# Validation

Course IP1 Pharmacy Guru teams

## Content

- Introduction
  [ บทนำ ]
- Validation
  [ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต ]

| QUALIFICATION | VS | VALIDATION |
|---|---|---|
| Focuses on equipment or facility | | Focuses on the process |
| Verifies fitness for the intended purpose | | Ensures consistent and expected outcomes |
| Includes activities such as IQ, OQ, PQ | | Includes activities such as process design, verification, confirmation, qualification |
| Directly linked to equipment, instruments, and software | | Directly linked to the process |
| Ensures compliance with regulatory and operational requirements | | Ensures compliance with regulatory guidelines and industry standards |

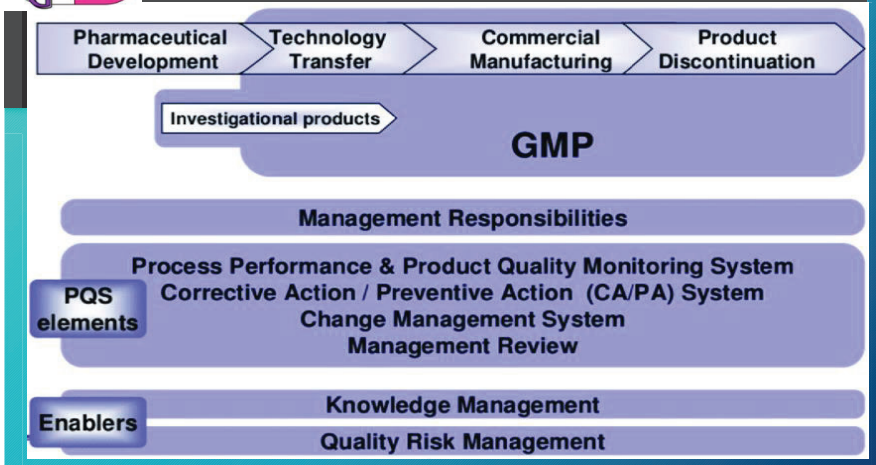
Ref. https://gmpinsiders.com/qualification-vs-validation-key-differences/

## GMP 2559

- ผู้รับอนุญาตผลิตต้องทำการผลิตผลิตภัณฑ์ยา
เพื่อให้มีความมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิต
  - ❑ มีความเหมาะสมสำหรับจุดมุ่งหมายในการใช้
  - ❑ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา
  - ❑ ไม่เกิดความเสี่ยงต่อผู้บริโภค อันเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์มี
คุณภาพ ประสิทธิผล หรือ ความปลอดภัยไม่เพียงพอ

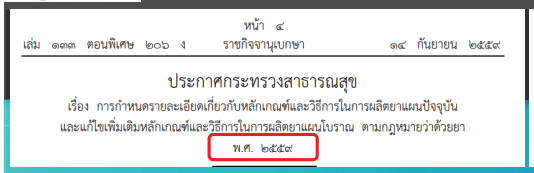
Ref.https://www.slideshare.net/KoshishGabhane/quality-assurance-and-quality-management-concepts-243266669

## ICH Q10 PQS



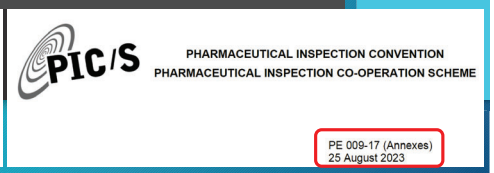

Ref. https://www.researchgate.net/figure/The-pharmaceutical-quality-system-per-ICH-Q10_fig1_353765090

## GMP ปัจจุบันที่เกี่ยวกับ Qualifiacation and Validation



หน้า ๔
เล่ม ๑๓๓ ตอนพิเศษ ๒๐๖ ง ราชกิจจานุเบกษา ๑๔ กันยายน ๒๕๕๙

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข
เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา
พ.ศ. ๒๕๕๙



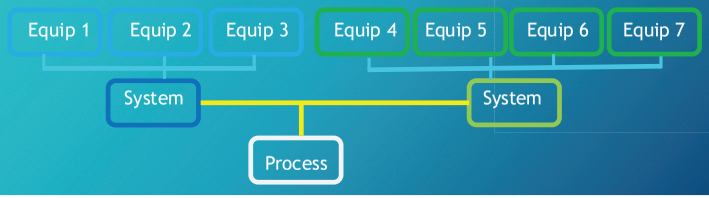

ตารางที่ 1 รายละเอียดการปรับปรุงข้อกำหนด (PIC/s) Guide to Manufacturing Practices for Medicinal Products

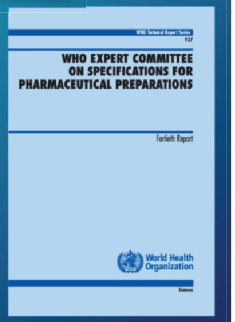
| วันที่ประกาศ | รหัสเอกสาร | รายละเอียดการปรับปรุงข้อกำหนด |
|---|---|---|
| 1 October 2015 | PE009-12 | Revision of Annex 15 |
| 1 January 2017 | PE009-13 | Revision of Chapters 1 , 2 , 6 and 7 Part 1 |
| 1 July 2018 | PE009-14 | Revision of Chapters 3 , 5 , 8 Part 1<br>Revision of Annex 17 |
| 1 May 2021 | PE009-15 | Revision of Annex 12 |
| 1 February 2022 | PE009-16 | Revision of Annex 13<br>New Annex 16 |
| 25 August 2023 | PE009-17 | Revision of Annex 1 |

## Relationship between validation and qualification

- Validation and qualification are essentially components of the same concept.
- The term qualification is normally used for equipment , utilities and systems.
- The term validation is normally used for process ( PV,CV,AMV,CSV)
- In this sense , qualification is part of validation.
- Qualification should be completed before process validation is performed

Qualification is a part of validation




## การตรวจสอบความถูกต้องในกระบวนการผลิต Process validation

- เป็นการตรวจสอบกระบวนการผลิต เพื่อสร้างความมั่นใจว่า
- กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยามีความสม่ำเสมอ (Consistency )
- สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพตามที่กำหนดซ้ำได้ (Reproducible )และ
- ตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตนั้นประสบความสำเร็จ (Successfully validated )
- สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพก่อนปล่อยผ่านเพื่อจำหน่ายออกสู่ตลาด

## แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตตามแนวทางของ US-FDA และ PIC/S

| ขั้นตอน | US-FDA | PIC/S & EMA |
|---|---|---|
| Stage 1 | Process Design — พัฒนาสูตรตำรับ | Pharmaceutical Development (ICHQ8) |
| Stage 2 | Process Qualification<br>*Stage 2.1*<br>Qualification of equipment and utilities | Qualification<br>*Stage 2.1*<br>User Requirement Specification (URS)<br>Design Qualification (DQ)<br>Factory Acceptance Test (FAT)<br>Site Acceptance Test (SAT)<br>Installation Qualification (IQ)<br>Operation Qualification (OQ)<br>Performance Qualification (PQ) } V-model |
| | *Stage 2.2*<br>Process Performance Qualification (PPQ) | *Stage 2.2*<br>Process Validation (PV) |
| Stage 3 | Continued Process Verification (CPV) | Ongoing Process Verification (OPV) |



## กลยุทธ์การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตตามแนวทางของ US-FDA และ PIC/S

| ประเด็นพิจารณา | US-FDA | PIC/S & EMA |
|---|---|---|
| แนวทางการเลือกกลยุทธ์ | ในขั้นตอน Continued Process Verification (CPV)<br>- Initial phase เช่น การทำ hold time study ให้ครบตามที่กำหนด, การทำ Continued Process Verification charts (heightened sampling, testing program)<br>- Ongoing phase (routine monitoring program) | มีการระบุแนวทางการเลือกกลยุทธ์ในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเป็น 3 แนวทาง<br>- Traditional Process Validation<br>- Continuous Process Verification<br>- Hybrid Approach<br>ในขั้นตอน Ongoing Process Verification (OPV) มีกลยุทธ์เช่นเดียวกับ Continued Process Verification |
| การออกแบบกระบวนการผลิต | การออกแบบกระบวนการผลิต (process design) ได้จากการนำความรู้และความเข้าใจในกระบวนการผลิต, การออกแบบการทดลอง (Design of Experiment; DoE) และการวิเคราะห์ความเสี่ยงมาใช้ตัดสินใจในการเลือกกระบวนการผลิตที่เหมาะสม | การพัฒนาทางเภสัชกรรม (pharmaceutical development) อาศัยข้อมูลที่ได้จากการพัฒนาตามหลักการของ Quality by Design ที่ครอบคลุมในหลายๆ ด้าน รวมถึงข้อมูลจากการศึกษาระดับห้องปฏิบัติการ (lab scale) และระดับนำร่อง (pilot scale) เพื่อดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องในแต่ละรุ่นการผลิต (production batch) |
| จำนวนรุ่นการผลิตที่ทำการตรวจสอบความถูกต้อง | ไม่มีการระบุจำนวนรุ่นการผลิตสำหรับการศึกษา Process Performance Qualification (PPQ) ในครั้งแรก แต่ต้องสมเหตุสมผลตามความเข้าใจผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต และจากผลของการประเมินระดับความเสี่ยงที่ได้ | มีการระบุจำนวนรุ่นการผลิตสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตตามแนวทางดั้งเดิม (traditional process validation) อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต เว้นแต่จะมีเหตุผลอื่นที่สมเหตุสมผล |



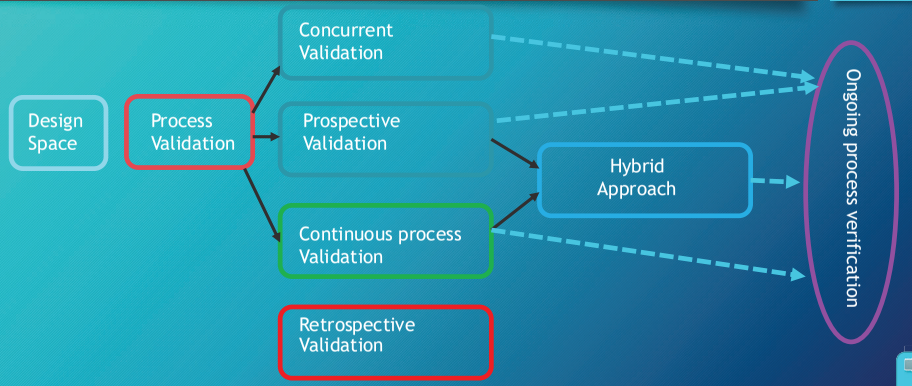
## แนวทางการยื่นรายงานรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

**รูปแบบที่ 1** กรณียื่นแผนการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อย จำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน (three consecutive successfully validated production batches) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่าไม่ใช่วิธีการมาตรฐาน (non-standard process)

**รูปแบบที่ 2** กรณียื่นรายงานเภสัชกรรมเชิงการพัฒนา (development pharmaceutical report) แผนและรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตรุ่นการผลิตนำร่อง (pilot batch) รุ่นการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตโดยกระบวนการการผลิตที่จัดว่าเป็นวิธีการมาตรฐาน (standard process) โดยผู้รับอนุญาตต้องทำคำรับรองว่าจะดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตที่ประสบความสำเร็จอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องกัน และจัดทำรายงานให้พร้อมเมื่อมีการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยา (GMP)



## Process Validation : PIC/S

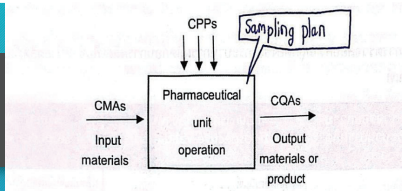


## แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต

| แนวทางการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Approach) | ก่อนการผลิตเพื่อจำหน่าย (Prospective Validation) | พร้อมการผลิตเพื่อจำหน่าย (Concurrent Validation) |
|---|---|---|
| ประเภทของผลิตภัณฑ์ | ทุกผลิตภัณฑ์ (ผลิตภัณฑ์ใหม่และผลิตภัณฑ์ที่ผลิตอยู่ในปัจจุบัน) ตัวอย่าง เช่น ยาฉีด | ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตอยู่ในปัจจุบัน (กรณีผลิตภัณฑ์ใหม่ต้องขออนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยา) Lot by Lot |
| จำนวนรุ่นการผลิตที่ใช้ตรวจสอบ | อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง | อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง |
| การแปลผลสำหรับการปล่อยผ่านเพื่อจำหน่าย (release for sale) | ผลผ่านอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่องที่ทำการตรวจสอบ | ผลผ่านในแต่ละรุ่นการผลิตที่ทำการตรวจสอบ |
| การเปลี่ยนแปลง (change) ตาม ASEAN Variation Guideline (AVG) | ในกรณีที่ AVG มีการกำหนดให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตเพื่อยื่นแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา | ในกรณีที่ AVG ไม่ได้มีการกำหนดให้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต แต่ change committee ของโรงงานประเมินให้ทำ |
| การศึกษาความคงสภาพ (stability study) | ศึกษาความคงสภาพระยะยาว (long term) ทั้ง 3 รุ่นการผลิต | ติดตามความคงสภาพอย่างต่อเนื่อง (ongoing) ทั้ง 3 รุ่นการผลิต ระยะยาว (long term) |



## Process Validation : Tech Terms




**รูปที่ 2** แผนภาพแสดงความเชื่อมโยงระหว่าง CMAs, CPPs, CQAs

- Critical Manufacturing Steps (CMSs)

คือ ขั้นตอนผลิตที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น Wet granulation , Final blending , tableting

- Critical Process Parameters (CPPs)

คือ ตัวแปรในกระบวนการผลิตที่ หากอยู่นอกช่วงควบคุมจะส่งผลกระทบโดยตรงทำให้คุณภาพสำคัญ ( Critical Quality Attribute ) เบี่ยงเบนไปและอาจหลุดจากข้อกำหนด

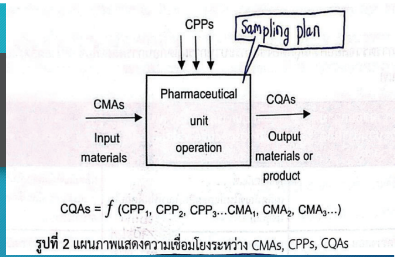
เช่น Kneading time ( 45±5 นาที ) , Mixing time ( 20±2 นาที ),
Tableting speed ( 500±50 เม็ด/นาที)

- Critical Material Attributes ( CMAs)

:A physical , chemical , biological or microbiological property or characteristic of an input material that should be within an appropriate limit , range, or distribution to ensure the desired quality of input material.



## Process Validation : Tech Terms




**รูปที่ 2** แผนภาพแสดงความเชื่อมโยงระหว่าง CMAs, CPPs, CQAs

- Critical Quality Attribute (CQA)

คือ หัวข้อคุณสมบัติของยาระหว่างผลิต ( Intermediate ) หรือ ยารอบรรจุ ( bulk product ) ที่มีผลต่อคุณภาพด้านการรักษาโรคของยา

-CQAs ได้แก่ blend uniformity ( Final blend ) , Dissolution , assay , content เป็นต้น

-อาจหมายรวมถึง คุณสมบัติที่กระทบต่อ Regulatory (Apperance ; Cosmetic defect ) , Quality to next step (LOD) เป็นต้น



## ตัวอย่าง CMSs,CPPs และ CQAs ของกระบวนการผลิตเม็ดยาเคลือบฟิล์ม

| CMSs | CPPs | CQAs |
|---|---|---|
| | High speed mixer and granulator | |
| Pre-blending | - Raw materials adding sequence (order of mixing)<br>- Blending speed (agitator and chopper)<br>- Blending time<br>- Process appearance | - Appearance<br>- Blend uniformity (BU) |
| Kneading | - Binder feeding method and rate<br>- Kneading speed (agitator and chopper)<br>- Kneading time<br>- Process appearance | - Appearance (for example, suitable damp mass) |
| Wet screening | - Screening speed<br>- Sieve size number<br>- Feeding rate (agitator speed)<br>- Process appearance | - Appearance (for example, rod granules, no foreign particle) |

## ตัวอย่าง CMSs,CPPs และ CQAs ของกระบวนการผลิตเม็ดยาเคลือบฟิล์ม

| CMSs | CPPs | CQAs |
|---|---|---|
| **Fluid bed dryer** | | |
| Drying | - Drying temperature<br>- Drying time<br>- Filter shaking interval<br>- Exhaust air temperature<br>- Process appearance | - Appearance (for example, no wet granules)<br>- Loss on drying (LOD) |
| **Dry granulator** | | |
| Dry sieving | - Sieving speed<br>- Sieving size number<br>- Feeding rate<br>- Process appearance | - Appearance (for example, no foreign particle) |
| **Cube blender** | | |
| Final blending | - Blending speed<br>- Blending time<br>- Process appearance | - Appearance<br>- Blend uniformity (BU)<br>- Loss on drying (LOD)<br>- Particle size distribution (PSD)<br>- Percent compressibility<br>- Etc. Related substance |



## ตัวอย่าง CMSs,CPPs และ CQAs ของกระบวนการผลิตเม็ดยาเคลือบฟิล์ม

| CMSs | CPPs | CQAs |
|---|---|---|
| Maximum hold time before compression | - Holding time<br>- Room storage temperature and humidity | - Appearance<br>- Blending uniformity<br>- Loss on drying (LOD)<br>- Particle size distribution (PSD)<br>- Percent compressibility<br>- Microbial enumeration test<br>- Etc. Related substance |
| **Compression** | | |
| Compression | - Turret speed<br>- Main compression force<br>- Pre-compression force<br>- Granule feeder speed<br>- Process appearance | - Appearance<br>- Content uniformity (CU)<br>- Blend uniformity (weight corrected)<br>- Dissolution<br>- Assay<br>- Etc. Related substance |
| Maximum hold time before coating | - Holding time<br>- Room storage temperature and humidity | - Appearance<br>- Microbial enumeration test |



## ตัวอย่าง CMSs,CPPs และ CQAs ของกระบวนการผลิตเม็ดยาเคลือบฟิล์ม

| CMSs | CPPs | CQAs |
|---|---|---|
| **Film coating** | | |
| Coating | - Coating pan rotation speed<br>- Spray rate<br>- Atomization pressure<br>- Supply air temperature<br>- Product bed temperature<br>- Exhaust air temperature<br>- Process appearance | - Appearance<br>- Dissolution<br>- Etc. Related substance |
| Maximum hold time before packing | - Holding time<br>- Room storage temperature and humidity | - Appearance<br>- Microbial enumeration test |

หมายเหตุ: Process appearance เช่น เครื่อง fluid bed dryer ขณะอบแกรนูลต้องมีสภาพเป็น fluidized bed, เครื่องตอกมีแกรนูลไหลจาก hopper ลงสู่รางตอกอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอและเสียงการตอกมีความสม่ำเสมอ, เครื่องเคลือบเม็ดยามีเม็ดยากลิ้งในหม้อเคลือบได้ดี




**เอกสารอ้างอิง**

1. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2559
2. PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products PE 009-17 (Annexes) 25 August 2023 [Internet]. Available from: https://picscheme.org/docview/6608
3. PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation PI 006-3. 25 September 2007 [Internet]. Available from: https://picscheme.org/docview/3447
4. EMA European Medicines Agency, Guideline on Process Validation for Finished Products - Information and data to be provided in regulatory submissions (EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016). 21 November 2016 [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-and-data-be-provided-regulatory-submissions-revision-1_en.pdf
5. US-FDA Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. January 2011 [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products) ประกาศ ณ วันที่ 26 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564
7. ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration, July 2012
8. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9 (R1), 18 January 2023
9. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดเอกสารหรือหลักฐานการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2556