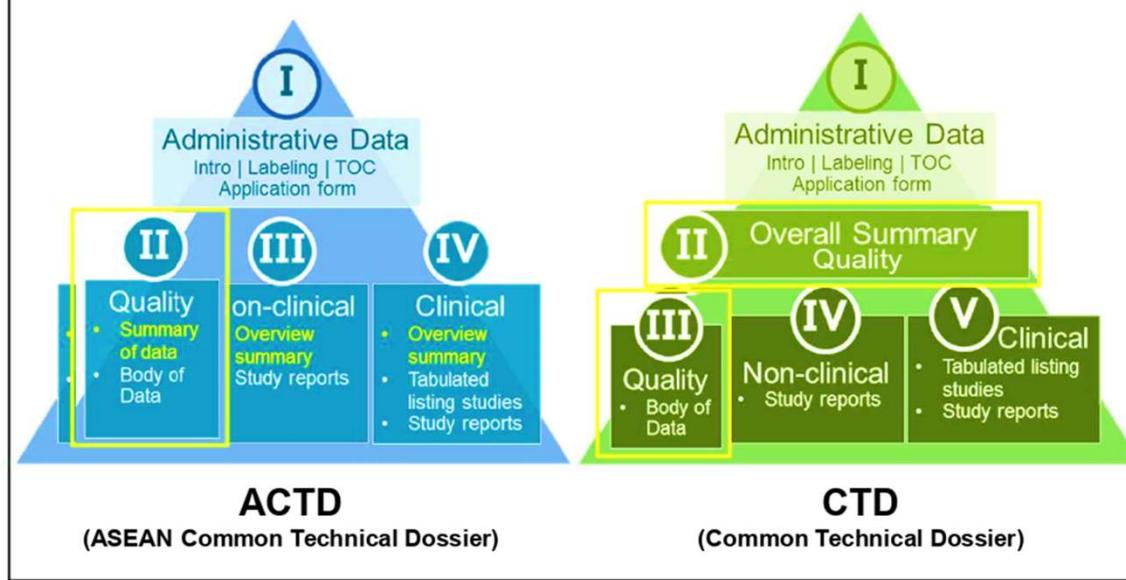
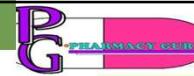


Regulatory Affairs

PharmacyGuRu IP

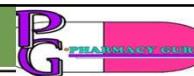
PART 2 PART S : DRUG SUBSTANCES





Part 2 : Quality Overall Summary

- เริ่มต้นคือ ช.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 ตัวยาอะไร ขนาดความแรงเท่าไร บรรจุอยู่ในสัดส่วนรุจุอะไร, Packsize ที่ศึกษา ใช้วิธีการศึกษาแบบ Longterm หรือ Accelerated ความถี่ในการสุ่มตรวจ สภาวะแวดล้อมในการเก็บรักษา **และสรุปผล** จากการศึกษาว่า ได้อายุเท่าไร ที่การเก็บรักษาอย่างไร
 - ส่วน Part C จะเป็นเอกสารเต็มรูปแบบของข้อมูลที่สรุปใน Part B จะแสดง **Protocol** การศึกษาทั้งหมด และ **Result** จากการศึกษาทั้งหมด พร้อมสรุปผล รวมถึงแสดงหลักฐานประกอบการศึกษา เช่น Chromatogram HPLC



Drug substance

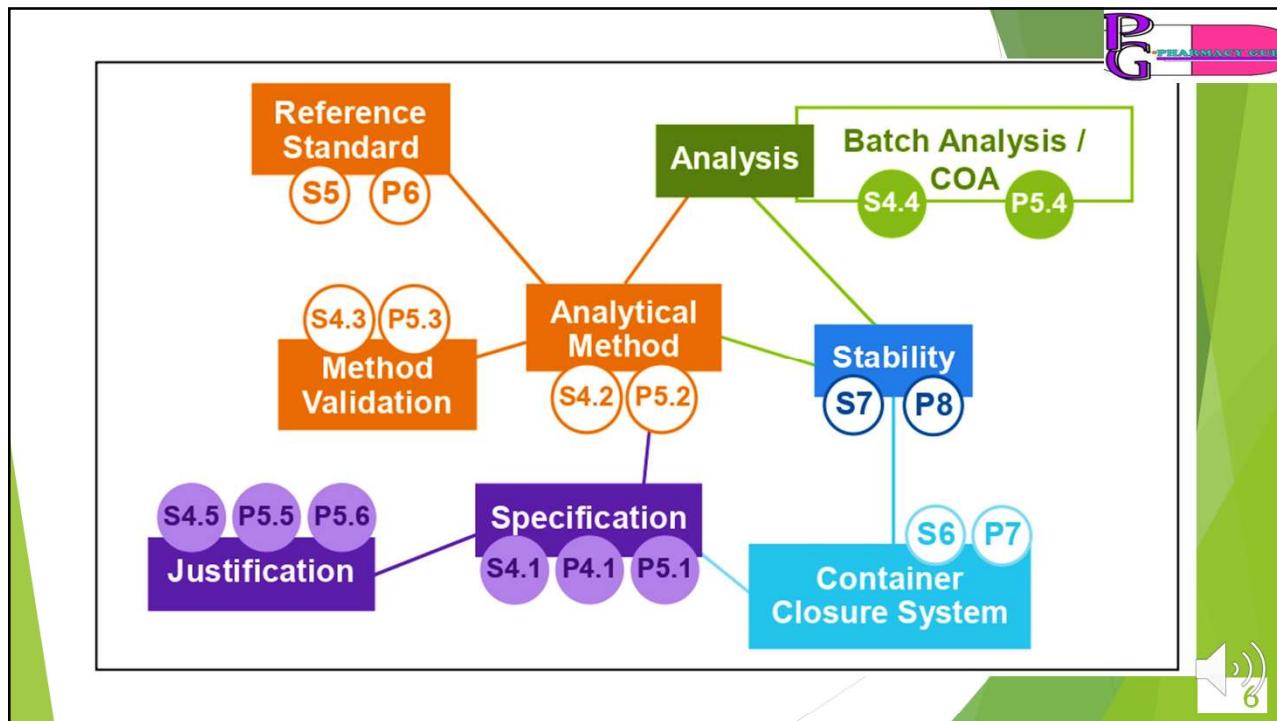
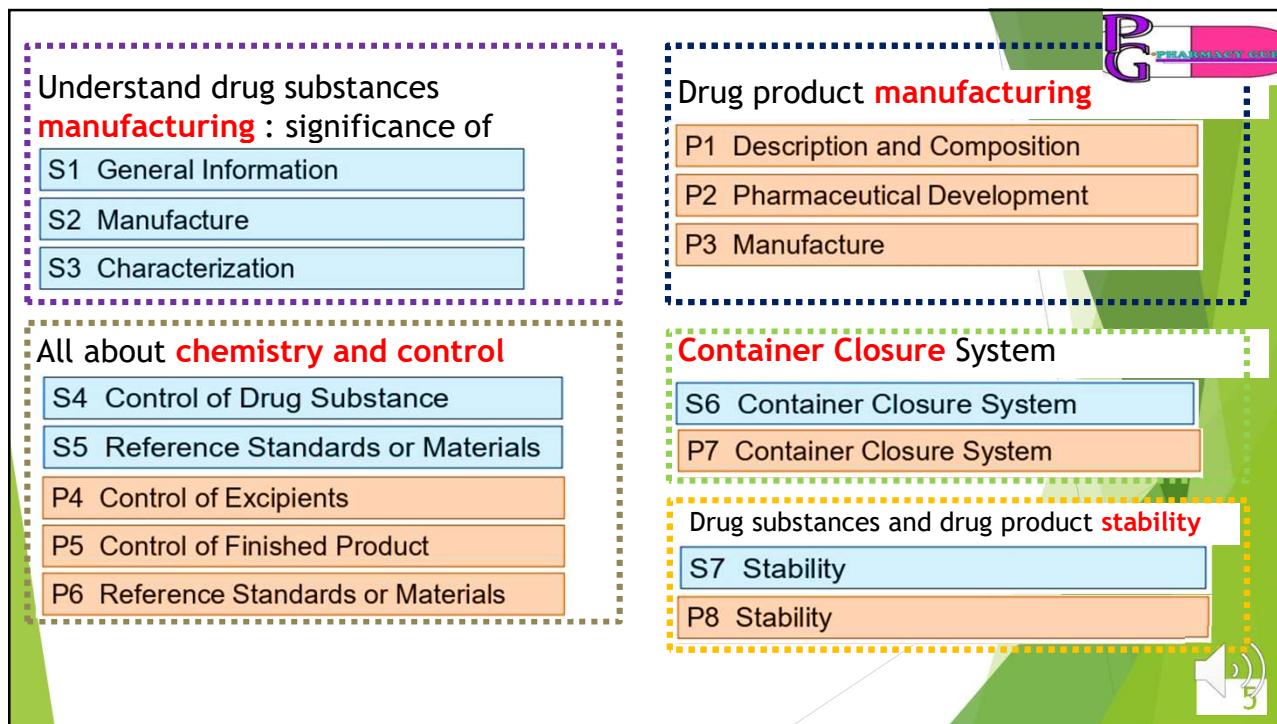
- S1 General Information
- S2 Manufacture
- S3 Characterization
- S4 Control of Drug Substance
- S5 Reference Standards or Materials
- S6 Container Closure System
- S7 Stability



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



ห้องเกณฑ์ตามประกาศของ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

ASEAN
Common Technical Dossier

ICH guidelines

คู่มือ/ห้องเกณฑ์การขึ้นทะเบียนต่อรับยาสามัญ
(Generic Drugs)

IIIU ASEAN HARMONIZATION



ห้องเกณฑ์ตามประกาศของอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข



แบบ ช.ท.ย. A 2

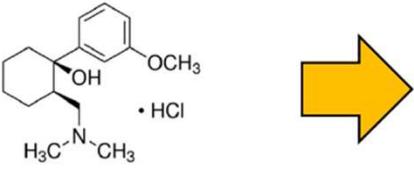
ภาคผนวก 5
ส่วนที่ 2 หลักฐานแสดงคุณภาพของยา
(PART II: Quality)

SECTION A: สารบัญ (Table of Contents)

รายการเอกสาร	หน้า
SECTION B : บทสรุปโดยรวมคุณภาพ (Quality Overall Summary)	
S. วัตถุเดิมวิยาสำคัญ (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 การตรวจสอบและแยกแยะ (Characterization)	
3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and Other Characteristics)	
3.2 สารเจือปน (Impurities)	

P
PHARMACY GUIDE

S1 General Information



S1.1 Nomenclature

S1.2 Structure

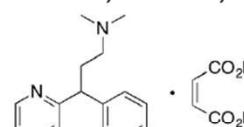
S1.3 General Properties

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**

10

คุณสมบัติ	รายละเอียด
1. Physical : Physical form	ลักษณะภายนอก รูปร่างผง/ผลึก สี กลิ่น (ถ้ามี)
2. Chemical : Solubility	ค่าการละลายใน Solvent ต่างๆ จาก 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	ถ้าโครงสร้างพื้นฐานที่แสดงความเป็นกรด-ด่าง ควรแจ้งด้วย บอกหน่วยด้วย เช่นg/ml in H ₂ O
- Dissociation constant pKa	เปิดตำรา Clarke's Analysis of Drugs & Poisons หาข้อมูลค่าการแยกตัวที่ pH ต่างๆ
- Partition Coefficient:	เปิดตำรา Clarke's Analysis of Drugs & Poisons หาข้อมูลค่า Log ^P (Octanol/ Water)
- Optical Isomerism	ตรวจสอบ C ที่เป็น Chiral center in the molecule ก่อน → ถ้ามีตรวจสอบ Enantiomer เพิ่มเติม
- Polymorphism	หาข้อมูลอ้างอิง ถ้าไม่มีควรศึกษาตาม Pharmacopoeia เช่น Ph. Eur. 7 ^h 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]
- Hygroscopicity	หาข้อมูลอ้างอิง ถ้าไม่มีควรศึกษาตาม Pharmacopoeia เช่น Ph. Eur. 7 ^h 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 ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ · C ₄ H ₄ O ₄
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 – เบอร์โทรศัพท์ fax email</p> <p>** ควรตรวจสอบ ชื่อ-ที่อยู่ ว่าตรงกับที่ระบุใน COA หรือไม่ **</p> <p>GMP API Certificate : รูปแบบใด PIC/S – WHO – State – Local เป็นต้น หมายเลขอื่นๆ</p> <p>- Issued by : _____</p> <p>- Valid Date : _____</p> <p>CEP หมายเลขอื่นๆ</p> <p>- Valid Date : _____</p> <p>(สถานะ Valid + หลักฐานการ Valid จากหน้า Web EDQM – ถ้า Print หน้า web ลงวันที่การเข้าถึงด้วย)</p> <p>หนังสือวันรองคุณภาพการผลิตอื่นๆ</p>	Name / Title / Email / Tel.
QA Release	ถ้าเป็นที่เดียวกับ Manufacturing site ไม่ต้องแจ้ง	Name / Title / Email / Tel.
Sale office	แจ้ง ชื่อบริษัท – ที่อยู่โดยละเอียด	Name / Title / Email / Tel.

13

ตัวอย่าง GMP Cert.



14

No.	หัวข้อ	ยาเก่า	ยาใหม่
S2.2	คำอธิบายกระบวนการผลิต และวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	ยกเว้นข้อมูล แต่ถ้า COA Supplier ตรวจสอบ impurities มากผิดปกติ อาจขอตุ Synthetic partway	<ul style="list-style-type: none"> - Flow diagram of synthesis process - Synthetic partway - บรรยายกระบวนการผลิตของแต่ละขั้นตอน ในข้อย่อ <p>S.2.2.2 Description of Manufacturing Process</p> <ul style="list-style-type: none"> - In-Process control, Critical control step - ระบุสารตั้งต้นผลิต สารเคมี ตัวเร่งปฏิกิริยา สารอื่นๆ และ ตัวทำละลาย ที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยา - <u>ขั้นตอนการตอกผลลัพธ์และการทำให้ผลลัพธ์สุทธิ</u>
S2.3	การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)	ยกเว้นข้อมูล ➔ แต่ต้องส่ง COA รับรอง คุณภาพเฉพาะ API ที่ PartS4.4 ➔ COAควบคุม คุณภาพตามตัวราย เล่มได	<ul style="list-style-type: none"> - แจ้งวิธีและการควบคุมคุณภาพสารตั้งต้นผลิต สารเคมี ตัวเร่งปฏิกิริยา สารอื่นๆ และตัวทำละลาย ที่เกี่ยวข้องในการผลิต (Starting Material, Solvents, Reagents) - ส่ง COA รับรองคุณภาพดิบ และ COA รับรองคุณภาพ API ที่สังเคราะห์ได้ - Material แต่ละตัวใช้ในขั้นตอนไหน ใช้เพื่ออะไร เช่น ใช้ในขั้นตอน Synthesis API, ใช้เป็น Purification เช่น Active Carbon เพื่อ Decolorant, ใช้เป็น Purification เช่น Sodium sulfite เพื่อเป็น Antioxidant

No.	หัวข้อ	ยาเก่า	ยาใหม่
S2.4	การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และสารสำคัญ (Controls of Critical Steps and Intermediates)	ยกเว้นข้อมูล	<ul style="list-style-type: none"> - <u>ขั้นตอนเป็น Critical step และควบคุมยังไง ตรวจยังไง</u> - วิธีการควบคุม Intermediated สารเคมี ตัวร่วงปฏิกิริยา สารอื่นๆ และตัวทำละลาย ที่เกี่ยวข้อง - การตรวจสอบปริมาณ Intermediated ที่หลงเหลือ ซึ่งอาจเป็น Impurities (NMT=____%)
S2.5	การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)	ยกเว้นข้อมูล	<ul style="list-style-type: none"> - Process Validation Protocol and result - แนะนำให้ดู ICH Guideline ประกอบการเขียน
S2.6	การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)	ยกเว้นข้อมูล	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - ดู ICH Guideline




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



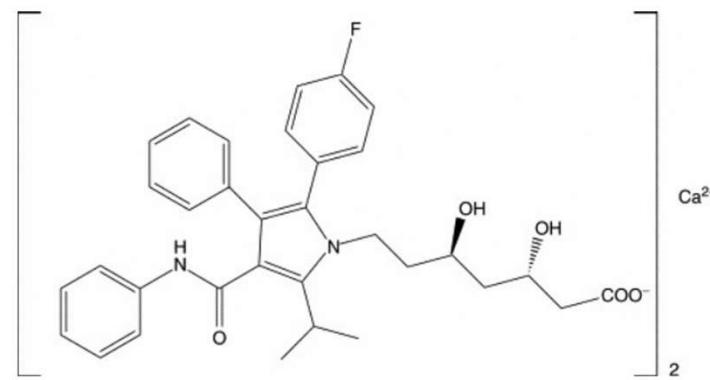

No.	PARAMETERS	COMPONENTS	REQUIREMENTS				
			NCE	BIOTECH	MaV	MIV	G
S2	Manufacture	Name and address of the manufacturer (s).	✓	✓			✓
	2.1. Manufacturer(s)	- The description of the drug substance	✓	✓			
	2.2. Description of Manufacturing Process and Process Controls	- The description of the drug substance manufacturing process and process control that represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance.			✓		
	2.3. Control of Materials	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Starting materials, solvents, reagents, catalysts, and any other materials used in the manufacture of the drugs substance indicating where each material is used in the process. Tests and acceptance criteria of these materials. - Control of source and starting materials of biological origin. - Source, history and generation of the cell substrate. - Cell banking system, characterisation and testing. - Viral safety evaluation. 	✓	✓			
	2.4. Controls of Critical Steps and Intermediates	- Critical steps: Tests and acceptance criteria, with justification including experimental data, performed at critical	✓	✓			

		Requirements (G – Generics)
S2 Manufacture		
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>

S3 Characterization

S3.1 Elucidation

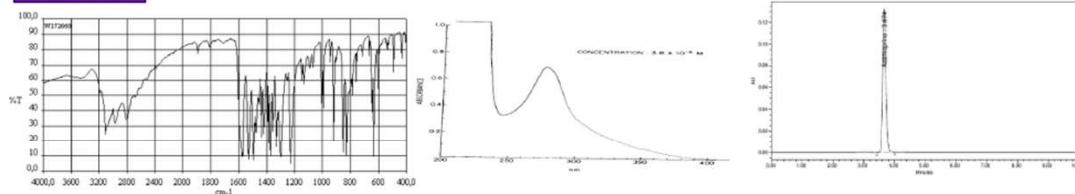
S3.2 Impurities



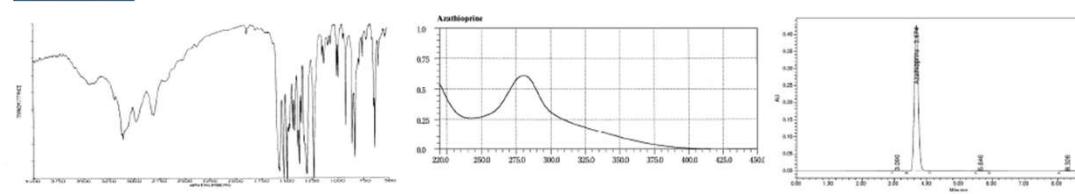
19

STRUCTURE ELUCIDATION?

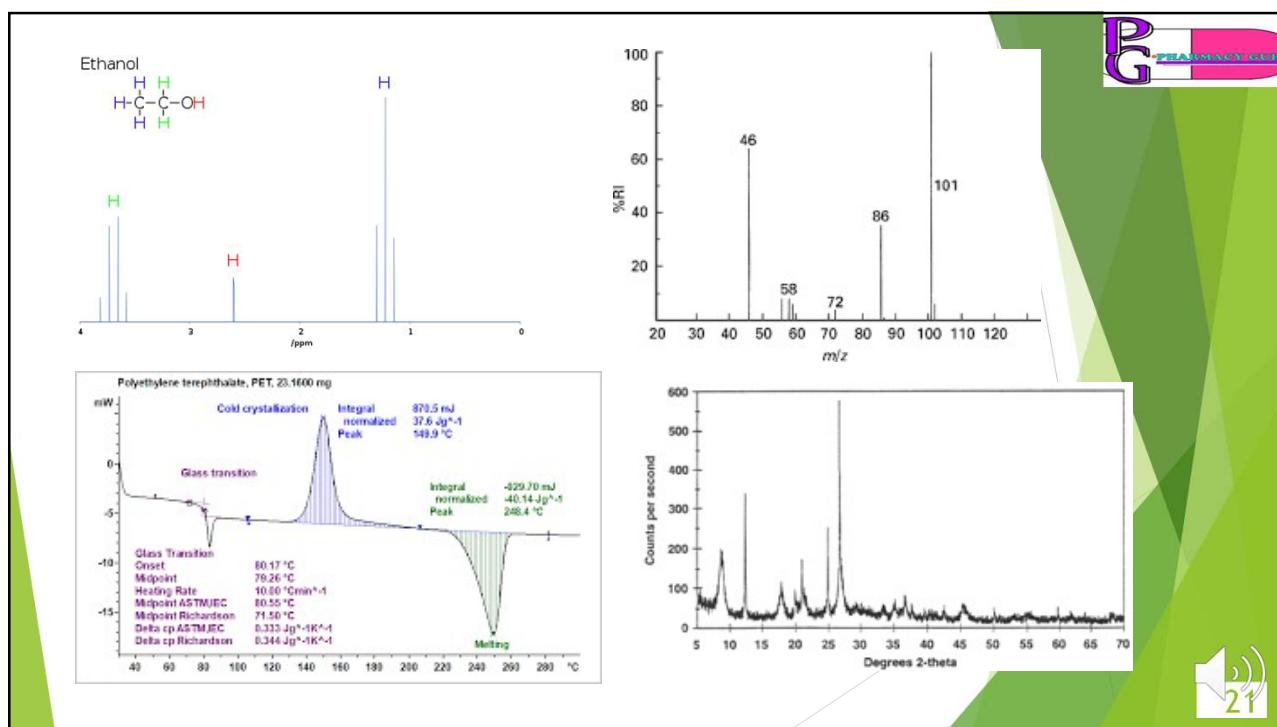
Standard



Sample



20



21

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

Elucidation Method

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		

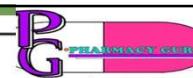
Summary from Structure Elucidation/ Characterization Study

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

22

IMPURITIES

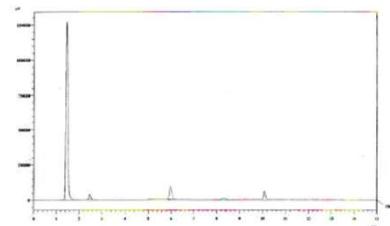
PROCESS IMPURITIES DEGRADATION



Name	Relative Retention Time	Relative Response Factor	Acceptance Criteria (MFL %)
Mandelic acid ^a	0.66	—	0.10
Isobutyrylactic acid ^b	0.85	2.1	0.15
Pregabalin	1.0	1.0	—
N-isobutyryl-monosamide ^c	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

Compendial

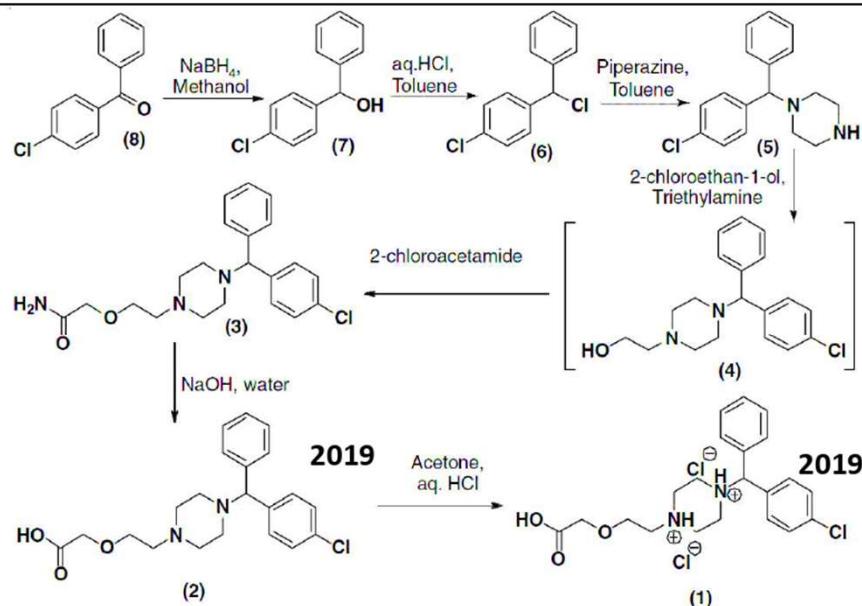
VS



Information from the manufacturer

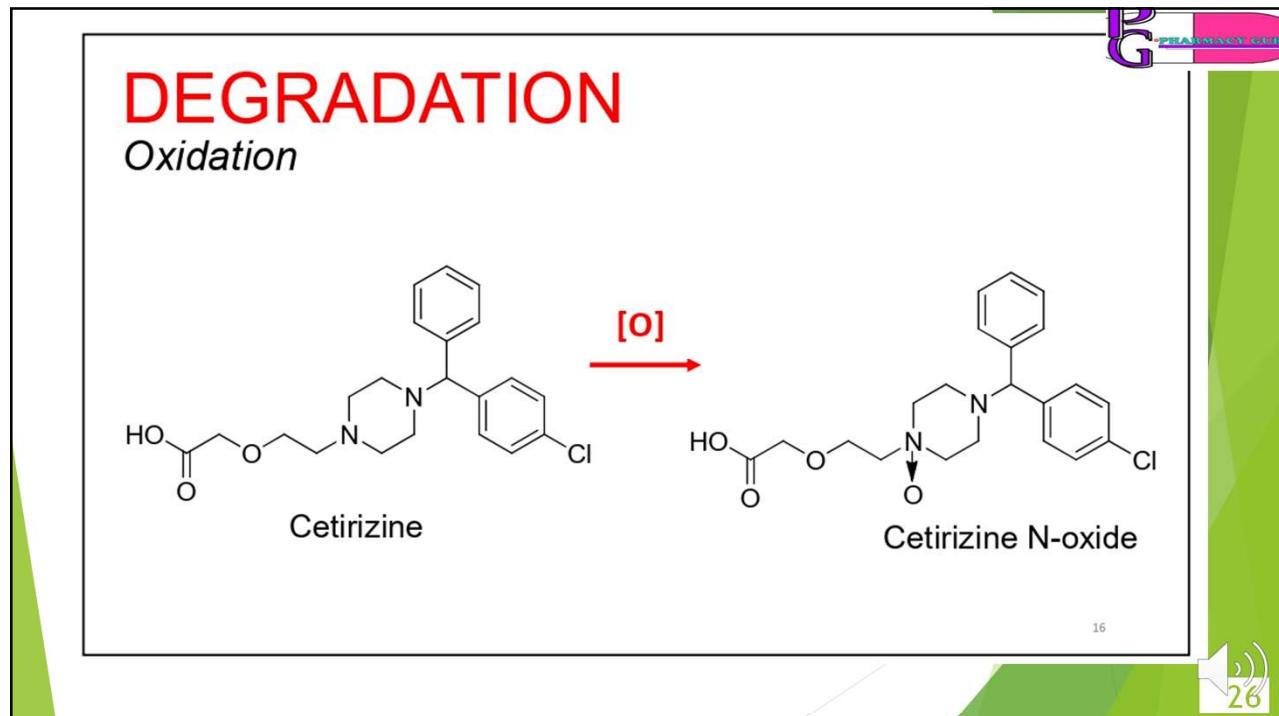
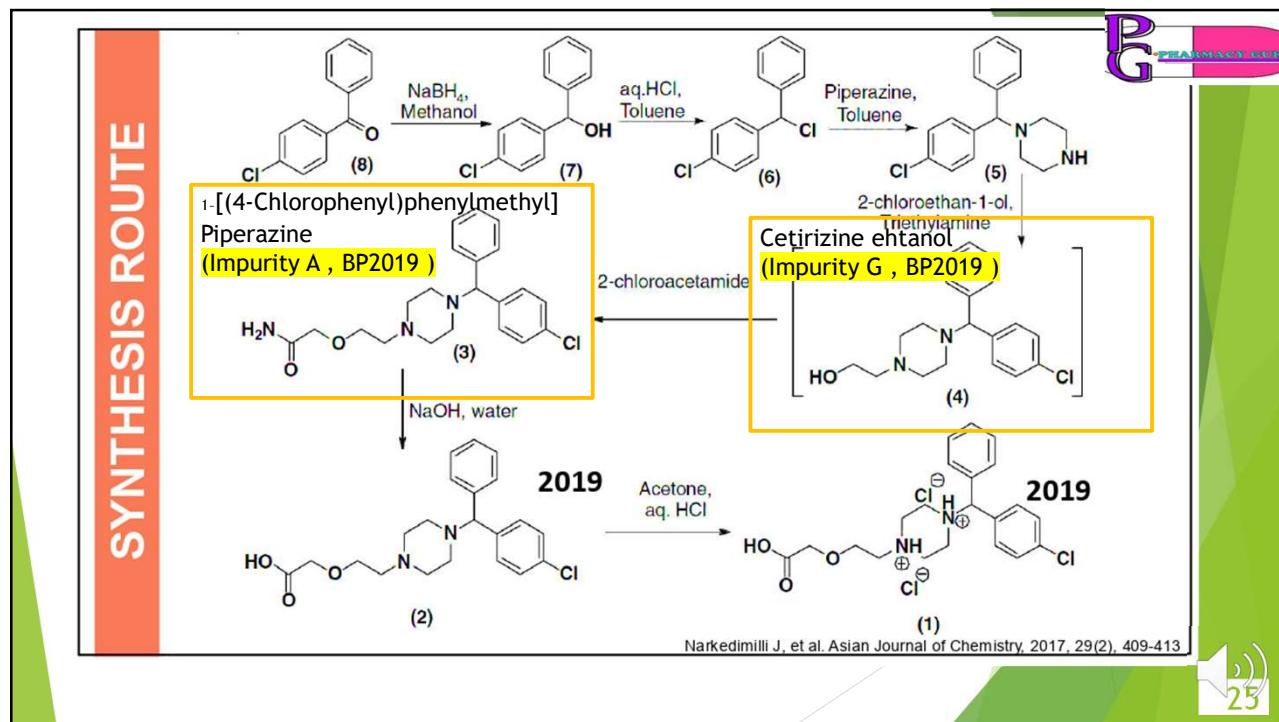


SYNTHESIS ROUTE



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





IMPURITIES



TOXICITY → LIMIT → SPECIFICATION FOR QC



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 : (ตัวใช้ตัวรายเล่มใหม่ๆ API อาจไม่มีหัวข้อนี้ เช่น USP40 จะขึ้นคำว่า

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

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

แต่ให้เปรียบ 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

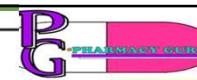
3.2.5 Other



ตัวอย่างตารางสรุป Potential Impurities in _____ API _____ manufacturing at _____ สถานที่ผลิต _____							
A. Know Impurities – มีกี่ตัว ให้ข้อมูลทั้งหมด และแสดง Molecular Structure							
No.	Possible Impurities	รูปแบบ/ ที่มาในการปนเปื้อน	Molecular Weight/Structure	การกำจัด	Test Method	Limit	Monograph in Pharmacopoeia
1.	Impurities A - ซื้อ	ปนเปื้อนมากับ Starting Material / Starting Material ที่นำมารีไซเคิล / ไม่ทั้งหมด / ปนเปื้อนในกระบวนการผลิต ขั้นที่ 1 / ปนเปื้อนใน Process / By Product / Degradation Product / Unknown	สูตรโครงสร้าง / น้ำหนักโมเลกุล [ซึ่งข้อมูลนี้ด้วยวิธีทดสอบอะไร]	หมดสีน้ำเงิน / 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 ใด 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 และแสดงข้อมูลผลตรวจ Elemental Class 1 และ 2A ตาม ICH Q3D เป็นอย่างน้อย / PDE หรือ Limit per day							
F. Genotoxic Impurities – ใช้สาร (ส่วนมากเป็น Solvent) ที่เข้าช่วยเป็น mutagens หรือไม่ / ถ้าใช้ ผลตรวจต้องไม่เกินค่า TTC							

S4 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance) <ul style="list-style-type: none"> 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)	

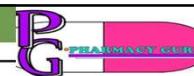




S4 Control of Drug Substance



31



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



32

SPECIFICATION & JUSTIFICATION



33

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

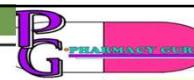
PG
PHARMACY GUIDE

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%
	D	≤ 0.10%
	E	≤ 0.10%
	-	≤ 0.10%
	J	≤ 0.10%
	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

Universal Tests / Criteria

Specific Tests / Criteria

37

UNIVERSAL TESTS

DESCRIPTION

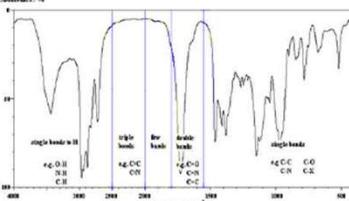


ASSAY



IDENTIFICATION

IMPURITY

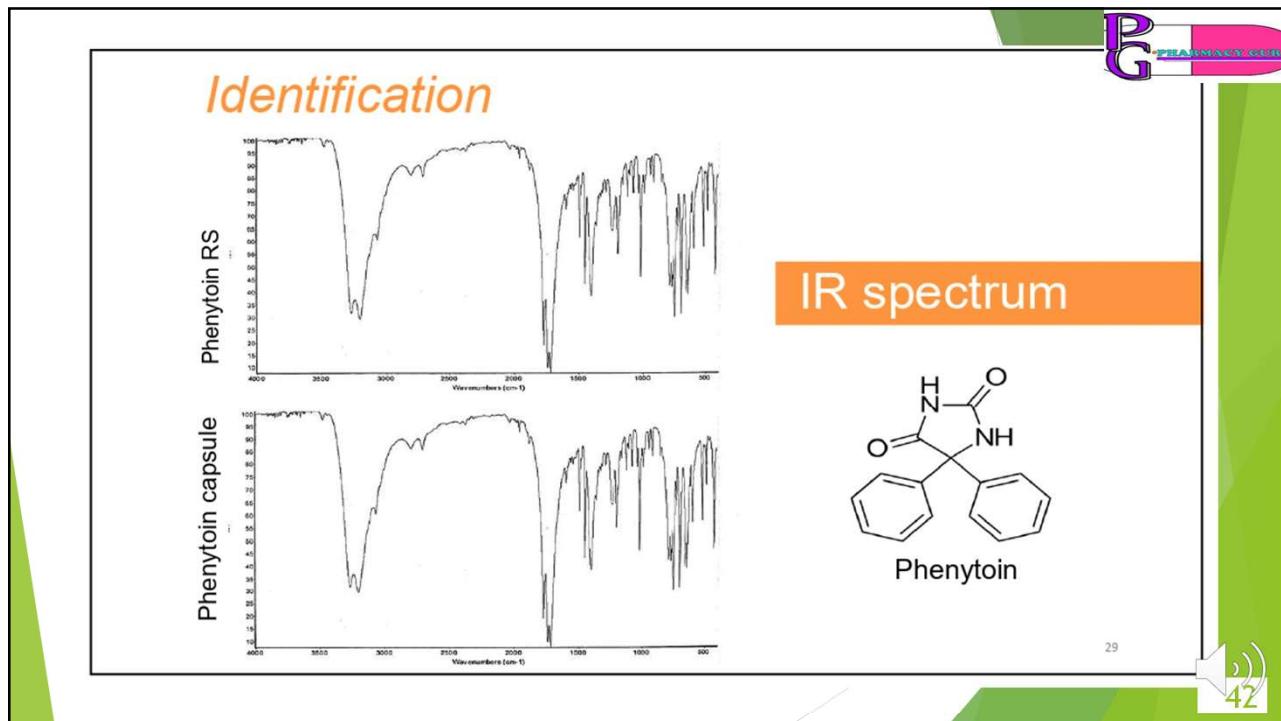


38

API description

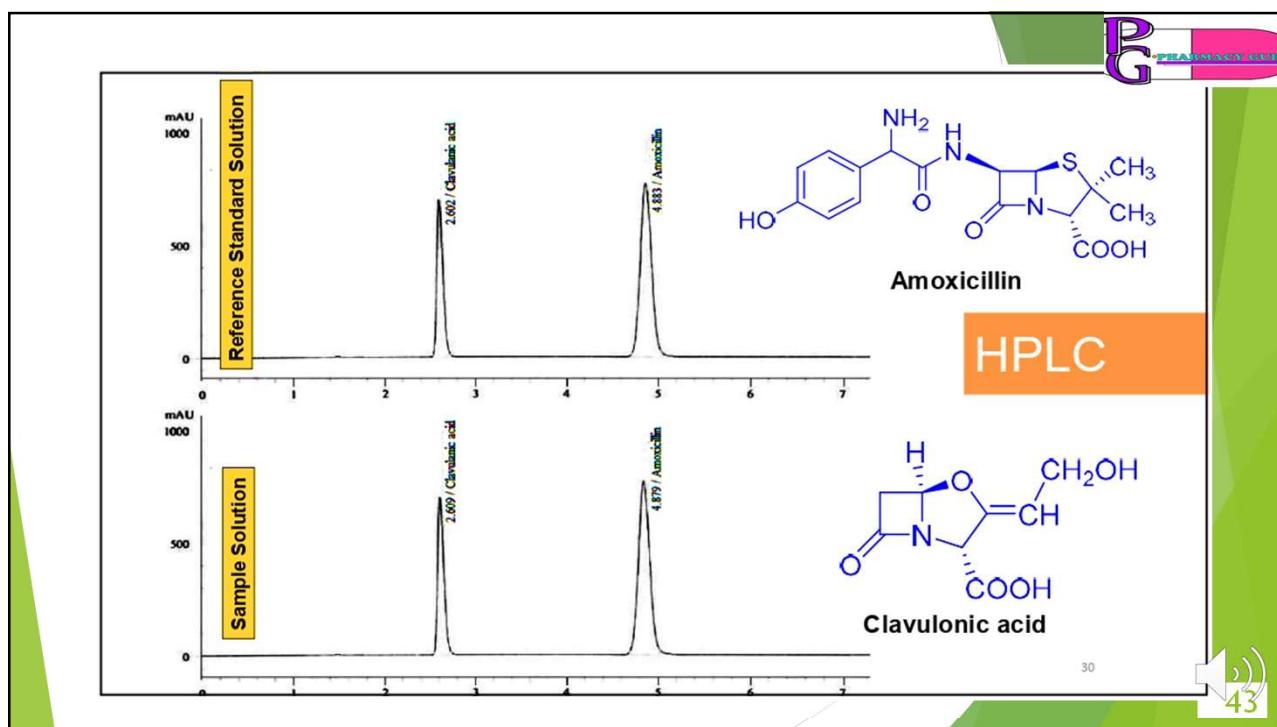
Example

Raw material Specification		
Test	Acceptance Criteria	Method
Appearance	White or off-white powder.	Visual inspection
Identification		
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>
Residue on ignition	Not more than 0.1%	USP40 <281>



29





P PHARMACY GUIDE

Tramadol Hydrochloride

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

$$Result = (r_s/r_s) \times (C_s/C_s) \times 100$$

IDENTIFICATION

Change to read:

- **A. SPECTROSCOPIC IDENTIFICATION TESTS (197), Infrared Spectroscopy: 197K_A (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. SPECTROSCOPIC IDENTIFICATION TESTS (197), Infrared Spectroscopy: 197K_A (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
Adsorbent: 0.25-mm layer of chromatographic support

Reference : USP-NF 2021

44

Identification method?

Chemical structure: A 2,6-dichlorophenyl group attached to a 2,2,2-trifluoroethyl ester group. The structure is shown as CC(F)(F)C(F)(F)C(=O)OC(F)(F)C(F)(F)c1ccc(Cl)c(Cl)c1. A question mark box is placed between the two groups.

Reaction scheme: The chemical structure above is followed by a reaction arrow pointing to a box containing a question mark. Above this box is the text Ca^{2+} .

32 

API ASSAY

46 

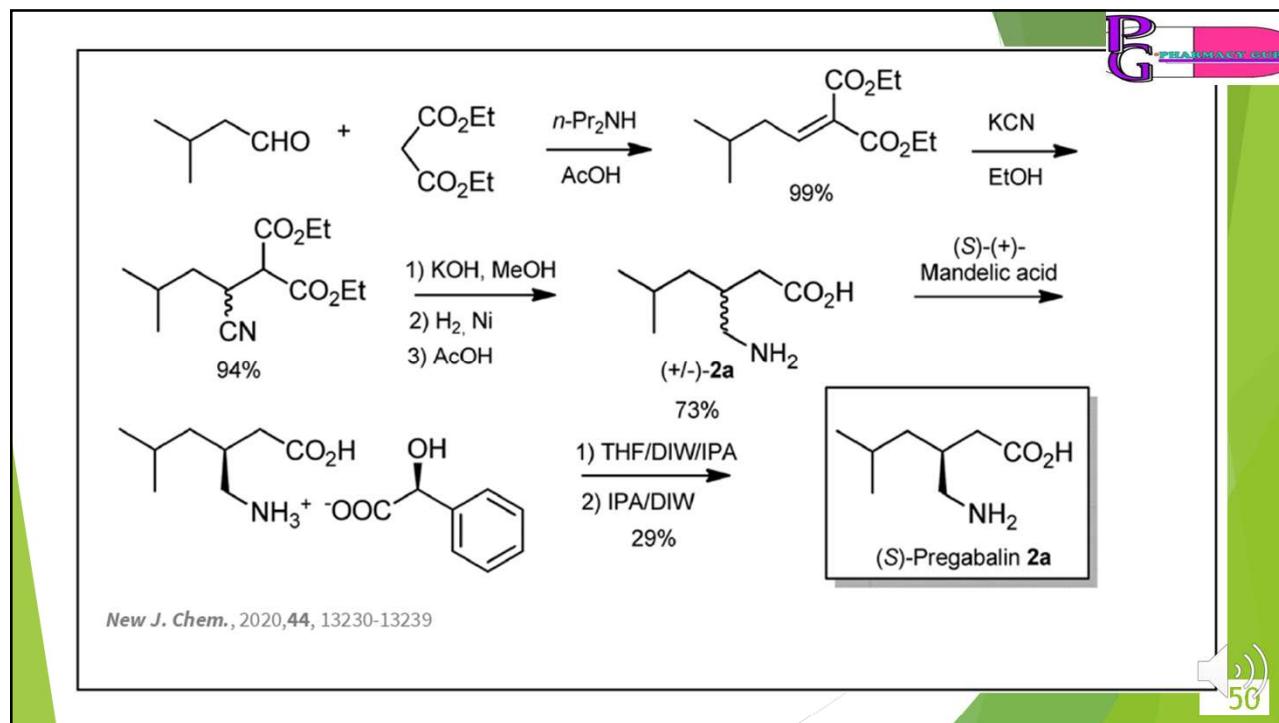
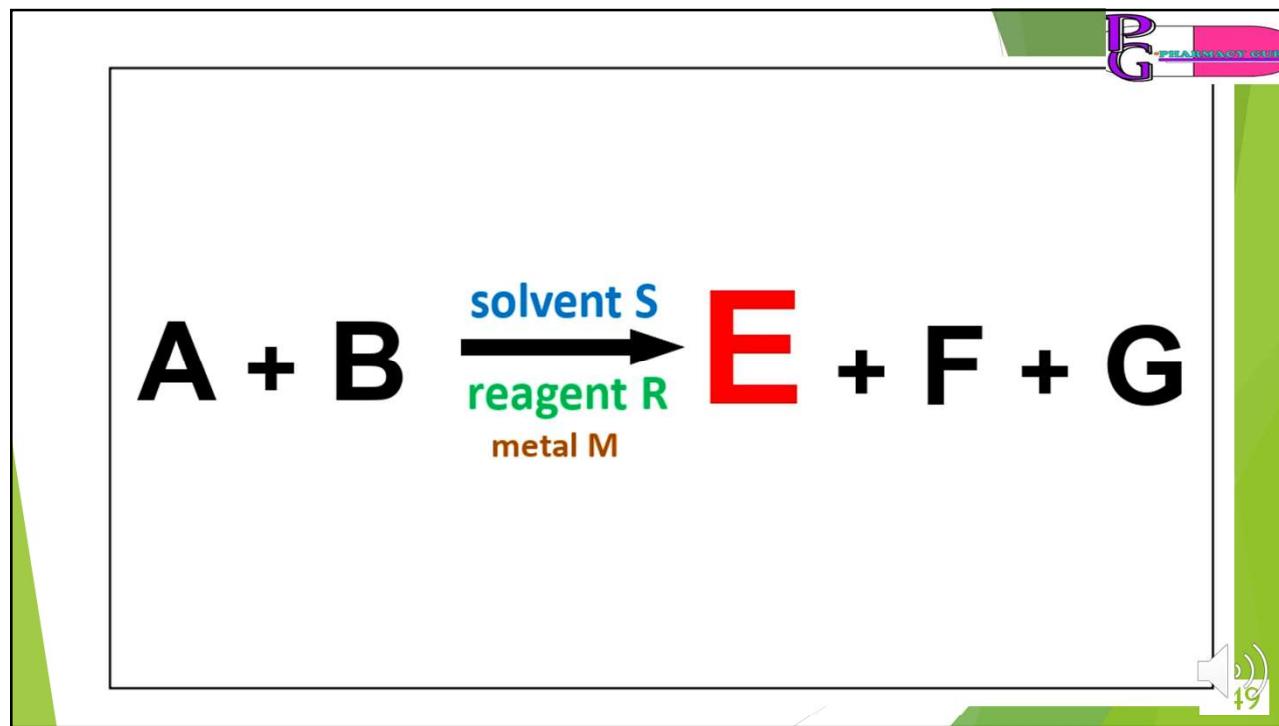
Example

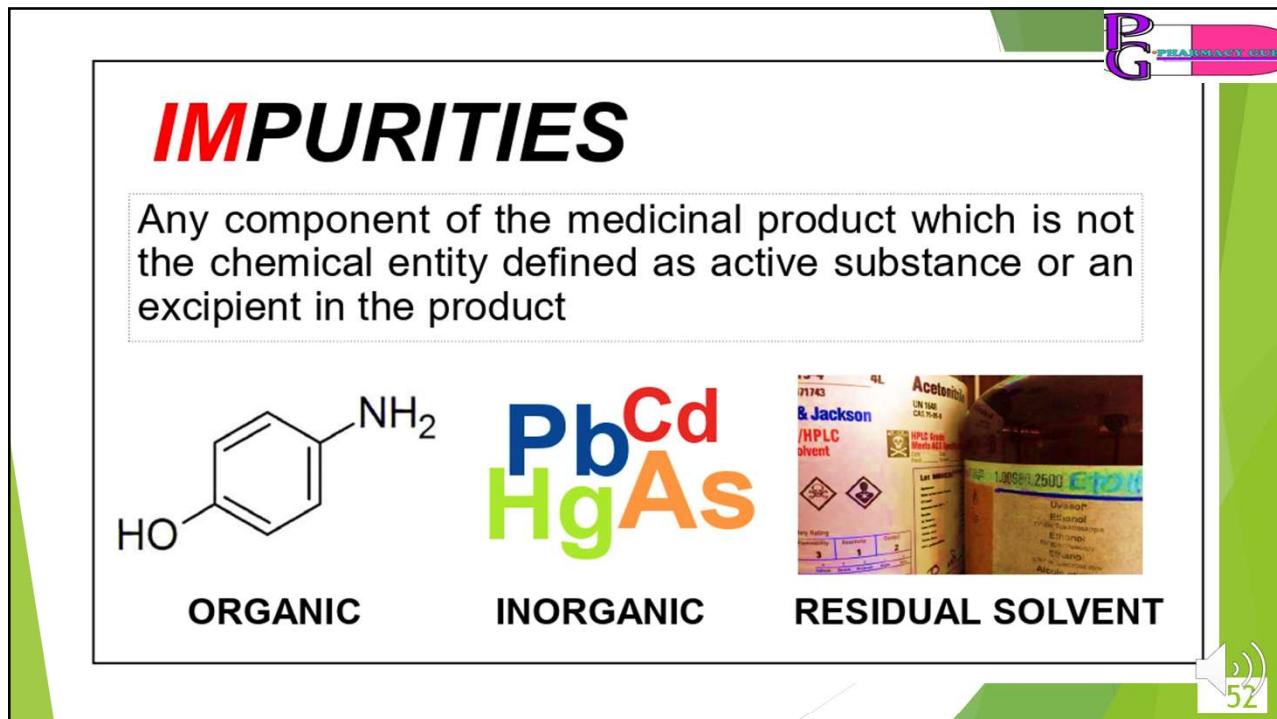
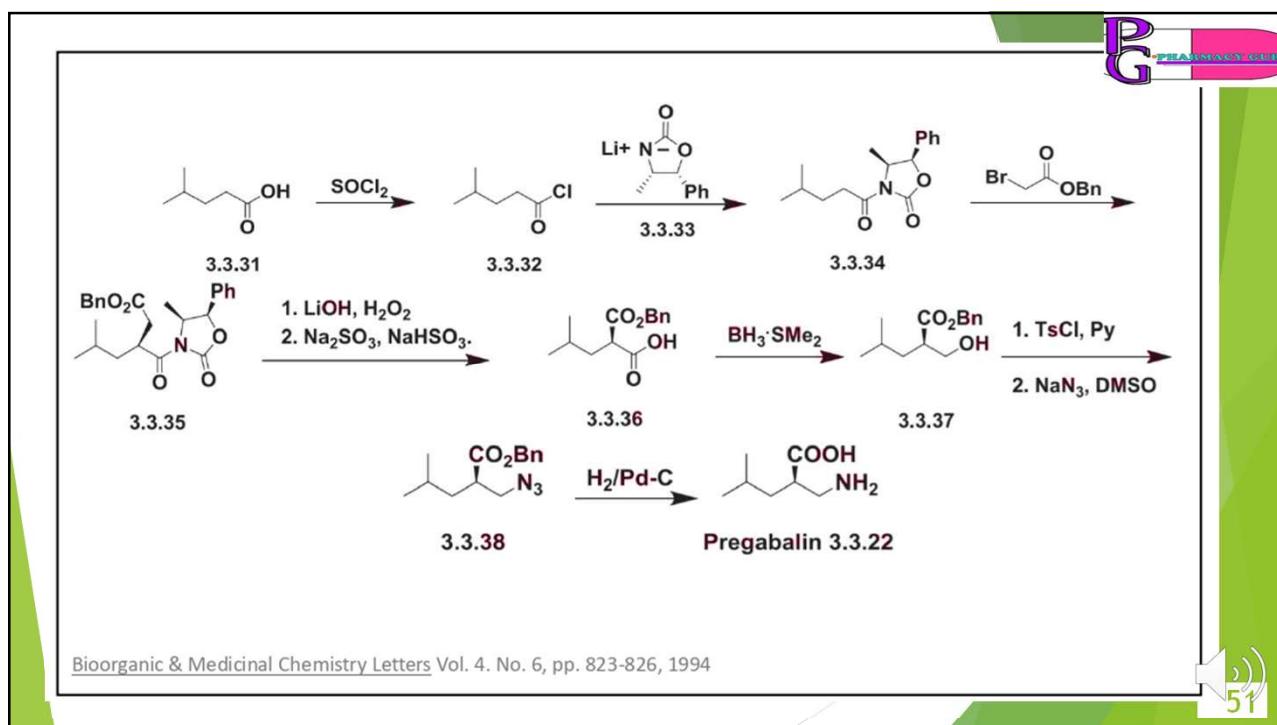
Assay	95.0%–102.0% of Valacyclovir HCl ($C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$) calculated on the anhydrous and solvent-free basis	USP NF 2021
-------	--	-------------

 47

IMPURITIES

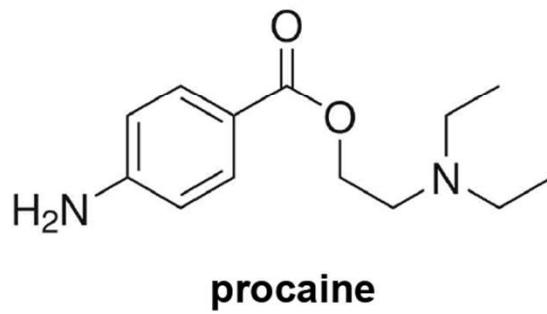
 48





ORGANIC IMPURITIES

Example

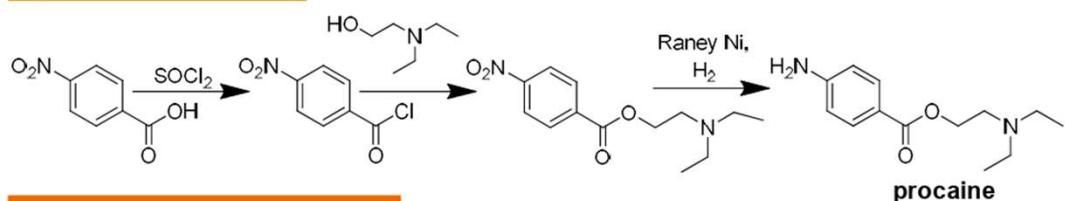


40

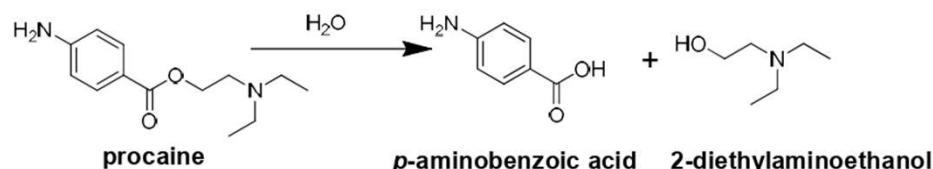
53

ORGANIC IMPURITIES

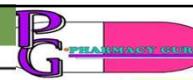
Synthesis route



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



CLASS I

Should be avoided

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

CLASS II

Should be limited

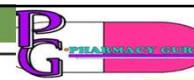
Acetonitrile Chlorobenzene Chloroform
 Cyclohexane 1,2-Dichloroethene Hexane
 Methanol 2-Methoxyethanol etc.

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.





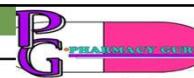
RESIDUAL SOLVENT LIMIT

Solvent	Concentration limit (ppm)	Concern
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		ICH Q3C R7
Should be avoided		

44



57



Solvent	PDE (mg/day)	Concentration limit (ppm)
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene ¹	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

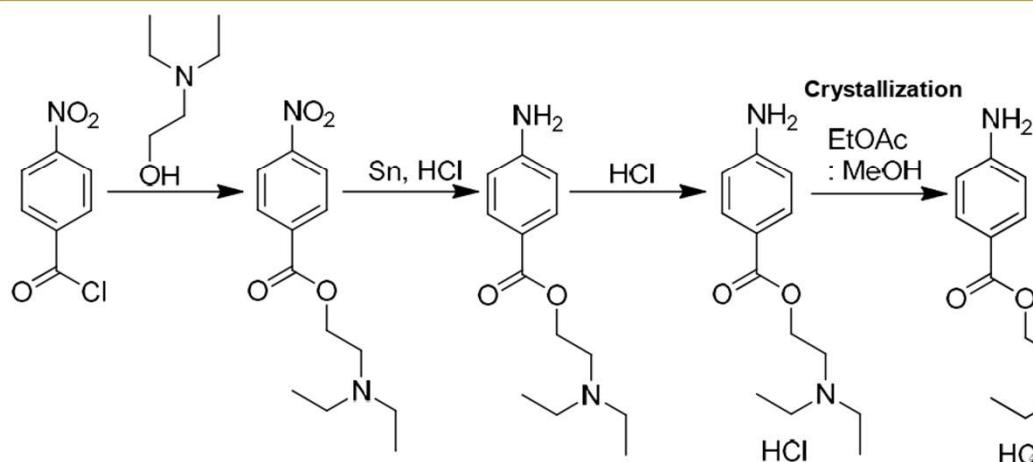
Should be used
when practical

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 ⁵

ICH Q3C R7

59

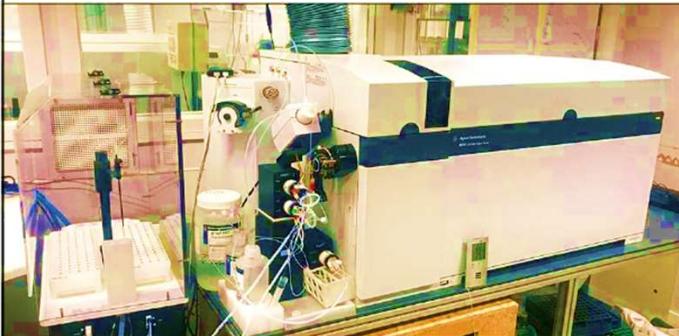
Which solvent could exist as contaminant
in Procaine API?



60

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



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



PG PHARMACY GUIDE

IMPURITIES

ICH Q3A(R2)
Impurities in
New Drug
Substances

ICH Q3B(R2)
Impurities in
New Drug
Products

Official pharmacopoeias



SPECIFIC TESTS/CRITERIA
Drug substance (DS)

Physicochemical properties

Particle Size

Polymorphic forms

CC(C)N(C)C[C@H](O)[C@H](S)COCCOc1ccc(cc1)OC

Stereochemistry

Water content

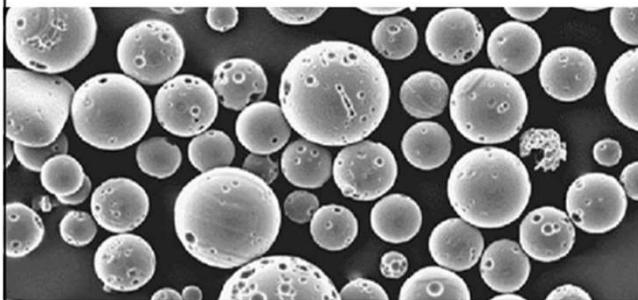
Microbial limits



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

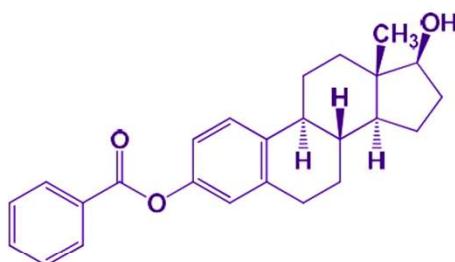
Bioavailability

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 µL 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-µm 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).

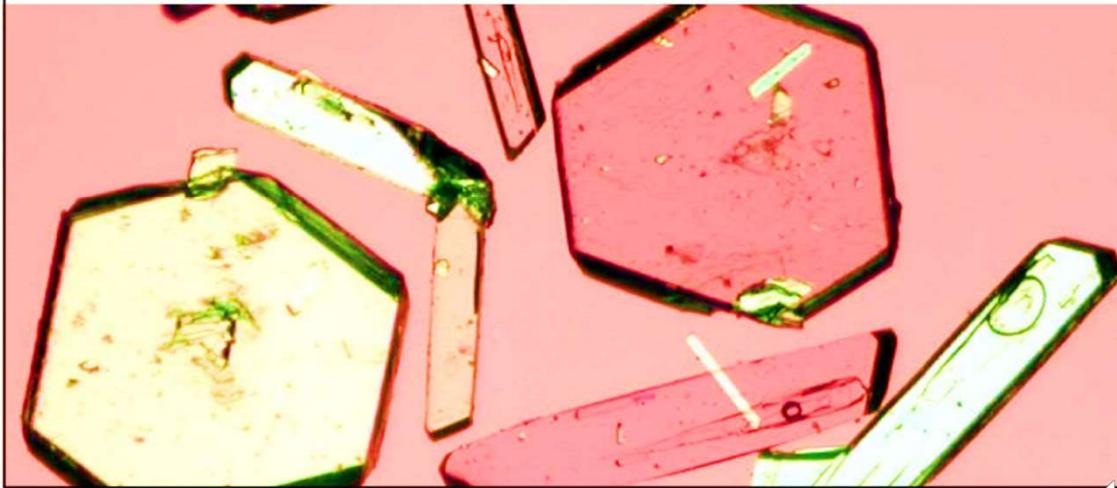
Analysis: Using a suitable multi-wavelength particle size analyzer,¹ determine the particle size distribution within the *Sample suspension*, analyzing the results in the range of 5–600 µm.

Acceptance criteria: NMT 50% of the particles are less than 30 µm, and NLT 90% of the particles are less than 450 µm. The mean diameter of fine grade Estradiol Benzoate is NMT 100 µm, and the mean diameter of coarse grade Estradiol Benzoate is 100–200 µm.

Reference : USP 42

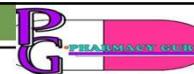
66

POLYMORPHIC FORMS



67

Polymorphic forms

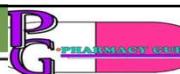


Some drug substances exist in different crystalline forms which differ in their physical properties (e.g. solubility).

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

- PROCEDURE: **Solu**
- **Solu**
- **Specif**
- **Acitor**

• **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.

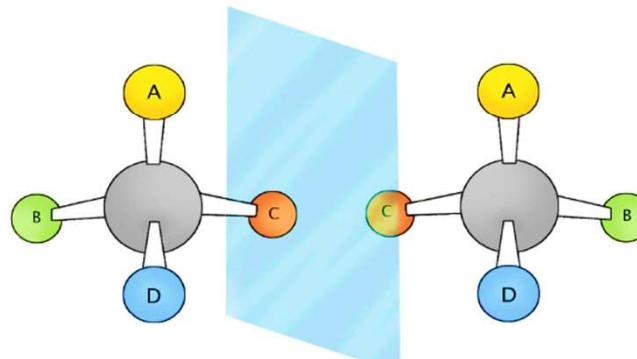
Acceptance criteria: NMT 1.0 mL of 0.01 N sodium hydroxide VS is required for each 1.0 g of Carbamazepine.

- **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*

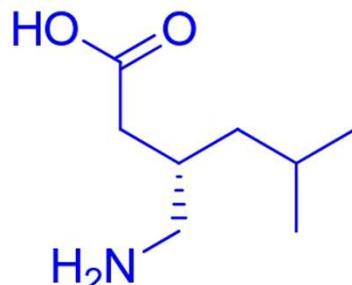


STEREOCHEMISTRY





Enantiomers



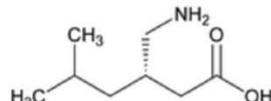
✓ (S)-Pregabalin



(R)-Pregabalin



Pregabalin



C₈H₁₇NO₂ 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.

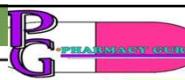
Mobile phase: Acetonitrile and *Buffer* (38:62)

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

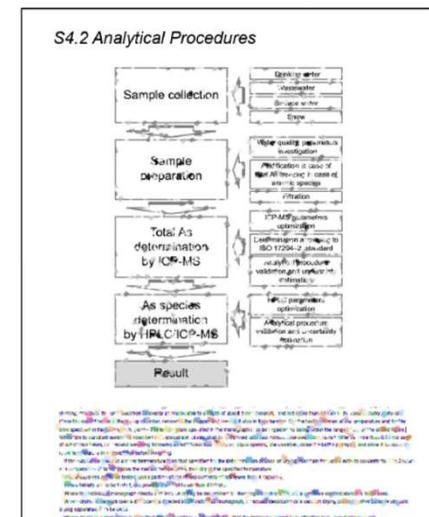
Acceptance criteria: NMT 0.15%

Reference : USP-NF 2021





S4.2 Analytical Procedures



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 μ 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

73

Assay—

Mobile phase—Prepare a mixture of acetonitrile, methanol, and water (53: 27.5: 19.5), and degas. Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under *Chromatography* (621)). Increasing the proportion of water increases the elution times and allows better separation of impurities.

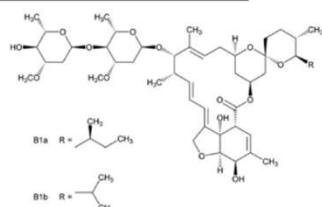
Standard preparation—Dissolve an accurately weighed quantity of USP Ivermectin RS in methanol to obtain a solution having a known concentration of about 0.4 mg per ml.

Assay preparation—Transfer about 40 mg of ivermectin, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with methanol to volume, and mix. Sonicate, if necessary.

Chromatographic system (see Chromatography (621))—The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm \times 25-cm column that contains 5- μ m packing L1. The flow rate is about 1.5 mL per minute. Chromatograph the *Standard preparation*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the relative retention times are about 0.75 for component H_2B_{1b} and 1.0 for component H_2B_{1a} ; the resolution, *R*, between component H_2B_{1b} and component H_2B_{1a} is not less than 3.0; the column efficiency determined from the component H_2B_{1a} peak is not less than 2000 theoretical plates; the tailing factor for component H_2B_{1a} peak is not more than 2.5; and the relative standard deviation for six replicate injections is not more than 1.0% determined from the component H_2B_{1a} peak.

USP NF 2021

Ivermectin



Procedure—Separately inject equal volumes (about 50 μ L) of the *Standard preparation* and the *Assay preparation* into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the peak areas for component H_2B_{1a} and component H_2B_{1b} . Calculate the quantity, in mg, of component H_2B_{1a} ($C_{48}H_{72}O_{14}$) and component H_2B_{1b} ($C_{47}H_{72}O_{14}$) in the portion of ivermectin taken by the formula:

$$DC(r_u/r_s)$$

in which D is the dilution factor, in mL, used to prepare the Assay preparation; C is the concentration, in mg per mL, of component H_2B_{1a} or component H_2B_{1b} in the Standard preparation; and r_u and r_s are the peak areas for component H_2B_{1a} or component H_2B_{1b} obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

74

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 μ 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

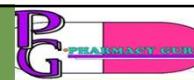


S4.4 Batch Analysis

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	4-methyl-2-pentanone	< 100 ppm	< 100 ppm
Gas Chromatography	≤ 4500 ppm		



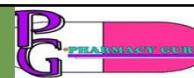


Example for specification

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 spot 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

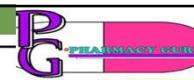
79

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 spot 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

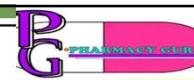


S6 Container Closure System



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[^]	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.

[^] Additionally tested in stability study of process validation batches.



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%

