solid fraction Friability Tablet defects Moisture content Disintegration Dissolution
Encapsulation		
<ul style="list-style-type: none"> Particle/granule size and distribution Fines/oversize Particle/granule shape Cohesive/adhesive properties Electrostatic properties Hardness/plasticity Bulk/tapped/true density Viscoelasticity Brittleness 	<ul style="list-style-type: none"> Machine type Machine fill speed Tamping Force No. of tamps Auger screw design/speed Powder bed height 	<ul style="list-style-type: none"> Capsule appearance Weight Weight uniformity Content uniformity Moisture content Slug tensile strength Disintegration Dissolution

ภาคผนวก แสดง Input material attributes, Process parameters และ Quality attributes
ของแต่ละหน่วยการผลิตย่อยสำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบ Solid oral dosage form (ต่อ)

Pharmaceutical unit operation		
Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
<ul style="list-style-type: none"> Elasticity Solid form/polymorph Moisture 	<p style="text-align: center;">Pan coating</p> <ul style="list-style-type: none"> Type of pan coater (conventional or side-vented) Pan (fully perforated or partial perforated) Baffle (design, number, location) Pan load level Pan rotation speed Spray nozzle (type, quantity, pattern, configuration, spray pattern) Nozzle to bed distance Distance between nozzles Nozzle orientation Total preheating time Inlet air flow rate, volume, temperature, dew point Product temperature Individual nozzle spray rate Total spray rate Atomization air pressure Pattern air pressure Exhaust air temperature, air flow Total coating, curing time and drying time 	<ul style="list-style-type: none"> Coating efficiency Core tablet weight before and after preheating Moisture (gain/loss) during preheating Environmental equivalency factor Coated drug product (e.g., tablet or capsule) appearance % weight gain Film thickness Coating (polymer and /or color) uniformity Hardness/breaking force/Tensile strength Friability Moisture (gain/loss) during overall process Residual solvent(s) Disintegration Dissolution Tablet defects Visual attributes
<ul style="list-style-type: none"> Tablet dimensions Tablet defects Hardness/plasticity Density Porosity Moisture content 	<p style="text-align: center;">Fluid bed coating</p> <ul style="list-style-type: none"> Type of fluid bed coater Fluid bed load level Partition column diameter Partition column height Number of partition columns Air distribution plate type and size Filter type and orifice size Filter differential pressure Filter shaking interval and duration Spray nozzle (type, quantity, pattern, configuration) Nozzle port size Total preheating time Spray rate per nozzle Total spray rate Atomization air pressure Inlet air flow rate, volume, temperature, dew point Product temperature Exhaust air temperature, air flow Total coating, curing and drying time 	<ul style="list-style-type: none"> Coating efficiency Core tablet weight before and after preheating Moisture (gain/loss) during preheating Environmental equivalency factor Coated drug product (e.g., tablet or capsule) appearance % weight gain Film thickness Coating (polymer and /or color) uniformity Hardness/breaking force/tensile strength Friability Moisture (gain/loss) during overall process Residual solvent(s) Disintegration Dissolution Tablet defects Visual attributes
<ul style="list-style-type: none"> Size/dimensions Polymer type membrane thickness 	<p style="text-align: center;">Laser drilling</p> <ul style="list-style-type: none"> Conveyor type Conveyor speed Laser power Number of pulses Type(s) of lens(es) One or two sided Number of holes 	<ul style="list-style-type: none"> Opening diameter (internal and external) Depth Shape of the opening