

Chemical Kinetic & Stability study

คำศัพท์ที่ควรรู้

อัตราเร็วของปฏิกิริยา (Rate of reaction)

- การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารตั้งต้นหรือผลิตภัณฑ์ภายใต้ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง



$$\text{อัตราเร็วในการเกิดปฏิกิริยา} = k[A]^m[B]^n$$

โดย k = ค่าคงที่ของการเกิดปฏิกิริยา (rate constant)

$m + n$ = อันดับของปฏิกิริยา

- Shelf-life หมายถึง ช่วงเวลาที่ยาอยังมีฤทธิ์ในการรักษาที่ดีอยู่ โดยทั่วไปกำหนดให้อายุของยาคือ เวลาที่ความเข้มข้นของตัวยาเสื่อมสลายไป 10 % จากความเข้มข้นของยาเริ่มต้น
- Half-life หมายถึง ช่วงเวลาที่ปริมาณของตัวยาสำคัญหายไป 50 % จากความเข้มข้นเริ่มต้น

Order of reaction

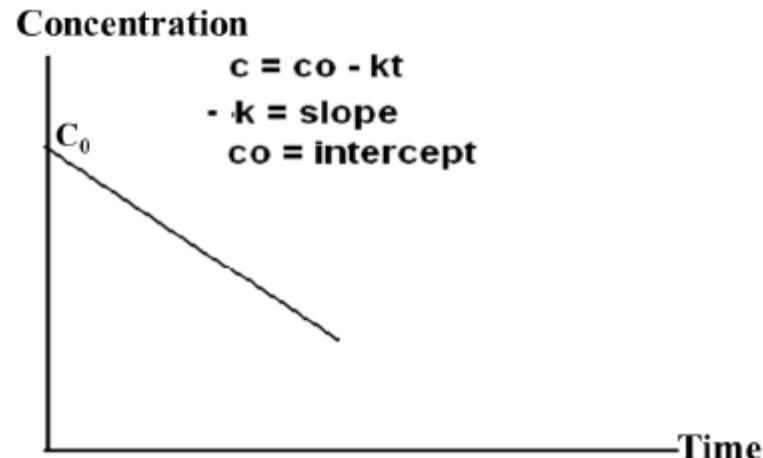
➤ Zero order reaction = อัตราเร็วของการเกิดปฏิกิริยา ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของสารตั้งต้น (อัตราการสลายตัวคงที่)

$$C = -k_0 t + C_0$$

$$T_{1/2} = 0.5C_0/k_0$$

$$T_{90} = 0.1C_0/k_0$$

หน่วย k_0 เป็น $\text{conc} \cdot \text{time}^{-1}$



Regression analysis, R^2

ยิ่งมากยิ่งดี

Correlation coefficient (r)

ควรเข้าใกล้ 1

Order of reaction

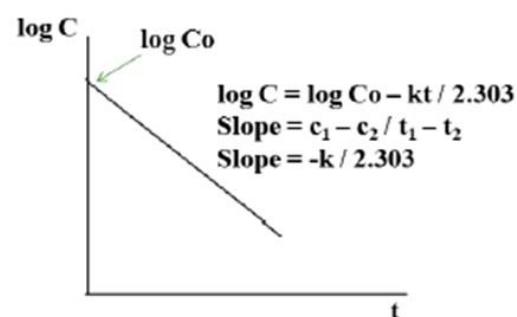
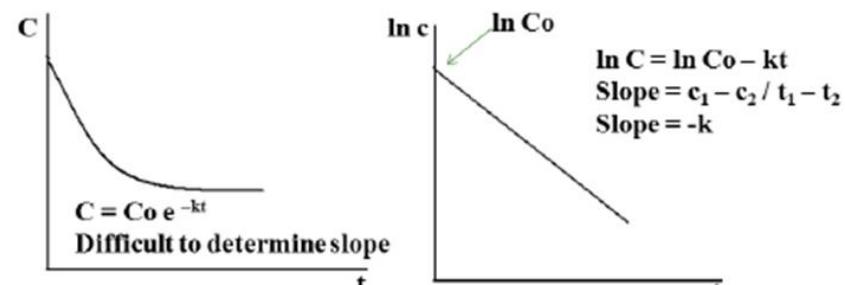
➤ First order reaction = อัตราเร็วของปฏิกิริยาขึ้นกับความเข้มข้นของสารตั้งต้น 1 ชนิด

$$C = C_0 e^{-kt}$$

$$T_{1/2} = 0.693/k_1$$

$$T_{90} = 0.105/k_1$$

หน่วย k_1 เป็น time^{-1}



Regression analysis, R^2

ยิ่งมากยิ่งดี

Correlation coefficient (r)

ควรเข้าใกล้ 1

Order of reaction

- Pseudo-first order
- Pseudo-zero order หรือ Apparent zero order reaction
 - เกิดได้หลายกรณี เช่น
 - ปริมาณของสารตั้งต้นหนึ่งตัวหรือหลายตัวซึ่งมีปริมาณมากเกินพอ
 - สารตั้งต้นตัวใดตัวหนึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst)
 - สารตั้งต้นหนึ่งหรือหลายตัวมีปริมาณคงที่ตลอดช่วงการเกิดปฏิกิริยา



$$\text{Rate} = k[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5][\text{NaOH}] \ggg$$

$$\text{Rate} = k'[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5] \text{ เมื่อ } k' = k[\text{NaOH}] \text{ ซึ่งเป็นค่าคงที่}$$

การเลือมของยาน้ำแขวนตะกอน
การเลือมของยาในรูปแบบสารประกอบเชิงซ้อน

Order of reaction

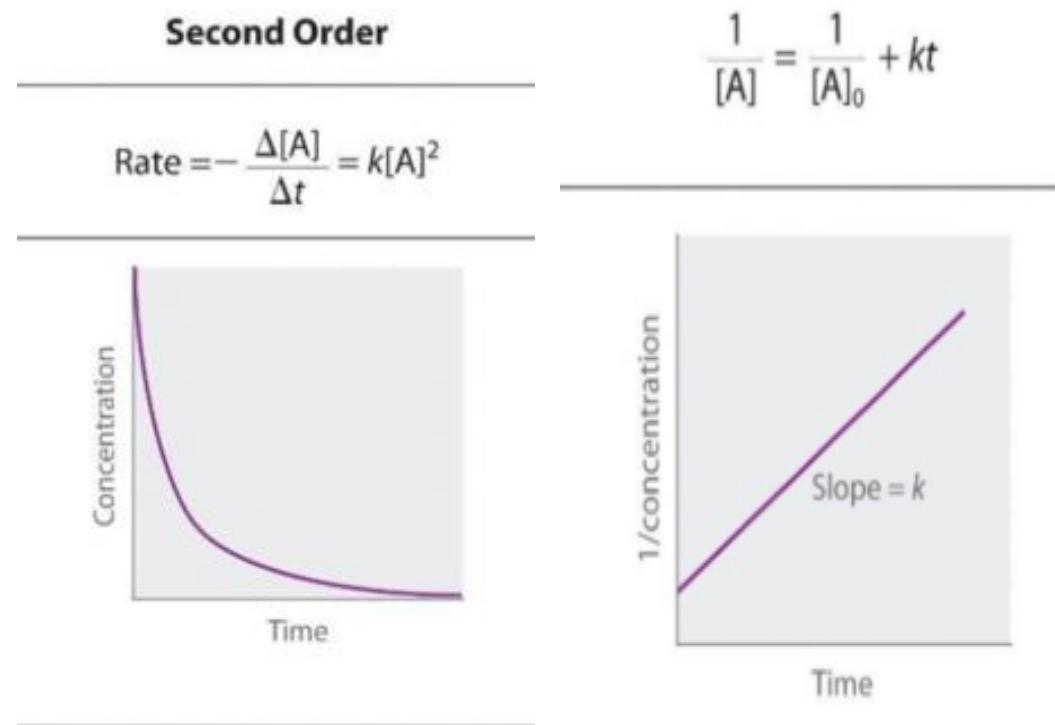
➤ Second order reaction = ปฏิกิริยาที่สารตั้งต้น 2 โมเลกุลทำปฏิกิริยากัน ในทางเเลส์กรรรมพบ
น้อย

$$1/C = 1/C_0 + kt$$

$$T_{1/2} = 1/k[A_0]$$

$$T_{90} = 0.11/k[A_0]$$

หน่วย k เป็น $(\text{conc}^{-1})(\text{time}^{-1})$



$$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$$

Regression analysis, R^2

ยิ่งมากยิ่งดี

Correlation coefficient (r)

ควรเข้าใกล้ 1

Mode of Pharmaceutical Degradation

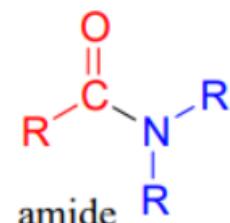
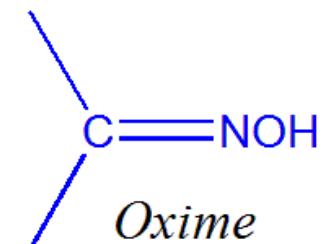
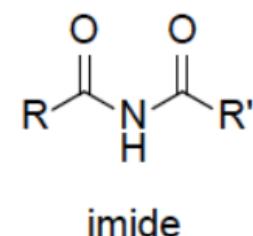
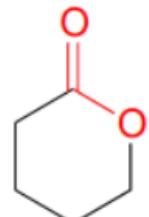
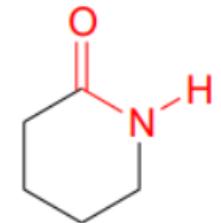
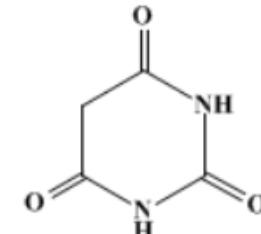
1. ความคงตัวทางกายภาพ (Physical stability) – มีผลต่อลักษณะภายนอกของยา (Appearance)
2. ความคงตัวทางเคมี (Chemical stability) เช่น การเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis, Oxidation, หรือ Photolysis เป็นต้น
3. ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา (Microbial Stability)
4. ความคงสภาพทางพิชวิทยา (Toxicology Stability)
5. ความคงสภาพทางการรักษา (Therapeutic Stability)



Mode of Pharmaceutical Degradation

➤ Hydrolysis

Functional group	ตัวอย่างยา
Ester	Aspirin, Dexamethasone sodium phosphate, Nitroglycerin
Lactone (Cyclic ester)	Pilocarpine, Spironolactone
Amide	Chloramphenicol
Lactam	Penicillins, Cephalosporins
Oximes	Steroid oximes
Imides	Glutethimide
Malonic urea	Barbiturates



Mode of Pharmaceutical Degradation

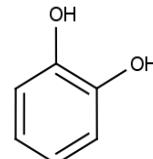
Hydrolysis - แก๊บปูนaha

- กำจัดน้ำออก ควบคุมการผลิตอย่าให้มีน้ำ เช่น การเตรียมยาในรูปผงแห้ง ทำเป็นยาเม็ดเคลือบป้องกันความชื้น
- ควบคุม pH ของตัวยา
- ใส่ complexing agent เพื่อขัดขวางการเข้าจับของโมเลกุลน้ำกับตัวยา
- เปลี่ยนตัวทำละลายเป็น non-aqueous solvent เช่น ทำเป็น oil suspension

Mode of Pharmaceutical Degradation

Oxidation

➤ ปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของออกซิเจนกับสารอื่น ทำให้เกิดการสูญเสียอิเล็กตรอน

Functional group	Structure	ตัวอย่างยา
Catechol		Catecholamine (Dopamine)
Ether	$R-O-R'$	Diethylether (Diethyl ether)
Thiol	$R-S-H$	Dimercaprol
Thioether	R^1-S-R^2	Chlopromazine

Mode of Pharmaceutical Degradation

Oxidation - การแก๊ปปูหาน

- เติม Antioxidant หรือ Chelating agent
- เก็บสารนั้นให้พันแสง หรือแทนที่อากาศที่อยู่ในภาชนะด้วยก๊าซเฉี่ย เช่น ไนโตรเจน

Photolysis - การแก๊ปปูหาน

- การสลายตัวของตัวยาเกิดจากการดูดซึมพลังงานแสง
- การแก๊ปปูหาน
- บรรจุในขวดสีชา, กล่องกันแสง (Cardboard outer), หรือ Aluminum foil

Mode of Pharmaceutical Degradation

ตารางที่ 4 ตัวอย่างสารต้านออกซิเดชันที่ใช้ในทางเภสัชกรรม

Category	Antioxidant	Usual concentration (%)
Reducing agent	Ascorbic acid	0.02-0.1
	Sodium bisulphide	0.1-0.15
	Sodium metabisulphite	0.1-0.15
	Sodium formaldehyde sulfoxylate	0.1-0.15
	Thiourea	0.005
Blocking agent	Ascorbic acid esters	0.01-0.015
	Butyl hydroxytoluene (BHT)	0.005-0.02
	Tocopherols	0.05-0.075
Synergists	Ascorbic acid	0.01-0.05
	Citric acid	0.005-0.01
	Citraconic acid	0.03-0.45
	Phosphoric acid	0.005-0.01
	Tartaric acid	0.01-0.02
Chelating agent	Ethylenediaminetetraacetic acid salts	0.01-0.075
	Cysteine	0.1-0.5
	Monothioglycerol	0.1-1.0

Mode of Pharmaceutical Degradation

ตารางที่ 7 ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในตัวรับยา เทรียมรูปแบบต่างๆ (9)

รูปแบบยา	สารกันเสีย	ความเข้มข้น (%w/v)
ยาฉีด	phenol	0.5
	cresol	0.3
	chlorocresol	0.1
ยาทา	chlorhexidine acetate	0.01
	benzalkonium chloride	0.01
ยามิกซ์เจอร์	benzoic acid	0.1
	methyl paraben	0.1
	alcohol	12-20
ยาครีม	parabens	0.1-0.2
	chlorocresol	0.1
ยาเม็ด	methyl paraben	0.1
ยาน้ำ	parabens	0.1-0.2

Stability Study

Reference อ่านเพิ่มเติม



**ASEAN GUIDELINE
ON STABILITY STUDY OF DRUG PRODUCT
(R1)**

Q1A(R2) - Stability Testing of New Drug Substances and Products	Step 5	6 February 2003
Q1B - Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products	Step 5	6 November 1996
Q1C - Stability Testing for New Dosage Forms	Step 5	6 November 1996
Q1D - Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	Step 5	7 February 2002
Q1E - Evaluation of Stability Data	Step 5	6 February 2003
Q1F - Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV	Withdrawn	-

Stability study

ความคงสภาพของยา (Stability study)

ขอบเขตหรือความสามารถของยาหรือผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางเคมี กายภาพ ชีวภาพ ผลการรักษาและความเป็นพิษ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพและภาชนะตามที่ระบุไว้

Product's shelf-life

Suitable storage condition

Assurance of stability of product pack and store in
specified condition

Stability study

อายุการเก็บรักษา (Shelf-life)

ช่วงเวลาที่ยาคงสภาพดีอยู่บนชั้นในภาชนะบรรจุเดิม ภายใต้สภาวะแวดล้อมตามปกติ และยังคงความแรงตั้งแต่แรกเริ่มไว้ในระดับที่ยอมรับได้

= time required for 10 % of a drug to degrade

Stability study

Change to read:

TEMPERATURE AND STORAGE DEFINITIONS

Freezer: A place in which the temperature is controlled between -25° and -10° (-13° and 14° F). It is noted that, in some instances, articles may have a recommended storage condition below -20° (-4° F). In such cases, the temperature of the storage location should be controlled to $\pm 10^{\circ}$ [▲] of the recommended storage condition.^{▲ (USP 1-Dec-2020)}

Refrigerator: A cold place in which the temperature is controlled between 2° and 8° (36° and 46° F).

Cold: Any temperature not exceeding 8° (46° F).

Cool: Any temperature between 8° and 15° (46° and 59° F). [NOTE—An article for which storage in a cool place is directed may, alternatively, be stored and shipped as refrigerated, unless otherwise specified by the individual monograph.]

Room temperature (also referred to as Ambient temperature): The temperature prevailing in a working environment.

Controlled cold temperature: The temperature maintained thermostatically between 2° and 8° (36° and 46° F) allows for temperature excursions between 2° and 15° (36° and 59° F) that may be experienced during storage, shi

distribution, but not to exceed 24 h, such that the allowable calculated mean kinetic temperature (MKT) is NMT 15° F. The limits (time and temperature) and the calculated MKT must be documented (see *Mean Kinetic Temperature in the Evaluation of Temperature Excursions During Storage and Transportation of Human and Veterinary Biologics and Other Products* (1079.2)). Additionally, controlled cold excursions may only occur one time during the possession of the product by the supply chain unless directed otherwise by the manufacturer. The length of time the product is held at 2° and 15° F (36° and 59° F) should be supported by stability data. Other limits may be permitted if the manufacturer so instructs as supported by the manufacturer's stability data and/or thermal cycling studies.^{▲ (USP 1-Dec-2020)}

Controlled room temperature: The temperature maintained thermostatically that encompasses the usual customary working environment of 20° – 25° (68° – 77° F).

[▲]MKT may be used during an excursion provided: 1) MKT does not exceed 25° (77° F); 2) excursion between 2° and 15° F (36° and 59° F); 3) transient excursions are NMT 40° (104° F); and 4) excursion time is NMT 24 h.² These limits (time and temperature) and the calculated MKT must be documented.^{▲ (USP 1-Dec-2020)}

Articles may be labeled for storage at "controlled room temperature" or at " 20° – 25° ", or other wording based on MKT. [▲](See *1079.2*).^{▲ (USP 1-Dec-2020)}

An article for which storage at *Controlled room temperature* is directed may, alternatively, be stored and shipped in a cool place or refrigerated, unless otherwise specified in the individual monograph or on the label. [▲]Storage time in a cool place or cool place cannot be used to calculate excursion temperature outside of controlled room temperature ranges.

Warm: Any temperature between 30° and 40° (86° and 104° F).

Excessive heat: Any temperature above 40° (104° F).

Dry place: A place that does not exceed 40% average relative humidity at 20° (68° F) or the equivalent water content at other temperatures. The determination may be made by direct measurement at the place. Determination is based on 12 equally spaced measurements that encompass either a season, a year, or, where recorded data demonstrate, the entire period of the article. There may be values of up to 45% relative humidity provided that the average value does not exceed 40% relative humidity. Storage in a Container validated to protect the article from moisture vapor, including storage in a *Dry place*.

Do not refrigerate: The Container label will bear an appropriate instruction to protect the article from refrigeration in cases where refrigeration exposes the article to loss of strength or potency or destructive alteration of its characteristics (e.g., precipitation, cloudiness). These risks are increased when a drug product with the storage temperature of 20° – 25° F is formulated at near-maximum solubility.^{▲ (USP 1-Dec-2020)}

Protect from freezing: The Container label will bear an appropriate instruction to protect the article from freezing in cases where freezing exposes an article to loss of strength or potency or to destructive alteration of its characteristics. These risks are present in addition to the risk that the Container may break if exposed to freezing temperatures.

Protect from light: Where light subjects an article to loss of strength or potency or to destructive alteration of its characteristics, the Container label bears an appropriate instruction to protect the article from light. The article must be packaged in a light-resistant Container.

อุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บยา

- ช่องแช่แข็ง (freezer) คือ อุณหภูมิระหว่าง -20° C ถึง -10° C
- ที่เย็นจัด (cold) คือ อุณหภูมิ $< 8^{\circ}$ C
- ตู้เย็น (Refrigerator) คือ อุณหภูมิระหว่าง 2 ถึง 8° C
- ที่เย็น (Cool) คือ อุณหภูมิระหว่าง 8° – 15° C
- อุณหภูมิห้องที่ควบคุม (Controlled room temperature) คือ อุณหภูมิระหว่าง 20° – 25° C
- ที่อุ่น (Warm) คือ อุณหภูมิระหว่าง 30° – 40° C
- ที่ร้อนหรืออุณหภูมิสูงเกิน (Excessive heat) คือ อุณหภูมิสูงกว่า 40° C

Stability study

Selection of batches

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้คีกษาจะต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่บรรจุในภาชนะบรรจุ เช่นเดียวกับที่ต้องการจำหน่ายจริงทั้ง Primary และ Secondary packaging รวมถึงฝาปิดหรือจุกและกล่องบรรจุ เนื่องจากเป็นส่วนหนึ่งที่จะปกป่องผลิตภัณฑ์ฯ ให้ระหว่างการขนส่งด้วย โดยจำนวนรุ่นผลิตที่นำมาคีกษาอาจพิจารณา ดังนี้

- 1) กรณียาใหม่ (New Drugs) ทำการคีกษาอย่างน้อย 3 Primary batches
- 2) กรณียาสามัญ หรือในกรณีที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวรับยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว
 - ยารูปแบบทั่วไปหรือ **Conventional dosage forms** ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เร็ว (Immediate release dosage forms) ยาน้ำใส (Solutions) เป็นต้น หากมีหลักฐานหรือการคีกษาที่ระบุไว้ว่าตัวยาสำคัญมีความคงตัว สามารถคีกษา 2 รุ่น ผลิตที่มีขนาดผลิตอย่างน้อยเท่ากับ Pilot Scale ได้
 - ยารูปแบบพิเศษหรือ **Critical dosage forms** ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิน (Prolonged release forms) หรือตัวยาสำคัญในสูตรตัวรับไม่คงตัว ต้องคีกษาใน Primary batches อย่างน้อย 3 รุ่นผลิตโดย 2 รุ่นผลิตต้องเป็นขนาดผลิตอย่างน้อย Pilot Scale และรุ่นผลิตขนาดเล็กกว่าอีก 1 รุ่น

Stability study

ICH Q1A(R2)

Stability Testing of New Drug Substances and Products

Pilot Scale Batch

Pilot scale batch

A batch of a drug substance or drug product manufactured by a procedure fully representative of and simulating that to be applied to a full production scale batch. For solid oral dosage forms, a pilot scale is generally, at a minimum, one-tenth that of a full production scale or 100,000 tablets or capsules, whichever is the larger.

Primary Batch

Primary batch

A batch of a drug substance or drug product used in a formal stability study, from which stability data are submitted in a registration application for the purpose of establishing a re-test period or shelf life, respectively. A primary batch of a drug substance should be at least a pilot scale batch. For a drug product, two of the three batches should be at least pilot scale batch, and the third batch can be smaller if it is representative with regard to the critical manufacturing steps. However, a primary batch may be a production batch.

Production Scale Batch

Production batch

A batch of a drug substance or drug product manufactured at production scale by using production equipment in a production facility as specified in the application.

Stability study

Parameter หรือหัวข้อที่ใช้ในการทดสอบความคงสภาพ

- มี 3 ด้านหลัก ได้แก่
 1. การเปลี่ยนแปลงทางด้านกายภาพ (Physical instability) เช่น hardness, dissolution เป็นต้น
 2. การเปลี่ยนแปลงทางด้านเคมี (Chemical instability)
 3. การเปลี่ยนแปลงทางด้านจุลชีววิทยา (Microbiological instability)

Stability study

หลักการเลือกหัวข้อที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพ

- ▶ สำหรับการทดสอบควรเลือกหัวข้อที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนในระหว่างการทำ Stability study มีผลต่อ Quality, Safety, Efficacy
- ▶ วิธีวิเคราะห์ที่นำมาใช้จะต้องผ่านการทำ Analytical method validation โดยวิธีวิเคราะห์จะต้องเป็น Stability-indicating method
- ▶ โดยทั่วไปพารามิเตอร์หลักที่ใช้ในการทดสอบ กับทุกรูปแบบของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ Appearance, Assay, Degradation product

Stability study

➤ ตัวอย่างหัวข้อที่ใช้ในการทดสอบ

รูปแบบของ ผลิตภัณฑ์ยา	หัวข้อการทดสอบ (Testing Parameters)		
	Physical and functionality test	Chemical test	Microbiological test
1. Tablets	appearance, odour, dissolution, moisture, hardness/friability	assay, degradation products	Not required
2. Capsules			
- Hard gelatin capsules	appearance (including brittleness), odour and colour of content, dissolution, moisture	assay, degradation products	microbial content
- Soft gelatin capsules	appearance, odour and colour of content, dissolution, pH, leakage, pellicle formation	assay, degradation products	microbial content
3. Emulsions	appearance (including phase separation), odour, colour, pH, viscosity, mean size and distribution of dispersed globules	assay, degradation products, preservative content	microbial limits

Stability study

➤ ตัวอย่างหัวข้อที่ใช้ในการทดสอบ

รูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา	หัวข้อการทดสอบ (Testing Parameters)		
	Physical and functionality test	Chemical test	Microbiological test
4. Oral solutions and Suspensions			
- Oral solutions	appearance (including formation of precipitate, clarity of solution), odour, colour, pH, viscosity	assay, degradation products, preservative content	microbial limits
- Oral suspensions	appearance (including formation of precipitate, clarity of solution), odour, colour, pH, viscosity, redispersibility, rheological properties, mean size and distribution of particles	assay, degradation products, preservative content	microbial limits
5. Oral powders for reconstitution	appearance, odour, colour, moisture, reconstitution time	assay, degradation products	Not required

Stability study

➤ ตัวอย่างหัวข้อที่ใช้ในการทดสอบ

รูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา	หัวข้อการทดสอบ (Testing Parameters)		
	Physical and functionality test	Chemical test	Microbiological test
6. Metered-dose inhalations and nasal aerosols	appearance (including content, container, valve and its components), colour, taste, aerodynamic particle size distribution, microscopic evaluation, water content, leak rate, valve delivery (shot weight) and extractables/leachables from plastic and elastomeric components	assay, degradation products, assay for co-solvent (if applicable), dose content uniformity, labeled number of medication actuations per container meeting dose content uniformity	microbial limits
7. Nasal sprays	appearance, colour, clarity of solution, pH, particulate matter, droplet and/or particle size distribution, weight loss, pump delivery, microscopic evaluation (for suspensions), foreign particulate matter and extractables/leachables from plastic and elastomeric components of the container, closure and pump	assay, degradation products, preservative and antioxidant content, unit spray medication content uniformity, number of actuations per container meeting dose content uniformity	microbial limits

Stability study

➤ ตัวอย่างหัวข้อที่ใช้ในการทดสอบ

รูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา	หัวข้อการทดสอบ (Testing Parameters)		
	Physical and functionality test	Chemical test	Microbiological test
8. Topical, ophthalmic and otic preparations			
- Topical, preparations	appearance, clarity, colour, homogeneity, odour, pH, resuspendability (for lotions), consistency, viscosity, particle size distribution (for suspensions, when feasible), weight loss (when appropriate)	assay, degradation products, preservative and antioxidant (if present)	microbial limits/sterility
- Ophthalmic and otic preparations	appearance, clarity, colour, homogeneity, odour, pH, resuspendability (for lotions), consistency, viscosity, particle size distribution (for suspensions, when feasible), weight loss (when appropriate), particulate matter, extractable	assay, degradation products, preservative and antioxidant content (if content)	microbial limits/sterility
- Non-metered topical aerosols	appearance, clarity, colour, homogeneity, odour, pH, resusppendability (for lotions), consistency, viscosity, particle size distribution (for suspensions, when feasible), weight loss (when appropriate), particulate matter, extractable	assay, degradation products, preservative and antioxidant content (if present)	microbial limits/sterility

Stability study

➤ หัวข้อที่ใช้ในการทดสอบ

รูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา	หัวข้อการทดสอบ (Testing Parameters)		
	Physical and functionality test	Chemical test	Microbiological test
9. Suppositories	appearance, colour, particle size, softening range, dissolution (at 37 °C)	assay, degradation products	microbial limits
10. Small volume parenterals			
-Drug injections	appearance, clarity, colour, particulate matter, pH, particle size distribution (for suspensions), redispersibility and rheological properties (for suspensions)	assay, degradation products	sterility, pyrogen/endotoxin
- Drug for injections	Before reconstitution: appearance, colour, reconstitution time, residual moisture content After reconstitution: appearance, clarity, odour, pH, particulate matter, particle size distribution (for suspensions), redispersibility and rheological properties (for suspensions)	preservative (if present) assay (potency), degradation products/aggregates, preservative (if present)	sterility, pyrogen/endotoxin
- Drug injectable emulsions	appearance, clarity, colour, particulate matter, pH, phase separation, viscosity, mean size and distribution of dispersed globules	assay, degradation products, preservative (if present)	sterility, pyrogen/endotoxin

Stability study

➤ หัวข้อที่ใช้ในการทดสอบ

รูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา	หัวข้อการทดสอบ (Testing Parameters)		
	Physical and functionality test	Chemical test	Microbiological test
11. Large volume parenterals	appearance, particulate matters, pH, clarity, volume	assay, preservative content (if content), degradation products	sterility, pyrogen/endotoxin
12. Drug admixture	appearances, colour, clarity, pH, particulate matter, interaction with the container/closure/device, sterility	assay, degradation products	Not required
13. Transdermal patches	appearance, in-vitro release rate, leakage, peel and adhesive forces, drug release rate	assay, degradation products	microbial limits/sterility
14. Freeze-dried products	appearance of both freeze-dried and its reconstituted product, pH, rate of solution	assay, degradation products, water content	Not required

Stability study

สภาวะการทดสอบ

ASEAN countries จัดอยู่ใน Climatic Zone IV b มีภูมิอากาศแบบ Hot and very humid โดยภาพรวมมี อุณหภูมิ 30°C และความชื้น $75\% \text{RH}$

ชนิดการทดสอบ/ประเภทของผลิตภัณฑ์	สภาวะการเก็บ
Long term (สำหรับผลิตภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ในภาชนะประเภท Semi-permeable vapor container)	$30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RH}$
Long term (สำหรับผลิตภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ในภาชนะประเภท Impermeable vapor container)	$30 \pm 2^{\circ}\text{C} / \text{RH not specified}$
Accelerated	$40 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RH}$

Stability study

สภาพการทดสอบอื่นๆ

เก็บในตู้เย็น

ชนิดการทดสอบ/ประเภทของผลิตภัณฑ์

สภาพการเก็บ

Long term

5 ± 3 °C

Accelerated

25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % RH

เก็บในตู้แข็ง - 20 °C

ชนิดการทดสอบ/ประเภทของผลิตภัณฑ์

สภาพการเก็บ

Long term

-20 ± 5 °C

Accelerated

5 ± 3 °C หรือ 25 ± 2 °C

Stability study

ประเภทของการบรรจุ

Impermeable containers; หลอด
ยาฉีดแก้ว, aluminium/aluminium
blister, HDPE เป็นต้น

Semi-permeable containers;
Polyvinyl Chloride (PVC) blister,
LDPE, HDPE ที่ปิดด้วยผ้าชนิด
polypropylene

4.7.2. Drug Products Packaged in Impermeable Containers

- i. Generally considered moisture-impermeable containers include glass ampoules, aluminum/aluminum blisters, High Density Polyethylene (HDPE) or glass bottles fitted with metal or HDPE closures.

Semi-permeable containers

Containers that allow the passage of solvent, usually water, while preventing solute loss. The mechanism for solvent transport occurs by absorption into one container surface, diffusion through the bulk of the container material, and desorption from the other surface. Transport is driven by a partial-pressure gradient. Examples of semi-permeable containers include plastic bags and semi-rigid, low-density polyethylene (LDPE) pouches for large volume parenterals (LVPs), and LDPE ampoules, bottles, and vials.

Impermeable containers

Containers that provide a permanent barrier to the passage of gases or solvents, e.g., sealed aluminum tubes for semi-solids, sealed glass ampoules for solutions.

Stability study

➤ ความถี่ในการทดสอบ

ชนิดการทดสอบ	ประเภทของผลิตภัณฑ์	ความถี่การทดสอบ
Long term	NCE, Generics, and Variations (MaV and MiV)	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 เดือน และทดสอบทุกปี จนกระทั่งจบการศึกษา หรือครบอายุยา
Accelerated	NCE, Generics, and Variations (MaV and MiV)	0, 1, 3, และ 6 เดือน

Stability study

Extrapolation of Data เพื่อประเมินอายุยาชั่วคราว

วิธีเก่า >> เมื่อผู้ผลิตมีข้อมูล Accelerated stability study 6 เดือน ร่วมกับ Long term stability ที่ 6 เดือนขึ้นไป สามารถยืนยันข้อมูลเพื่อขออนุมัติทะเบียนยาได้ ซึ่งถ้าผ่านการพิจารณาอย. จะอนุมัติเลขทะเบียน และอายุยาชั่วคราว (Tentative shelf-life) ให้ 2 เท่าของ Long-term แต่ไม่เกิน 2 ปี เช่น

Acc. 6 เดือน + Long 9 เดือน ได้ Tentative shelf life 1 ปี 6 เดือน

Acc. 6 เดือน + Long 15 เดือน ได้ Tentative shelf life 2 ปี (ไม่เกิน 2 ปี)

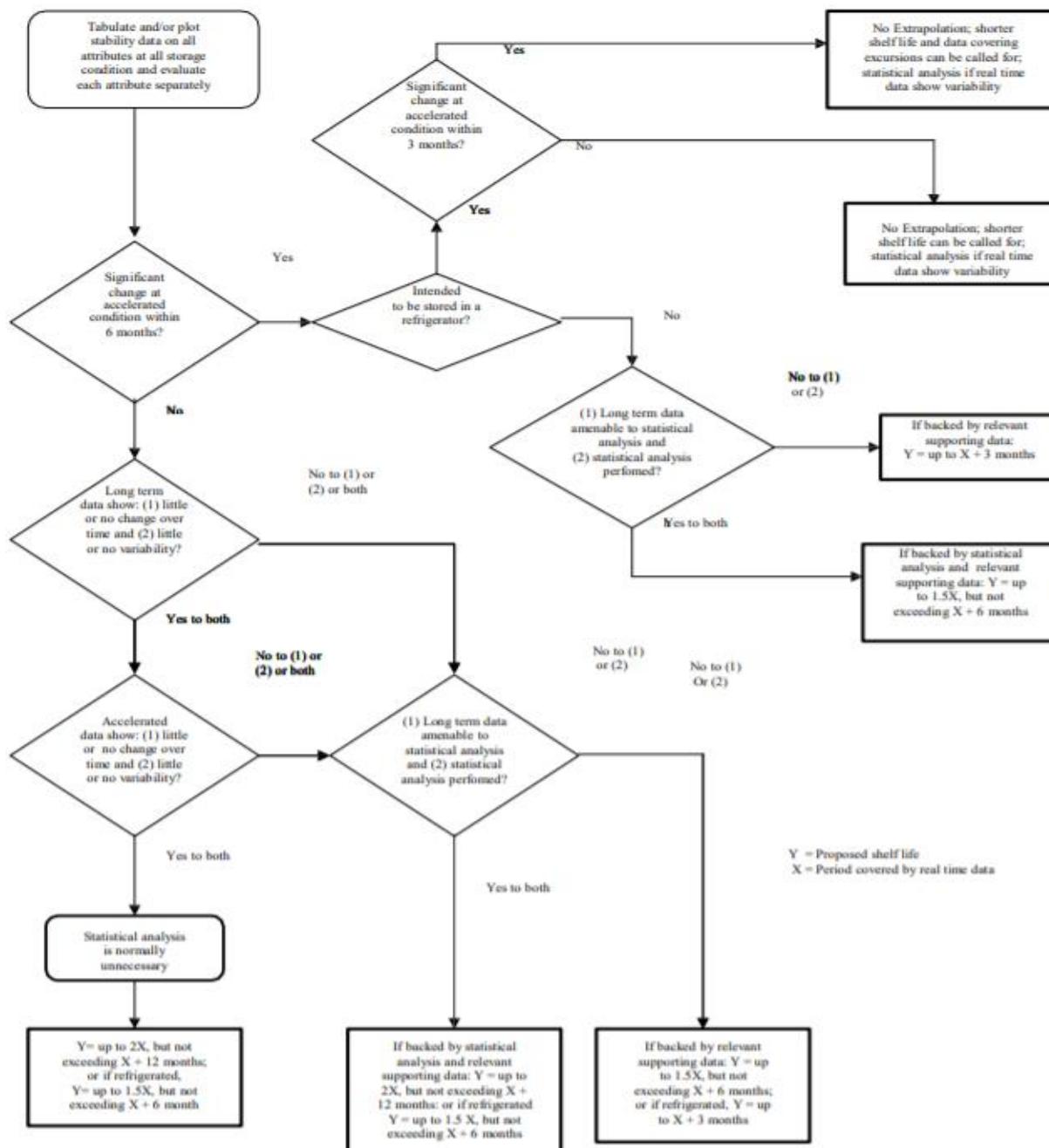
* เงื่อนไข Accelerated test ต้องไม่มี Significant change

กรณีศึกษา Accelerated stability study และไม่ผ่านหรือพบ Significant change อายุยาจะได้เท่ากับ Long term ที่ยืนยันข้อมูลมาและต้องควบคุมสภาวะในการขนส่ง

วิธีใหม่ >> อ้างอิงตาม ASEAN Stability Guideline

Stability study

5.5. Decision Tree for Data Evaluation for Shelf Life Estimation for Drug Products (excluding Frozen Products)



Stability study

การเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (Significant change in Accelerated condition)

1. ปริมาณตัวยาสำคัญลดลงมากกว่า 5 % จากจุดเริ่มต้นการทดสอบ หรือน้อยลงจนไม่เข้าตามเกณฑ์ข้อกำหนด
2. ปริมาณสารเสื่อมสลายเกินค่าที่กำหนดไว้
3. ลักษณะทางพิสิกส์อื่น ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด เช่น ลักษณะภายนอก สี การแยกชั้น Resuspend ability Delivery per actuation caking hardness
4. ค่า pH เกินช่วงที่กำหนด
5. ผลการทดสอบทางด้านการละลายของตัวยา 12 เม็ด หรือแคปซูลไม่เป็นไปตามข้อกำหนด

Stability study

In-use stability study

เพื่อยืนยันความคงสภาพหลังละลายหรือกระจายใน Solvent (In-use shelf life) เช่น Powder for reconstitution ต้องยืนยันความคงสภาพหลังละลายน้ำ (เช่น หลังละลายแจ้งว่ามีอายุ 1 เดือน) หรือต่ำรับที่มี Preservative และมีการเปิดใช้ได้หลายครั้ง

ผลิตภัณฑ์ประเภท Multiple-dose product ที่ต้องละลายหรือกระจายใน solvent ก่อนใช้ เช่น Reconstitution of powdered drugs, suspension ที่ต้องมีการผสมน้ำก่อนใช้ และใช้ได้หลายครั้ง ไม่สามารถใช้ครั้งเดียวหมด เป็นต้น

หรือเป็น Semisolid, solution ที่เป็น Multipledose products และ Packsize ใหญ่ ใช้ครั้งเดียวไม่หมดซึ่งการเปิด-ปิดฝาบ่อยๆ อาจมีผลทำให้ Purified water ระเหย ส่งผลให้ % API ในต่ำรับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงยาหยอดตาที่ต้องยืนยันคุณสมบัติด้าน Sterile

Stability study

On-going stability study

ภายหลังปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด จะเป็นต้องมีการตรวจติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาตามที่กำหนดไว้ในแผนอย่างต่อเนื่อง โดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

- เพื่อตรวจติดตามอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ยา และให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามข้อกำหนดภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่ระบุไว้บนฉลากตลอดอายุของผลิตภัณฑ์ยา
- เพื่อตรวจติดตามอายุของผลิตภัณฑ์ ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญซึ่งกระทบต่อกุณภาพและอายุการใช้ของผลิตภัณฑ์ เช่น การเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิต วัสดุบรรจุ รวมถึงการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ (Reworking) ทำซ้ำด้วยกระบวนการเดิม (Reprocessing) หรือการนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery) เป็นต้น
- เพื่อประเมินอายุการใช้งานของผลิตภัณฑ์ยาว่ามีความเหมาะสมหรือไม่

Stability study

Major Variation (MaV)

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches
Long term	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 months	Min. 2 For conventional dosage form and stable drug substances
			Min.3 For critical dosage form or unstable drug substances
Accelerated	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 months	Min. 2 For conventional dosage form and stable drug substances
			Min.3 For critical dosage form or unstable drug substances

Minor Variation (MiV)

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches
Long term	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	3 months*	Min. 2 For conventional dosage form and stable drug substances
		6 months	Min.3 For critical dosage form or unstable drug substances
Accelerated	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	3 months*	Min. 2 For conventional dosage form and stable drug substances
		6 months	Min.3 For critical dosage form or unstable drug substances

* Example : replacement of an excipient with a comparable excipient, change in the qualitative and/or quantitative composition of the immediate packaging material, change in the batch size of the finished product, minor change in the manufacture of the finished product, change of colouring system or the flavouring system currently use in the finished product, change in coating weight of tablets or change in weight of capsule shells, and any other minor variation in ASEAN Variation Guideline.

Reduced Design (Bracketing)

การทดสอบโดยใช้ค่าสูงสุดหรือค่าต่ำสุด เป็นตัวแทนของตัวอย่างทั้งหมด
 ใช้ลดจำนวนการศึกษา ด้านขนาดบรรจุ หรือความแรง ของยาชนิดเดียวกันที่บรรจุใน
 Packaging ที่ใช้สัดส่วนเดียวกัน

Table 1: Example of a Bracketing Design

Strength		50 mg			75 mg			100 mg		
Batch		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Container size	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Key: T = Sample tested

Reduced design (Matrixing)

การทดสอบที่เลือกทดสอบบาง Lot. และในบางเวลา ส่วนช่วงเวลาที่เหลือจะใช้รุ่นการผลิตที่ไม่ถูกเลือกไปทดสอบ
เงื่อนไข: ทุกช่วงเวลาจะต้องมีอย่างน้อย 1 Lot ที่ถูกทดสอบ ไม่จำเป็นต้องถูกทดสอบทั้ง 3 Lot ในทุกช่วงเวลา
 ใช้ลดจำนวน Lot ที่ศึกษาในแต่ละ Interval time ของการศึกษา Stability study

Table 2: Examples of Matrixing Designs on Time Points for a Product with Two Strengths

“One-Half Reduction”											
		Time point (months)		0	3	6	9	12	18	24	36
S T R E N G T H	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T	
		Batch 2	T	T		T	T	T		T	
		Batch 3	T		T		T	T		T	
	S2	Batch 1	T		T		T		T	T	
		Batch 2	T	T		T	T	T		T	
		Batch 3	T		T		T		T	T	

Key: T = Sample tested

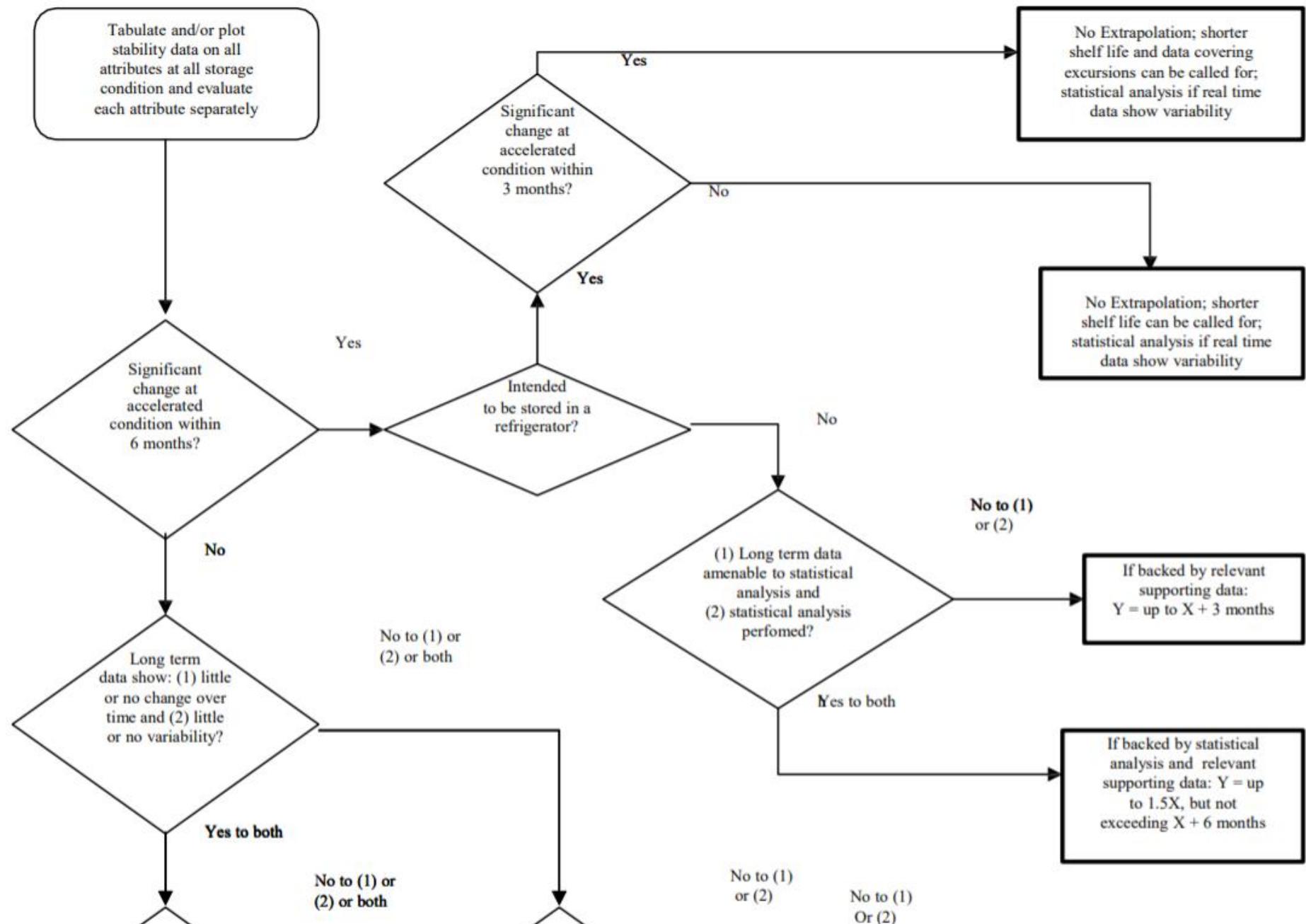
“One-Third Reduction”											
		Time point (months)		0	3	6	9	12	18	24	36
S T R E N G T H	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T	
		Batch 2	T	T	T		T	T	T		
		Batch 3	T		T	T	T	T	T	T	
	S2	Batch 1	T		T	T	T	T	T	T	
		Batch 2	T	T		T	T	T	T	T	
		Batch 3	T	T	T		T	T		T	

Key: T = Sample tested

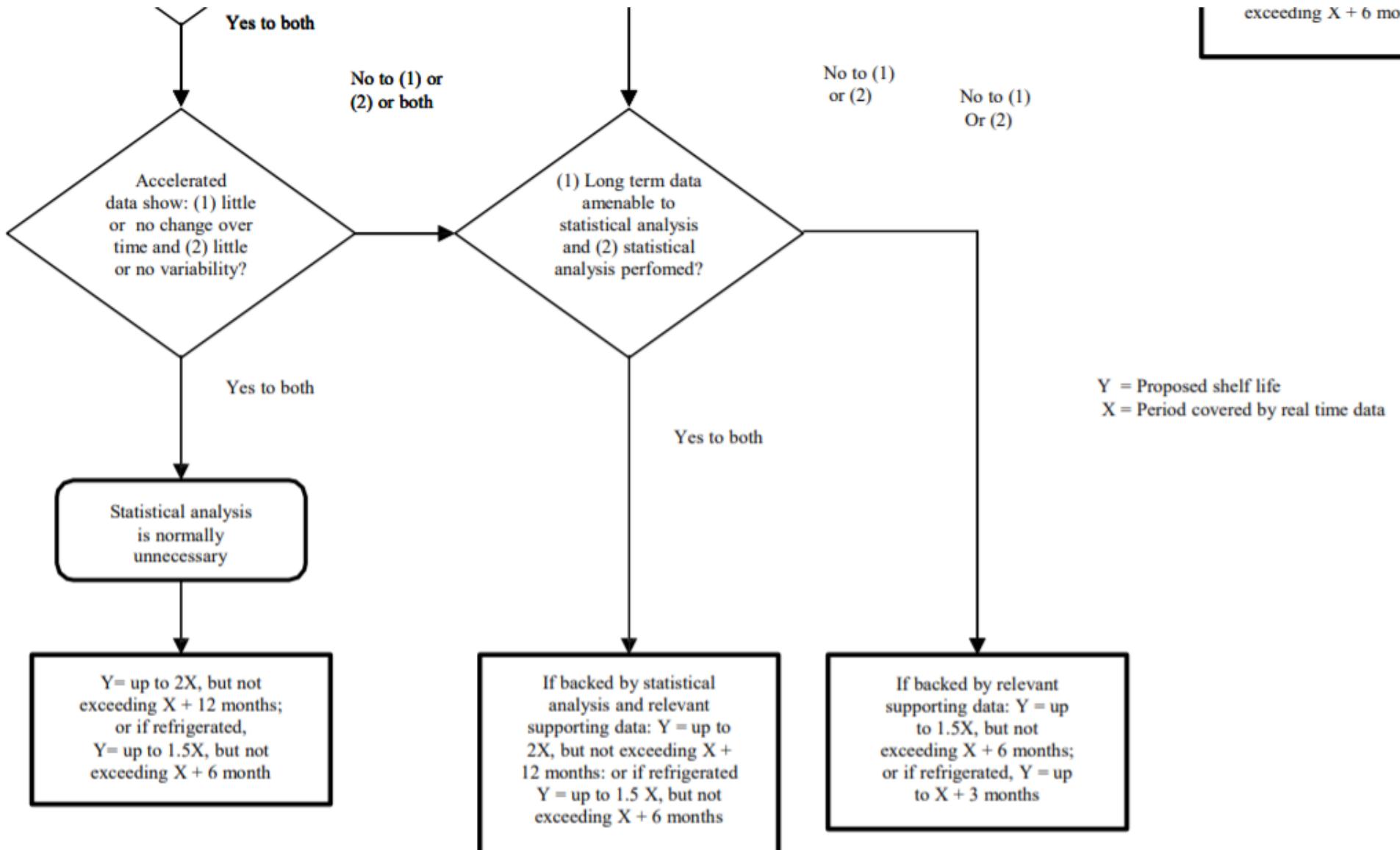
Homework

- ข้อสอบชุด B ข้อ 86, 112
- ข้อสอบชุด C ข้อ 36, 37, 38, 39

5.5. Decision Tree for Data Evaluation for Shelf Life Estimation for Drug Products (excluding Frozen Products)



Extrapolation
of Data



Extrapolation of Data