

# QC SPECIFICATION

---

# ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2561



๓.๑ ตำรายาของประเทศไทย ฉบับที่ ๒ เล่มที่ ๑ ภาค ๑ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Pharmacopoeia II, Volume I, Part 1 and Supplements) ซึ่งจัดพิมพ์โดยกระทรวงสาธารณสุข

๓.๒ ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย เล่มที่ ๑ เล่มที่ ๒ เล่มที่ ๓ เล่มที่ ๔ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Herbal Pharmacopoeia Volume I Volume II Volume III Volume IV and Supplements)

๓.๓ ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย พ.ศ. ๒๕๖๐ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Herbal Pharmacopoeia 2017 and Supplements)

๓.๔ ตำราอินเตอร์แนชนาลฟาร์มาโคเปีย ฉบับพิมพ์ครั้งที่ ๕ และฉบับเพิ่มเติม (The Fifth Edition of The International Pharmacopoeia and Supplements)

๓.๕ ตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ฉบับพิมพ์ครั้งที่ ๓๙ (ค.ศ. ๒๐๑๖) และฉบับเพิ่มเติม (The United States Pharmacopoeia, Thirty-Ninth Revision, and The National Formulary, Thirty-Fourth Edition and Supplements)

๓.๖ ตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย ฉบับ ค.ศ. ๒๐๑๖ เล่มที่ ๑ - ๕ (British Pharmacopoeia 2016 Volume 1 - 5)

๓.๗ ตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย (สัตวแพทยศาสตร์) ฉบับ ค.ศ. ๒๐๑๖ (British Pharmacopoeia (Veterinary) 2016)

๓.๘ ตำรายุโรปเียนฟาร์มาโคเปีย ฉบับพิมพ์ครั้งที่ ๘ (ค.ศ. ๒๐๑๔) และฉบับเพิ่มเติม (The Eighth Edition of The European Pharmacopoeia and Supplements)

# ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2561

ข้อ ๔ ให้ตำรายาต่อไปนี้เป็นตำรายาแผนโบราณ

๔.๑ ตำราเวชศึกษาของพระยาพิศณุประสาทเวช

๔.๒ ตำราแพทยศาสตร์สงเคราะห์ เล่ม ๑ เล่ม ๒ และเล่ม ๓

๔.๓ ตำราแพทยศาสตร์สงเคราะห์ ฉบับหลวง เล่ม ๑ และเล่ม ๒

๔.๔ ตำราคัมภีร์แพทย์แผนโบราณของขุนโสภิตบรรณลักษณ์ เล่ม ๑ เล่ม ๒ และเล่ม ๓

๔.๕ ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย เล่มที่ ๑ เล่มที่ ๒ เล่มที่ ๓ เล่มที่ ๔ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Herbal Pharmacopoeia Volume I Volume II Volume III Volume IV and Supplements)

๔.๖ ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย พ.ศ. ๒๕๖๐ และฉบับเพิ่มเติม (Thai Herbal Pharmacopoeia 2017 and Supplements)

# ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562

---

ข้อ ๒ ให้เพิ่มความต่อไปนี้เป็น ๓.๙ ในข้อ ๓ แห่งประกาศกระทรวงสาธารณสุข  
เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. ๒๕๖๑ ลงวันที่ ๖ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๖๑

“๓.๙ ตำราฟาร์มาโคเปียของประเทศญี่ปุ่น ฉบับพิมพ์ครั้งที่ ๑๗ และฉบับเพิ่มเติม  
(The Seventeenth Edition of The Japanese Pharmacopoeia and Supplements)”

# SUMMARY

---

USP39

IP 5<sup>th</sup>

BP2016

EP 8<sup>th</sup>

BP (Veterinary) 2016

THP2017

JP 17<sup>th</sup>

# SPECIFICATION

วัตถุดิบ

Raw materials/Starting materials/Incoming materials



ยาสำเร็จรูป

Finished products

# Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



Q1A - Q1F Stability



Q2 Analytical Validation



Q3A - Q3E Impurities



Q4A - Q4B Pharmacopoeias



Q5A - Q5E Quality of Biotechnological Products



Q6A- Q6B Specifications



# ICH-QUALITY GUIDELINES

## Q6A- Q6B Specifications



> Q6A

Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

> Q6B

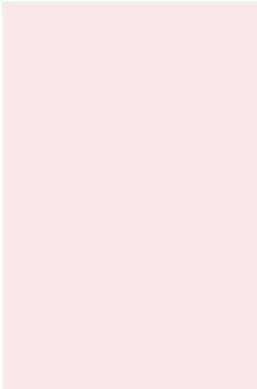
Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

# ICH Q6A

---

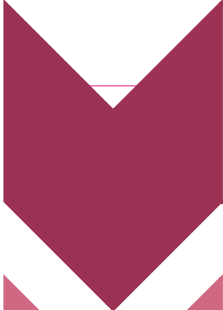


**UNIVERSAL  
TESTS**



**SPECIFIC  
TESTS**

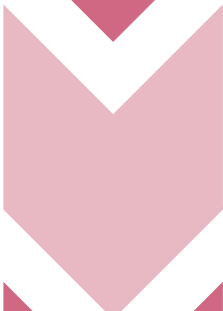
# Universal Tests

A large, dark red downward-pointing arrow on the left side of the slide, indicating the sequence of tests.

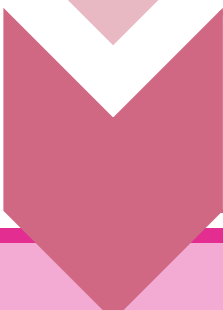
- **Appearance/Description**

A large, medium red downward-pointing arrow on the left side of the slide, indicating the sequence of tests.

- **Identification**

A large, light red downward-pointing arrow on the left side of the slide, indicating the sequence of tests.

- **Assay**

A large, dark red downward-pointing arrow on the left side of the slide, indicating the sequence of tests.

- **Impurities**

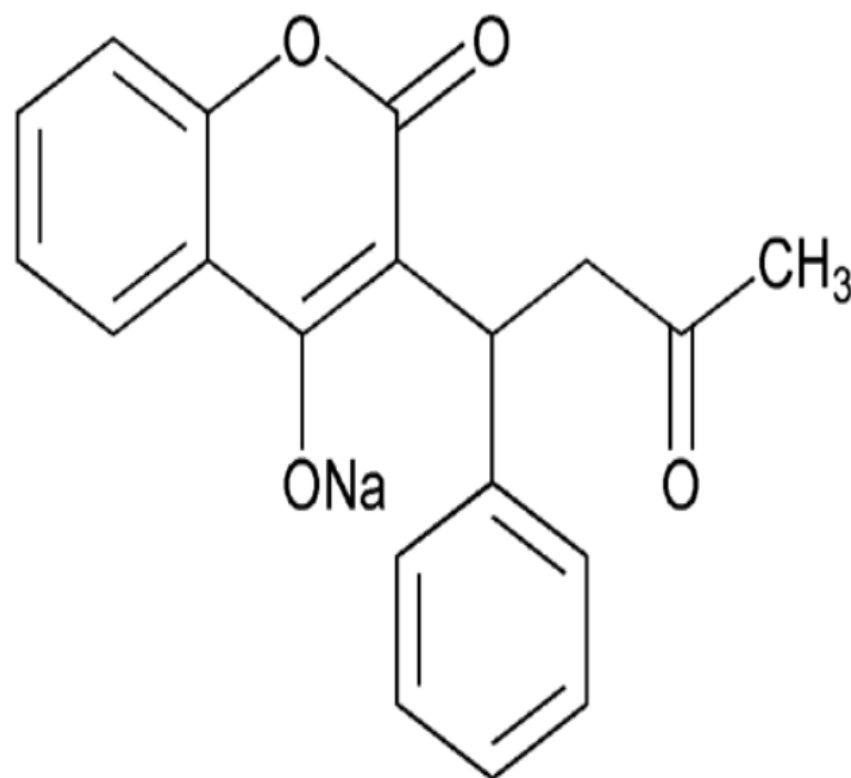
# Assay

API



$$\% \text{ content (\% as-is)} = \frac{\text{Weight of API}}{\text{Total weight of sample assayed}} \times 100$$

|                                                 |                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| % based on the as-is basis                      | $Q/T \times 100$                                                                  |
| % based on the dried basis                      | $[Q/T/(100-LOD/100)] \times 100$<br>LOD = % Loss on drying                        |
| % based on the anhydrous basis                  | $[Q/T/(100-W/100)] \times 100$<br>W = % water content                             |
| % based on the ignited basis                    | $[Q/T/(100-I/100)] \times 100$<br>I = % Loss on ignition                          |
| % based on the anhydrous and solvent-free basis | $[Q/T/(100-A-B)/100] \times 100$<br>A = % water content, B = solvent free content |



$C_{19}H_{15}NaO_4$  330.31

2*H*-1-Benzopyran-2-one, 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-, sodium salt.

3-( $\alpha$ -Acetonylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt [129-06-6].

» Warfarin Sodium is an amorphous solid or a crystalline clathrate. The clathrate form consists principally of warfarin sodium and isopropyl alcohol, in a 2:1 molecular ratio; it contains not less than 8.0 percent and not more than 8.5 percent of isopropyl alcohol.

Warfarin Sodium contains not less than 97.0 percent and not more than 102.0 percent of  $C_{19}H_{15}NaO_4$ , calculated on the anhydrous basis for the amorphous form or on the anhydrous and isopropyl alcohol-free basis for the crystalline form.

pH [\(791\)](#): between 7.2 and 8.3, in a solution (1 in 100).

Water, Method I [\(921\)](#): not more than 4.5% for the amorphous form; not more than 0.3% for the crystalline clathrate form.

### **Isopropyl alcohol content (crystalline clathrate form)—**

*Internal standard solution*— Dilute 2 mL of *n*-propyl alcohol with water to 100.0 mL in a volumetric flask.

*Standard preparation*— Transfer an accurately weighed quantity of about 1.6 g of isopropyl alcohol to a 100-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix. Transfer 10.0 mL of this solution to a 100-mL volumetric flask, add 10.0 mL of the *Internal standard solution*, dilute with water to volume, and mix to obtain a *Standard preparation* having a known concentration of about 1.6 mg of isopropyl alcohol per mL.

*Test preparation*— Dissolve an accurately weighed quantity of about 1.85 g of **Warfarin** Sodium in about 50 mL of water in a 100-mL volumetric flask. Add 10.0 mL of the *Internal standard solution*, dilute with water to volume, and mix.

*Chromatographic system* (see [Chromatography](#) [\(621\)](#))— The gas chromatograph is equipped with a flame-ionization detector and a 4-mm × 1.8-m column packed with 80- to 100-mesh support S2. The temperatures of the column, injector, and the detector are maintained at about 140°, 200°, and 250°, respectively. The carrier gas is nitrogen, flowing at the rate of about 40 mL per minute. The column temperature may be varied so that the following system suitability criteria are met: the resolution, *R*, between *n*-propyl alcohol and isopropyl alcohol is not less than 2.0; the tailing factor, *T*, for the isopropyl alcohol peak is not more than 1.5; and the relative standard deviation of the ratio of isopropyl alcohol area to *n*-propyl alcohol area for five replicate injections of the *Standard preparation* is not more than 2.0%.

*Procedure*— Separately inject equal volumes (about 5 µL) of the *Standard preparation* and the *Test preparation* into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the areas of the major peaks. Calculate the weight, in mg, of the major peaks. Calculate the weight, in mg, of isopropyl alcohol in the portion of **Warfarin** Sodium taken by the formula:

$$100C(R_U / R_S)$$

in which *C* is the concentration, in mg per mL, of isopropyl alcohol in the *Standard preparation*; and *R<sub>U</sub>* and *R<sub>S</sub>* are the peak area ratios of isopropyl alcohol to *n*-propyl alcohol obtained from the *Test preparation* and the *Standard preparation*, respectively.

# Assay

---

Drug product

%LA

Solid dosage form >> แสดงในรูปตัวยาลำคัญต่อ 1 unit dosage form

Semisolid, liquid >> แสดงในรูปปริมาณตัวยาลำคัญต่อ 1 unit dose

# Universal Test for New Drug Substances

| Test           | Details                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Description    | State (solid, liquid) Color of the substance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Identification | <ul style="list-style-type: none"><li>• Identification test (be able to discriminate between compounds of closely related structure): Specific test for the substance e.g. IR, HPLC/UV diode array, HPLC/MS, or GC/MS</li><li>• Salt: Test specific for the individual ions</li><li>• Optically active substance: Specific identification test/chiral assay</li></ul> |
| Assay          | Specific, stability-indicating procedure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Impurities     | Organic, inorganic impurities and residual solvents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

# *the* PHARMACEUTICAL JOURNAL

[News](#)[Using the new PJ](#)[CPD & Learning](#)[Research](#)[Home](#) / [Learning](#)

## Question from practice

20 August 2011



By **Angus Thompson**

## Diclofenac salts: potassium or sodium?

Q. I bought some diclofenac from your pharmacy earlier today. My doctor usually gives me a prescription for 50mg tablets for my backache but I've run out and can't get a new prescription

# Specific Test for New Drug Substances



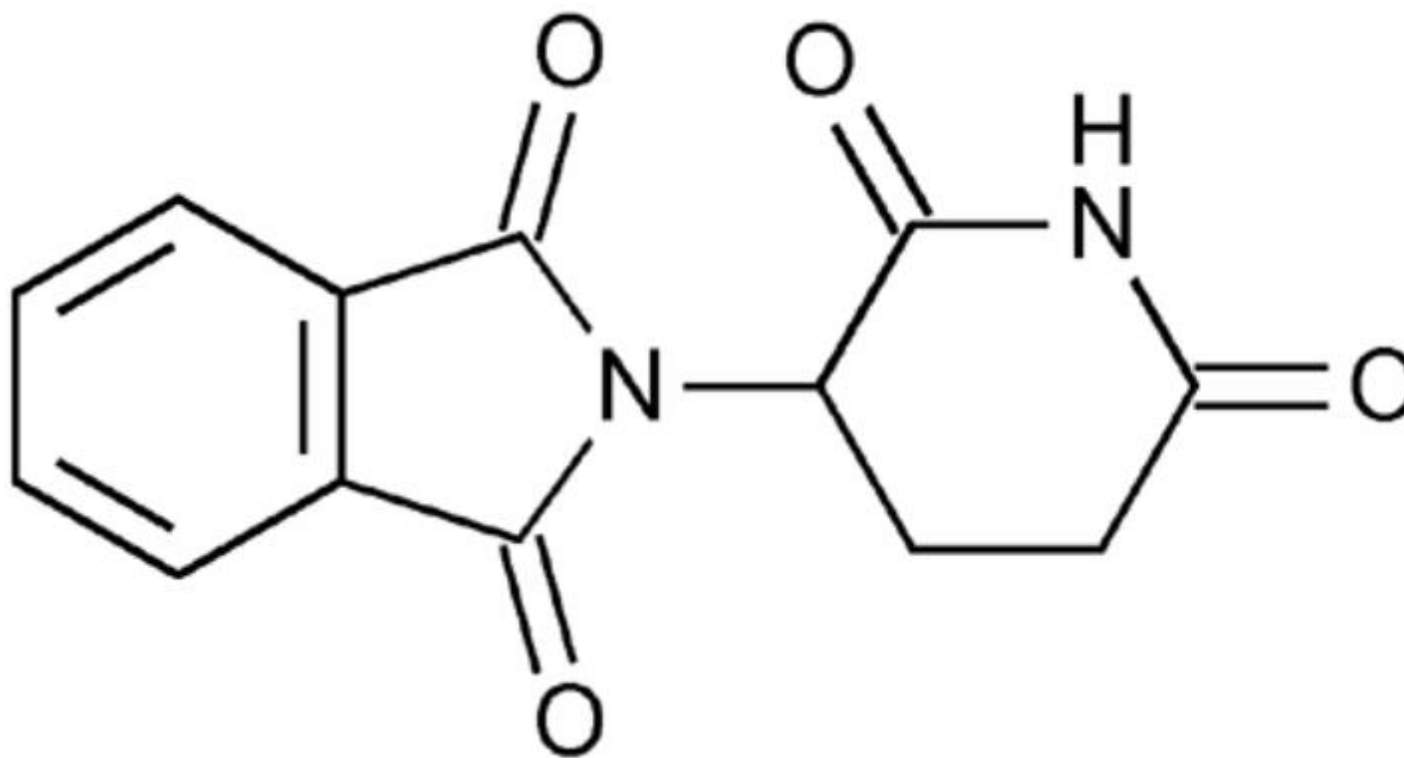
| Test                       | Details                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Physicochemical properties | pH of aq. solution, melting point/range, refractive index                                                                                                                                                             |
| Particle size              | Particle size distribution                                                                                                                                                                                            |
| Polymorphic forms          | <p>May affect drug product performance, bioavailability of stability.</p> <p>Melting point, solid state IR, X-ray powder diffraction, Thermal analysis (DSC, TGA and DTA), Raman spectroscopy, optical microscopy</p> |

# Specific Test for New Drug Substances

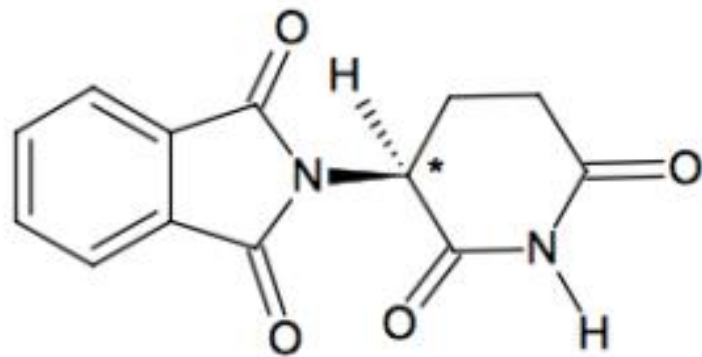
| Test                             | Details                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tests for chiral drug substances | <p>Single enantiomer substance: consider to control the other enantiomer.</p> <p>An enantioselective determination of the drug substance should be part of the specification</p> <p>Identity test can distinguish both enantiomers and the racemic mixture.</p> |
| Water content                    | Karl Fischer Titration/Loss on drying                                                                                                                                                                                                                           |

# Thalidomide

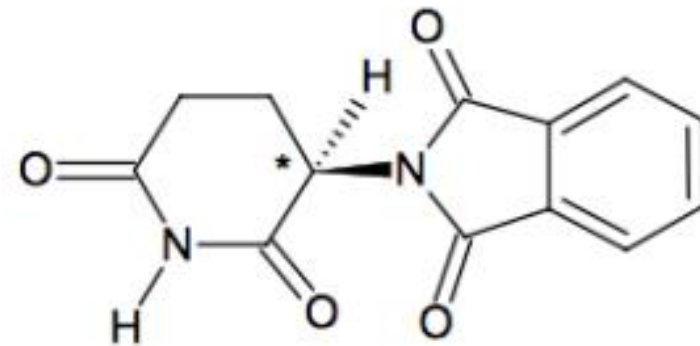
---



# Thalidomide



$(-)(S)$ -thalidomide



$(+)(R)$ -thalidomide

# Specific Test for New Drug Substances

| Test                 | Details                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inorganic impurities | Sulfated ash/Residue on ignition<br>Atomic absorption spectroscopy                                                                                                                         |
| Microbial limits     | Total count of aerobic microorganisms<br>Total count of yeasts and molds<br>Absence of specific bacteria<br>( <i>S.aureus</i> , <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> ) |

The *Residue on Ignition / Sulfated Ash* test uses a procedure to measure the amount of residual substance not volatilized from a sample when the sample is ignited in the presence of sulfuric acid according to the procedure described below. This test is usually used for determining the content of inorganic impurities in an organic substance.

# Universal Test for New Drug Products



| Test           | Details                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Description    | <p>Qualitative description of the dosage form</p> <p>Appearance: size, shape, and color</p>                                                                                                                                                                                                                  |
| Identification | <ul style="list-style-type: none"><li>• Identification tests: specific for new drug substance (IR, HPLC/UV diode array, HPLC/MS, or GC/MS)</li><li>• Salt: identification test specific for the individual ions</li><li>• Optically active substance: specific identification testing/chiral assay</li></ul> |
| Assay          | Stability-indicating method                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Impurities     | Organic, inorganic impurities (degradation products) and residual solvents                                                                                                                                                                                                                                   |

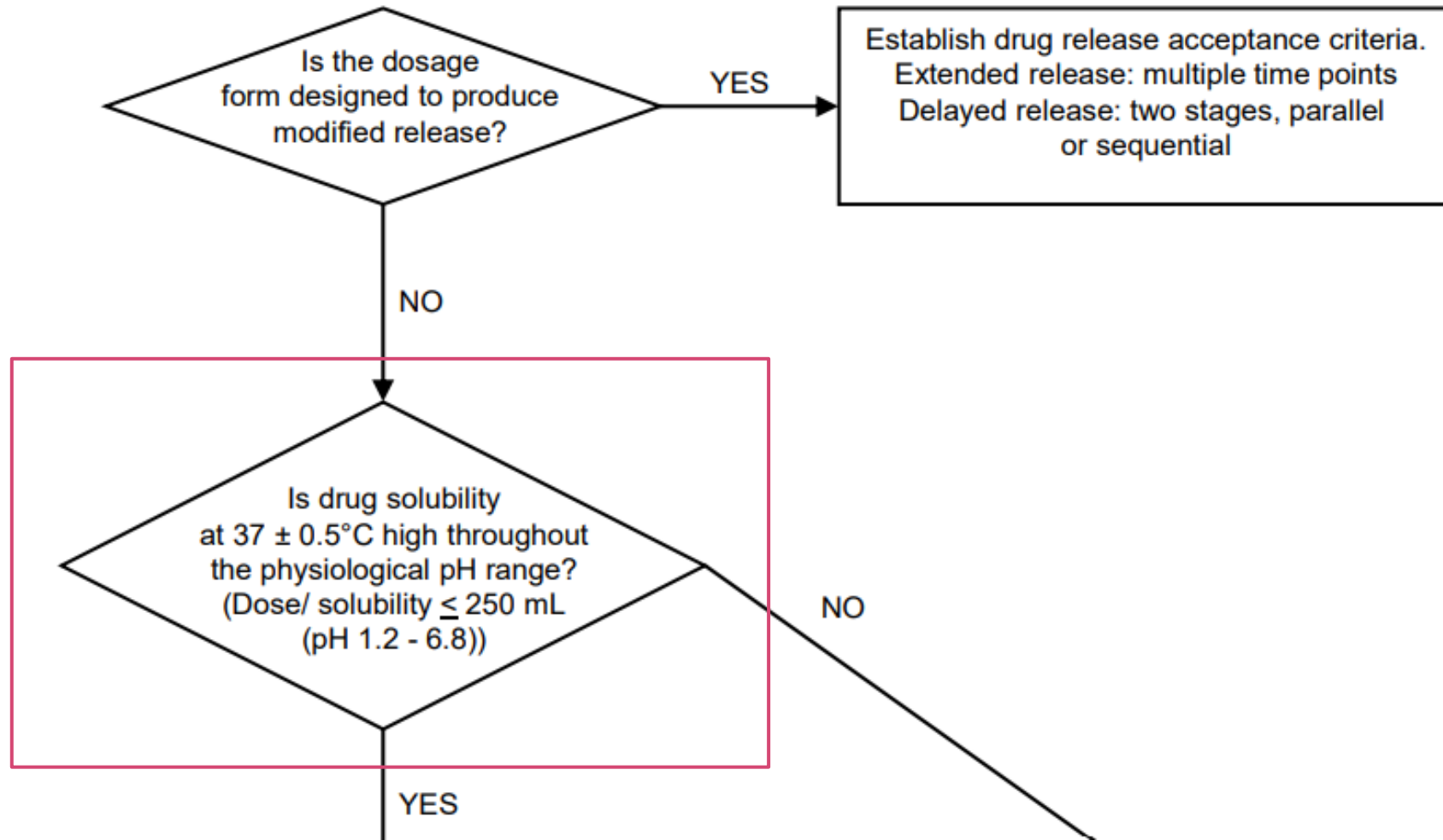
# SOLID DOSAGE FORM

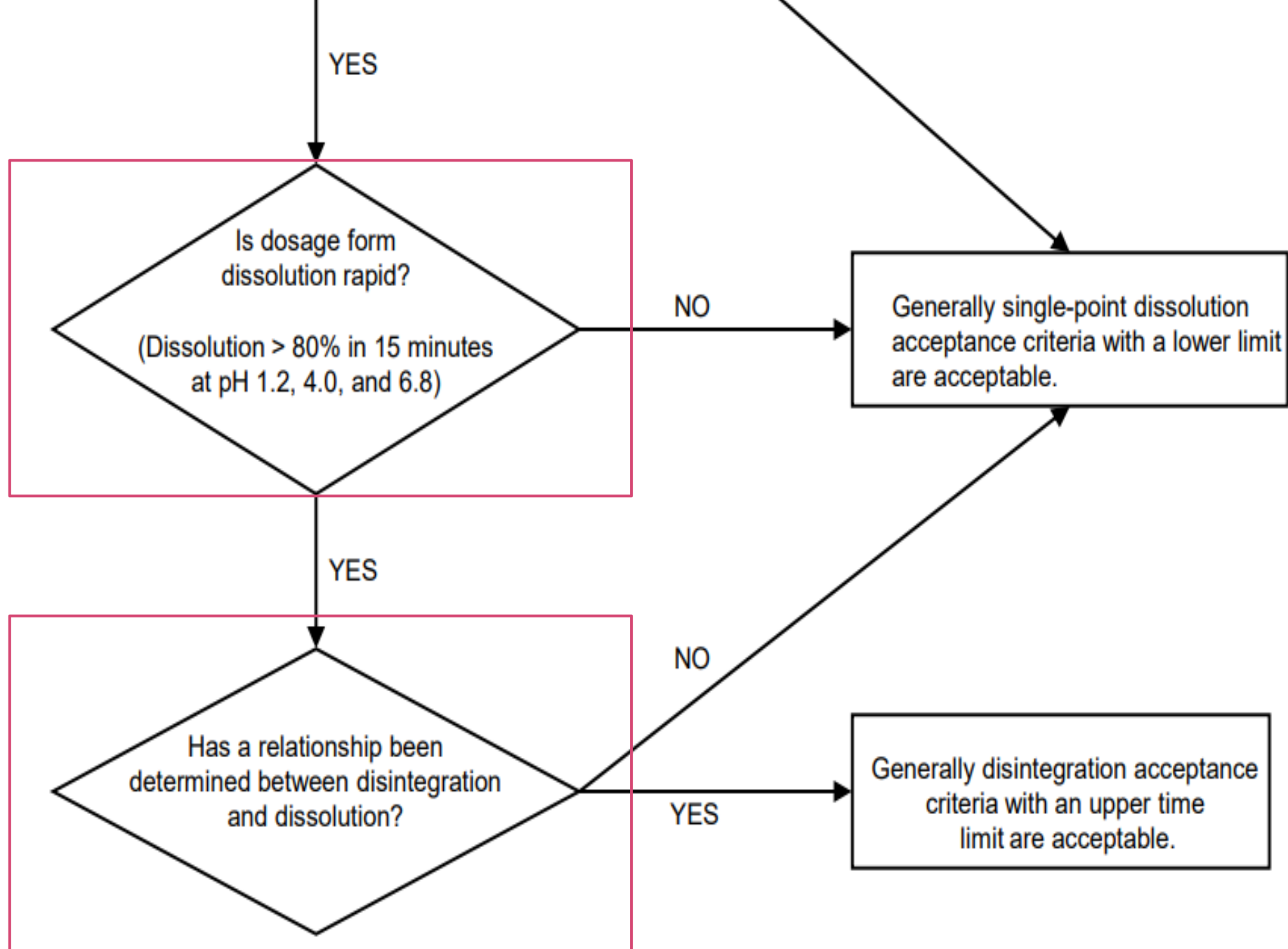
- Specific Tests/Criteria for coated, uncoated tablets, hard capsule

| Test                  | Details                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dissolution</b>    | <p><b>Immediate-release:</b> Single-point measurements</p> <p><b>Extended-release:</b> multiple time point sampling</p> <p><b>Delayed-release dosage form:</b> two-stage testing</p> |
| <b>Disintegration</b> | <p>May be substituted for dissolution testing if product is rapidly dissolving, products containing drugs which are highly soluble throughout the physiological range</p>            |

## DECISION TREES #7: SETTING ACCEPTANCE CRITERIA FOR DRUG PRODUCT DISSOLUTION

### 1. What type of drug release acceptance criteria are appropriate?





# SOLID DOSAGE FORM

- Specific Tests/Criteria for coated, uncoated tablets, hard capsule

| Test                       | Details                                                                                                                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hardness/Friability        | IPC                                                                                                                                          |
| Uniformity of dosage units | Content uniformity or weight variation                                                                                                       |
| Water content              | <p>Justified with data on the effects of hydration or water absorption on the drug product.</p> <p>Karl Fischer Titration/Loss on drying</p> |
| Microbial limit            | <p>With acceptable scientific justification. It should be possible to propose no microbial limit testing for solid oral dosage forms</p>     |

# Evaluation of solid dosage form

---



# การประเมินคุณสมบัติ Powder/Granule

ความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ด (Compressibility) ส่วนผสมควรสามารถเปลี่ยนสภาพได้ภายใต้แรงตอกโดยเกิดพันธะระหว่างอนุภาคทำให้ได้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงเหมาะสมกับแรงตอก

ความสามารถในการไหล (Flowability) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความสม่ำเสมอของเม็ดยา

ความสามารถในการเปียกน้ำ (Wettability) ส่วนผสมที่นำมาใช้ควรเปียกน้ำได้ดี เพราะตัวทำละลายหลักของยาเมื่อรับประทานคือน้ำ

ความหล่อลื่น (Lubricity) เพื่อลดแรงเสียดทานในการตอก และทำให้ยาเม็ดถูกดันออกจาก Die ได้ง่ายขึ้น

# การประเมินการไหล

## การประเมินการไหลโดยตรง

คือ การวัดจากอัตราการไหลของผงยาหรือเกรนูลผ่านปลายเปิดของกรวย และแสดงค่าเป็นอัตราการไหล ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงน้ำหนักของผงยาที่สามารถไหลผ่านรูเปิดเล็กๆ ของเครื่องวัดการไหลอย่างต่อหนึ่ง หน่วยเวลา หน่วยที่ได้จึงเป็นน้ำหนักของผงยาต่อเวลา

## การประเมินการไหลโดยอ้อม

1. ประเมินการไหลโดยใช้มุมทรงตัวหรือมุมลาด Angle of repose ( $\theta$ ) ; มุมน้อยมีการไหลดีกว่ามุมมาก > 30 องศา poor flowability

# การประเมินการไหล

---

## การประเมินการไหลโดยอ้อม

2. ประเมินการไหลผงยาจากดัชนีสภาพอัดได้ (Compressibility index หรือ Carr compressibility index) และอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner ratio)

Hausner ratio =  $\text{tapped density} / \text{bulk density} > 1.25$  poor flowability

Carr index =  $100 ( 1 - \text{bulk density} / \text{tapped density} ) > 25$  poor flowability

การศึกษาเพื่อตั้งตำรับโดยนำผงส่วนผสมของผงยาและสารช่วย ของ  
**Rabeprazole delayed release core tablet** นำมาศึกษาได้ข้อมูลดังตาราง  
 และ Core tablet ใช้วิธี Direct compression ในการตอกเม็ดยา

| Formula | Bulk density | Tapped density | Angle of repose |
|---------|--------------|----------------|-----------------|
| 1       | 0.4          | 0.6            | 45              |
| 2       | 0.7          | 0.8            | 34              |
| 3       | 0.8          | 0.7            | 29              |

จากตารางการศึกษาข้างต้นเป็นการศึกษาอะไร

- A. Flowability
- B. Friability
- C. Compactibility
- D. Hardness
- E. Compression

# ควรเลือกใช้ Core tablet สูตรใดเพื่อตอก

---

- A. ควรใช้ 1 เพราะมีค่า Bulk density ต่ำที่สุด
- B. ควรใช้ 2 เพราะมีค่า Tapped density สูงที่สุด
- C. ควรใช้ 3 เพราะมีค่า Angle of repose ต่ำ
- D. ควรใช้ 1 เพราะมี Angle of repose สูง
- E. ไม่มีข้อถูก

# Tablet evaluation

## การประเมินที่ไม่ได้กำหนดไว้ในเภสัชตำรับ

1. Hardness : Tablet hardness tester (in process)
2. Thickness : Vernier, thickness tester



# Tablet evaluation

## การประเมินตามเกสซ์ตำรับ

### Friability



น้ำหนักเม็ดยา เท่ากับหรือต่ำกว่า 650 mg/เม็ด ชั่งมา 6.5 กรัม

น้ำหนักเม็ดยา มากกว่า 650 mg/เม็ด นำมาใช้ในการวิเคราะห์ 10 เม็ด

ชั่งน้ำหนักก่อนและหลังเข้าเครื่อง ใช้ความเร็วรอบ  $25 \pm 1$  rpm นาน 4 นาที (100 รอบ) จากนั้นนำยามาชั่งน้ำหนักแล้วนำไปคำนวณ

$$\% \text{ Friability} = \frac{\text{น้ำหนักก่อน} - \text{น้ำหนักหลัง}}{\text{น้ำหนักก่อน}} \times 100$$

### เกณฑ์การยอมรับ

ในการทดสอบ หากพบว่ามีเม็ดใดที่มีการบิ่นหรือแตกให้ถือว่าผลการทดสอบไม่ผ่าน หากผลการวิเคราะห์เกินเกณฑ์ที่กำหนดสามารถทดสอบซ้ำได้ แล้วใช้ค่าเฉลี่ย 3 ครั้ง เป็นตัวตัดสินผลการผ่าน

# Dissolution

ชนิดของ Apparatus (โดยปกติการเลือกใช้ Apparatus จะขึ้นอยู่กับ Monograph กำหนด)

| Apparatus | Name                   | Test        | Dosage formulation tested                                                                                     |
|-----------|------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | Rotating Basket        | Dissolution | Tablets ทั่วไป, Capsule                                                                                       |
| 2         | Rotating Paddle        | Dissolution | Tablets ทั่วไป, Capsule                                                                                       |
| 3         | Reciprocating Cylinder | Dissolution | Controlled-release formulation เนื่องจากสามารถเปลี่ยนตัว Medium และความเร็วได้หลากหลายในการรันเพียงครั้งเดียว |

**Dissolution:** Oral solid dosage form (Tablets, Capsules)

**Drug release:** Transdermal Delivery System (TDS)

สภาวะที่ใช้ในการทดสอบ Dissolution  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$   
Drug release  $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

# Dissolution



ชนิดของ Apparatus (โดยปกติการเลือกใช้ Apparatus จะขึ้นอยู่กับ Monograph กำหนด)

| Apparatus | Name                 | Test         | Dosage formulation tested                                                                                  |
|-----------|----------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4         | Flow-through Cell    | Dissolution  | Formulation ที่มีการละลายต่ำเนื่องจากมี Pump เพื่อให้ medium ไหลผ่านยาตลอดเวลา, Powder, granules, implants |
| 5         | Paddle Over Disk     | Drug release | Transdermal formulation                                                                                    |
| 6         | Rotating Cylinder    | Drug release | Transdermal formulation                                                                                    |
| 7         | Reciprocating Holder | Drug release | Controlled-release formulation                                                                             |

|                                                         |                                                                        |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Dissolution: Oral solid dosage form (Tablets, Capsules) | สถานะที่ใช้ในการทดสอบ Dissolution $37 \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ |
| Drug release: Transdermal Delivery System (TDS)         | Drug release $32 \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$                      |

# Dissolution



## Immediate-release dosage form

| Stage | Number tested | Acceptance criteria                                                                                                                               |
|-------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S1    | 6             | แต่ละเม็ดมีค่าการละลาย $\geq Q + 5 \%$                                                                                                            |
| S2    | 6             | ค่าเฉลี่ย 12 เม็ด $(S1 + S2) \geq Q$ และไม่มีเม็ดไหนน้อยกว่า $Q - 15 \%$                                                                          |
| S3    | 12            | ค่าเฉลี่ย 24 เม็ด $(S1 + S2 + S3) \geq Q$ และมีไม่เกิน 2 เม็ดที่มีค่าการละลายต่ำกว่า $Q - 15 \%$ และไม่มีเม็ดไหนที่ค่าการละลายต่ำกว่า $Q - 25 \%$ |

# Dissolution

Immediate-release dosage form (Pooled sample)



| Stage | Number tested | Acceptance criteria               |
|-------|---------------|-----------------------------------|
| S1    | 6             | ค่าเฉลี่ย 6 เม็ด $\geq Q + 10 \%$ |
| S2    | 6             | ค่าเฉลี่ย 12 เม็ด $\geq Q + 5 \%$ |
| S3    | 12            | ค่าเฉลี่ย 24 เม็ด $\geq Q$        |

# Dissolution

## Delayed-release dosage form

**Acid stage** – ใส่ยา 6 เม็ดลงไปในห้อง ทดสอบด้วย 0.1 N HCl ใช้ระยะเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำไปทดสอบต่อที่ Buffer stage

**Buffer stage** – ทดสอบด้วย phosphate buffer pH 6.8 ใช้ระยะเวลา 45 นาที (หรือตามที่ monograph กำหนด)

### Acid Stage

**Acceptance Table 3**

| Level          | Number Tested | Criteria                                                                                                                                                          |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A <sub>1</sub> | 6             | No individual value exceeds 10% dissolved.                                                                                                                        |
| A <sub>2</sub> | 6             | Average of the 12 units (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> ) is not more than 10% dissolved, and no individual unit is greater than 25% dissolved.                  |
| A <sub>3</sub> | 12            | Average of the 24 units (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> + A <sub>3</sub> ) is not more than 10% dissolved, and no individual unit is greater than 25% dissolved. |

### Buffer Stage

**Acceptance Table 4**

| Level          | Number Tested | Criteria                                                                                                                                                                                         |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B <sub>1</sub> | 6             | Each unit is not less than $Q + 5\%$ .                                                                                                                                                           |
| B <sub>2</sub> | 6             | Average of 12 units (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> ) is equal to or greater than $Q$ , and no unit is less than $Q - 15\%$ .                                                                   |
| B <sub>3</sub> | 12            | Average of 24 units (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> + B <sub>3</sub> ) is equal to or greater than $Q$ , not more than 2 units are less than $Q - 15\%$ , and no unit is less than $Q - 25\%$ . |

# Dissolution



Extended-release dosage form การทดสอบคล้ายกับการทดสอบยาเม็ดทั่วไป (Immediate-release) จะคำนึงการละลายตัวยาให้อยู่ในช่วงที่กำหนด โดยปกติจะทดสอบ 3 ช่วงเวลา (มักจะแสดงเป็นหน่วยชั่วโมง) โดยเป็นไปตามเกณฑ์ดังนี้

| Level | Number Tested | Criteria                                                                                           |
|-------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L1    | 6             | ไม่มีเม็ดใดอยู่นอกช่วงที่กำหนด ณ ทุกๆ จุดเวลาและไม่มีเม็ดใดละลายต่ำกว่าปริมาณที่กำหนด ณ จุดสุดท้าย |

| Level | Number Tested | Criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L2    | 6 (12 เม็ด)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ค่าเฉลี่ยไม่อยู่นอกช่วงที่กำหนด ณ ทุกจุดเวลาและไม่น้อยกว่าปริมาณที่ระบุไว้ ณ เวลาสุดท้าย</li> <li>ไม่มีเม็ดใดที่อยู่นอกช่วงเกิน 10 % จากที่กำหนด</li> <li>ไม่มีเม็ดใดที่ค่าต่ำกว่าที่กำหนดเกิน 10 % ของปริมาณที่ระบุไว้ ณ เวลาสุดท้าย</li> </ul>                                                                     |
| L3    | 12 (24 เม็ด)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ค่าเฉลี่ยไม่อยู่นอกช่วงที่กำหนด ณ ทุกๆจุดเวลา และไม่ต่ำกว่าปริมาณที่กำหนด ณ จุดสุดท้าย</li> <li>ไม่เกิน 2 เม็ดที่อยู่นอกช่วงเกิน 10 % ของที่กำหนดและไม่ต่ำกว่า 10 % ของเวลาที่ระบุไว้ ณ เวลาสุดท้าย</li> <li>ไม่มีเม็ดใดที่ค่าต่ำกว่าที่กำหนดเกิน 20 % และไม่ต่ำกว่า 20 % ของเวลาที่ระบุไว้ ณ เวลาสุดท้าย</li> </ul> |

## PERFORMANCE TESTS

### Change to read:

#### • **DISSOLUTION** <711>

##### Test 1

**Medium:** pH 6.8 phosphate buffer solution; 1000 mL

**Apparatus 1:** 100 rpm for Tablets labeled to contain 750 mg

**Apparatus 2:** 100 rpm for Tablets labeled to contain 500 mg

**Times:** 1, 3, and 10 h

**Detector:** UV 232 nm

**Standard solution:** USP Metformin Hydrochloride RS in *Medium*

**Sample solution:** Pass a portion of the solution under test through a suitable hydrophilic polyethylene filter of 0.45- $\mu$ m pore size. Dilute, if necessary, with *Medium* to a concentration similar to that of the *Standard solution*.

**Analysis:** Calculate the percentage of the labeled amount of metformin hydrochloride ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) released at each time point:

## 2 Metformin

**Table 1**

| Time (h) | Amount Dissolved, 500-mg Tablet (%) | Amount Dissolved, 750-mg Tablet (%) |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1        | 20–40                               | 22–42                               |
| 3        | 45–65                               | 49–69                               |
| 10       | NLT 85                              | NLT 85                              |

The percentages of the labeled amount of metformin hydrochloride ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ ) dissolved at the times specified conform to *Dissolution*  $\langle 711 \rangle$ , *Acceptance Table 2*.

# Disintegration

สถานการณ์ทดสอบโดยทั่วไป

อุณหภูมิ  $37 \pm 2$  °C

อัตราเร็ว 29-32 cycles/minute

มี 6 หลุม

ยาเม็ดที่ใช่ม (Lozenges) เคี้ยว (Chewable tablet) และ Sustained release tablets ไม่ต้องทดสอบการแตกตัว



# Disintegration

## Uncoated tablet (in water)

ทดสอบ 6 เม็ด และทุกเม็ดต้องแตกตัวน้อยกว่า 30 นาที ถ้า 1 หรือ 2 เม็ดตก ทำเพิ่ม 12 เม็ด และต้องมีอย่างน้อย 16 เม็ดจาก 18 เม็ดผ่านเกณฑ์

## Delayed-release (enteric coated) tablet: ทำ 2 medium

ใส่ใน simulated gastric fluid TS หลังจากนั้น 1 ชม. นำมาดู ต้องไม่พบว่าเม็ดยาเกิด

Disintegration หรือ Cracking หรือเปลา

หลังจากนั้น นำไปใส่ simulated intestinal fluid TS โดย

ทุกเม็ดต้องแตกตัวอย่างสมบูรณ์ภายในระยะเวลาที่กำหนดตาม monograph

ถ้ามี 1 หรือ 2 เม็ด แตกตัวไม่หมด ให้ทำการทดลองเพิ่มอีก 12 เม็ด (รวมเป็น 18 เม็ด) โดยการเข้าเกณฑ์ที่กำหนดคือ ไม่น้อยกว่า 16 ใน 18 เม็ดต้องแตกตัวอย่างสมบูรณ์

# การทดสอบใดอาจไม่จำเป็นในการควบคุมคุณภาพของยา gliclazide 30 mg modified release tablet

- A. Disintegration time
- B. Identification
- C. Uniformity of dosage unit
- D. Impurities
- E. Friability

การพัฒนาารูปแบบ modified release ยา Potassium chloride ในรูปแบบ extended-release microsphere ไม่จำเป็นต้องศึกษาในหัวข้อใด

A. Dissolution rate

B. Weight variation

C. Disintegration time

D. Uniformity of dosage units

E. In vitro-in vivo correlations, IVIVCs

# Uniformity of dosage unit

---

synonymous.✦

To ensure the consistency of dosage units, each unit in a batch should have a drug substance content within a narrow range around the label claim. Dosage units are defined as dosage forms containing a single dose or a part of a dose of drug substance in each unit. The uniformity of dosage units specification is not intended to apply to suspensions, emulsions, or gels in unit-dose containers intended for external, cutaneous administration.

The term “uniformity of dosage unit” is defined as the

# Uniformity of dosage unit

การพิจารณาการทำ CU หรือ WV ในการทดสอบของ Uncoated และ Film coated Tablets จะพิจารณาโดยปริมาณตัวยาสำคัญไม่น้อยกว่า 25 mg และ มีปริมาณตัวยาสำคัญไม่น้อยกว่า 25 % ของ น้ำหนักยาทั้งหมด ใช้ WV ปริมาณตัวยาสำคัญน้อยกว่า 25 mg หรือมีปริมาณตัวยาสำคัญน้อยกว่า 25 % ของ น้ำหนักยาทั้งหมดใช้ CU

| Dosage Form                                                                                                                                                                   | Type                | Subtype                                  | Dose and Ratio of Drug Substance |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                               |                     |                                          | ≥25 mg and ≥25 per cent          | <25 mg or <25 per cent |
| Tablets                                                                                                                                                                       | Uncoated            |                                          | WV                               | CU                     |
|                                                                                                                                                                               | Coated              | Film                                     | WV                               | CU                     |
|                                                                                                                                                                               |                     | Others                                   | CU                               | CU                     |
| Capsules                                                                                                                                                                      | Hard                |                                          | WV                               | CU                     |
|                                                                                                                                                                               | Soft                | Suspension, emulsion, or gel             | CU                               | CU                     |
|                                                                                                                                                                               |                     | Solutions                                | WV                               | WV                     |
| Solids in single-unit containers                                                                                                                                              | Single component    |                                          | WV                               | WV                     |
|                                                                                                                                                                               | Multiple components | Solution freeze-dried in final container | WV                               | WV                     |
|                                                                                                                                                                               |                     | Others                                   | CU                               | CU                     |
| Suspension, emulsion, or gel for systemic use only, packaged in single-unit containers                                                                                        |                     |                                          | CU                               | CU                     |
| Solutions for inhalation packaged in glass or plastic ampoules and intended for use in nebulizers, and oral solutions packaged in unit-dose containers and into soft capsules |                     |                                          | WV                               | WV                     |
| Inhalations (other than solutions for inhalation packaged in glass or plastic ampoules and intended for use in nebulizers) packaged in premeasured dosage units               |                     |                                          | CU                               | CU                     |
| Transdermal systems                                                                                                                                                           |                     |                                          | CU                               | CU                     |
| Suppositories                                                                                                                                                                 |                     |                                          | CU                               | CU                     |
| Others                                                                                                                                                                        |                     |                                          | CU                               | CU                     |

# Content uniformity

วิธีการทดสอบ

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวนไม่น้อยกว่า 30 เม็ด

เริ่มจากวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ดแต่ละเม็ดจำนวน 10 เม็ด ตามวิธีวิเคราะห์ใน monograph

คำนวณหา Acceptance value

$$\text{Acceptance value (AV)} = |M - \bar{X}| + ks$$

โดย M = reference value (เปิดจากตาราง)

$\bar{X}$  = ค่าเฉลี่ยของการวิเคราะห์ยาแต่ละเม็ด โดยรายงานเป็น % Labeled claim

K = acceptability constant (มีค่า 2.4, n = 10 และ 2.0, n = 30)

S = standard deviation

# Content uniformity

## เกณฑ์การยอมรับ

10 เม็ดแรก acceptance value มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ L1%

ถ้าไม่ผ่านต้องทำการทดสอบเพิ่มอีก 20 เม็ด

30 เม็ด Acceptance value มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ L1% และไม่มีเม็ดใดเลยที่มีปริมาณน้อยกว่า  $[1 - (0.01)(L2)] \times M$  หรือมากกว่า  $[1 + (0.01)(L2)] \times M >>$  ไม่ออกนอกช่วง 75 – 125 %

ถ้าไม่มีข้อกำหนดพิเศษใด ค่า  $L1 = 15$  และ  $L2 = 25$

# Weight variation

ได้จากการชั่งน้ำหนักยาเม็ดแต่ละเม็ด ไม่ได้มาจากการวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ละเม็ด

---

วิธีการทดสอบ

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวนไม่น้อยกว่า 30 เม็ด

ทำการคำนวณหา Percent label claim ของยาแต่ละเม็ด จำนวน 10 เม็ดก่อน ( $X_i$ )

$$X_i = W_i \times A / \bar{W}$$

โดย  $X_i$  = ปริมาณยาแต่ละเม็ดที่ได้จากการคำนวณ

$W_i$  = น้ำหนักของยาแต่ละเม็ดที่ใช้หา Weight variation

$A$  = ปริมาณยา (percent label claim) ที่ได้จาก การ Assay

$\bar{W}$  = น้ำหนักยาเม็ดเฉลี่ยที่หาตอนช่วงทำ Assay

คำนวณหา Acceptance value จาก  $X_i$  ตามวิธีการที่แสดงไว้แล้วใน Content uniformity  $|M - \bar{X}|$

+  $k_s$

# Aspirin 81 กรัม ขนาดรวม 250 mg ข้อใดถูกต้อง เกี่ยวกับ Uniformity of dosage unit

A. ทดสอบ weight variation

B. ทดสอบ Content uniformity

C. ผ่าน เมื่อ  $AV > 15$

D. Acceptance criteria ของ Stage แรก ต้องมีค่ามากกว่า 15 %

E. ยานี้ไม่ต้องทำหวัข้อ Uniformity of dosage unit

จากการผลิต Hydroxyzine tablet 10 mg ต่อ 150 mg tablet  
ทำไมจึงเลือกใช้วิธี Content uniformity ในการตรวจหัวข้อ  
Uniformity of dosage unit

- A. สามารถเปลี่ยนเป็น Weight variation ได้
- B. ขนาดยา ปริมาณน้ำหนักร่องต่อเม็ด และ รูปแบบ Dosage form เป็นปัจจัยที่ทำให้เลือกวิธีนี้
- C. ไม่จำเป็นต้องตรวจ
- D. เนื่องจากเป็นการตอกเม็ดยาด้วยวิธี Wet granulation
- E. ผิดทุกข้อ