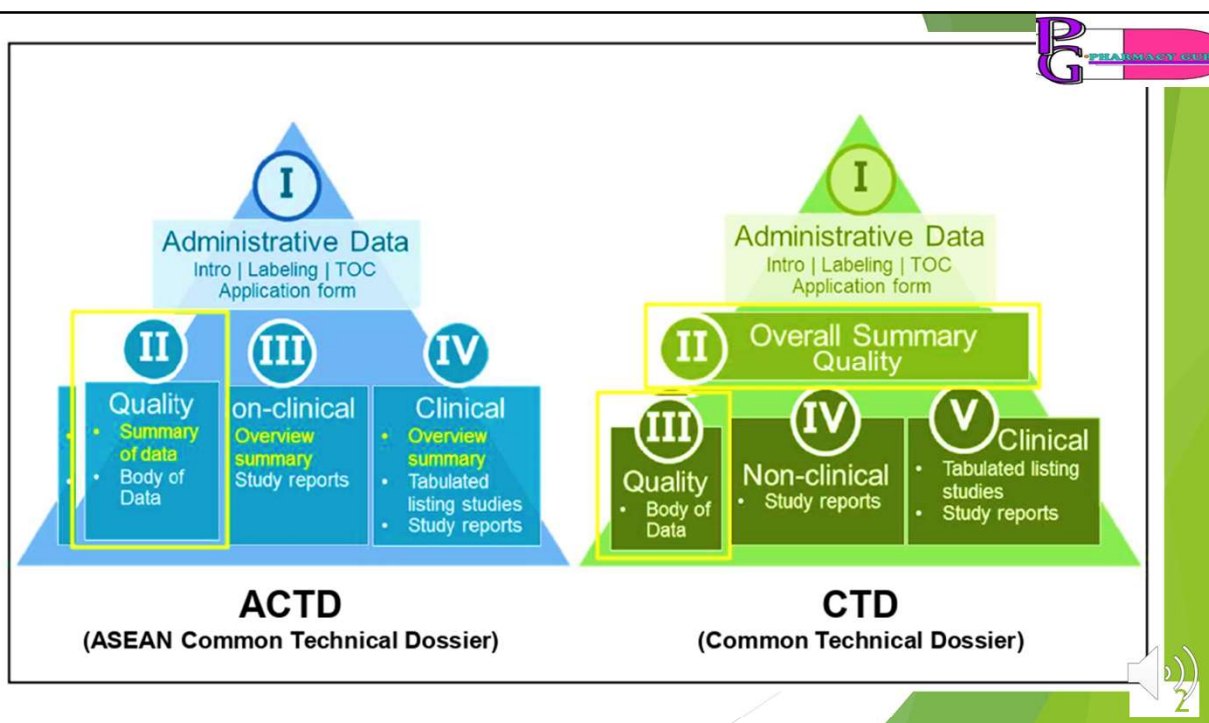


# Regulatory Affairs

PharmacyGuRu IP

PART 2 PART 5 : DRUG SUBSTANCES



## Part 2 : Quality Overall Summary

- เริ่มต้นคือ ข.ท.ย.A2 : เป็นสารบัญ แสดงหัวข้อด้านคุณภาพยา
- ข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ **Substance[S]** 7 ข้อ และ **Product [P]** 9 ข้อ
- เป็นส่วนที่มีความสำคัญมากในทะเบียนยา
- **ยังไม่ต้องส่งหลักฐานใน Part B แต่ต้องสรุปประเด็นคุณภาพยาจาก Part C ให้เข้าใจ**
- เช่น หัวข้อ **Stability Study**
  - ใน **Part B** จะสรุปประเด็นการศึกษา **Stability** ด้วยอะไร ขนาดความแรงเท่าไร บรรจุอยู่ในวัสดุบรรจุอะไร, **Packsize** ที่ศึกษา ใช้วิธีการศึกษาแบบ **Longterm** หรือ **Accelerated** ความถี่ในการสุ่มตรวจ สภาวะแวดล้อมในการเก็บรักษา **และสรุปผลจากผลการศึกษาว่าได้อยู่เท่าไร ที่การเก็บรักษาอย่างไร**
  - ส่วน **Part C** จะเป็นเอกสารเต็มรูปแบบนอกจากข้อมูลที่สรุปใน **Part B** จะแสดง **Protocol** การศึกษาทั้งหมด และ **Result** จากการศึกษาทั้งหมด พร้อมสรุปผล รวมถึงแสดงหลักฐานประกอบการศึกษา เช่น **Chromatogram HPLC**



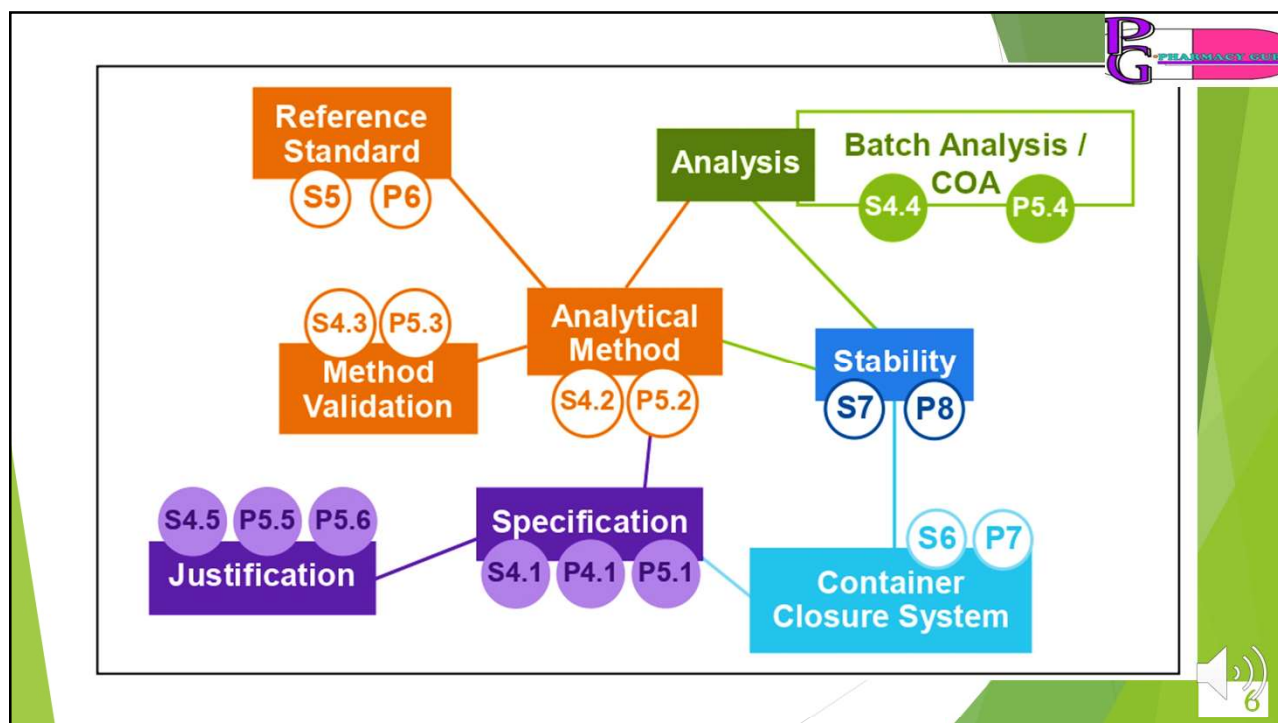
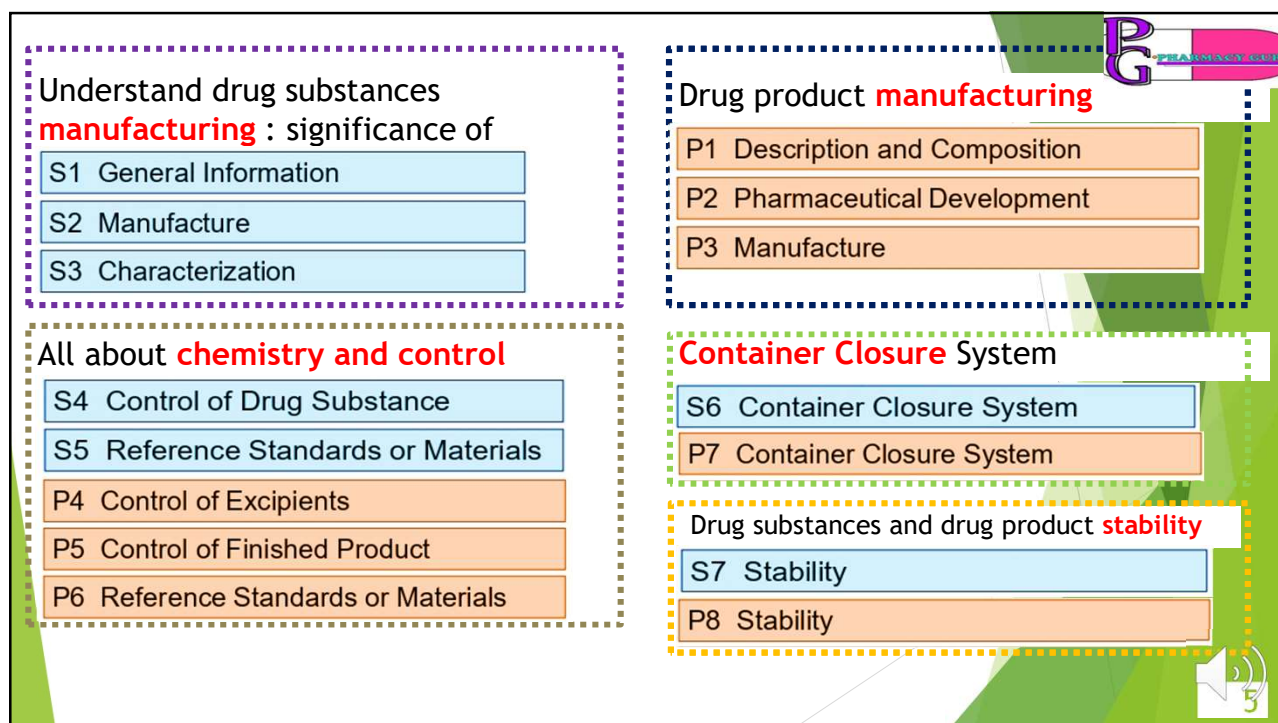
## **S** Drug substance

S1 General Information
S2 Manufacture
S3 Characterization
S4 Control of Drug Substance
S5 Reference Standards or Materials
S6 Container Closure System
S7 Stability

## **P** QUALITY PART Drug product

P1 Description and Composition
P2 Pharmaceutical Development
P3 Manufacture
P4 Control of Excipients
P5 Control of Finished Product
P6 Reference Standards or Materials
P7 Container Closure System
P8 Stability
P9 Product Interchangeability Equivalence Evidence





# REFERENCES



Pharmacopoeias

หลักเกณฑ์ตามประกาศของ  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา



ICH guidelines

ASEAN  
Common Technical Dossier



คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ  
(Generic Drugs)

IIUU ASEAN HARMONIZATION

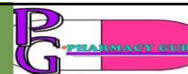


สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
กระทรวงสาธารณสุข





แบบ ข.พ.ย. A 2



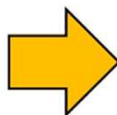
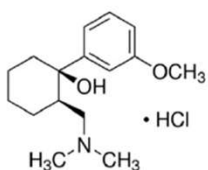
ภาคผนวก 5  
ส่วนที่ 2 หลักฐานแสดงคุณภาพของยา  
(PART II: Quality)

## SECTION A: สารบัญ (Table of Contents)

รายการเอกสาร	หน้า
SECTION B : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)	
S. วัตถุเสพติดยาสำคัญ (Drug Substance)	
S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)	
1.1 ชื่อ (Nomenclature)	
1.2 โครงสร้าง (Structure)	
1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)	
S2 การผลิต (Manufacture)	
2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer (s))	
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)	
3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and Other Characteristics)	
3.2 สารเจือปน (Impurities)	



## S1 General Information



S1.1 Nomenclature

S1.2 Structure

S1.3 General Properties

## S2 Manufacture

S2.1 Manufacturer(s)

S2.2 Description of Manufacturing Process and Process Control

S2.3 Control of Materials

S2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

S2.5 Process Validation and/or Evaluation

S2.6 Manufacturing Process Development



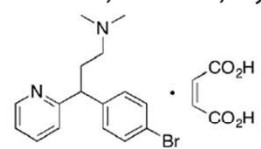
คุณสมบัติ	รายละเอียด
1. Physical : Physical form	ลักษณะภายนอก รูปร่างผง/ผลึก สี กลิ่น (ถ้ามี)
2. Chemical : Solubility	ค่าการละลายใน Solvent ต่างๆ หาจาก Pharmacopoeia เช่น USP หรือจากการทดลองละลาย API ใน Solvent ต่างๆ เช่น API 1 g ละลายใน Solvent ที่ ml.
3. Physico Chemical Properties:	
- Melting Point	จุดหลอมเหลว ซึ่งเกิด decomposer ด้วยหรือไม่
- pH ข้อมูลความเป็นกรด-ด่าง	ถ้าโครงสร้างมีหมู่ที่แสดงความเป็นกรด-ด่าง ควรแจ้งด้วย, บอกหน่วยด้วย เช่น .....g/ml in H <sub>2</sub> O
- Dissociation constant pKa	เปิดตำรา Clarke's Analysis of Drugs & Poisons หาข้อมูลค่าการแตกตัวที่ pH ต่างๆ
- Partition Coefficient:	เปิดตำรา Clarke's Analysis of Drugs & Poisons หาข้อมูลค่า Log <sup>P</sup> (Octanol/ Water)
- Optical Isomerism	ตรวจสอบ C ที่เป็น Chiral center in the molecule ก่อน → ถ้ามีตรวจสอบ Enantiomer เพิ่มเติม
- Polymorphism	หาข้อมูลอ้างอิงรูปผลึก ควรขอข้อมูลจากผู้ผลิต API ในหัวข้อการตรวจสอบรูปผลึก ควรใช้การทดสอบ X-ray Powder Diffraction, IR Spectra และ DSC ระหว่าง Primary Reference Standard กับ Sample API
- Hygroscopicity	หาข้อมูลอ้างอิง ถ้าไม่มีควรศึกษาตาม Pharmacopoeia เช่น Ph. Eur. 7 <sup>th</sup> Edition (Ph. Eur. General Texts 5.11. Characters section in monographs Hygroscopicity ) [ % increase in mass is Less than 0.2% = Non hygroscopic, ควรศึกษา condition ของ การทดสอบเพิ่มเติม ]

CASE

**S 1.2 โครงสร้าง (Structure)**

Physical form : White, odorless, crystalline powder

Structure formula :



Molecular formula : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Molecular weight : 435.3157

**S 1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General properties)**

Description : White, odorless, crystalline powder

Specific optical rotation : Molecule has no chiral centers

## S2 การผลิต (Manufacture) : S2.1 ผู้ผลิต (Manufacturer (s)) ตัวอย่างการแจ้งข้อมูล

Affiliated Corporations	Name and Address	Contact Person/Contractors
Headquarter	แจ้ง ชื่อบริษัท – ที่อยู่โดยละเอียด	Name / Title / Email / Tel.
Manufacturing/ Factory/ Production Site***	<p>*** สำคัญที่สุด ***</p> <p>แจ้ง ชื่อบริษัท – ที่อยู่โดยละเอียด - เบอร์โทร เบอร์ fax email</p> <p><b>** ควรตรวจสอบ ชื่อ-ที่อยู่ ว่าตรงกับที่ระบุใน COA หรือไม่ **</b></p> <p>GMP API Certificate : รูปแบบใด PIC/S – WHO – State – Local เป็นต้น หมายเลข.....</p> <p>- Issued by : _____</p> <p>- Valid Date : _____</p> <p>CEP หมายเลข ..... -Valid Date : _____ (สถานะ Valid + หลักฐานการ Valid จากหน้า Web EDQM – ถ้า Print หน้า web ลงวันที่การเข้าถึงด้วย )</p> <p>หนังสือรับรองคุณภาพการผลิตอื่นๆ</p>	Name / Title / Email / Tel.
QA Release	ถ้าเป็นเหมือนกับ Manufacturing site ไม่ต้องแจ้ง	Name / Title / Email / Tel.
Sale office	แจ้ง ชื่อบริษัท – ที่อยู่โดยละเอียด	Name / Title / Email / Tel.

## ตัวอย่าง GMP Cert.

**Food & Drugs Control Administration**  
BLOCK NO. 1, 1<sup>ST</sup> FLOOR, D. JIVRAJ MEHTABHAYAN,  
GANDHINAGAR, GUJARAT STATE, INDIA PIN: 382010

Certificate No.: **S-GMP/1512943**  
**G.M.P. CERTIFICATE**

This is to certify that M/s. ENDOC LITTEARE LTD., PLOT NO. 4 TO 7, SURVEY NO. 53, B/H. SAURASHTRA PAPER BOARD, MILE, SHAPAR - VERAYAL INDUSTRIAL AREA, SHAPAR - 360024, TAL - KOTADA, SANGHAN, Dist - RAJkot is holding valid drug manufacturing licenses in Form No. 25 bearing No. 6/28/1621 issued by this administration under the provisions of Drugs & Cosmetics Act 1940 & Rules there under. Under the said license the firm is permitted to manufacture & sell drugs covered under the following category:

Drug Form (s)	Category (ies)
Bulk Drugs (APIs)	General

The firm has employed competent technical staff to undertake manufacturing & testing of the permitted drugs. They are following GOOD MANUFACTURING PRACTICES in manufacturing and testing as laid down under the REVISED SCHEDULE-M of Drugs & Cosmetics Act 1940 & Rules there under.

The manufacturing plant is subjected to inspection at suitable intervals by competent authority.

This certificate is valid from 21/12/2015 to 27/12/2017.

(Dr. M.G. KOSHIYA)  
Commissioner  
Food & Drug Control Administration  
Gandhinagar, Gujarat State

Email : [comfda@gujarat.gov.in](mailto:comfda@gujarat.gov.in)  
Phone : 91-79-23254417, Fax : 91-79-242-534400

中华人民共和国  
**药品GMP证书**  
CERTIFICATE OF GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS  
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书编号: H20190094  
Certificate No.: H20190094

企业名称: 河北广群制药有限公司  
Hebei Guangqun Pharmaceutical Co., Ltd.

Manufacturer: \_\_\_\_\_

地址: 沧州临港经济技术开发区西区徐八海东路  
The west of Cangzhou Hi-tech economic and technological development zone, cangzhou city, hebei province, china

Address: \_\_\_\_\_

认证范围: 原料药 (咖啡因、茶碱、氢氯噻嗪、甲硝唑、硝苯地平)  
API (Caffeine, theophylline, metronidazole, nitrophenylline, nifedipine)

Scope of Inspection: cefepime

经审查, 符合中华人民共和国《药品生产质量管理规范》要求。  
特发此证。

This is to certify that the above-mentioned manufacturer complies with the requirements of Chinese Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

有效期至: 2024 年 9 月 2 日  
This certificate remains valid until 2/9/2024

发证机关: 河北省药品监督管理局  
Issued By: HEBEI DRUG ADMINISTRATION

Date for Issuing: 3/9/2019 2019年 9 月 3 日

国家食品药品监督管理总局制  
CHINA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION



No.	หัวข้อ	ยาเก่า	ยาใหม่
S2.2	คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	ยกเว้นข้อมูล แต่ถ้า COA Supplier ตรวจพบ <b>impurities</b> มากผิดปกติ อาจขอดู Synthetic partway	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flow diagram of synthesis process</li> <li>- Synthetic partway</li> <li>- บรรยายกระบวนการผลิตของแต่ละขั้นตอน ในข้อย่อย</li> </ul> <b>S.2.2.2 Description of Manufacturing Process</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In-Process control, Critical control step</li> <li>- ระบุสารตั้งต้นผลิต สารเคมี ตัวเร่งปฏิกิริยา สารอื่นๆ และตัวทำละลาย ที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยา</li> <li>- <b>ขั้นตอนการตกผลึกและการทำให้ผลึกบริสุทธิ์</b></li> </ul>
S2.3	การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)	ยกเว้นข้อมูล → แต่ต้องส่ง <b>COA</b> รับรองคุณภาพเฉพาะ <b>API</b> ที่ <b>Part 5.4.4</b> → <b>COA</b> ควบคุมคุณภาพตามตำรายาเล่มใด	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แจ้งวิธีและการควบคุมคุณภาพสารตั้งต้นผลิต สารเคมี ตัวเร่งปฏิกิริยา สารอื่นๆ และตัวทำละลาย ที่เกี่ยวข้องในการผลิต (Starting Material, Solvents, Reagents ฯลฯ)</li> <li>- ส่ง COA รับรองคุณภาพวัตถุดิบ และ COA รับรองคุณภาพ API ที่ส่งเคราะห์ได้</li> <li>- Material แต่ละตัวใช้ในขั้นตอนไหน ใช้เพื่ออะไร เช่น ใช้ในขั้นตอน Synthesis API, ใช้เป็น Purification เช่น Active Carbon เพื่อ Decolorant, ใช้เป็น Purification เช่น Sodium sulfite เพื่อเป็น Antioxidant</li> </ul>

No.	หัวข้อ	ยาเก่า	ยาใหม่
S2.4	การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Controls of Critical Steps and Intermediates)	ยกเว้นข้อมูล	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ขั้นไปเป็น Critical step</b> และควบคุมยังไง ตรวจยังไง</li> <li>- วิธีการควบคุม Intermediated สารเคมี ตัวเร่งปฏิกิริยา สารอื่นๆ และตัวทำละลาย ที่เกี่ยวข้อง</li> <li>- การตรวจสอบปริมาณ Intermediated ที่หลงเหลือ ซึ่งอาจเป็น Impurities (NMT=___%)</li> </ul>
S2.5	การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)	ยกเว้นข้อมูล	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Process Validation Protocol and result</li> <li>- แนะนำให้ดู ICH Guideline ประกอบการเขียน</li> </ul>
S2.6	การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)	ยกเว้นข้อมูล	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Description and discussion of significant changes made to the manufacturing process and/or manufacturing site of the drug substance used in producing non-clinical, scale-up, pilot and if available, production scale batches.</li> <li>- ดู ICH Guideline</li> </ul>



No.	PARAMETERS	COMPONENTS	REQUIREMENTS				
			NCE	BIOTECH	MaV	MIV	G
S2	Manufacture						
	2.1. Manufacturer(s)	Name and address of the manufacturer (s).	✓	✓			✓
	2.2. Description of Manufacturing Process and Process Controls	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The description of the drug substance manufacturing process and process control that represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substances.</li> <li>- Information on the manufacturing process, which typically starts with a vial(s) of the cell bank, and includes cell culture, harvest(s), purification and modification reaction, filling, storage and shipping conditions.</li> </ul>	✓	✓			
	2.3. Control of Materials	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Starting materials, solvents, reagents, catalysts, and any other materials used in the manufacture of the drug substance indicating where each material is used in the process. Tests and acceptance criteria of these materials.</li> <li>- Control of source and starting materials of biological origin.</li> <li>- Source, history and generation of the cell substrate.</li> <li>- Cell banking system, characterisation and testing.</li> <li>- Viral safety evaluation.</li> </ul>	✓	✓			



No.	PARAMETERS	COMPONENTS	REQUIREMENTS				
			NCE	BIOTECH	MaV	MIV	G
S2	Manufacture						
	2.1. Manufacturer(s)	Name and address of the manufacturer (s).	✓	✓			✓
	2.2. Description of Manufacturing Process and Process Controls	- The description of the drug substance	✓	✓			
	2.3. Control of Materials						
	2.4. Control of Critical Steps and Intermediates	- Critical steps: Tests and acceptance criteria, with justification including experimental data, performed at critical	✓	✓			
	2.5. Process Validation and/or Evaluation						
	2.6. Manufacturing Process Development						

Requirements (G – Generics)	
<b>S2 Manufacture</b>	
2.1 Manufacturer(s)	✓
2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	<Not required>
2.3 Control of Materials	<Not required>
2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	<Not required>
2.5 Process Validation and/or Evaluation	<Not required>
2.6 Manufacturing Process Development	<Not required>

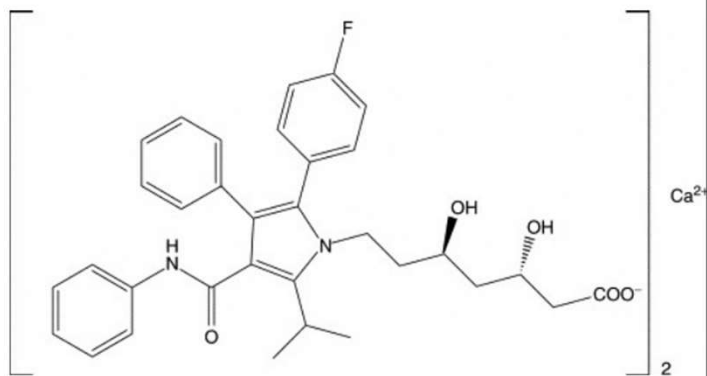
ACTD



## S3 Characterization

S3.1 Elucidation

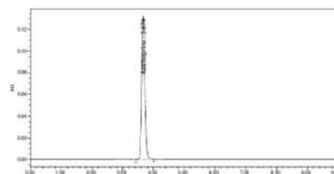
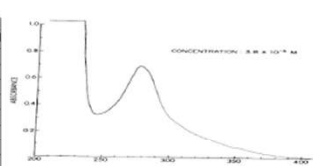
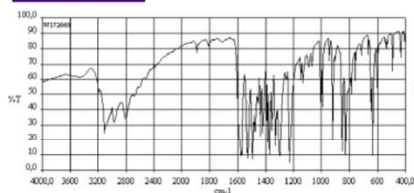
S3.2 Impurities



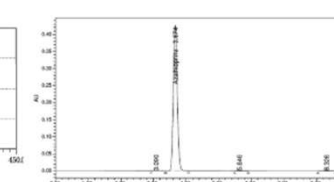
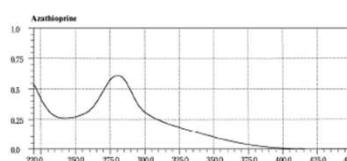
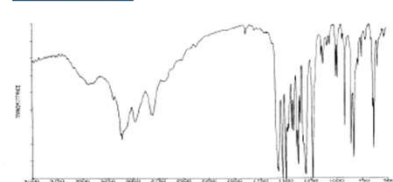
19

## STRUCTURE ELUCIDATION?

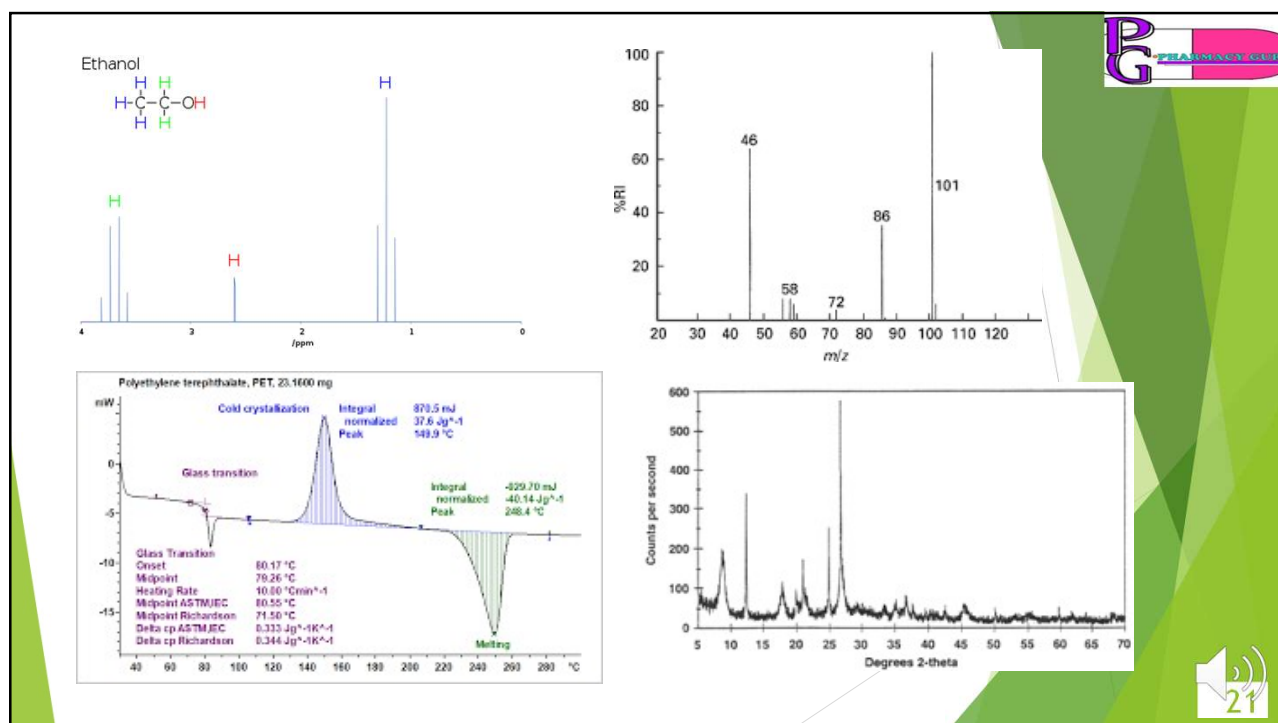
Standard



Sample



20



ตัวอย่างการสรุป: For the full methods of Structure Elucidation/ Characterization, the study targets are comparison between synthesized API - ชื่อ Lot. Mfg. with ชื่อ USP Primary Reference Standard, Lot. , %Purity = %

No.	Elucidation Method	Education Target	Result
1.	Physical and Chemical Characteristics		
2.	Elemental Analysis		
3.	Ultraviolet Spectra (UV)		
4.	Infrared Spectra (IR)		
5.	Nuclear Magnetic Resonance Spectra (NMR)		
6.	Mass Spectrum (MS)		
7.	Differential Thermal Analysis (DSC) Spectra		
8.	Thermo Gravimetric Analysis (TGA) Spectra		
9.	Powder X-Ray Diffraction Spectra		
10.	Optical Rotation		

#### Summary from Structure Elucidation/ Characterization Study

According to the results of the Structure-activity relationship study as shown in the table, the synthesized API - ชื่อ Lot. Mfg. is exactly the same as the ชื่อ USP Primary Reference Standard, Lot.

# IMPURITIES

## PROCESS IMPURITIES

## DEGRADATION

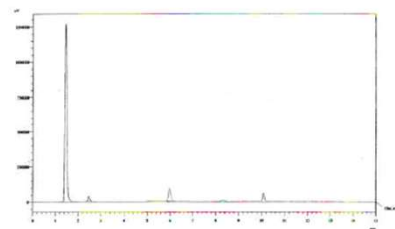
Name	Relative Retention Time	Relative Response Factor	Acceptance Criteria, NMT (%)
Mandelic acid	0.66	—	0.10
Isobutyrglutamic acid	0.85	2.1	0.15
Pregabalin	1.0	1.0	—
Isothyroglutaronamide <sup>a</sup>	1.52	3.3	0.15
Pregabalin related compound C	3.95	—	0.15
Any unspecified impurity	—	1.0	0.10
Total impurities	—	—	0.8

<sup>a</sup> 3-Isobutylpentanedioic acid.

<sup>b</sup> 3-(2-Amino-2-oxoethyl)-5-methylthranic acid.

Compendial

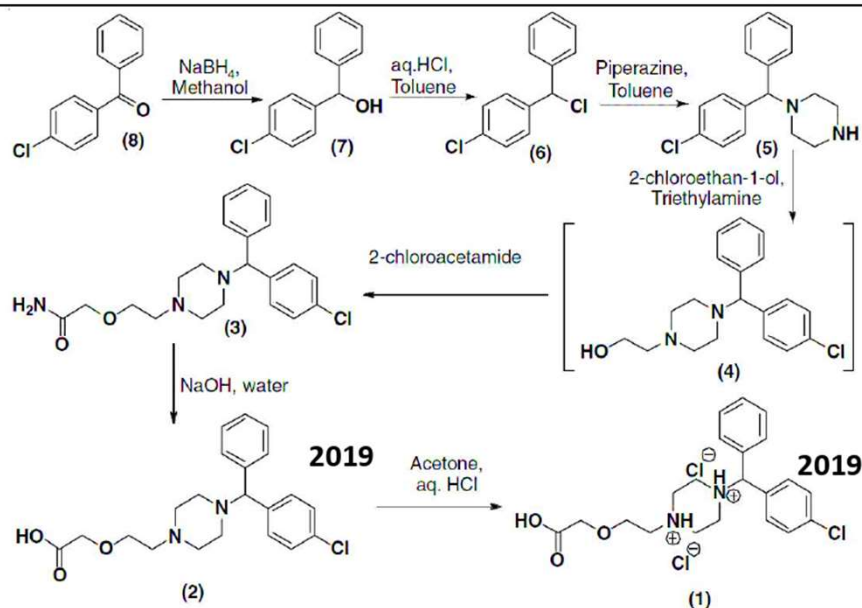
VS



Information from the manufacturer

23

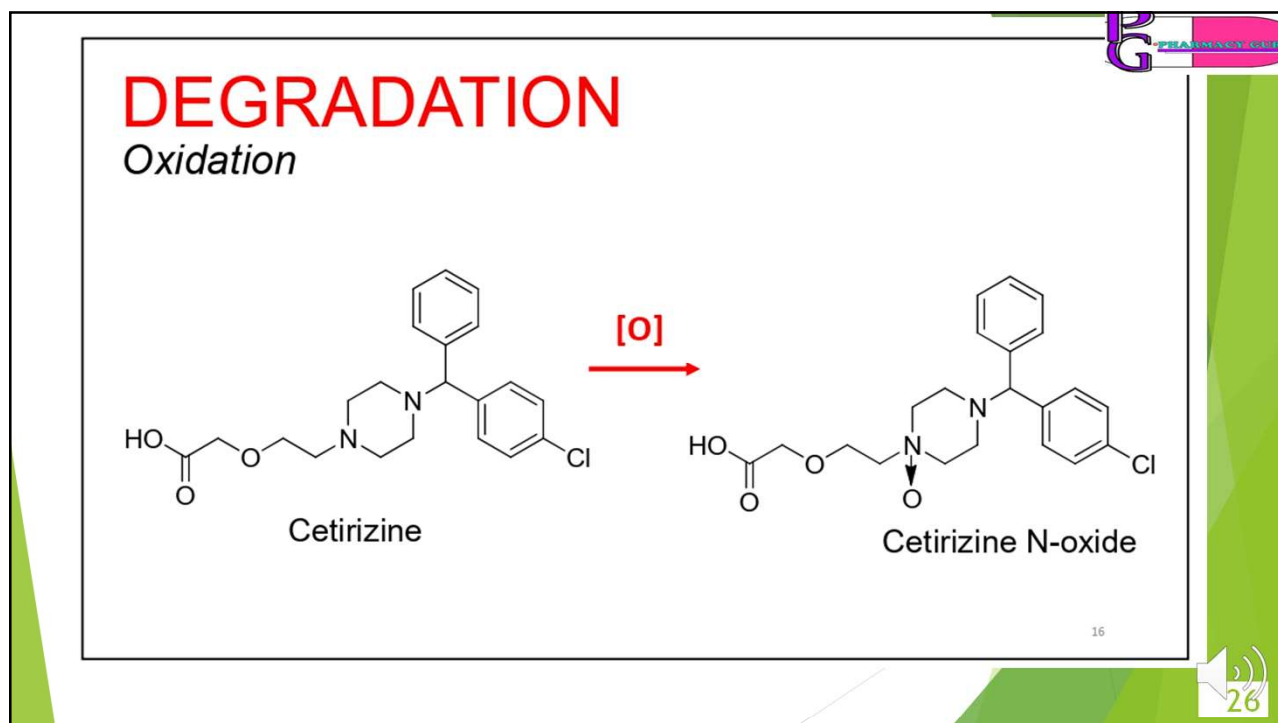
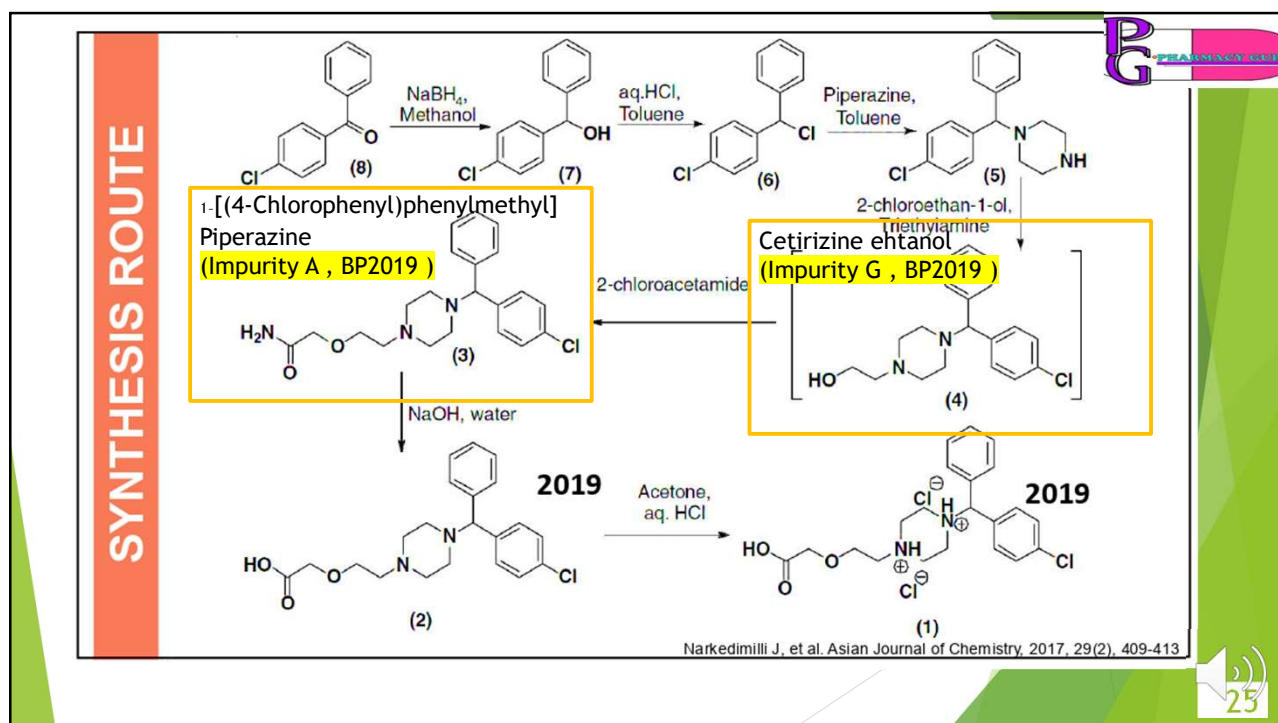
## SYNTHESIS ROUTE



Narkedimilli J, et al. Asian Journal of Chemistry, 2017, 29(2), 409-413

24





# IMPURITIES

**TOXICITY → LIMIT → SPECIFICATION FOR QC**



27

**ตัวอย่างที่ 1** การแจ้งข้อมูล S3.2 สารเจือปน (Impurities) - ยาสามัญ ข้อมูลตาม **Monograph ใน Pharmacopoeia** From monograph of \_\_\_\_API\_\_\_\_ ( Pharmacopoeia, p..... ) there are requirements about impurities as follow :

## 3.2.1 Organic Impurities

No.	Impurities Name	Spec from Monograph	Structure	Impurities Characteristic
1.				ข้อมูลเบื้องต้น หาได้จาก Impurities Primary Reference Standard - Safety Data Sheet

## 3.2.2 Inorganic Impurities

- Heavy metals : ( ถ้าใช้ตำรายาเล่มใหม่ๆ API อาจไม่มีหัวข้อนี้ เช่น USP40 จะขึ้นคำว่า

Delete the following: บทหัวข้อ HEAVY METALS, Method II<231> : NMT 10 ppm• (Official 1- Jan-2018)

( ตัวอย่างข้อความจาก Memantine Hydrochloride Monograph, USP40, p. 4999 )

แต่ให้ไปตรวจ Elemental Impurities ใน Finished Product แทน

- Residue on Ignition / Sulfated Ash : method 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.**

## 3.2.3 Residue Solvent : ตาม Monograph

## 3.2.4 Water Content : Loss on Drying

## 3.2.5 Other

28

ตัวอย่างตารางสรุป Potential Impurities in ____ API ____ manufacturing at ____ สถานที่ผลิต ____							
A. Know Impurities – มีกัตัว ให้ข้อมูลทั้งหมด แสดง Molecular Structure							
No.	Possible Impurities	รูปแบบ/ ที่มาในการปนเปื้อน	Molecular Weight/Structure	การจัดทำ	Test Method	Limit	Monograph in Pharmacopoeia
1.	Impurities A - ชื่อ	ปนเปื้อนมากับ Starting Material / Starting Material ทำปฏิกิริยาไม่หมด / ปนเปื้อนไกระบวนการผลิตขั้นที่ 1 / ปนเปื้อนใน Process / <b>By Product</b> / Degradation Product / Unknown	สูตรโครงสร้าง / น้ำหนักโมเลกุล [ ยืนยันข้อมูลนี้ด้วยวิธีทดสอบอะไร ]	หมดสิ้น / อาจหลงเหลือ	มักเป็น HPLC		USP42, p..... : Impurities A
B. Any other Impurities – รูปแบบการแจ้งข้อมูลเหมือน A. Know Impurities แต่ไม่มีข้อมูลเรื่อง Molecular Weight/ Molecular Structure							
C. Total impurities – รูปแบบการแจ้งข้อมูลเหมือน A. Know Impurities แต่ไม่มีข้อมูลเรื่อง Molecular Weight/ Molecular Structure							
D. Residue Solvent – ใช้ Organic Solvent ตัวใดบ้าง อยู่ใน Class ไต ตาม ICH Q3C / PDE หรือ Limit per day / รูปแบบการแจ้งข้อมูลเหมือน A. Know Impurities / มักต้องใช้ GC ในการทดสอบ เพราะเป็น Organic Volatile Chemical							
E. Elemental Impurities - ใช้ Reagent, Ligand Catalyst, Heavy Metal ในขั้นตอนใดบ้าง แสดงข้อมูลผลตรวจ Elemental Class 1 และ 2A ตาม ICH Q3D เป็นอย่างน้อย / PDE หรือ Limit per day							
F. Genotoxic Impurities – ใช้สาร (ส่วนมากเป็น Solvent) ที่เข้าข่ายเป็น mutagens หรือไม่ / ถ้าใช้ ผลตรวจต้องไม่เกินค่า TTC							

S4 การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ (Control of Drug Substance)	
4.1 ข้อกำหนดมาตรฐาน (Specification) และหนังสือรับรองการวิเคราะห์ (Certificate of Analysis)	
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)	
4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)	
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)	
S7 ความคงสภาพ (Stability)	

## ***S4 Control of Drug Substance***



### **S4 Control of Drug Substance**

- S4.1 Specification
- S4.2 Analytical Procedures
- S4.3 Validation of Analytical Procedures
- S4.4 Batch Analyses
- S4.5 Justification of Specification





PHARMACY GURU


# SPECIFICATION & JUSTIFICATION

33

PHARMACY GURU

## SPECIFICATIONS

A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described



34

Specifications		
Parameter	Specification	Method
Appearance	A white or almost white crystalline powder	Visual inspection
Identification by infrared	Complies with reference spectrum	Ph. Eur. Monograph
Related Substances	Imp.	
██████████	A ≤ 0.15%	3.2.S.4.2.1 (HPLC Method A)
██████████████████	D ≤ 0.10%	
██████████	E ≤ 0.10%	
██████████████████	- ≤ 0.10%	
██████████	J ≤ 0.10%	3.2.S.4.2.2 (HPLC Method B)
██████████	B ≤ 0.10%	
██████████████████	C ≤ 0.10%	
██████████	F ≤ 0.10%	
██████████	G ≤ 0.10%	
██████████	H ≤ 0.10%	
██████████	I ≤ 0.10%	
Individual unspecified impurities	≤ 0.10%	
Total Impurities	≤ 0.65%	
Appearance of Solution	Clear and colourless	Ph. Eur. monograph
Loss on Drying	≤ 0.5%	Ph. Eur. monograph
Specific Optical Rotation	-103° to -107°, calculated on the dry basis	Ph. Eur. monograph
Assay (Base Titration)	98.5% - 101.5%, calculated on the dry basis	Ph. Eur. Monograph
Residual Solvents		3.2.S.4.2.3
Methanol	NMT 250 ppm	
Ethanol	NMT 1000 ppm	

35



36

# SPECIFICATIONS

A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described



37

## UNIVERSAL TESTS

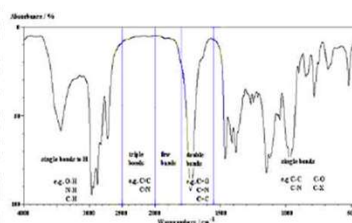
DESCRIPTION



ASSAY




IDENTIFICATION



IMPURITY



38



**API description**

39

**Example**

Raw material Specification		
Test	Acceptance Criteria	Method
<b>Appearance</b>	White or off-white powder.	Visual inspection
<b>Identification</b>		
A: IR	The IR absorption spectrum of sample should be concordant with that of reference standard.	USP40 <197 M>
B: UPLC	The retention time of the major peak of the sample solution corresponds to that of the standard solution, as obtained in the assay.	USP40 <621>
<b>Residue on ignition</b>	Not more than 0.1%	USP40 <281>

40

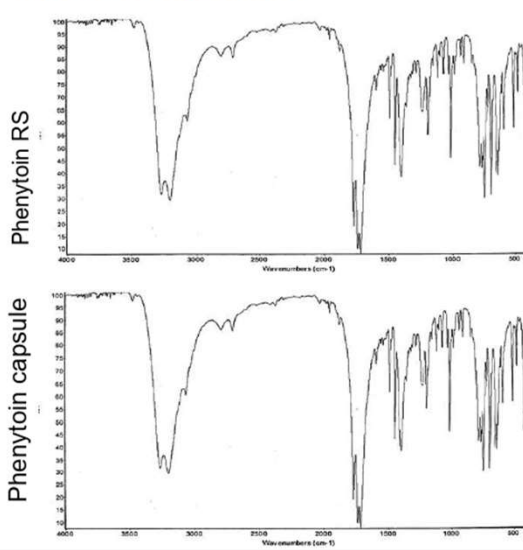




**Identification**

41

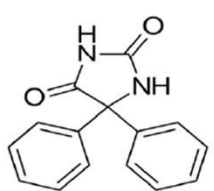
**Identification**



Phenytoin RS

Phenytoin capsule

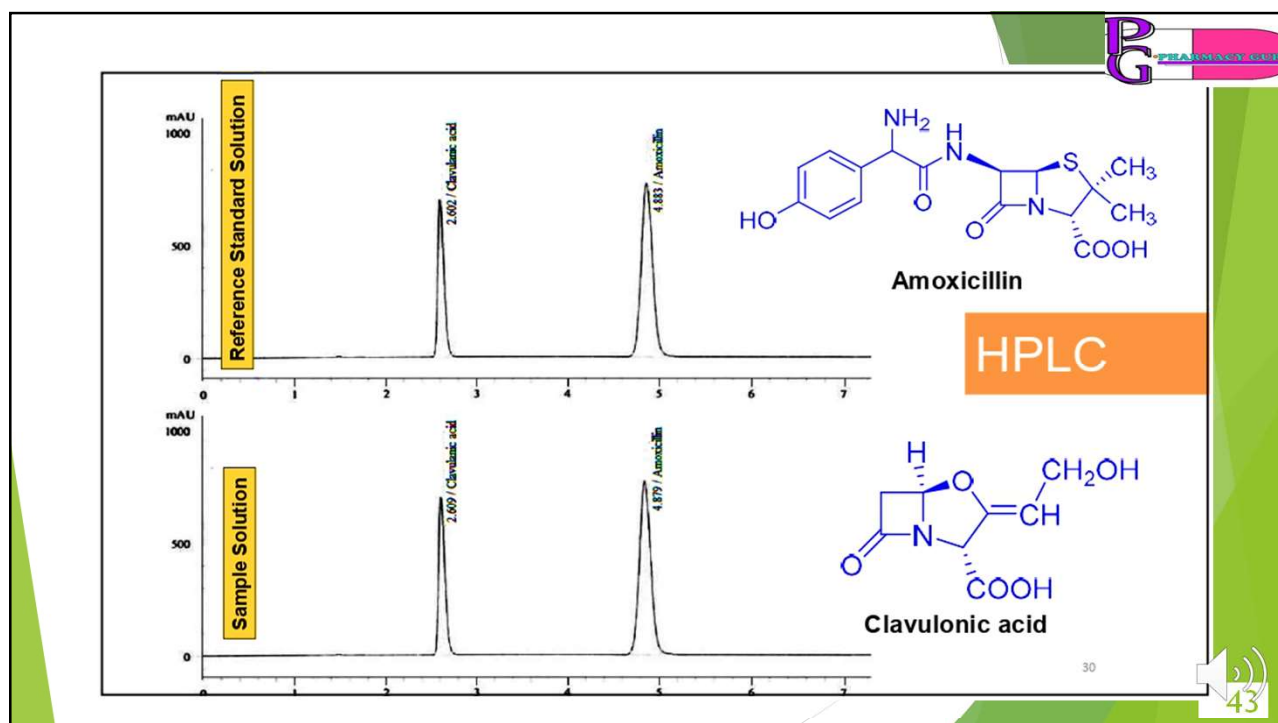
IR spectrum



Phenytoin

29

42



P Pharmacist's Guide

**Tramadol Hydrochloride**

CN(C)C1CCC2C(C1)C(=O)CC2

Calculate the percentage of tramadol hydrochloride ( $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ ) in the portion of Tramadol Hydrochloride taken:

$$\text{Result} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

**IDENTIFICATION**

**Change to read:**

- A. <sup>▲</sup>SPECTROSCOPIC IDENTIFICATION TESTS (197), Infrared Spectroscopy: 197K<sub>A</sub>** (CN 1-May-2020)
- B. IDENTIFICATION TESTS—GENERAL, Chloride (191):** An aqueous solution (1 in 100) meets the requirements.
- C.** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

**• A. <sup>▲</sup>SPECTROSCOPIC IDENTIFICATION TESTS (197), Infrared Spectroscopy: 197K<sub>A</sub>** (CN 1-May-2020)

**• B. IDENTIFICATION TESTS—GENERAL, Chloride (191):** An aqueous solution (1 in 100) meets the requirements.

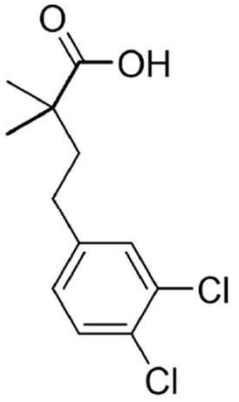
**• C.** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

**• LIMIT OF TRAMADOL RELATED COMPOUND B**  
(2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanone hydrochloride)  
Standard solution: 0.1 mg/mL of USP Tramadol Related Compound B RS in methanol  
Sample solution: 50 mg/mL of T in methanol  
Adsorbent: 0.25-mm layer of chromatographic silica gel

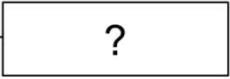
**Reference : USP-NF 2021**


44

Identification method?




Chemical structure of 4-(2,4-dichlorophenyl)-2,2,3-trimethylbutanoic acid is shown. The structure consists of a central carbon atom bonded to a carboxylic acid group (-COOH), three methyl groups (-CH<sub>3</sub>), and a 2,4-dichlorophenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>). The 2,4-dichlorophenyl group is a benzene ring with chlorine atoms at the 2 and 4 positions. A box with a question mark (?) is placed next to the structure.


Ca<sup>2+</sup> 

32 

**API ASSAY**



A photograph showing a laboratory setup for an API assay. In the foreground, there is a white microplate with several wells containing colored liquids. To the right, there are several small vials with blue caps. In the background, a pipette is visible, and a person's hand is partially seen. The text "API ASSAY" is overlaid on the image.

46 

## Example

Assay	95.0%–102.0% of Valacyclovir HCl ( $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$ ) calculated on the anhydrous and solvent- free basis	USP NF 2021
-------	--	-------------

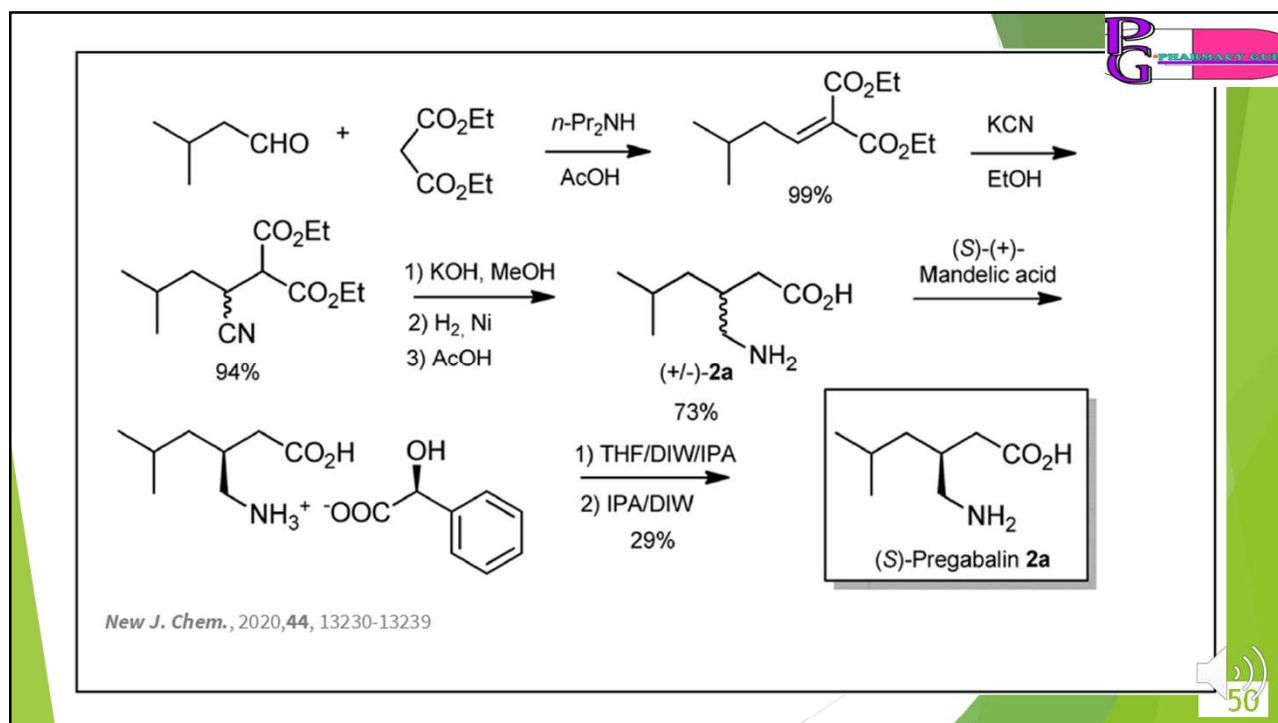
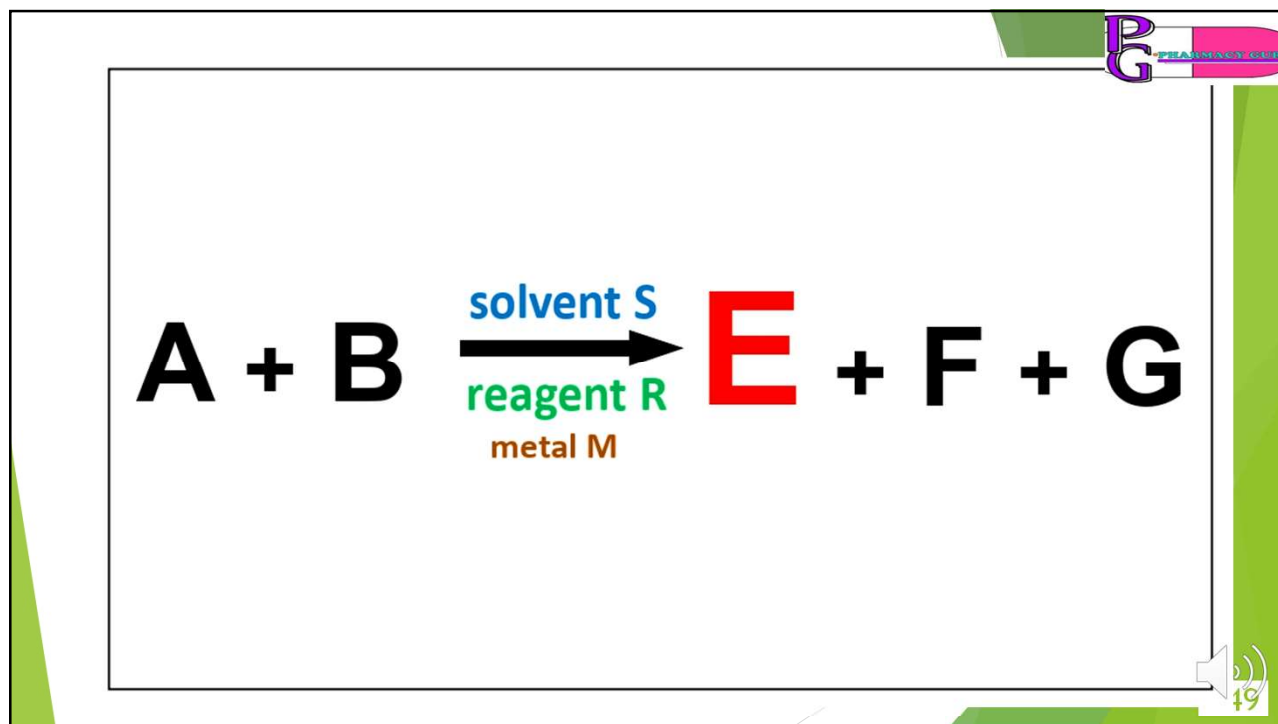


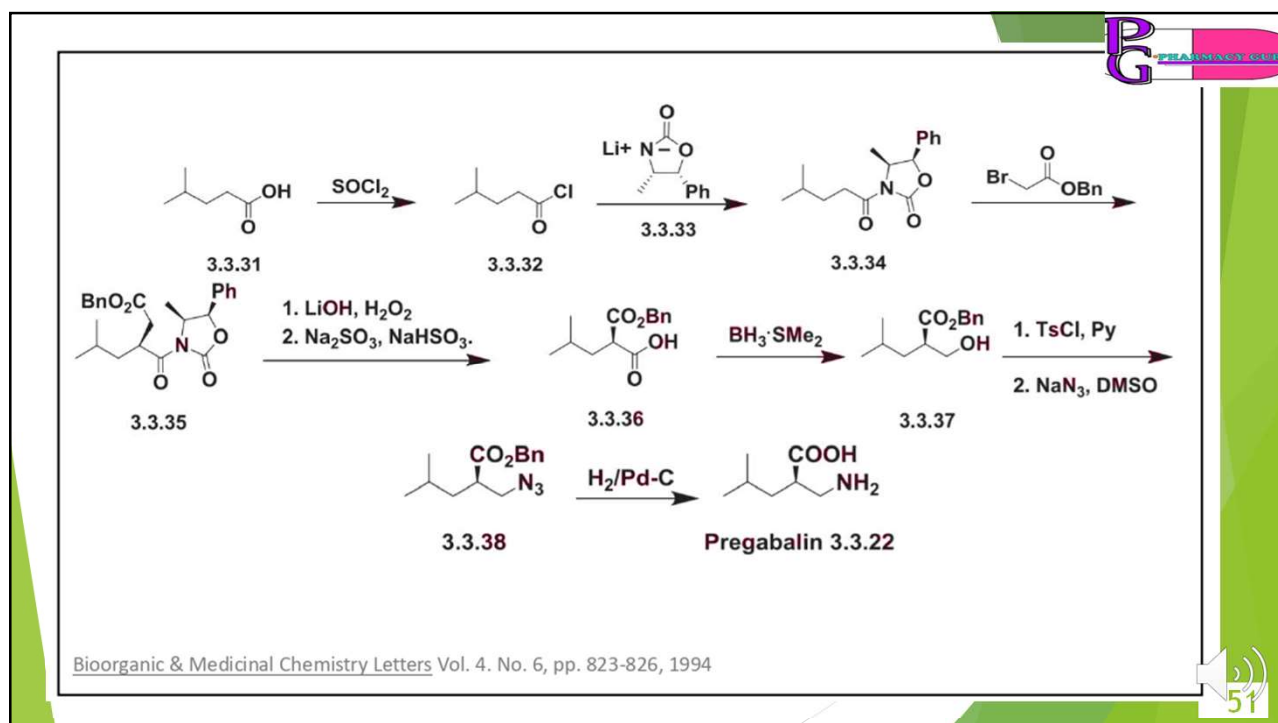
47



48







P  
PHARMACY GURU

# IMPURITIES

Any component of the medicinal product which is not the chemical entity defined as active substance or an excipient in the product

**ORGANIC**

**Pb Cd  
Hg As**

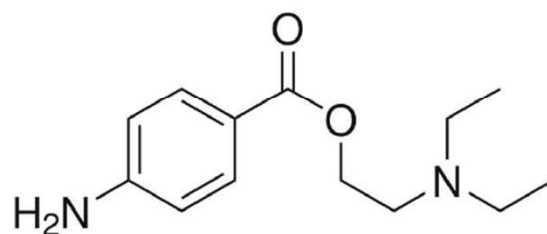
**INORGANIC**

**RESIDUAL SOLVENT**

52

# ORGANIC IMPURITIES

*Example*



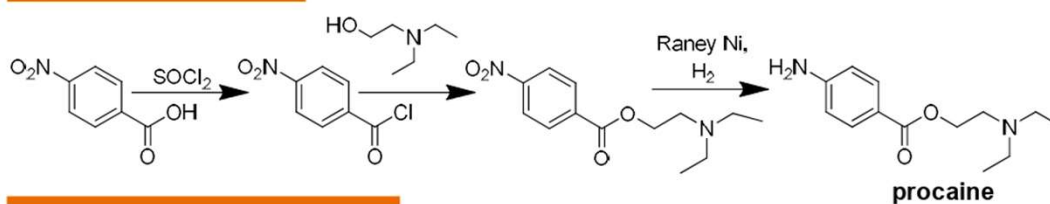
**procaine**

40

53

# ORGANIC IMPURITIES

**Synthesis route**



**Degradation pathway**



54

## RESIDUAL SOLVENTS

Solvents are inorganic or organic liquids used as vehicles for the preparation of solutions or suspensions in the synthesis of a drug substance or a drug product. Since these are generally of known toxicity, the selection of appropriate controls is easily accomplished.

### CLASS I

**Should be avoided**

### CLASS II

**Should be limited**

### CLASS III

**Should be used when practical**

55

### CLASS I

**Should be avoided**

Benzene Carbon tetrachloride  
1,2 Dichloroethane 1,1-Dichloroethene  
1,1,1-Trichloroethane etc.

### CLASS II

**Should be limited**

Acetonitrile Chlorobenzene Chloroform  
Cyclohexane 1,2-Dichloroethene Hexane  
Methanol 2-Methoxyethanol etc.

### CLASS III

**Should be used when practical**

Acetic acid Heptane Acetone  
Isobutyl acetate Anisole Isopropyl acetate  
1-Butanol Methyl acetate 2-Butanol  
3-Methyl-1-butanol Butyl acetate etc.

56



# RESIDUAL SOLVENT LIMIT

<i>Solvent</i>	<i>Concentration limit (ppm)</i>	<i>Concern</i>
Benzene	2	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental hazard

**CLASS I**

**Should be avoided**

ICH Q3C R7

44

57

<i>Solvent</i>	<i>PDE (mg/day)</i>	<i>Concentration limit (ppm)</i>
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene <sup>1</sup>	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
1,2-Dichloroethene	18.7	1870
Dichloromethane	6.0	600
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1090
N,N-Dimethylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyethanol	1.6	160
Ethyleneglycol	3.1	310
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3000
2-Methoxyethanol	0.5	50

**CLASS II**

**Should be limited**

ICH Q3C R7

58

**CLASS III**  
Should be used when practical

Acetic acid	Heptane
Acetone	Isobutyl acetate
Anisole	Isopropyl acetate
1-Butanol	Methyl acetate
2-Butanol	3-Methyl-1-butanol
Butyl acetate	Methylethyl ketone
tert-Butylmethyl ether	2-Methyl-1-propanol
Dimethyl sulfoxide	Pentane
Ethanol	1-Pentanol
Ethyl acetate	1-Propanol
Ethyl ether	2-Propanol
Ethyl formate	Propyl acetate
Formic acid	Triethylamine <sup>5</sup>

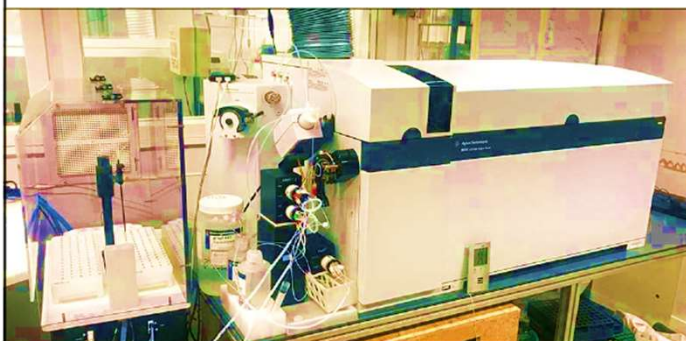
ICH Q3C R7

**Which solvent could exist as contaminant in Procaine API?**

Crystallization  
EtOAc : MeOH

# INORGANIC IMPURITIES

Inorganic impurities can result from the manufacturing process. They are normally known and identified and include:



Reagents, ligands and catalysts

Heavy metals  
or other residual metals

Inorganic salts

Other materials  
(e.g., filter aids, charcoal)

48

61

## Impurity Profiling: Every impurity?



**QUALITY**

**SAFETY-TOXICITY**

Daily intake on the maximum dose regimen  
Available information on identification  
/characterization of the impurities  
Relevant toxicity data, safety alert



**REGULATION  
& GUIDELINES**

49

62

PHARMACY GURU

# IMPURITIES

**ICH Q3A(R2)**  
Impurities in  
New Drug  
Substances

**ICH Q3B(R2)**  
Impurities in  
New Drug  
Products

Official pharmacopoeias

63

PHARMACY GURU

# SPECIFIC TESTS/CRITERIA

Drug substance (DS)

Physicochemical properties

Particle Size

Polymorphic forms

Stereochemistry

Water content

Microbial limits

51

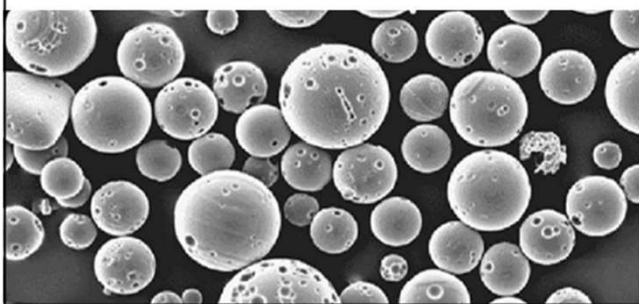
64



# PARTICLE SIZE

For some drug substances intended for use in solid or suspension drug products

Particle size can have a significant effect on



Dissolution rates

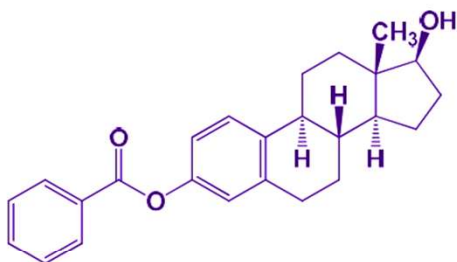
Bioavailability

Stability

52

65

## Estradiol Benzoate



### • PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING (786)

**Suspension fluid:** To a mixture of glycerin and water (60:40, w/w) add a sufficient quantity of polysorbate 20 to obtain a solution having a concentration of 125  $\mu\text{L}$  of polysorbate 20 per 100 g of solution.

**Sample suspension:** Saturate the *Suspension fluid* by adding 100 mg of fine Estradiol Benzoate per 100 g of *Suspension fluid*, and sonicate for 10 min. Pass the resulting suspension through a nylon filter of 0.45- $\mu\text{m}$  pore size. To the filtrate, add 50 mg of Estradiol Benzoate per mL of the filtered, saturated *Suspension fluid*, and mix on a vortex mixer until dispersed (about 1 min).

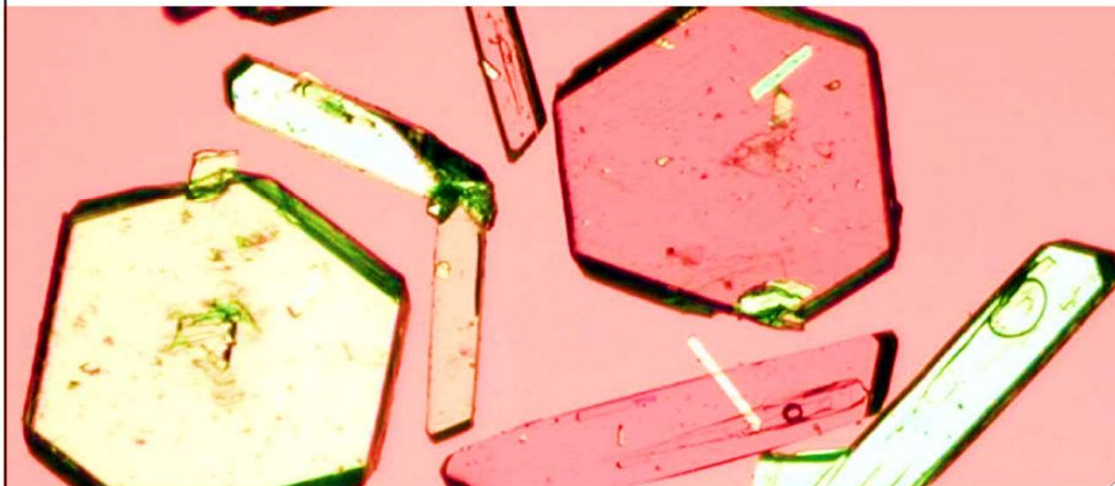
**Analysis:** Using a suitable multi-wavelength particle size analyzer,<sup>1</sup> determine the particle size distribution within the *Sample suspension*, analyzing the results in the range of 5–600  $\mu\text{m}$ .

**Acceptance criteria:** NMT 50% of the particles are less than 30  $\mu\text{m}$ , and NLT 90% of the particles are less than 450  $\mu\text{m}$ . The mean diameter of fine grade Estradiol Benzoate is NMT 100  $\mu\text{m}$ , and the mean diameter of coarse grade Estradiol Benzoate is 100–200  $\mu\text{m}$ .

Reference : USP 42

66

# POLYMORPHIC FORMS



67

## Polymorphic forms

Some drug substances exist in different crystalline forms which differ in their physical properties (e.g. solubility).

Differences in these forms could, in some cases, affect the quality or performance of the drug products (e.g. stability).

melting point, solid state IR, X-ray powder diffraction, thermal analysis procedures (like DSC, TGA and DTA), Raman spectroscopy, optical microscopy, and solid state NMR.

68

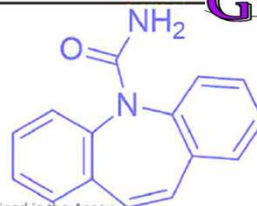
## Carbamazepine

### DEFINITION

Carbamazepine contains NLT 98.0% and NMT 102.0% of carbamazepine ( $C_{15}H_{12}N_2O$ ), calculated on the dried basis.

### IDENTIFICATION

- A. [INFRARED ABSORPTION \(197M\)](#).
- B. The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the Assay.



### ASSAY

- PROC.
  - Solu.
  - Solu.
  - Mol.
  - SPECIF.
  - Aclotr.
- **X-RAY DIFFRACTION (941)**: The X-ray diffraction pattern conforms to that of **USP Carbamazepine RS**, similarly determined.

*Sample solution*: 50 mg/mL of Carbamazepine in water prepared as follows. Mix 2.0 g of Carbamazepine in 40.0 mL of water for 15 min, and filter through paper.

*Analysis*: To a 10.0-mL aliquot of *Sample solution* add 1 drop of phenolphthalein TS, and titrate with 0.01 N sodium hydroxide VS. Perform a blank determination, and make any necessary correction.

*Acceptance criteria*: NMT 1.0 mL of 0.01 N sodium hydroxide VS is required for each 1.0 g of Carbamazepine.

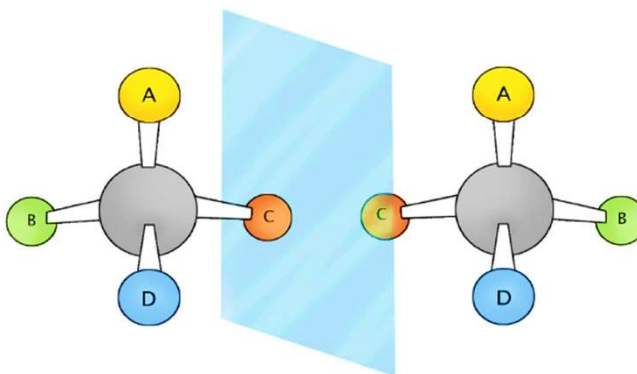
### ALKALINITY

*Sample solution*: 50 mg/mL of Carbamazepine in water prepared as follows. Mix 2.0 g of Carbamazepine in 40.0 mL of water for 15 min, and filter through paper.

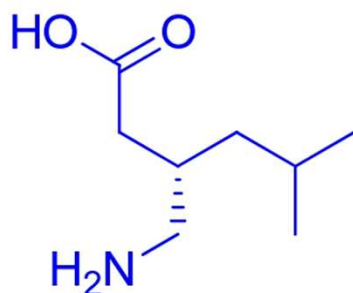
- **X-RAY DIFFRACTION (941)**: The X-ray diffraction pattern conforms to that of **USP Carbamazepine RS**, similarly determined.

Reference : USP 42

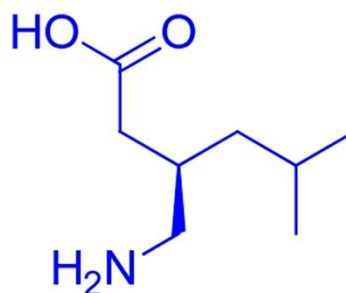
# STEREOCHEMISTRY



# Enantiomers

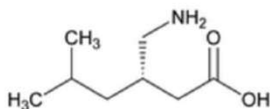


✓ (S)-Pregabalin



(R)-Pregabalin

## Pregabalin



$C_8H_{17}NO_2$  159.23  
(S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid [148553-50-8].

### • ENANTIOMERIC PURITY

**Buffer:** Triethylamine and water (7.2: 1000). Adjust with 50% (v/v) phosphoric acid to a pH of 3.0.

**Mobile phase:** Acetonitrile and Buffer (38:62)

**Derivatizing reagent solution:** 3 mg/mL of Marfey's reagent in acetone

**Acceptance criteria:** NMT 0.15%

Reference : USP-NF 2021





volumetric flask, dissolve with 5 mL of methanol and dilute to volume with diluent. (1.0 mg/mL)

- *Standard solution*  
Dilute 1 mL of Standard solution stock to 100 mL with diluent. (0.01 mg/mL)
- *Test solution stock*  
Accurately weigh 25 mg of sample to a 25-mL volumetric flask, dissolve with 5 mL of methanol and dilute to volume with diluent. (1.0 mg/mL)
- *Test solution*  
Dilute 1 mL of test solution stock to 100 mL with diluent. (0.01 mg/mL)

7.1.2 Procedures

System suitability and specificity

Filter the solution through 0.22 micron nylon membrane filter. Inject 20  $\mu$ L of each solution and record the chromatograms.

The injection sequence should be as follows :

Sample name	No. of injections
Diluent	1
Standard solution	6
Sample solution_A	1
Sample solution_B	1
Bracketing solution	1
Total	14

## S4.2 Analytical Procedures

# ACTUAL PROCEDURE

## All detail for all specification

## S4.3

### Validation of Analytical Procedures



77

## S4.4 Batch Analysis

Batch analysis data on two production batches of the [REDACTED] in accordance with European Pharmacopoeia Supplement 9.4 are provided in Table below.

Test Parameter	Release Acceptance Criteria	LOT ABC	LOT XYZ
Appearance	White powder to almost white powder	Pass	Pass
Identification:			
a) IR	Complies with reference spectrum	Pass	Pass
Assay			
a) Base titration (calculated on dry basis)	99.0% to 101.0%	100.1%	99.7%
Impurity			
a) Individual Specified impurities			
i. Dimer impurity	≤ 0.15%	< 0.05%	< 0.05%
ii. Lactone impurity		< 0.05%	< 0.05%
b) Individual unspecified impurities	≤ 0.10%	< 0.05%	< 0.05%
c) Total impurities	≤ 0.4%	0.0%	0.0%
Appearance of Solution	Clear and colorless	Pass	Pass
Loss on Drying	≤ 0.5%	0.0%	0.0%
Residual Solvent Gas Chromatography	4-methyl-2-pentanone ≤ 4500 ppm	< 100 ppm	< 100 ppm



78

## Example for specification

No.	Test	Specification	Method	Attached
1.	Appearance	Light yellow powder, having a faint odor.	USP39, p.1252	p. 94
2.	Solubility	Sparingly soluble in acetone and in chloroform; slightly soluble in alcohol and in ether; insoluble in water.	USP39, p.3052-3053	p. 94
3.	Identification - Infrared Absorption	The IR spectrum of sample should be concordant with IR spectrum of Reference standard of _____	USP39, p.3052-3053	p. 95-96
4.	Melting range	Between 237°C and 240°C	USP39, p.3052-3053	p. 95-96
5.	Loss on drying	Not more than 0.5%	USP39, p.3052-3053	p. 95-96
6.	Residue on ignition	Not more than 0.1%	USP39, p.3052-3053	p. 95-96
7.	Heavy metals	Less than 0.002%	USP39, p.3052-3053	p. 95-96
8.	Limit of _____ related compound C	No secondary spot from the chromatogram of the <i>Test solution</i> is larger or more intense than the principal sport obtained from the <i>Standard solution</i> (0.2%)	In-house Method	p. 95-96
9.	Assay	98.0-102.0% of $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ , calculated on the dried basis	In-house Method	p. 95-96

79

## Example for specification

No.	Test	Specification	Method	Attached
1.	Appearance	Light yellow powder, having a faint odor.	Current USP	p. 94
2.	Solubility	Sparingly soluble in acetone and in chloroform; slightly soluble in alcohol and in ether; insoluble in water.	Current USP	p. 94
3.	Identification - Infrared Absorption	The IR spectrum of sample should be concordant with IR spectrum of Reference standard of _____	Current USP	p. 95-96
4.	Melting range	Between 237°C and 240°C	Current USP	p. 95-96
5.	Loss on drying	Not more than 0.5%	Current USP	p. 95-96
6.	Residue on ignition	Not more than 0.1%	Current USP	p. 95-96
7.	Heavy metals	Less than 0.002%	Current USP	p. 95-96
8.	Limit of _____ related compound C	No secondary spot from the chromatogram of the <i>Test solution</i> is larger or more intense than the principal sport obtained from the <i>Standard solution</i> (0.2%)	Current USP	p. 95-96
9.	Assay	98.0-102.0% of $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ , calculated on the dried basis	Current USP	p. 95-96

80



## ***S5 Reference Standards or Materials***



81

## ***S6 Container Closure System***



82

## S7 Stability

### Protocol for Stability Study

Test	Time Point (Months)										
	0*	1**	2**	3	6	9	12	18	24	36	48
Appearance	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Water	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Assay (HPLC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diketone impurities	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dimer	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Any unknown impurity	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Total impurities	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Polymorphism <sup>^</sup>	X	-	-	-	X	-	X	X	X	X	X

\* At initial time point, batches are tested for release according to the specification.

\*\* One-month and two-month time point are only used for accelerated study.

X Test will be performed at this time point.

<sup>^</sup> Additionally tested in stability study of process validation batches.

83

## S7 Stability

Product: [REDACTED]

Batch no. DSG0984

Packaging: Market container

Batch size: 400 kg

Manufacturing Date: 2021-08-24

Storage condition: 25±2°C/60±5% RH

Parameters tested	Specification	Storage period (Months) / Date				
		18 months	24 months	36 months	48 months	60 months
Appearance	White or off white powder	White powder	White powder	White powder	White powder	White powder
Polymorphism	Essentially amorphous	-	Essentially amorphous	Essentially amorphous	Essentially amorphous	Essentially amorphous
Water	≤ 3.0%	0.9%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%
Assay	98.0 – 102.0%	100.7%	100.7%	100.2%	100.2%	100.1%
Diketone impurities	≤ 1.0%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Dimer	≤ 1.0%	Not detect	Not detect	Not detect	Not detect	Not detect
Any unknown impurity	≤ 0.1%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03%
Total impurities	≤ 0.3%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03%

84