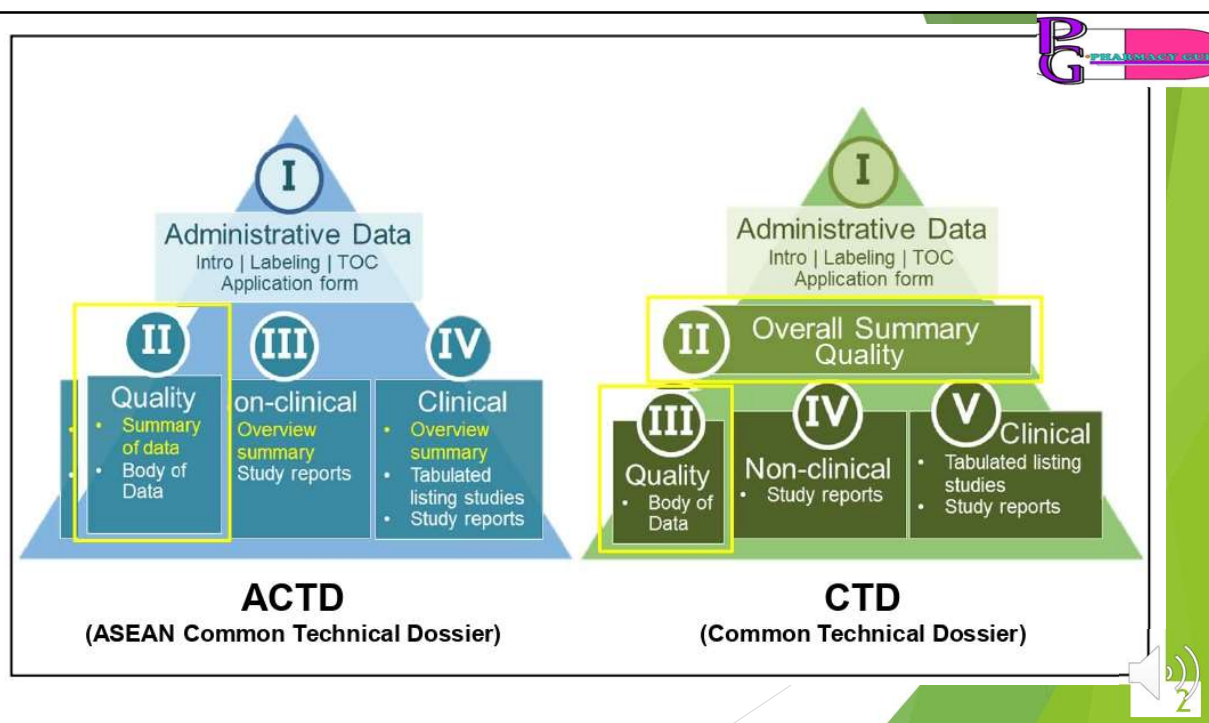
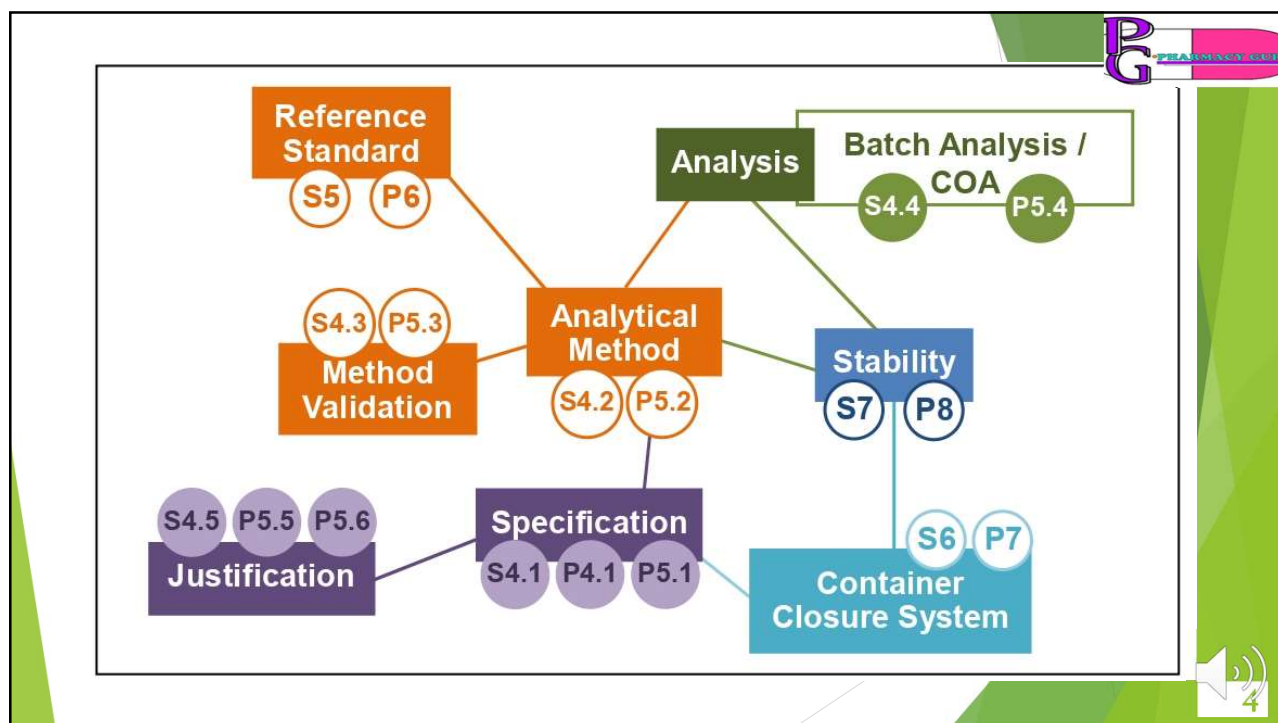
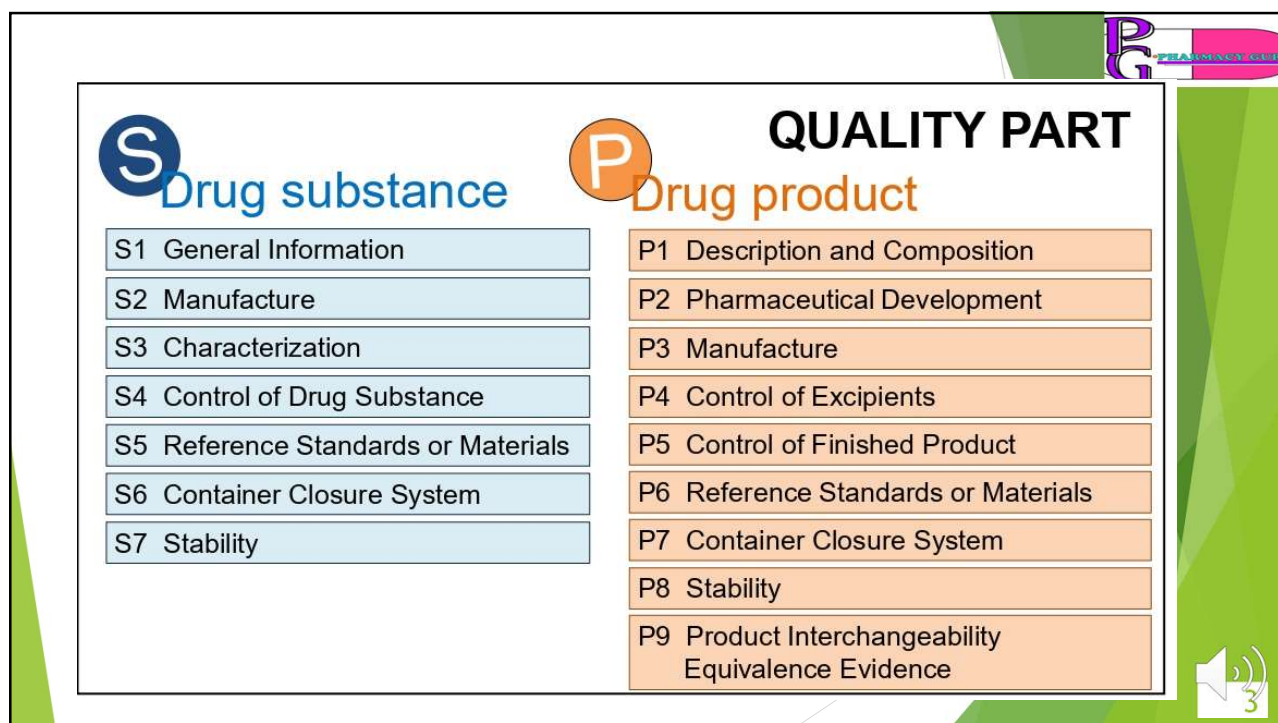


Regulatory Affairs


PharmacyGuRu IP
PART 3 PART P : Drug Product








P. ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)	
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)	
P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)	
2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)	
2.2.1 วัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Active Ingredients)	
2.2.2 สารปรุงแต่ง (Excipients)	

2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)	
2.3.1 การพัฒนาสูตรตำรับยา (Formulation Development)	
2.3.2 ปริมาณตัวยาทะเกิน (Overages)	
2.3.3 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ และทางชีววิทยา (Physicochemical and Biological Properties)	
2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)	
2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological Attributes)	
2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)	
P3 การผลิต (Manufacture)	
3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)	
3.2 กระบวนการผลิต และการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)	
3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)	
3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)	



P. ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) มี 9 Part

□ P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)

□ **Description :** แสดงรายละเอียดรูปแบบและลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา : มักเป็นข้อมูลลักษณะทางกายภาพของยา (Physical appearance)

□ **Composition** บอก % ของ API

- เช่น Each gram contains Desoximetasone 2.5 mg. (0.25% W/W)
- หรือแบบ equivalent - Amoxicillin trihydrate 586 mg equivalent to amoxicillin 500 mg
- หรือ ปริมาณทั้งหมดจาก Available dosage form ซึ่งได้มาจากตัวยามากกว่า 1 ตัว ต้องแจ้งรายละเอียดทุกตัว เช่น Total Ascorbic acid 500 mg from
- 1. Ascorbic acid (as Calcium Ascorbate) 450 mg
- 2. Ascorbic acid (as Dehydroascorbic acid) 50 mg

□ ตารางสูตร แยกเป็น Column 1.สูตรตำรับทั้งหมด 2.ปริมาณที่ใส่ 100%
3.หน้าที่ในตำรับ 4.หน้าตำรายาที่อ้างอิงของแต่ละตัว เช่น BP2012, p.1159
5. แจ้งตัวว่าข้อ 4. อยู่หน้าที่เท่าไรของทะเบียนยา (เปิดหาได้สะดวก)

□ ถ้ามี **Overage** ของตัวยาสำคัญต้องชี้แจงเหตุผล
กรณี **Overage** ยอมรับได้กรณีเดียวคือ Loss on Process ไม่ยอมรับกรณีใส่เพื่อเพราะยาละลายตัว



P1 สูตรตำรับ: ตัวอย่างการเขียน

□ ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)

Description : White cream

□ Composition : แจ้งปริมาณของตัวยาสำคัญตามตัวยาทीออกฤทธิ์ เช่น

Each gram contains Desoximetasone 2.5 mg. (0.25% W/W)

หรือแบบ equivalent → Amoxicillin trihydrate 586 mg equivalent to amoxicillin 500 mg

□ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)

No.	Ingredients	%W/W	Function	Reference	Attached
ACTIVE INGREDIENTS					
1.	Desoximetasone	0.25	Corticosteroids, potent	BP2016, p.1804-5	142
INACTIVE INGREDIENTS					
2.	Dimethicone	xx.xx	Emollients, Lubricating	BP2016, p.708- 9	144
3.	Cetostearyl alcohol	xx.xx	Stiffening agent	BP2016, p.444-5	146
4.	Isopropyl palmitate	xx.xx	Emollients	BP2016, p.1159	149
5.	Liquid paraffin	xx.xx	Emollients	BP2016, p.1614-5	151
6.	White soft paraffin	xx.xx	Emollients	BP2016, p.1615-6	152

Td.



P2 Pharmaceutical Development

P2.2 Component of Drug Product

P2.2.1 Active Ingredients

Key physicochemical characteristics (e.g., water content, solubility, particle size distribution, polymorphic or solid state form) of the drug substance that can influence the performance of the drug product.

Media	Solubility (mg/mL)
0.1 N HCl	0.105
pH 4.5 buffer	0.036
pH 6.8 buffer	0.015

P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.2	ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product) API Pre-formulation	2.2.1 Active Ingredient : API Preformulation - แสดงข้อมูลเกี่ยวกับ API โดยละเอียด → เลือกข้อมูลที่เป็นประโยชน์กับการพัฒนาตำรับ เช่น คุณสมบัติทางเคมี/ฟิสิกส์ ของ API อาทิ Solubility, pH, Particle size Distribution, Flow ability, ปริมาณน้ำเจือปน, Polymorphic, Etc. - API Stability เช่น Heat Stable, Hydrolysis, ผลของ pH - ทุกข้อมูล เช่น คุณสมบัติ API /เรื่อง API incompatibility : ควรมี Reference ประกอบ - เลือกข้อมูลที่จะนำไปสู่การพัฒนา API เป็น Dosage form ตาม P2.1 (ข้อมูลที่สามารถใช้เป็น Preformulation of Drug Product ได้) - ทุกข้อมูลที่เลือกมา ควรบ่งชี้ ถึงความเหมาะสมในการเตรียมเป็น Dosage form ตามที่กล่าวไว้ใน P2.1

Which properties or physical chemical characteristics of the drug substance (API) affect drug product development, manufacture, or performance ?

Example Tablet : The drug substance attributes that were considered during product development were:

The drug substance solubility and its pH dependence. / The multiple polymorphic forms of the drug substance / The drug substance stability / The flow properties of the micronized drug substance. / The particle size of the drug substance.

- ข้อมูล API Part S1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties) : S1.3 ถ้ามีข้อมูลละเอียด สามารถดึงข้อมูลส่วนนี้ มาอธิบายคุณสมบัติของ API ที่ละประเด็น เพื่อประกอบการทำ RD ของ Dosage form นั้นๆ
- เช่น มีข้อมูล API เหมาะกับช่วง pH ที่เท่าไร จึงนำมาเป็นข้อกำหนดในการตั้งตำรับให้ได้ค่า pH ตามที่ API ต้องการ // API ทนต่อปฏิกิริยา Hydrolysis และจาก Molecular Structure ไม่พบหมู่ Function Ester, Amide, Lactone จึงนำเตรียมเป็นรูปแบบยาเม็ด ด้วยวิธี Wet Granulation โดยใช้เป็น Granulation Solvent ได้

P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.2	ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product) Pre-formulation การเลือก Excipients ต้องเหมาะสมกับ Dosage form	2.2.2 Excipients : Preformulation - ควรเลือก excipients ที่มีใน Monograph คำราชา (compendial excipients) - สี กลิ่น รส ถ้าไม่มี compendial excipients ควรเลือกที่มีใน Food Chemicals Codex (FCC) - แจ้งข้อมูล excipients ทั้งหมดและหน้าที่ในตำรับ รวมทั้งเหตุผลที่เลือกใช้ excipient นั้นๆ ในการตั้งตำรับยา ให้ได้ Dosage form นั้น - แจ้งข้อมูลอ้างอิง การศึกษา Compatibility กับตัวยาสาคัญเพื่อเลือกใช้ excipient ตัวนั้น เช่น จากตำรา Text book หรือ Journal (Handbook of Excipients เล่มใหม่ๆ ช่วยได้) - Excipients ควรตรวจสอบทั้งชนิดและปริมาณ เช่น Tablet ไม่จำเป็นต้องใส่ Emollient หรือ ควรแต่งกลิ่นหรือไม่ // ส่วนเรื่องปริมาณ เช่น ถ้าใส่ Binder จนเม็ดยาแข็งเกินไป → Dissolution ไม่ดี → เมื่อการละลายไม่ดี ยาก็ดูดซึมไม่ดีด้วย - ปริมาณ Excipients ในตำรับหาได้จากไหน : 1. Handbook of Excipients, 2. IIG Limit (US-FDA) 3. Text/Journal 4. Guide Formulation 5. R&D - Dosage form ที่มีการใช้ preservative เช่น Solution, Semisolid แนบข้อมูล 1. การเลือกชนิด, 2. ความเข้มข้นของ preservative และ 3. ผลการทดสอบหาปริมาณที่เหมาะสมในการฆ่าเชื้อ (preservative effectiveness)

P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

□ P2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product) : คำแนะนำการเขียน

ตารางที่ 1 แสดงเหตุผลในการเลือก Excipients นั้นๆ			
No.	Function	Ingredients/Excipient	Justification / Reasonable
1.	Diluent	Lactose Monohydrate, Maize Starch	
2.	Lubricant	Magnesium Stearate	
3.	Glidant	Silica, Colloidal Anhydrous	
4.	Binder	Polyvinylpyrrolidone K30	
5.			

ควรสรุปภาพรวมในการเลือก **Ingredients/Excipients** พร้อมเหตุผล

ตารางที่ 2 แสดงที่มาของ **Range of Use** ของ **Excipients** นั้นๆ จาก **Reference / การศึกษา / Journal** ต่างๆ

No.	Ingredient/Excipient Names	Amount per unit of Tablet	IIG Limit*		Recommended Use **	
			Dosage form	Limit/Range	Dosage form	Concentration
ACTIVE INGREDIENTS						
1.		Dose ยา	- (API)	- (API)	Oral Tablet	Dose ยา
Ingredients/Excipient						
2.	Lactose Monohydrate	125 mg	Oral Tablet	1500 mg	Oral Tablet	หาข้อมูล
*, ** Reference = 1..... 2..... หรือแยก Reference เป็นรายตัว เช่น Lactose Monohydrate from ref.						

*, ** Reference = 1..... 2..... หรือแยก Reference เป็นรายตัว เช่น Lactose Monohydrate from ref.

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูล Evidence supports compatibility between the excipients and the drug substance

P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.3	ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Finished Product) R&D Formulation เป้าหมายของการ Formulation	<p>P2.3.1 การพัฒนาสูตรตำรับยา Formulation Development</p> <ul style="list-style-type: none"> - แสดงข้อบ่งชี้คุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) ที่เป็นเป้าหมายของการพัฒนาสูตรตำรับ - วิธีที่ 1 : เขียน Finished Product Specification (FPS) ซึ่งมักจะทำตาม Monograph ใน Pharmacopoeia ตาม Dosage form นั้นๆ พร้อมแสดงหน้าตำรายาที่อ้างอิง → ให้ FPS เป็นเป้าหมายในการพัฒนาตำรับ - วิธีที่ 2 : QbD [Quality by Design] แสดงตาราง Quality Attribute : QTPP → CQA พร้อม Justification เหตุผลในการเลือก Parameter คุณภาพนั้น ว่าทำไมเลือกเป็นเป้าหมายด้านคุณภาพในการพัฒนาตำรับยา [Reference แนะนำ - Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms, April 2012 มีตัวอย่างการเขียน] <p>QTPP [Quality Target Product Profile] : การสรุปแบบการคาดการณ์ล่วงหน้า เกี่ยวกับคุณลักษณะเชิงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพ ในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย</p> <ul style="list-style-type: none"> - QTPP เป็นปัจจัยสำคัญของแนวปฏิบัติ QbD [Quality by Design] ซึ่ง QTPP เป็นเป้าหมายต้องกำหนดไว้ในขั้นตอนการพัฒนาตำรับ โดยอิงจากคุณสมบัติของตัวยา คุณลักษณะของ product - QTPP ประกอบด้วย คุณสมบัติทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ ที่มีความจำเป็น เพื่อให้มั่นใจใน safety and efficacy <p>CQA [Critical Quality Attribute] : คุณสมบัติ/คุณลักษณะของ Drug Product เชิง physical, chemical, biological หรือ microbiological ที่ต้องควบคุมให้อยู่ใน Limit ที่เหมาะสม (Spec) เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ว่าตรงตามที่ต้องการ</p> <ul style="list-style-type: none"> - การระบุ CQA โดยอิงจาก QTPP จะพิจารณาจากความรุนแรงของความเสี่ยงที่สามารถเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วย/ผู้ใช้ยา จากการที่คุณสมบัติ/คุณภาพของผลิตภัณฑ์หลุดออกจากช่วงที่ยอมรับได้ (Out of Spec)



Elements of Pharmaceutical Development

Quality Target Product Profile (QTPP)

A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product.

The QTPP is an essential element of a QbD approach and should be defined early in the pharmaceutical development.



Elements of Pharmaceutical Development

Critical Quality Attributes (CQA)

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

CQAs of solid oral dosage forms are typically those aspects affecting product purity, strength, drug release and stability.



P2.3 วิธีที่ 1

ตัวอย่างFPS
แสดงเป้าหมาย
ด้านคุณภาพของ
ผลิตภัณฑ์ยา

Test	Requirement	Method	Attach p.
Appearance		Visual examine	395-396
Identification	A. The IR absorption spectrum of the residue so obtained exhibits maxima only at the same wavelengths as that of a similar preparation of Reference Standard of Clonazepam B. The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.	USP39, p.3054	395-396
Dissolution	NLT 75%(Q) of the L.A. of $C_{15}H_{10}ClN_2O_3$ is dissolved in 45 minutes.	USP39, p.3054	395-396
Uniformity of dosage units:	$AV \leq 15$ (for first 10 tablets, $T=100$)	USP39, p.3054	395-396
Content Uniformity			
Related compounds	- NMT 0.8% for the peak at relative retention time 0.7 are found - NMT 0.4% of clonazepam related compound A are found - NMT 1.0% of clonazepam related compound B are found - NMT 0.2% of any other impurity is found - NMT 0.5% of sum of all other impurities	USP39, p.3054	395-396
Assay	90.0 - 110.0 % of the L.A. of $C_{15}H_{10}ClN_2O_3$	USP39, p.3054	395-396
Storage	Preserve in tight, light resistant container, store below 30°C	Attached (Stability Report)	684 - 729
Shelf Life	All pack size are 3 years - All pack size in Blister (PVC) and aluminium foil are 3 year - All pack size in Bottle (PVC) and aluminium cap are 3 year	Attached (Stability Report)	684 - 729



Example: QTPP for Generic IR Tablet

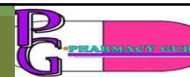


QTPP Elements	Target	Justification
Dosage form	Tablet	Pharmaceutical equivalence requirement: same dosage form
Dosage design	Immediate release tablet without a score or coating	Immediate release design needed to meet label claims
Route of administration	Oral	Pharmaceutical equivalence requirement: same route of administration
Dosage strength	20 mg	Pharmaceutical equivalence requirement: same strength
Pharmacokinetics	Immediate release enabling Tmax in 2.5 hours or less; Bioequivalent to RLD	Bioequivalence requirement Needed to ensure rapid onset and efficacy
Stability	At least 24-month shelf-life at room temperature	Equivalent to or better than RLD shelf-life

Reference: Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (April 2012)



Example: QTPP for Generic IR Tablet



QTPP Elements	Target	Justification
Drug product quality attributes	Physical Attributes	Pharmaceutical equivalence requirement: Must meet the same compendial or other applicable (quality) standards (i.e., identity, assay, purity, and quality).
	Identification	
	Assay	
	Content Uniformity	
	Dissolution	
	Degradation Products	
	Residual Solvents	
	Water Content	
	Microbial Limits	
Container closure system	Container closure system qualified as suitable for this drug product	Needed to achieve the target shelf-life and to ensure tablet integrity during shipping
Administration/Concurrence with labeling	Similar food effect as RLD	RLD labeling indicates that a high fat meal increases the AUC and Cmax by 8-12%. The product can be taken without regard to food.
Alternative methods of administration	None	None are listed in the RLD label.

Reference: Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (April 2012)



Example: CQAs for Generic IR Tablet



Quality Attributes of the Drug Product		Target	Is this a CQA?	Justification
Physical Attributes	Appearance	Color and shape acceptable to the patient. No visual tablet defects observed.	No	Color, shape and appearance are not directly linked to safety and efficacy. Therefore, they are not critical. The target is set to ensure patient acceptability.
	Odor	No unpleasant odor	No	In general, a noticeable odor is not directly linked to safety and efficacy, but odor can affect patient acceptability. For this product, neither the drug substance nor the excipients have an unpleasant odor. No organic solvents will be used in the drug product manufacturing process.
	Size	Similar to RLD	No	For comparable ease of swallowing as well as patient acceptance and compliance with treatment regimens, the target for tablet dimensions is set similar to the RLD.
	Score configuration	Unscored	No	The RLD is an unscored tablet; therefore, the generic tablet will be unscored. Score configuration is not critical for the acetriptan tablet.
	Friability	NMT 1.0% w/w	No	Friability is a routine test per compendial requirements for tablets. A target of NMT 1.0% w/w of mean weight loss assures a low impact on patient safety and efficacy and minimizes customer complaints.

Reference: Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (April 2012)



Example: CQAs for Generic IR Tablet

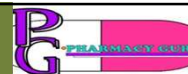


Quality Attributes of the Drug Product		Target	Is this a CQA?	Justification
Identification		Positive for acetriptan	Yes*	Though identification is critical for safety and efficacy, this CQA can be effectively controlled by the quality management system and will be monitored at drug product release. Formulation and process variables do not impact identity. Therefore, this CQA will not be discussed during formulation and process development.
Assay		100% w/w of label claim	Yes	Assay variability will affect safety and efficacy. Process variables may affect the assay of the drug product. Thus, assay will be evaluated throughout product and process development.
Content Uniformity (CU)		Conforms to USP <905> Uniformity of Dosage Units	Yes	Variability in content uniformity will affect safety and efficacy. Both formulation and process variables impact content uniformity, so this CQA will be evaluated throughout product and process development.
Dissolution		NLT 80% at 30 minutes in 900 mL of 0.1 N HCl with 1.0% w/v SLS using USP apparatus 2 at 75 rpm	Yes	Failure to meet the dissolution specification can impact bioavailability. Both formulation and process variables affect the dissolution profile. This CQA will be investigated throughout formulation and process development.
Degradation Products		ACE12345: NMT 0.5%, Any unknown impurity: NMT 0.2%, Total impurities: NMT 1.0%	Yes	Degradation products can impact safety and must be controlled based on compendial/ICH requirements or RLD characterization to limit patient exposure. ACE12345 is a common degradant of acetriptan and its target is based on the level found in near expiry RLD product. The limit for total impurities is also based on RLD analysis. The target for any unknown impurity is set according to the ICH identification threshold for this drug product. Formulation and process variables can impact degradation products. Therefore, degradation products will be assessed during product and process development.

Reference: Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (April 2012)



Example: CQAs for Generic IR Tablet



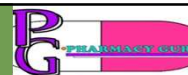
Quality Attributes of the Drug Product	Target	Is this a CQA?	Justification
Residual Solvents	USP <467> option 1	Yes*	Residual solvents can impact safety. However, no solvent is used in the drug product manufacturing process and the drug product complies with USP <467> Option 1. Therefore, formulation and process variables are unlikely to impact this CQA.
Water Content	NMT 4.0% w/w	No	Generally, water content may affect degradation and microbial growth of the drug product and can be a potential CQA. However, in this case, acetriptyan is not sensitive to hydrolysis and moisture will not impact stability.
Microbial Limits	Meets relevant pharmacopoeia criteria	Yes*	Non-compliance with microbial limits will impact patient safety. However, in this case, the risk of microbial growth is very low because roller compaction (dry granulation) is utilized for this product. Therefore, this CQA will not be discussed in detail during formulation and process development.

*Formulation and process variables are unlikely to impact the CQA. Therefore, the CQA will not be investigated and discussed in detail in subsequent risk assessment and pharmaceutical development. However, the CQA remains a target element of the drug product profile and should be addressed accordingly.

Reference: Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (April 2012)



P2 Pharmaceutical Development



P2.3 Finished Product

P2.3.1 Formulation Development

- ☼ Brief summary describing the development of the drug product
- ☼ The proposed route of administration and usage
- ☼ The differences between clinical formulations and the formulation described in P1
- ☼ Results from comparative in vitro studies (e.g., dissolution)



Example: Formulation Development



Disintegrants and lubricants optimization of VC Tablets

Ingredient	Amount					
	Formulation 1		Formulation 2		Formulation 3	
	g	%w/w	g	%w/w	g	%w/w
VC (API)	25.0	50.0	25.0	50.0	25.0	50.0
Lactose anhydrous	47.5	95.0	47.5	95.0	59.5	119.0
Microcrystalline cellulose (1)	12.0	24.0	12.0	24.0		
Microcrystalline cellulose (2)	12.0	24.0	12.0	24.0	12.0	24.0
Sodium starch glycolate	2.3	4.5				
Croscarmellose sodium			2.3	4.5	2.3	4.5
Magnesium stearate	1.3	2.5				
Sodium stearyl fumarate			1.3	2.5	1.3	2.5
Total weight	100.0	200.0	100.0	200.0	100.0	200.0

23

Example: Formulation Development



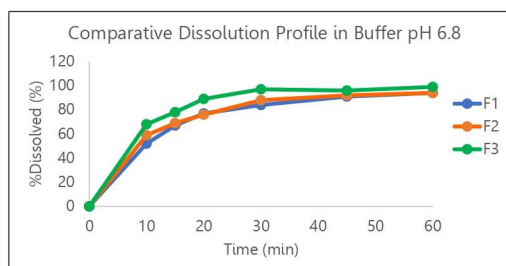
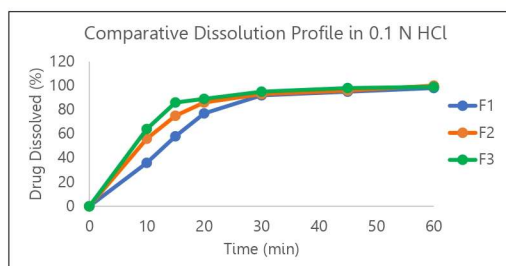
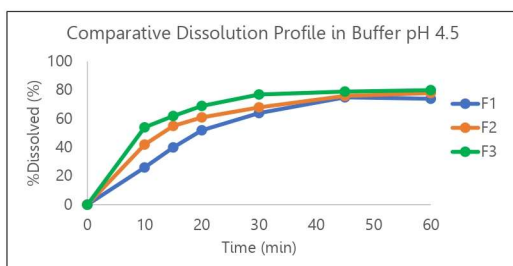
Results of disintegrants and lubricants optimization

Test Topic	Formulation 1	Formulation 2	Formulation 3
Average weight	198.7 mg	197.8 mg	199.8 mg
Weight variation	-3.7%, +3.1%	-2.7%, +2.4%	-1.7%, +2.1%
Hardness	4 kP	3 kP	3 kP
Thickness	3.3 mm	3.1 mm	3.1 mm
Friability	0.3%	0.2%	0.3%
Disintegration	9 min 53 s	4 min 35 s	2 min 17 s

24

Example: Formulation Development

Results of disintegrants and lubricants optimization



25

Example: Formulation Development

Stability study data at 40°C / 75%RH

Formulation	Impurity A (%)		Total impurities (%)	
	Initial	Day 14	Initial	Day 14
1	0.02	0.17	0.04	0.5
2	0.02	0.07	0.04	0.2
3	0.02	0.05	0.04	0.1

26

P2 Pharmaceutical Development



P2.3 Finished Product

P2.3.2 Overages

Any overages in the formulation with justification

Overage to extend shelf life of drug product is generally not acceptable

P2.3.3 Physicochemical and Biological Properties

Parameters relevant to the performance of the drug product such as pH, ionic strength, dissolution, redispersion, reconstitution, particle size distribution, aggregation, polymorphism, rheological properties, biological activity or potency and immunological activity



P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)



No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.3	ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Finished Product)	<p>P2.3.3 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ</p> <ul style="list-style-type: none"> - เอาหัวข้อ Physical Appearance ของ Finished Product Spec มาเป็นแกนหลักในการเขียน เช่น ยาเม็ดกลมไม่เคลือบ สีขาว ด้านหนึ่งมีตัว L อีกด้านมีขีดกลาง - แจ้งคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ อื่นๆ ของ Finished Product เช่นค่า pH ของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น <p>P2.3.3 คุณสมบัติทางชีววิทยา: เรื่อง Microbiologic test ของ Finished Product ควรมีข้อกำหนดอย่างไร</p> <ul style="list-style-type: none"> - ถ้าเป็นยาเม็ดทำไม่ถึงการมีกำหนดเรื่อง Microbial limit test, - ถ้าเป็น Semisolid, Solution มีข้อกำหนดเรื่อง Microbial limit test แน่نون (ซึ่งน่าจะซ้ำกับ P2.6 จึงสรุปข้อมูลของ P2.6 แล้วกรอกลงไป) - อาจถามถึงข้อมูล API ที่มี Indication เกี่ยวกับ Microcide หรือ Biological activities หรือ Potency และ Immunological activity จะตรวจสอบอย่างไร



P2 Pharmaceutical Development

P2.4 Manufacturing Process Development

- ☀ Selection of the manufacturing process in particular its critical aspects
- ☀ Selection of sterilization method

29

P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.4	การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)	<p>- ให้อธิบาย Process การผลิต ในระดับ Production Scale เพื่อแสดงลำดับการเติม Excipients</p> <p>- เริ่มจากอธิบายการเลือกกระบวนการผลิต โดยสรุปข้อมูลจากคุณสมบัติของ API และ Excipients เช่น การเลือกวิธีผลิตยาเม็ด Dry granulation หรือ Wet granulation (เลือกโดยคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ ซึ่งทนต่อปฏิกิริยา Hydrolysis และทนอุณหภูมิได้สูง จึงอาจใช้หลักของ Wet granulation มาพัฒนาวิธีผลิตได้)</p> <p>- อาจถามถึงการเลือกเครื่องมือที่ใช้ผลิต ต้องมีคุณสมบัติอย่างไร</p> <p>- อาจให้สรุปข้อมูลผลการ Scale up จากทำใน RD เป็น Primary batch /Pilot (ที่ผสมโดยเครื่องจักรในระดับ Production ซึ่งขนาดของ Primary batch size = trial หรือ production batch ก็ได้) จัดว่าเป็น Batch นำร่องการผลิต เพื่อนำผลิตภัณฑ์ไปศึกษาต่อ เช่น ศึกษา Stability/ BE และ process validation ให้สรุปว่าหลังจาก Scale up ต้องปรับวิธีผสมรีเปล่า เพราะอะไร ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีคุณภาพสม่ำเสมอหรือไม่ และมักจะให้สรุปผลจากการทำ Primary 3 Batches ต่อเนื่อง</p> <p>กรณี Sterile : การเลือกวิธี sterilization ที่เหมาะสมกับตัวยาสำคัญในการผลิตยาฉีด และอาจถามถึงความเข้ากันได้ระหว่างสูตรตำรับ กับอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต</p>

30

P2 Pharmaceutical Development

P2.5 Container Closure System

- ☼ The suitability of the container closure system used for the **storage, transportation (shipping) and use** of the drug product
- ☼ This discussion should consider
 - ⊕ Selection of materials
 - ⊕ protection from moisture and light
 - ⊕ compatibility of the materials of construction with the dosage form including sorption to container and leaching safety of materials of contraction
 - ⊕ performance such as reproducibility of the dose delivery from the device



No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.5	ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)	<ul style="list-style-type: none"> - เน้นที่มาของการเลือก Container Closure System ทำไมถึงต้องเป็นวัสดุนี้ เหมาะสมอย่างไร ข้อดีคืออะไร - อธิบายถึงคุณสมบัติของ Packaging ที่จะช่วยรักษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ - Packaging ต้องเป็นระบบปิด เหมาะสมต่อการเก็บรักษา Finished Product ให้คงสภาพตลอดจนอายุของผลิตภัณฑ์ เหมาะกับการขนส่ง และการนำไปใช้ โดยเฉพาะถ้าต้องใช้แบบพ่น แบบหยด รวมถึงความปลอดภัยในการป้องกันการปิด-เปิดโดยเด็กเล็ก
	Part P2.5 ข้อมูลซ้ำกับ Part P7 - หัวข้อระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure system)	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงความเหมาะสมของภาชนะบรรจุที่เลือกใช้ แจ้งชนิดวัสดุบรรจุ พร้อม Packsize และแสดงเหตุผลที่ทำให้ Product มีความคงสภาพได้ เช่น เป็นระบบปิด สามารถป้องกันผลิตภัณฑ์จาก factor ที่มีผลต่อความคงสภาพได้ เช่น ป้องกันความชื้น ป้องกันแสง ป้องกันการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมและ Microbial - ต้องสอดคล้องกับ Monograph ของ Dosage form นั้นๆ เช่น Diazepam Tablets ตาม BP2016, p..... กำหนดหัวข้อ Storage ว่า Diazepam Tablets should be protected from light. ➔ ภาชนะบรรจุต้องมีคุณสมบัติ Protected from light จึงจะสอดคล้องกับ Monograph BP2011 เช่น ใช้ขวดสีชา



No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.5	ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ถ้าใส่หลายชั้น แสดงข้อมูลสรุปแยกเป็น Primary-Secondary-Tertiary ■ ความ compatibility ใช้ข้อมูลจากการศึกษา Long term Stability Study ประกอบได้ ■ ซึ่งข้อมูลหลักของ Stability Study เช่น Protocol-Result-หลักฐานการวิเคราะห์ ส่งใน Part P.8 Stability ส่วนหัวข้อ P2.5 ดึงเอาเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องมาสรุปผล <ul style="list-style-type: none"> - อาจถามข้อมูล compatibility ของผลิตภัณฑ์ยากับ ภาชนะบรรจุนั้นๆ โดยเฉพาะ ขยายกลุ่ม Sterile ต้องจัดส่งผลการศึกษา เพื่อประกอบการพิจารณา - กรณี Multiple-dose container เช่น Nasal Deliver ต้องมีผลการศึกษา ที่แสดงความสม่ำเสมอของปริมาณ API จากการพ่นแต่ละครั้ง

33

P2 Pharmaceutical Development

P2.6 Microbiological Attributes

- ☼ The microbiological attributes of the dosage form
- ☼ The rationale for not performing microbial limits testing for non-sterile products
- ☼ The selection and effectiveness of preservatives systems in product containing antimicrobial preservatives
- ☼ The integrity of the container closure system to prevent microbial contamination for sterile products

34

P2 Pharmaceutical Development

P2.7 Compatibility

☼ The compatibility of the drug product with

- ⊕ Reconstitution diluent(s)
- ⊕ Dosage devices

e.g., precipitation of drug substance in solution, sorption on injection vessels, stability

☼ To provide appropriate and supportive information for the labeling



No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P2.7	ความเข้ากันได้ ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)	หัวข้อที่ควรจัดเตรียมข้อมูล 1. Drug-Excipient Compatibility 2. Pharmaceutical Packaging Compatibility (อาจซ้ำกับ Part P7) 3. Drug-Dosage Delivery Devices Compatibility (เช่น ยาฉีด)
	Drug-Excipient Compatibility ■ แสดงข้อมูลสนับสนุนว่า สูตรตำรับไม่มี incompatibilities ระหว่าง API กับ Excipients ต่างๆ โดยหาข้อมูลจาก Textbook, Journal, Study ต่างๆ หรือการศึกษา incompatibilities โดยผู้ผลิตเอง [ลองเปิด Handbook of Excipients หัวข้อ 12. เรื่อง Incompatibilities จะช่วยได้มาก] ■ ใช้ผลการศึกษา Stability Study ใน P.8 ประกอบการยืนยันความเข้ากันได้ ระหว่าง Drug-Excipient และ Drug – Packaging ■ กรณียาฉีด : ควรมีข้อมูลการศึกษา Compatibility ของผลิตภัณฑ์ยากับ ตัวทำละลายเฉพาะ, ตัวทำละลาย / สารเจือจาง (solvent/reconstitution diluent), dosage devices เช่น สายน้ำเกลือ ชุดพ่นยา, สารอื่นที่ให้ร่วมกัน (co-administered) เช่น น้ำเกลือ หรือ สารละลายอื่นที่ให้ร่วมกับยาฉีด (ตามข้อมูลที่แจ้งในเอกสารกำกับยา) เป็นต้น	



P3 Manufacture

P3.1 Batch Formula

The formula with name and quantities of all ingredients including substance(s) which are removed in the course of manufacture

- ☼ The actual quantities (g, kg, liters)
- ☼ Overage
- ☼ The total number of dosage unit per batch
- ☼ A description of all stages involved in the manufacture of the dosage form
- ☼ The references to quality standards of all ingredients



P3.1 ตัวอย่าง Production Batch Formula

The Production Batch/ Commercial Batch size of _____ is 400,000 's (98.40 Kg.) which show on table

No.	INGREDIENTS	W.Tablet (mg.)	Product Batch (Kg.)	%w/w	Function
	ACTIVE INGREDIENTS				
1	_____				Anti-histamine
	INACTIVE INGREDIENTS				
2	Maize starch (Corn starch)				Diluent
3	Lactose monohydrate				Diluent
4	Povidone K30				Binder
5	Hydrophilic fumed silica				Glidant
6	Microcrystalline celluloses				Disintegrant
7	Magnesium Stearate				Lubricant
8	Ethyl Alcohol****				Granulation Solvent
	Total	246.00	98.40	100.00	

Ethyl Alcohol **** : Evaporated during processing

Theoretical Yield = _____ ; Standard Yield = _____

ข้าพเจ้าขอรับรองได้ตรวจสอบสูตรที่ขอขึ้นทะเบียนกับ Batch Formula แล้ว

..... ; วันที่



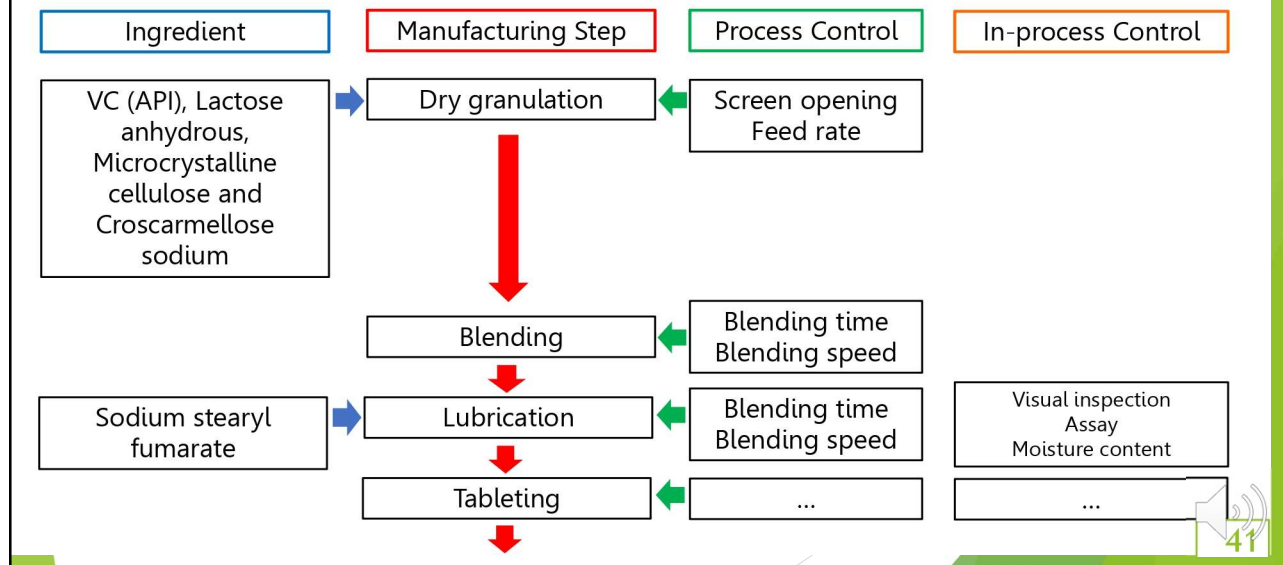
Pilot Batches	<ul style="list-style-type: none"> These may be used in the development or optimization stage. Pilot batch size should correspond to at least 10% of the future industrial-scale batch. For oral solid dosage forms this size should be at least 10% or 100,000 units whichever is greater unless otherwise justified. A batch of a drug product manufactured by a procedure fully representative of and simulating that to be applied to a full production scale batch. (For solid oral dosage forms, a pilot scale is generally, at a minimum, one-tenth that of a full production scale or 100,000 tablets or capsules, whichever is the larger unless otherwise justified).
Primary Batch	A batch of a drug product used in a stability study, from which stability data are submitted in a registration application for the purpose of establishing a re-test period or shelf-life, respectively. For a drug product, two of the three batches should be at least pilot scale batch, and the third batch can be smaller if it is representative with regard to the critical manufacturing steps. However, a primary batch may be a production batch.
Production Batch	<ul style="list-style-type: none"> A batch of a drug substance or drug product manufactured at production scale by using production equipment in a production facility as specified in the application. A batch of a drug product manufactured at production scale by using production equipment in a production facility as specified in the application.
Commitment batches	Production batches of a drug substance or drug product for which the stability studies are initiated or completed post approval through a commitment made in the registration application

P3 Manufacture

P3.2 Manufacturing Process and Process Control

- ☀ A **flow diagram** giving the steps of the process and showing where materials enter the process including packaging
- ☀ The critical steps and points at which process controls, intermediate tests or final product controls are conducted
- ☀ Steps in the process should have the appropriate process parameters identified, such as time, temperature or pH including environmental conditions
- ☀ Preparation and sterilization of components (i.e. Containers, closures) for sterile product

Example: Manufacturing Process and Process Control



Critical Process Parameter (CPP)

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality.

ตำรับ_____ (ตัวยาสำคัญ.... mg/Tablet) ใช้กระบวนการผลิต Wet granulation มีการใช้เครื่องจักรเพื่อผลิตระดับ Production Scale ดังนี้

No.	ขั้นตอนการผลิต	เครื่องจักรที่ใช้	รุ่นของเครื่องจักร	Working Capacity	Full capacity
1.	Pre-Mixing	ชื่อเครื่อง	Model Kg. Kg.
2.	Wet Granulation				
3.	Wet Screening				
4.	Drying Process				

บางครั้งอาจต้องแสดงรูปถ่ายเครื่องจักร ในทุกขั้นตอนการผลิต เพื่อตรวจสอบความสอดคล้องกับกระบวนการผลิต → ตัวอย่าง

Process	Machine	Image
Coating	Fluid Bed Spray Coater : Bottom Spray Type : Model YS-FD-_____	ใส่รูปเครื่องจักร / มากกว่า 1 รูปได้ / เห็นชื่อ-รุ่นเครื่องจักรด้วยก็ดี



P3 Manufacture

P3.3 Controls of Critical Steps and Intermediates

⚙ Critical step:

- ⊕ Identify the critical steps of the manufacturing process
- ⊕ Tests and acceptance criteria

⚙ Intermediate: Information on the quality and control of intermediates isolated during the process



Example: Controls of Critical Steps and Intermediates

Manufacturing Step	Is this a CPP?	Impact on Drug product CQA	Justification
Dry granulation	Yes	Assay	This step controls the final granule size distribution. A suboptimal distribution may affect flow, causing variable tablet weight and assay during compression.
		Content uniformity	If milling generates excessive fines, both bulk density and flowability of the blend may be impacted. This, in turn, may impact CU.
Blending	Yes	Content uniformity	This step can affect blend uniformity which, in turn, affects CU.
Lubrication	Yes	Dissolution	Over-lubrication due to an excessive number of revolutions may impact disintegration and, ultimately, dissolution of the tablets.
Tableting

45

P3 Manufacture

P3.4 Process Validation and/or Evaluation

Description, documentation and results of the validation and/or evaluation studies for critical steps or critical assays used in the manufacturing process (e.g., validation of the sterilization process or aseptic processing or filling).



ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING
PROCESS VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION

46

P.3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือ การประเมินผล

(Process Validation and/or Evaluation)

เกณฑ์การยื่นเอกสาร **Process Validation (PV) : กรณียาผลิตในประเทศ**

วิธีที่ 1 Option 1	ยื่น Process Validation Protocol และ Report ระดับ Production Batch จำนวน 3 Batch ต่อเนื่อง ที่ผ่านตามข้อกำหนดมาตรฐาน และประเมินความเป็น Homogeneity แล้ว (Three Consecutive Successfully Validated Production Batches)
วิธีที่ 2 Option 2	<ul style="list-style-type: none"> - 2.1 ยื่น Development Pharmaceuticals Report (สรุปข้อมูลจาก Part P.2) - 2.2 ยื่น Validation Scheme on production scale คือส่ง Protocol Process Validation ในระดับ Production Batch จำนวน 3 Production Batch ต่อเนื่อง และแบบฟอร์ม Report (รอลงผล PV) - 2.3 แนบ Table of Content (ตาม Annex B ของ ASEAN Process Validation Guideline) - 2.4 คำรับรองว่าจะส่ง Process Validation เมื่อได้ทะเบียนยาแล้ว ซึ่งก่อนขายยาส่งผล PV 3 Production Batch ต่อเนื่อง - อาจขอให้ส่ง Validation Scheme + Validation Report ของ Pilot Batch 1 Lot. (อนาคตอาจต้องส่ง) <p>Option 2 ยกเว้นสำหรับ ยาชีววัตถุ, ยาที่ผลิตโดยกระบวนการผลิตที่จัดว่าไม่ใช่วิธีการมาตรฐาน (Non-standard processes) เช่น such as non-standard methods of sterilization and aseptic processing, and other specialized products such as modified release dosage form) ให้ใช้ Option 1, 3 ยื่น PV</p>
วิธีที่ 3 Option 3	ไม่นิยม → กรณีผลิตกันที่ยาได้รับรองโดย Reference Agency เช่น The European Medicines Agency [EMA] : ยื่น Declaration statement รับรองว่าเอกสารที่ยื่นเป็นชุดเดียวกับที่รับรองแล้ว




การประเมินว่ากระบวนการผลิตจัดเป็น **Non-standard methods of manufacturer** หรือไม่ พิจารณาจากประเด็น ดังต่อไปนี้

[เกี่ยวข้องกับการใช้ **Option 2** ของการยื่น Process Validation (PV)]


Dosage form พิเศษ	รูปแบบผลิตภัณฑ์ยาพิเศษ (Specialized pharmaceutical dose forms) เช่น เครื่องพ่นยาแบบใช้ความดันแบบมีเดอริ (MDI) เครื่องพ่นยาแบบผงแห้ง (DPI) ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่กระจายตัวด้วยของเหลว (liquid dispersed sterile products) เช่น Suspension Emulsion เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ที่ดัดแปลงการปลดปล่อยยา (Modified release preparations) ผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาในปริมาณต่ำกว่า ๒% ขององค์ประกอบทั้งหมด ผลิตภัณฑ์ยาที่รูปแบบการให้ยาเฉพาะทางอื่น เช่น Depo, Liposome, Micellar, Nanotechnology
Production Process	<ul style="list-style-type: none"> - กระบวนการผลิตที่มีความซับซ้อน หรือกระบวนการผลิตแบบพิเศษ เช่น Lyophilization Microencapsulation กระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อโดย Aseptic Technique กระบวนการผลิตที่มี API หรือ Excipient ที่อาจก่อให้เกิดปัญหาใน Process การผลิตหรือ Scale Up หรือ ปัญหา Stability จากการการผลิตใน Size ที่ใหญ่ขึ้น เป็นต้น - กระบวนการที่ผสมผสานเทคโนโลยีใหม่ (Conventional pharmaceutical processes incorporating new technologies) เช่น การผลิตยาเม็ดโดยใช้แกรนูลเปียก แต่มีการใช้เทคโนโลยีใหม่ เช่น เทคโนโลยีการอบแห้งแบบใหม่ที่ไม่นิยมใช้กันทั่วไป - กระบวนการผลิตด้วยวิธีปราศจากเชื้อที่ไม่ใช่วิธีมาตรฐาน (Non-standard methods of sterilization) เช่น Terminal sterilization ด้วย Moist heat โดยใช้สภาวะอื่นที่ไม่ได้กำหนดในตำราฯ หรือการใช้รังสีที่ต่ำกว่า ๒๕ KGy
Discretion	การแสดงผลทางวิชาการของผู้ผลิต ในด้านความเสี่ยงของผู้ป่วยที่อาจเกิดขึ้นจากผลิตภัณฑ์ยา / ประสบการณ์ของผู้ผลิตในการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตเหมือนหรือคล้ายคลึงกัน เช่น พิจารณาจากจำนวนผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาต จำนวนรุ่นการผลิตในขนาด/การผลิตหนึ่งๆ เป็นต้น / ความรู้ที่ได้จากกระบวนการวิจัยและพัฒนา / ประวัติการปฏิบัติตาม GMP ของสถานที่ผลิตสำหรับกระบวนการประเภทนั้น
Reference	<ol style="list-style-type: none"> 1. คำถาม คำตอบ ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการยื่นรายการการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process Validation for Finished Products), 2. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions (Annex II), EMA






P3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)
 เกณฑ์การยื่นเอกสาร **Process Validation : กรณีนำเข้า**


วิธีที่ 1 Option 1	ยื่น Process Validation Protocol และ Report ระดับระดับ Production Batch จำนวน 3 Batch ต่อเนื่อง ที่ผ่านตามข้อกำหนดมาตรฐาน และประเมินความเป็น Homogeneity แล้ว (Three Consecutive Successfully Validated Production Batches) : ยานำเข้านิยมนำเข้าโดยวิธีที่ 1
วิธีที่ 2 Option 2	ไม่อนุญาต (ทำได้เฉพาะยาที่ผลิตภายในประเทศ)
วิธีที่ 3 Option 3	ไม่นิยม → กรณีผลิตกันทยาได้รับรองโดย Reference Agency เช่น The European Medicines Agency [EMA] : ให้ยื่น declaration statement รับรองว่าเอกสารที่ยื่นเป็นชุดเดียวกับที่รับรองแล้ว

 49



P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)	
4.1 ข้อกำหนดมาตรฐาน (Specifications)	
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)	
4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of Human or Animal Origin)	

รายการเอกสาร	หน้า
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)	
5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) และหนังสือรับรองการวิเคราะห์ (Certificate of Analysis)	
5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)	
5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)	
5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch analyses)	
5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)	
5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)	
P6 มาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)	
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure system)	

 50

P4 Control of Excipients

API	
Ingredient	Composition
Excipient 1	336.00 mg
Excipient 2	225.00 mg
Excipient 3	49.00 mg
Excipient 4	5.40 mg
Excipient 5	0.06 ml
Excipient 6	1.6 mg



Analytical procedure
+
COA



P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P4.1	<p>ข้อกำหนดมาตรฐาน (Specifications)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ถ้าใช้ผลการ Test ของ Supplier เช่น Residual solvent ต้องแจ้งให้ชัดเจน - กรณีไม่ได้ทดสอบทุกหัวข้อ ต้องชี้แจงเหตุผลที่ฟังขึ้น โดยแจ้งไว้ใน COA ของผู้ผลิตว่า อ้างอิงผลวิเคราะห์หัวข้อดังกล่าวจากผู้ผลิต Excipient และต้องทดสอบหัวข้อสำคัญ เช่น Iden, Assay, Heavy Metal, Microbial Limit 	<ul style="list-style-type: none"> - ควรกำหนดตาม Pharmacopoeia ทุกหัวข้อ - Excipients 1 ตัว ควรใช้ Pharmacopoeia เล่มเดียว อย่าผสมหลายตำรา - Excipients เช่น สีบางตัว ซึ่งไม่มีในตำรายา ควรแนบเอกสารด้านความปลอดภัย (MSDS) เพิ่มเติม เช่น สีนีออนุญาตให้ใช้ผสมอาหารได้ และการกำหนด spec ควร มีเอกสารอ้างอิงสนับสนุน อย่างน้อยๆ COA จากผู้ขายส่งมาให้พิจารณา - กรณีมีการนำสารปรุงแต่งชนิดใหม่ (Novel Excipients) ซึ่งมักจะไม่มีใน Pharmacopoeia มาใช้ในผลิตภัณฑ์ยาหรือในรูปแบบการให้ยาใหม่ ต้องแจ้งรายละเอียดเกี่ยวกับการผลิต, การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization) การควบคุมคุณภาพ, แนบข้อมูลอ้างอิงยืนยันความปลอดภัยในการใช้ทาง clinic และ non-clinic <p>เอกสารที่ต้องใช้อย่างน้อย: ทุก Excipients เรียงตามสูตรตำรับ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Specification 2. COA from supplier excipients 3. Reference Pharmacopoeia (Xerox หน้าตำรายาอ้างอิง) 4. Test Record /Batch Analysis อย่างน้อย 1 Lot. 5. COA Excipients Test ที่ออกโดยผู้ผลิต Finished Product



P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P4.2	วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedure)	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงวิธีวิเคราะห์ตามข้อกำหนดของข้อ 4.1 (มักใช้วิธีตาม Pharmacopoeia) - เขียนขยายความให้สามารถวิเคราะห์ในห้อง Lab อื่นได้ เช่น ขั้นตอนการทำ Dilution test, ประเภท-ชนิด-ยี่ห้อ-รุ่น ของ Column HPLC, GC
P4.3	สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of Human or Animal Origin)	<ul style="list-style-type: none"> - ถ้ามีต้องแสดงข้อมูล adventitious agents เช่น แหล่งกำเนิด ข้อกำหนดมาตรฐาน รายละเอียดการทดสอบ viral safety data - กรณี Excipients ที่ได้จากทั้งพืชและสัตว์ ตัว COA ระบุให้ชัดเจนว่ามาจากแหล่งไหน (เช่น Mg Stearate ได้จากพืชหรือสัตว์ก็ได้ ควรส่งหนังสือรับรองว่าได้จากแหล่งใด – พืชดีกว่า ไม่ค่อยมีประเด็นเรื่องโรคติดต่อ) - กรณีได้จากสัตว์เคี้ยวเอื้อง อย่างวัว ต้องให้ภาครัฐที่เกี่ยวข้องออกหนังสือรับรองว่าปราศจาก Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) หรือ Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) ซึ่งติดต่อสู่คนได้ - ตัวอย่างอย่าง Excipient ที่มัก มีที่มาสัตว์เคี้ยวเอื้อง : Lactose ที่ได้จากนมวัว, Gelatin ที่ได้จาก Bovine-Beef [Gelatin บางเกรดอาจทำจาก Porcine –PIG]

คำแนะนำ การเขียน Part นี้ : เริ่มต้นทำตาราง List of Excipient ของยาตัวนั้น แสดงข้อมูลสารช่วยทั้งหมด ว่ามีกี่ตัว แต่ละตัวใช้ Pharmacopoeia เล่มไหน ในการตั้ง Spec และกำหนด Analytical Method จากนั้นทำ/แนบ เอกสารตามข้อ P4.1-4.3

53

P5 Control of Finished Product

P5.1 Specifications

P5.2 Analytical Procedures

P5.3 Validation of Analytical Procedures

P5.4 Batch Analyses

P5.5 Characterization of Impurities

P5.6 Justification of Specification(s)

5.1 Specifications	The specification(s) for the finished product.	✓	✓	✓	✓	✓
5.2 Analytical Procedures	The analytical procedure(s) used for testing the finished product.	✓	✓	✓	✓	✓
5.3 Validation of Analytical Procedures	Validation information including experimental data for the analytical procedure used for testing the finished product.	✓	✓	✓	✓	✓
5.4 Batch Analyses	Information on the characterisation of impurities.	✓	✓	✓	✓	✓
5.5 Characterisation of Impurities	Information on the characterisation of impurities. Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer.	✓	✓	✓	✓	✓
5.6 Justification of Specification(s)	Justification of the proposed finished product specification(s). Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer.	✓	✓	✓	✓	✓

54


P5.1 SPECIFICATION

Test procedure	Acceptance criteria	Method reference
Appearance	A Yellow, round, film-coated tablet engraved 5 mg on one side and B on the other side.	In-house, Visual inspection, attached p.86
Uniformity of mass	Meet the requirements in Ph Eur.	In-house, Gravimetry. attached p.88
Identification Bisacodyl	Positive identity	In-house, Infrared absorption attached p.89
Identification Bisacodyl	Positive identity	In-house, LC, attached p.90
Content Bisacodyl	95%-105% of state amount	In-house, LC, attached p.90
Dissolution Bisacodyl	Meet the requirements in USP According to "Dissolution-Delayed release dosage forms, Buffer stage". In USP dissolution apparatus 2 (paddle). 100 rpm. After 30 minutes not less than 70%(Q) of stated amount. 6 tablets tested	In-house, LC, attached p.91
Related substance	NMT 2 % in Total	In-house, LC, attached p.94
	NMT 0.5 % of Any known individual	In-house, LC, attached p.94
	NMT 0.2 % of Any other individual	In-house, LC, attached p.94
Microbiological quality ^(a)	Meet the requirement in PH Eur.	According to Ph Eur., attached p.96



Test	Requirement	Method	Attach p.
Appearance		Current USP	395-396
Identification	A. The IR absorption spectrum of the residue so obtained exhibits maxima only at the same wavelengths as that of a similar preparation of Reference Standard of Clonazepam B. The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.	Current USP	395-396
Dissolution	NLT 75%(Q) of the L.A. of $C_{15}H_{10}ClN_2O_3$ is dissolved in 45 minutes.	Current USP	395-396
Uniformity of dosage units: Content Uniformity	$AV \leq 1.5$ (for first 10 tablets, $T=100$)	Current USP	395-396
Related compounds	- NMT 0.8% for the peak at relative retention time 0.7 are found - NMT 0.4% of clonazepam related compound A are found - NMT 1.0% of clonazepam related compound B are found - NMT 0.2% of any other impurity is found - NMT 0.5% of sum of all other impurities	Current USP	395-396
Assay	90.0 - 110.0 % of the L.A. of $C_{15}H_{10}ClN_2O_3$	Current USP	395-396
Storage	Preserve in tight, light resistant container, store below 30°C	- Current USP - Attached (Stability Report)	- 395-396 - 684-729
Shelf Life	All pack size are 3 years - All pack size in Blister (PVC) and aluminium foil are 3 year - All pack size in Bottle (PVC) and aluminium cap are 3 year	Attached (Stability Report)	684 - 729






Release Specification;


at the time of finished pharmaceutical product release

Shelf-life Specification;

throughout finished pharmaceutical product shelf-life

Test Parameter	Acceptance Criteria	Test Methods
Identification IR	Complies with reference spectrum	USP41
Physical Description (Appearance)	Yellow, capsule-shaped tablet debossed with "CU" on one side	Visual examination
Assay	90.0-110.0%	USP41
Chromatographic Purity		
Each Unspecified Degradation Product	NMT 0.2%	USP41
Total Degradation Products	NMT 0.5%	USP41
Dissolution	Q=85% in 30 minutes	USP41
Uniformity of Dosage Units (weight variation)	The first 10 dosage unit AV ≤ 15	USP41






■ การกำหนด Spec 2 Spec เช่น Release Spec และ Shelf life Spec เพื่อประโยชน์ในการควบคุมคุณภาพด้านการผลิต

1.Release Specification : ใช้ควบคุมการ Release Product ที่ผลิตในแต่ละครั้ง มักจะเข้มงวดกว่าปกติ เช่น Assay 95.0 – 105.0 %LA ต้องอยู่ในช่วงนี้ จึงจะปล่อยขาย เพื่อความมั่นใจในคุณภาพ เมื่อผลิตกันที่ออกสู่ตลาด

2.Shelf-life Specification : สำคัญกว่า Release เพราะใช้ในการควบคุมคุณภาพยา ตลอดอายุของยา เป็น Spec ที่ใช้ศึกษา Finished Product Stability Study มักอ้างอิงตาม Pharmacopoeia เช่น Assay 90.0-110.0 %LA

การกำหนด 2 Spec : 1.Release Specification และ 2.Shelf-life Specification ต้องส่งตารางเปรียบเทียบ Spec ดังตัวอย่าง

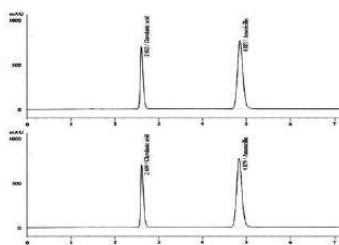
Test	Method	Requirement / Acceptance Criteria	
		Release Specification	Shelf-life Specification
Appearance	Visual examine		
Dissolution	USP39, p.3054	NLT 85%(Q) of the L.A. of _____ is dissolved in 45 minutes.	NLT 75%(Q) of the L.A. of _____ is dissolved in 45 minutes.
Related compounds	USP39, p.3054	- NMT 0.8% for the peak at relative retention time 0.7 are found - NMT 0.4% of _____ A are found - NMT 1.0% of _____ B are found - NMT 0.2% of any other impurity is found - NMT 0.5% of sum of all other impurities	- NMT 0.8% for the peak at relative retention time 0.7 are found - NMT 0.4% of _____ A are found - NMT 1.0% of _____ B are found - NMT 0.2% of any other impurity is found - NMT 0.5% of sum of all other impurities
Assay	USP39, p.3054	95.0 - 105.0 % of the of _____	90.0 - 110.0 % of the of _____
Shelf Life	Attached (Stability Report)	All pack size are 3 years - All pack size in Blister (PVC) and aluminium foil are 3 year - All pack size in Bottle (PVC) and aluminium cap are 3 year	All pack size are 3 years - All pack size in Blister (PVC) and aluminium foil are 3 year - All pack size in Bottle (PVC) and aluminium cap are 3 year



UNIVERSAL TESTS



DESCRIPTION



IDENTIFICATION



ASSAY



IMPURITY TESTS

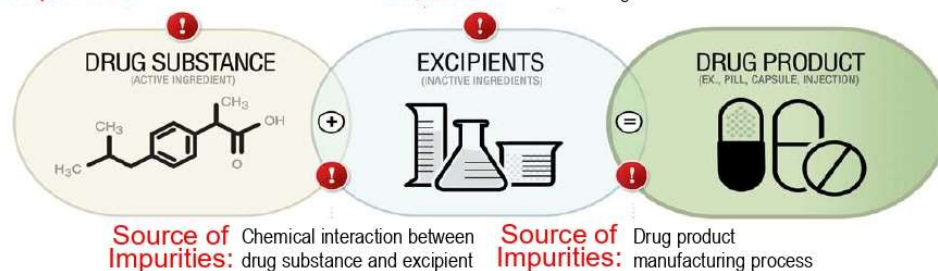


IMPURITIES

Proper Control **Impurities** Leads to Good Quality Medicines.

Source of Impurities: Drug substance synthesized via chemical route

Source of Impurities: Raw material source, manufacturing

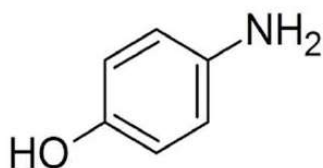


9



IMPURITIES

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



ORGANIC



INORGANIC

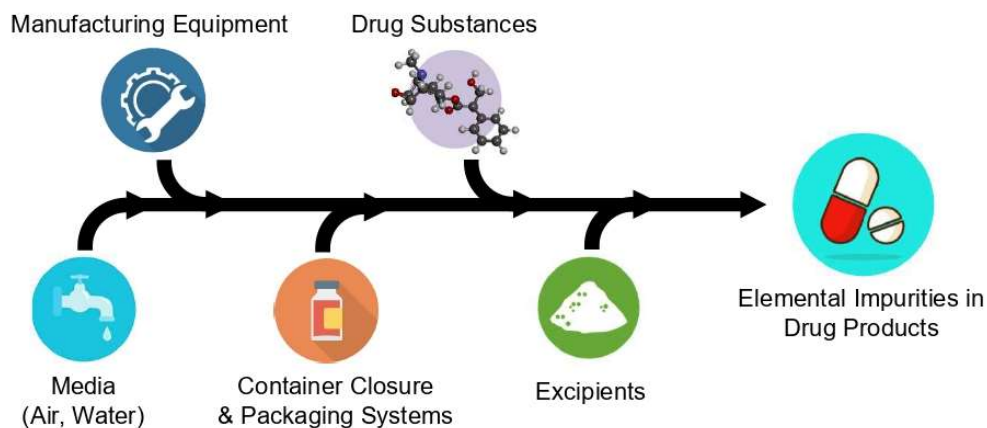


RESIDUAL SOLVENT



SOURCE OF ELEMENTAL IMPURITIES

Potential Sources of Elemental Impurities



11



Elemental Analysis

References

- ICH Q3D (R1) Elemental impurities
- Elemental Impurities in Drug Products, FDA Guidance for Industry , August 2018
- USP General chapter <232>, <233> , <2232>
- BP Supplementary Chapter IV Q
- Ph. Eur. General text 5.20

63

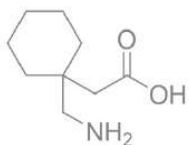
Elemental analysis

- <231> Heavy metals (REMOVED)**
- <232> Elemental Impurities – Limit**
- <233> Elemental Impurities – Procedures**
- <2232> Elemental Contaminants in Dietary Supplements**
- <211> Arsenic
- <241> Iron
- <251> Lead
- <291> Selenium
- <261> Mercury

64

Gabapentin

EXAMPLE



$C_9H_{17}NO_2$ 171.24

Cyclohexyl

1-(2-amino-3-(carboxymethyl)propyl)

DE

Gabapentin

Delete the following:

- ▲ **HEAVY METALS, Method II (231):** NMT 20 ppm ▲ (Official 1-Jan-2018)

IDENTIFICATION

Change to read:

- A. **INFRARED ABSORPTION** (197): [NOTE—Methods described in (197K) or (197A) may be used.] ▲2S (USP41)
- B. The retention time of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay.

IMPURITIES

- **RESIDUE ON IGNITION** (281): NMT 0.1%

Delete the following:

- ▲ **HEAVY METALS, Method II (231):** NMT 20 ppm ▲ (Official 1-Jan-2018)

Reference: USP 42



Heavy metals + Sulfide

H₂S



Standard

H₂S



Sample A

H₂S



Sample B

Not specific

Toxic generate
(from reagent)

Visual limit

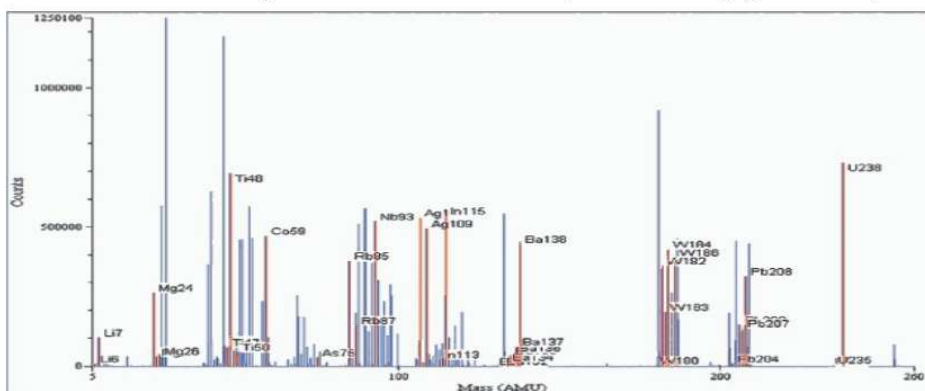
15



NEW : ELEMENTAL IMPURITIES

Recommend the **sensitive** and **selective** test by

- Inductive Coupled Plasma Spectrophotometry (ICP-OES)
- Inductive Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS)



ICP-MS Spectrum Retrieved from <http://www.gbcsscientific.com/icptofexplore.html>



EXAMPLE

Capsicum Oleoresin

DEFINITION

Capsicum Oleoresin is an alcoholic extract of the dried ripe fruits of Capsicum. It contains NLT 6.5% of total capsaicinoids, calculated as the sum of capsaicin, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, nonivamide, decanilvanillinamide, and homocapsaicin, all calculated on the anhydrous basis. The nonivamide content is NMT 5% of the total capsaicinoids, calculated on the anhydrous basis.

[CAUTION—Capsicum Oleoresin is a powerful irritant, and even in minute quantities produces an intense burning sensation when it comes in contact with the eyes and tender parts of the skin. Care should be taken to protect the eyes and to prevent contact of the skin with Capsicum Oleoresin.]

CONTAMINANTS

• ELEMENTAL IMPURITIES—PROCEDURES (233)

Acceptance criteria

Arsenic: NMT 0.5 µg/g
Cadmium: NMT 1.0 µg/g
Lead: NMT 5.0 µg/g
Mercury: NMT 0.1 µg/g

Calcium Citrate Malate

$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 3\text{CaC}_4\text{H}_4\text{O}_5 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1122.97
1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 2-hydroxy-, calcium salt mixture with 2-hydroxybutanedioic acid calcium salt (2:3:6), hexahydrate;
Calcium citrate malate (6:2:3), hexahydrate.

• ELEMENTAL IMPURITIES—PROCEDURES (233)

Acceptance criteria

Arsenic: NMT 3.0 µg/g
Lead: NMT 1.0 µg/g

Use Limit in the monograph when stated in the individual monograph

17



⟨232⟩ ELEMENTAL IMPURITIES—LIMITS

USP 2021

INTRODUCTION

This chapter specifies limits for the amounts of elemental impurities in drug products. Regardless of the approach used, compliance with the limits specified is required for all drug products unless otherwise specified in an individual monograph or specifically excluded in this *Introduction*.

Elemental impurities include catalysts and environmental contaminants that may be present in drug substances, excipients, or drug products. These impurities may occur naturally, be added intentionally, or be introduced inadvertently (e.g., by interactions with processing equipment and the container–closure system). When elemental impurities are known to be present, have been added, or have the potential for introduction, assurance of compliance to the specified levels is required. A risk-based control strategy may be appropriate when analysts determine how to assure compliance with this standard. Due to the ubiquitous nature of arsenic, cadmium, lead, and mercury, they (at the minimum) must be considered in the risk assessment.

This chapter does not apply to:

- Radiopharmaceuticals

ROUTES OF EXPOSURE

The elements included in the tables below have been placed into three classes, based on their toxicity and likelihood of occurrence in the drug product. The classification scheme is intended to focus the risk assessment on those elements that are the most toxic but also have a reasonable probability of inclusion in the drug product (see [Table 2](#)).

The toxicity of an elemental impurity is related to its extent of exposure (bioavailability). The extent of exposure has been determined for each of the elemental impurities of interest for three routes of administration: oral, parenteral, and inhalational. These limits are based on chronic exposure. Consider the oral permissible daily exposures (PDEs) in [Table 1](#) as a starting point in developing specific PDEs for other routes of administration, except where otherwise stated in the individual monograph.

[NOTE—The routes of administration of drug products are defined in [Pharmaceutical Dosage Forms](#) (1151).]



Classification of Elemental Impurities

Class	Class 1	Class 2 A	Class 2 B	Class 3
Element	As, Cd, Hg, Pb	Co, Ni, V	Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se and Tl	Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn
Toxicity	Human toxicant	Route-dependent Human toxicant		Relatively low toxicities
Likelihood of occurrence in Drug product	Limited or no use	High probability	Reduced probability	Probable

USP 2021, ICH Q3D



ORGANIC IMPURITIES

Organic impurities can arise during the manufacturing process and/or storage of the drug substance. They can be identified or unidentified, volatile or non-volatile, and include:



Starting materials

Degradation products

Intermediates

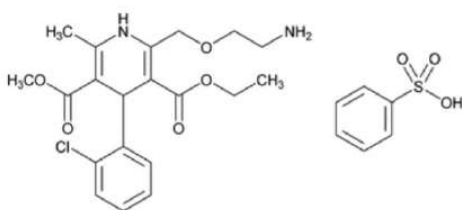
Reagents, ligands
and catalysts

By-products

21



Amlodipine Besylate Tablets



IMPURITIES

Change to read:

- **ORGANIC IMPURITIES**

Name	Relative Retention Time	Acceptance Criteria, NMT (%)
▲ Benzenesulfonic acid ^a	0.15	—▲ (USP 1-May-2021)
Amlodipine related compound A ^b	0.50	1.0
Amlodipine lactose adduct ^c	0.80	0.5
Amlodipine glucose/galactose adduct ^c	0.90	0.5
Amlodipine ▲▲ (USP 1-May-2021)	1.0	—
Any unspecified degradation product	—	0.2
▲ Total impurities	—	1.5▲ (USP 1-May-2021)

▲^a This peak is due to the counterion and is not to be reported or included in the total impurities.▲ (USP 1-May-2021)

^b 3-Ethyl 5-methyl [2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate].▲ (USP 1-May-2021)

^c Formulation-specific impurities.



Thresholds for Degradation Products in Drug Products

Reporting Thresholds	
Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< = 1 g	0.1 %
> 1 g	0.05%
Identification Thresholds	
Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< 1 mg	1.0 % or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5 % or 20 µg TDI, whichever is lower
> 10 mg - 2 g	0.2 % or 2 mg TDI, whichever is lower
≥ 2 g	0.10 %
Qualification Thresholds	
Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< 10 mg	1.0 % or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5 % or 200 µg TDI, whichever is lower
> 100 mg - 2 g	0.2 % or 3 mg TDI, whichever is lower
≥ 2 g	0.15 %

¹ The amount of drug substance administered per day

² Thresholds for degradation products are expressed either as a percentage of the drug substance or as total daily intake (TDI) of the degradation product. Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

³ Higher thresholds should be scientifically justified.

²³ Reference: ICH Guideline - Q3B(R2)



IMPURITIES

Non-official drug: azilsartan medoxomil tablet

Tests	Specification	Results
Identification		
HPLC	Retention time corresponds to reference standard	Complied
IR	IR spectrum conforms to reference standard	Conformed
Physical Description (Appearance)	White oblong tablet	Complied
Assay	95.0-105.0%	100.8%
Impurities	Any individual impurities NMT 0.1 % Total impurities NMT 0.7%	Below LOD Below LOD
Dissolution	Q= 80	Min: 92% Max: 97%
Content uniformity	L1= 15.0	Meet requirement of uniformity of dosage unit

Max dose:
80 mg/day

Ref: EMA



Epinephrine injection

Tests	Specification	Test Methods
Identification - Chemical tests	A deep red color is produced after adding 2 ml of sodium thiosulfate solution	USP 42
- HPLC	Retention time corresponds to reference standard	USP 42
Physical Description (Appearance)	Colorless, Clear solution	Visual examination
Assay	90-115%	USP 42
Color and clarity	The absorbance of the test solution does not exceed that of the Standard solution	USP 42
Total acidity	Not more than 25.0 of 0.01 NaOH	USP 42
pH	Between 2.2 and 5.0	USP 42
Visible particles	Free from particles	USP 42
Particulate matter	Meets the requirements for small-volume injections in the USP <788> - $\geq 10 \mu\text{m}$ NMT 6000 particles/container - $\geq 25 \mu\text{m}$ NMT 600 particles/container	USP 42
Endotoxin	NMT 357.0 USP endotoxin units per mg of epinephrine	USP 42

75

Epinephrine Injection

» Epinephrine Injection is a sterile solution of Epinephrine in Water for Injection prepared with the aid of Hydrochloric Acid or other suitable buffers. It contains not less than 90.0 percent and not more than 115.0 percent of the labeled amount of epinephrine ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$).

Packaging and storage—Preserve in single-dose or multiple-dose, light-resistant containers, preferably of Type I glass.

Labeling—The label indicates that the Injection is not to be used if its color is pinkish or darker than slightly yellow or if it contains a precipitate.

USP Reference standards (11)—
USP Epinephrine Bitartrate RS

Color and clarity—

Standard solution—Transfer 2.0 mL of 0.100 N iodine VS to a 500-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix.

Procedure—Visually examine a portion of the Injection (*Test solution*) in a suitable clear glass test tube against a white background: it is not pinkish and it contains no precipitate. If any yellow color is observed in the *Test solution*, concomitantly determine the absorbances of the *Test solution* and the *Standard solution* in 1-cm cells with a suitable spectrophotometer set at 460 nm: the absorbance of the *Test solution* does not exceed that of the *Standard solution*.

Other requirements—It meets the requirements under *Injections and Implanted Drug Products* (1).

Assay—

Mobile phase—To 1 L of 0.05 M monobasic sodium phosphate add about 519 mg of sodium 1-octanesulfonate and about 45 mg of edetate disodium, and mix. Adjust by the dropwise addition of phosphoric acid, if necessary, to a pH of 3.8. Mix 85 volumes of this solution with 15 volumes of methanol. Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under *Chromatography* (621)).

Standard preparation—Dissolve an accurately weighed quantity of USP Epinephrine Bitartrate RS in *Mobile phase*, and dilute quantitatively, and stepwise if necessary, with *Mobile phase* to obtain a solution having a known concentration of about 0.1 mg of epinephrine per mL.

Assay preparation—Transfer an accurately measured volume of Injection, equivalent to about 1 mg of epinephrine, to a 10-mL volumetric flask, dilute with *Mobile phase* to volume, and mix.

System suitability preparation—Dissolve 10 mg of dopamine hydrochloride in 100 mL of the *Standard preparation*, and mix.

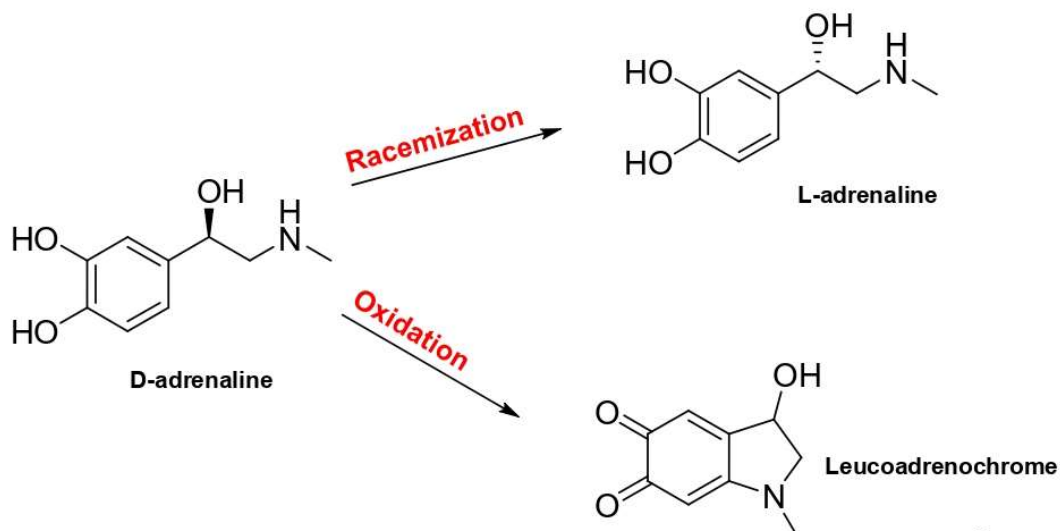
Chromatographic system (see *Chromatography* (621))—The liquid chromatograph is equipped with a 280-nm detector and a 4.6-mm \times 15-cm column that contains packing L7. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph the

Standard preparation and the *System suitability* and record the peak responses as directed for relative retention times are about 1.0 for epinephrine and 2.0 for dopamine hydrochloride; the resolution, R_s , between epinephrine and dopamine hydrochloride is not less than 3.5; and the relative standard deviation for replicate injections is

Ref: USP 2021

76

EPINEPHRINE DEGRADATION



STEPENSKY ET AL. LONG-TERM STABILITY OF L-ADRENALINE INJECTIONS. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 93, NO. 4, APRIL 2004

27



Adrenaline Injection/Epinephrine Injection

D-Adrenaline

Carry out the method for *liquid chromatography*, Appendix III D, using the following solutions in the mobile phase, prepared protected from light. Store and inject the solutions at 4°, using a cooled autosampler.

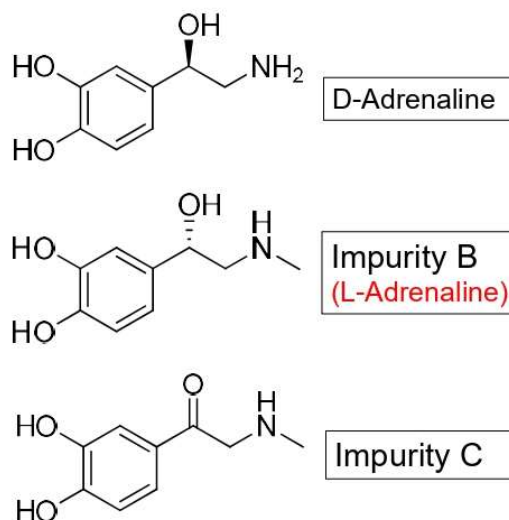
Related substances

Carry out the method for *liquid chromatography*, Appendix III D, using the following solutions prepared protected from light.

0.5% w/v of potassium dihydrogen phosphate and 0.26% w/v of sodium octanesulfonate in water, adjusted to pH 2.8 with orthophosphoric acid (solution A).

13 volumes of acetonitrile R1 and 87 volumes of solution A (solution B).

- (1) The preparation being examined.
- (2) Dilute 1 volume of solution (1) to 100 volumes with solution B.
- (3) 0.0015% w/v of adrenaline acid tartrate BPCRS and 0.0015% w/v of noradrenaline acid tartrate BPCRS (impurity B) in solution B.



28



SPECIFIC TESTS

- A test which is considered to be applicable to particular drug substances or particular drug products depending on their specific properties and/or intended use.



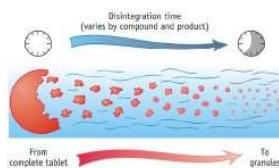
79

SPECIFIC TESTS/CRITERIA

Tablets/Hard Capsules



Water content



Disintegration



Dissolution



Uniformity of dosage units



Hardness/Friability



Microbial limit

30

80

INJECTIONS AND IMPLANTED DRUG PRODUCTS (PARENTERALS)—PRODUCT QUALITY TESTS

e.g.

- Foreign and particulate matter
- Sterility
- Bacterial endotoxins
- Uniformity of dosage unit
- Container content
- Antimicrobial preservative
- Water content
- Completeness and clarity of solutions
- pH
- Osmolarity
- Redispersibility
- Antioxidant preservative content
- Extractables
- Functionality testing of delivery systems
- Particle size distribution
- Reconstitution time



ORAL DRUG PRODUCTS—PRODUCT QUALITY TESTS

Solid dosage form (Tablet, Coated tablet, Capsule)

e.g.

- Uniformity of dosage units
- Dissolution
- Disintegration
- Tablet friability/Hardness
- Tablet breaking force
- Water content
- Microbial limits



ORAL DRUG PRODUCTS—PRODUCT QUALITY TESTS

Liquid dosage form

e.g.

- Uniformity of dosage units
- Microbial limits
- Deliverable volume
- Alcohol determination
- pH
- Extractables
- Antimicrobial preservative content
- Antioxidant preservative content
- Alcohol content
- Dissolution
- Particle size distribution
- Redispersibility
- Rheological properties
- Reconstitution time
- Water content



83



P5.2 ANALYTICAL METHOD



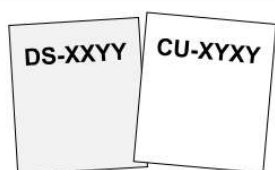
84

ANALYTICAL METHOD

The analytical procedure refers to the way to performing the analysis. It should describe in detail the steps necessary to perform each analytical test.

This may include but not limited to: the sample, the reference standard and the reagents preparations, use of the apparatus, generation of the calibration curve, use of the formulae for the calculation, etc.

ICH Q2A



In-house method

VS



official method

85

Acetazolamide for Injection

» Acetazolamide for Injection is prepared from Acetazolamide with the aid of sodium hydroxide. It is suitable for parenteral use. The contents of each container, when constituted as directed in the labeling, yield a solution containing not less than 95.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of acetazolamide ($C_4H_6N_4O_3S_2$).

Assay—Dissolve the contents of 1 container of Acetazolamide for Injection in an accurately measured volume of water corresponding to the volume of solvent specified in the labeling. Dilute a portion of the solution quantitatively and stepwise with water to obtain a solution having a concentration of about 500 µg of acetazolamide per mL. Pipet 5 mL of the solution into a 250-mL volumetric flask, add 25 mL of 1 N hydrochloric acid, then add water to volume, and mix. Dissolve an accurately weighed quantity of USP Acetazolamide RS in sodium hydroxide solution (1 in 100) to obtain a Standard solution having a known concentration of about 100 µg per mL. Dilute 10.0 mL of this solution with 0.1 N hydrochloric acid to 100 mL. Concomitantly determine the absorption of both solutions at the wavelength of maximum absorbance at about 265 nm, with a suitable spectrophotometer, using 0.1 N hydrochloric acid as the blank. Calculate the quantity, in µg, of $C_4H_6N_4O_3S_2$ in the 5.0-mL portion of the solution of Acetazolamide for Injection taken by the formula:

$$250C(A_U / A_S)$$

Acetazolamide for Injection

DEFINITION

Acetazolamide for Injection is prepared from Acetazolamide with the aid of sodium hydroxide. It is suitable for parenteral use. The contents of each container, when constituted as directed in the labeling, yield a solution containing not less than 95.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of acetazolamide ($C_4H_6N_4O_3S_2$).

Reference USP 42

ASSAY

PROCEDURE

Mobile phase: Dissolve 4.1 g of anhydrous sodium acetate in 950 mL of water, add 20 mL of methanol and 3 mL of acetic acid to a pH of 4.0.

Standard solution: 0.1 mg/mL of USP Acetazolamide RS prepared as follows. Transfer USP Acetazolamide RS to a volumetric flask, add hydroxide equivalent to 10% of the final volume, and dilute with water to volume.

Sample solution: Nominally 0.1 mg/mL of acetazolamide from Acetazolamide for Injection prepared as follows. Transfer a portion of Acetazolamide for Injection in a volume of water corresponding to the volume of solvent specified in the labeling to a volumetric flask, add hydroxide equivalent to 10% of the final volume, and dilute with water to volume.

Chromatographic system

(See Chromatography (621), System Suitability.)

Mode: LC

Detector: UV 254 nm

Column: 4.6-mm × 25-cm; 10-µm packing L1

Flow rate: 2 mL/min

Injection volume: 20 µL

System suitability

Sample: Standard solution

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 1.5

Relative standard deviation: NMT 1.0%

Analysis

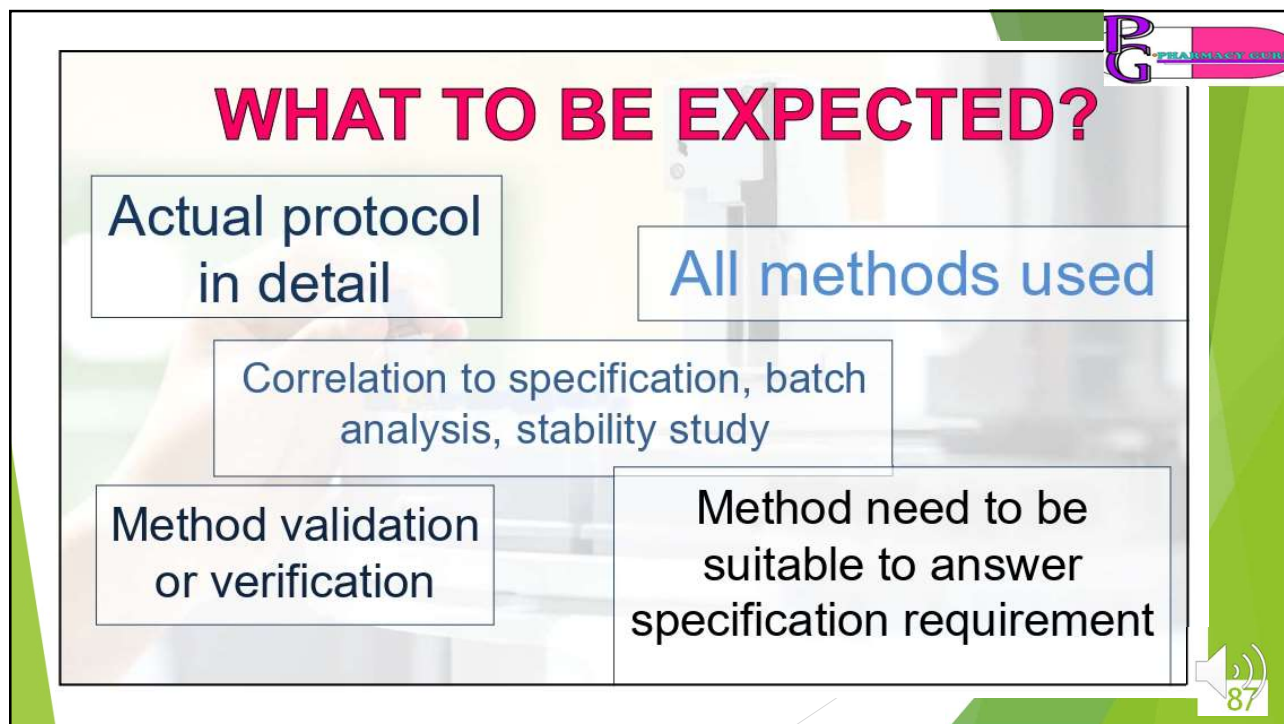
Samples: Standard solution and Sample solution

Calculate the percentage of the labeled amount of acetazolamide ($C_4H_6N_4O_3S_2$) in the portion of Acetazolamide for Injection taken by the formula:

$$\text{Result} = (r_U / r_S) \times (C_S / C_U) \times 100$$

r_U = peak response of acetazolamide from the Sample solution

86



WHAT TO BE EXPECTED?

Actual protocol in detail

All methods used

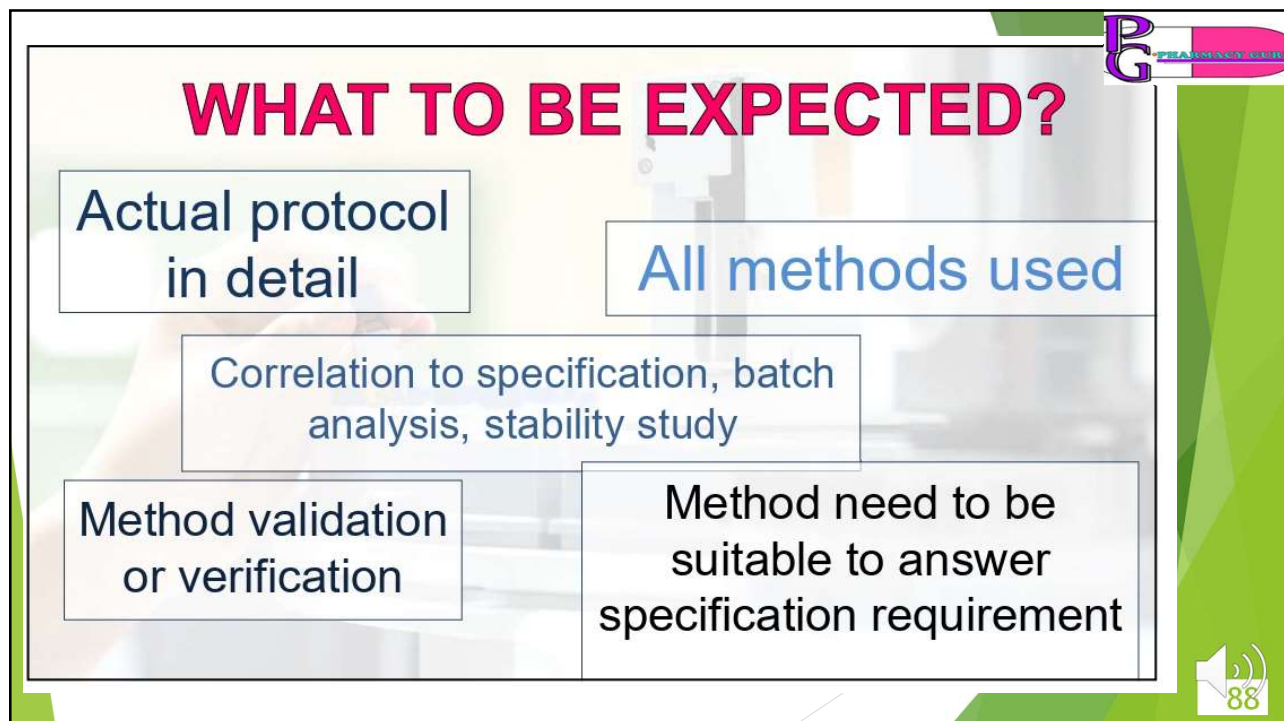
Correlation to specification, batch analysis, stability study

Method validation or verification

Method need to be suitable to answer specification requirement

87

This slide features a background image of laboratory glassware. The title 'WHAT TO BE EXPECTED?' is in large red letters. Below it, five white boxes with black borders contain the following text: 'Actual protocol in detail' (top left), 'All methods used' (top right), 'Correlation to specification, batch analysis, stability study' (center), 'Method validation or verification' (bottom left), and 'Method need to be suitable to answer specification requirement' (bottom right). A small logo is in the top right corner, and a speaker icon with the number 87 is in the bottom right corner.



WHAT TO BE EXPECTED?

Actual protocol in detail

All methods used

Correlation to specification, batch analysis, stability study

Method validation or verification

Method need to be suitable to answer specification requirement

88

This slide is identical in layout and content to slide 87, featuring the same background image, title, and five text boxes. The only difference is the slide number in the bottom right corner, which is 88, accompanied by a speaker icon.



P5.3 ANALYTICAL METHOD VALIDATION

89



WHY DO WE NEED TO PERFORM METHOD VALIDATION?

Out of specification (OOS)
vs
Conformance to acceptance criteria

Reliability of result

39

90

ANALYTICAL METHOD VALIDATION

“Analytical method validation is the process of demonstrating that an analytical procedure is suitable for its intended purpose.”

FDA: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, July 2015



91

ANALYTICAL METHOD VERIFICATION

The verification process for compendial test procedures is the assessment of whether the procedure can be used for its intended purpose, under the actual conditions of use for a specified drug substance and/or drug product matrix.

FDA: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics



92

Validation Parameters



Accuracy

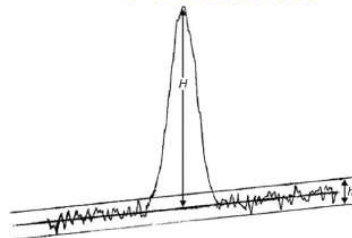
MeOH : ACN
70 : 30

MeOH : ACN
65 : 25

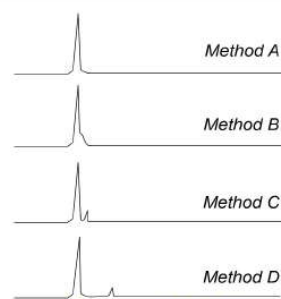
Robustness



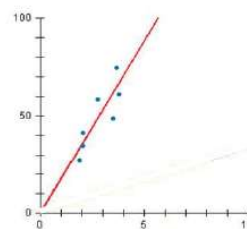
Precision



LOD & LOQ



Specificity



Linearity & Range

93

Validation Parameters

Table 2. Data Elements Required for Validation

Analytical Performance Characteristics	Category I	Category II		Category III	Category IV
		Quantitative	Limit Tests		
Accuracy	Yes	Yes	^a	^a	No
Precision	Yes	Yes	No	Yes	No
Specificity	Yes	Yes	Yes	^a	Yes
Detection limit	No	No	Yes	^a	No
Quantitation limit	No	Yes	No	^a	No
Linearity	Yes	Yes	No	^a	No
Range	Yes	Yes	^a	^a	No

^a May be required, depending on the nature of the specific test.

Category I—Analytical procedures for quantitation of major components of bulk drug substances or active ingredients (including preservatives) in finished pharmaceutical products.

Category II—Analytical procedures for determination of impurities in bulk drug substances or degradation compounds in finished pharmaceutical products. These procedures include quantitative assays and limit tests.

Category III—Analytical procedures for determination of performance characteristics (e.g., dissolution, drug release, etc.).

Category IV—Identification tests.

USP 2021

94

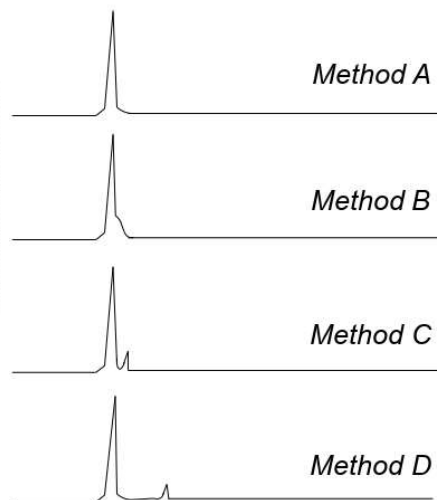
SPECIFICITY

The ICH documents define specificity as **the ability to assess unequivocally the analyte in the presence of components that may be expected to be present**, such as impurities, degradation products, and matrix components.

Analytical results must be unaffected by the presence of

Known impurities and/or excipients

Known and unknown degradation products



44



ACCURACY


The accuracy of an analytical procedure is the closeness of test results obtained by that procedure to the true value.



45



ACCURACY

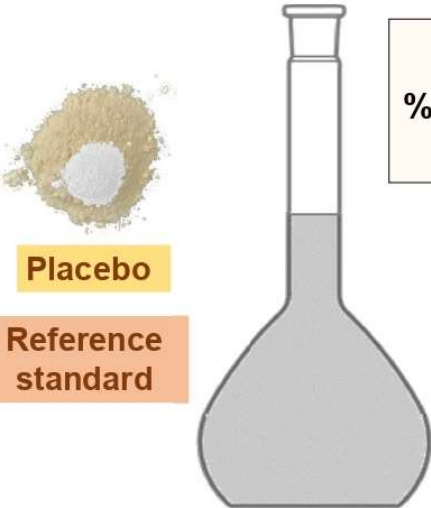


Concentration	Area	% recovery
0.8 mg/ml	80011	100.01
	79992	99.99
	80101	100.13
1.0 mg/ml	100056	100.06
	100345	100.35
	99992	99.99
1.2 mg/ml	120001	100.00
	120021	100.02
	119988	99.99

Min 9 determinations over min 3 concentrations
Calculate % recovery of known amounts added to samples –above and below expected levels

97

ACCURACY



$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Amount found}}{\text{Amount added}} \times 100$$

Placebo

Reference standard

98

PRECISION

The degree of agreement among individual test results when the procedure is applied repeatedly to multiple samplings of a homogeneous sample.

Expressed as the SD or RSD



PRECISION

Repeatability

Short term (repeatability)

Replicate analyses under identical conditions

Min 9 determinations at 3 concentrations or 6 determinations at 100% of test concentration

Concentration	Area	% recovery
0.8 mg/ml	80011	100.01
	79992	99.99
	80101	100.13
1.0 mg/ml	100056	100.06
	100345	100.35
	99992	99.99
1.2 mg/ml	120001	100.00
	120021	100.02
	119988	99.99
%RSD		0.09



PRECISION:

Intermediate Precision & Reproducibility

Intermediate

(not required if reproducibility tests are performed)



Different days



Different analysts



Different instruments

Reproducibility

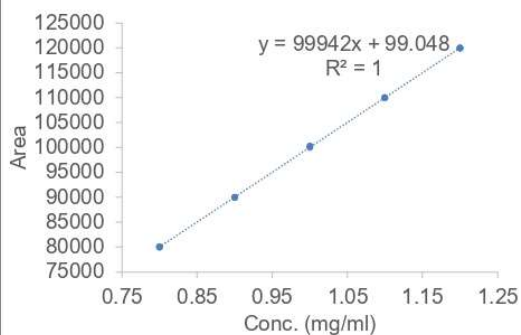


Different laboratories



LINEARITY

Linearity of an analytical procedure is its ability (within a given range) to obtain **test results which are directly proportional to the concentration** (amount) of analyte in the sample



Concentration	Area
0.8 mg/ml	80011
	79992
	80101
0.9 mg/ml	89992
	90021
	90008
1.0 mg/ml	100056
	100345
	99992
1.1 mg/ml	110023
	109989
	110022
1.2 mg/ml	120001
	120021
	119988

Response vs. amount

Min. 5 determinations

Calculate correlation coefficient



RANGE

The range of an analytical procedure is the interval between the upper and lower levels of analyte with a suitable level of precision, accuracy, and linearity

Usually evaluated from the same data set as linearity, precision, accuracy

For Assay: normally from 80 to 120 percent of the test concentration

For content uniformity: covering a minimum of 70 to 130 percent of the test concentration, unless a wider more appropriate range

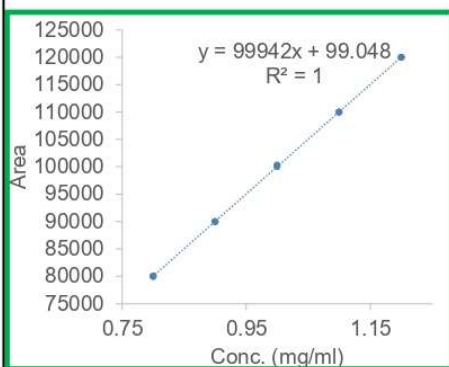
For dissolution testing: +/-20 % over the specified range

For the determination of an impurity: from the reporting level of an impurity to 120% of the specification

Reference : ICH Q2(R1)



RANGE = LINEARITY + ACCURACY + PRECISION



Concentration	Area	% recovery
0.8 mg/ml	80011	100.01
	79992	99.99
	80101	100.13
0.9 mg/ml	89992	99.99
	90021	100.02
	90008	100.01
1.0 mg/ml	100056	100.06
	100345	100.35
	99992	99.99
1.1 mg/ml	110023	100.02
	109989	99.99
	110022	100.02
1.2 mg/ml	120001	100.00
	120021	100.02
	119988	99.99
%RSD		0.09

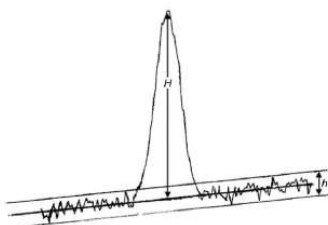


LIMIT OF DETECTION (LOD)

LOD: Lowest amount of analyte in a sample that can be detected but not necessarily quantitated

LIMIT OF QUANTIFICATION (LOQ)

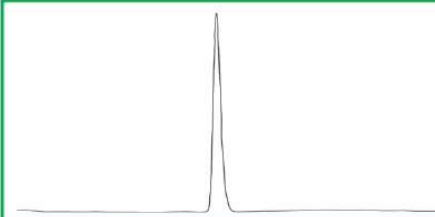
LOD: Lowest amount of analyte in a sample, that can be quantitatively determined with precision and accuracy



54



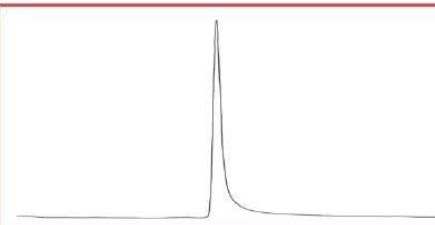
Robustness



Solution A: Water and glacial acid (930:50) adjust with 1 N NaOH to a pH of 3.5

Mobile phase: Solution A and ACN (80:20)

Tailing factor: 1.103



Solution A: Water and glacial acid (930:50) adjust with 1 N NaOH to a pH of 4.5

Mobile phase: Solution A and ACN (80:20)

Tailing factor: 2.601



Test parameter	Specification	Results (Lot No.)		
		4072	4073	4074
1. Appearance	Yellow colored capsule printed P in black ink.	Conformed	Conformed	Conformed
2. Identification	Exhibits IR spectrum maximum at the same wavenumbers as that of the Reference Standard	Conformed	Conformed	Conformed
	The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation correspond to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay	Conformed	Conformed	Conformed
3. Content uniformity	The acceptance value (AV) of the first 10 capsules is not more than 15.0% (T=100%)	AV = 4.1%	AV= 3.6%	AV= 3.5%
4. Dissolution	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of gabapentin (C ₉ H ₁₇ NO ₂) is dissolved in 20 minutes	Max = 103.0% Min = 97.8% AV = 100.6 %	Max = 102.1% Min = 99.8% AV = 101.9 %	Max = 104.2% Min = 96.8% AV = 100.6 %
5. Assay	90.0-110.0% of the labeled amount of gabapentin (C ₉ H ₁₇ NO ₂)	103.2%	99.9%	100.4%

No.	หัวข้อ	การเตรียมเอกสาร
P5.4	การวิเคราะห์ รุ่นการผลิต (Batch analyses)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ หลักฐานการทดสอบ ส่งอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิต เตรียมให้ครบทุกหัวข้อตาม Finished Product Specification ▪ ถ้าเป็น TLC ควรส่งภาพสีของการ Test เป็นหลักฐานประกอบ ▪ ถ้าใช้ HPLC ต้องแสดง System Suitability ▪ หลักฐานของ HPLC - Chromatogram (ต้องอ่านได้ ชัดเจน ไม่ลบเลือน ลงวันที่-เวลาให้ชัดเจน) ▪ ทำตารางสรุปผลการวิเคราะห์ในแต่ละหัวข้อ ตาม Finished Product Specification ▪ **ส่ง Certificate of analysis [COA]** ข้อมูลต้องสอดคล้องกับ Batch analysis และมีการเซ็นชื่อและวันที่โดยผู้มีอำนาจในการปล่อยผ่าน (Authorized personnel) ▪ COA หัวข้อทดสอบที่มี limit เป็นตัวเลข ควรแสดงผลเป็นตัวเลขใน COA ไม่ควรเขียนคำว่า conform หรือ meet the requirement (ควรแสดงผลเป็นตัวเลขมาด้วย เพื่อประกอบการพิจารณาว่าผ่าน spec แบบไหน ใกล้เคียง spec รีเปล่า)
	การชั่งน้ำหนัก สำหรับการ วิเคราะห์ แต่ละหัวข้อ ต้องแนบ หลักฐานเป็น print out มาด้วย	<ul style="list-style-type: none"> ▪ การวิเคราะห์ด้วยวิธี chromatograph เช่น HPLC หรือ GC ▪ 1. ต้องทำ System Suitability เพื่อตรวจสอบความพร้อมของระบบก่อนเสมอ ตาม Monograph นั้นๆ เพื่อความน่าเชื่อถือในผลวิเคราะห์ ▪ 2. วันที่ทำ System Suitability กับวันที่ Assay ต้องเป็นวันเดียวกัน ▪ แนบ Chromatograms ของการฉีดน้ำยา system suitability preparation, standard, sample และ blank ซึ่งมี excipients mixture (placebo /ไม่มีตัวยาสำคัญ) เพื่อแสดงให้เห็นว่าสภาวะการทำงานนั้นๆ สามารถแยก peaks ได้จริง ▪ พร้อมแนบข้อมูล retention time หรือ relative retention time ของสารแต่ละตัว



P6 REFERENCE STANDARD

A reference standard, or reference material, is a substance prepared for use as the standard in an assay, identification, or purity test. It should have a quality appropriate to its use. It is often characterized and evaluated for its intended purpose by additional procedures other than those used in routine testing. For new drug substance reference standards intended for use in assays, the impurities should be adequately identified and / or controlled, and purity should be measured by a quantitative procedure ICH Q6A

– ICH Q6A



Type of RS

PRIMARY CHEMICAL reference substance

A designated primary chemical reference substance is one that is widely acknowledged to have the appropriate qualities within a specified context, and whose assigned content when used as an assay standard is accepted without requiring comparison with another chemical substance.

SECONDARY CHEMICAL reference substance

A secondary chemical reference substance is a substance whose characteristics are assigned and/or calibrated by comparison with a primary chemical reference substance. The extent of characterization and testing of a secondary chemical reference substance may be less than for a primary chemical reference substance. Although this definition may apply inter alia to some substances termed "working standards", part B of these guidelines is intended to apply to secondary reference substances supplied as "official", e.g. regional/national standards, and not to manufacturers' or other laboratories' working standards.

WHO: Annex 3, General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances, 2006



Reference from USP Monograph API-..... (USP43 NF38, p.....), หัวข้อ USP Reference Standard <11>, which according to Monograph, uses ที่ตัว..... Reference Standards, ชื่อ Reference Standard ที่ต้องใช้ตามที่ Monograph ของ API นั้น กำหนด มีดังนี้

No.	Reference Standard	Type	CAS number	Source	Current Lot.	% Purity
1.	ชื่อ API	Secondary		Department of Medical Sciences Reference Standards, DMSRS	xxxxxx	99.8%
2.	ชื่อ Impurities	Primary		USP U.S. Pharmacopeia Reference Standard	Rxxxxx	99.9%

แนบ COA Primary Reference Standard จาก Source ดังกล่าว : แสดง Current Lot. และ % Purity

แสดงหลักฐานการเป็น Current Lot. เช่น หน้า Web USP ที่แสดง Current Lot. → Print ออกมา พร้อมวันเวลาที่พิมพ์

How to prepare reference standard?

No.	Reference Standard	Prepare reference standard
1.	ชื่อ API	Reference Standard from Department of Medical Sciences that use for routine analyte on API/finished product test.
2.	ชื่อ Impurities	Received USP® Primary Reference Standard from USP® store (https://store.usp.org/) that use for routine analyte on API test.

ถ้าทำ Working Standard แจ้งข้อมูลการเทียบ % (Assay) และการวิเคราะห์อื่นๆ ตาม Spec ที่กำหนดใน Monograph เทียบกับ Primary Reference Standard พร้อมตารางสรุปผลการทดสอบ + COA



P7 Container Closure System

A descriptions of the container closure systems should be provided, including the identity of materials of construction of each primary and secondary packaging component, and each specifications. The **specifications** should include **description** and **identification** (and critical dimensions with drawings where appropriate). Noncompendial methods (with validations) should be included where appropriate



P7 Container closure system

- ☼ A descriptions of the container closure systems
- ☼ Identity of materials of construction of each primary packaging component
- ☼ The specifications including description and identification (and critical dimensions, with drawings where appropriate)
- ☼ **Non-functional secondary packaging components:** only a brief description
- ☼ **Functional secondary packaging components:** additional information


115

หัวข้อ	รายละเอียด
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure system)	<p>ตัวอย่างการเขียน : ชื่อยา..Tablets 2 mg will be marketed in the following containers:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HDPE (white, square) plastic bottles, 60-mL bottle with 28-mm neck and PP CRC with Al induction seal. ▪ HDPE (white, square) plastic bottles 325-mL (500 count) with 45-mm neck and PP CT closure with Al induction seal ▪ The proposed container/closure systems comply with USP <661> and USP <671> requirements, and all components used in these container/closure systems have been used in approved CDER (Center for Drug Evaluation and Research) products ▪ Summary of the container closure system: on table



No.	Layer/Stack	Packaging Name	Material Type	Description	Approved Supplier
1.	Primary		HDPE/Bottle	60mL, white square HDPE, (60, 100 tablets)	
			HDPE/Bottle	325mL, white square HDPE, (500 tablets)	
			HDPE/Closure	28mm CR cap white HDPE Outer Shell clear PP CRC	
2.	Secondary		Art Card Paper		
3.	Tertiary				

ถัดไป Attachment เอกสาร 1.Packaging Specification ที่ละอัน ตั้งแต่ Primary ไปจนถึงชั้นสุดท้าย / 2. Test Record อย่างน้อย 1 Lot. / 3. COA ของแต่ละ Packaging / 4. IR Spectra เพื่อยืนยันวัสดุที่ใช้เป็นPackaging / 5. (อาจแนบเพิ่ม) - หลักฐานการเป็น Medical Grade หรือ Food Grade / 6. (แนบหรือไม่แล้วแต่ประเภทยา) - Pharmaceutical Packaging Compatibility

116



<p>P8 ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ (Stability)</p> <ul style="list-style-type: none"> - บทสรุปด้านความคงสภาพ (Stability Summary and Conclusion) - วิธีการศึกษาความคงสภาพและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากยาได้รับอนุมัติให้จำหน่าย (Post-approval stability protocol and stability commitment) - ข้อมูลความคงสภาพ (Stability data) 	
<p>P9 หลักฐานความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Product Interchangeability Equivalence Evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผลการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence Study Data) (กรณียา AZT, ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน, ยา Sustained release และยาอื่นๆ ตามที่ประกาศในภายหลัง) - In Vitro – In Vivo Correlation (IVVC สำหรับยา Sustained release) 	

P8 Stability
TEST PARAMETER
Tablet, Capsule

Appearance


Related compounds

Microbial limits

Assay

Dissolution

Etc.



P8 Stability CLIMATIC ZONE



■ Zone I ■ Zone II
■ Zone III ■ Zone IV

Zone IVb

$30 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RH}$

Long term trial conditions

$40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RH}$

Accelerated trial conditions



P8 Stability

4.6.1. For NCE Drug Products

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches (Refer to "Selection of batches")
Real Time	$30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	12 months	Min. 3
Accelerated	$40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6 months	Min. 3

4.6.2. For Generics and Variation (MaV and MiV if appropriate) Products

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches (Refer to Selection of batches)
Real Time	$30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	12 months	Min. 2 For conventional dosage form and stable drug substances
		12 months	Min. 3 For critical dosage form or unstable drug substances
Accelerated	$40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6 months	Min. 2

Reference: ASEAN GUIDELINE ON STABILITY STUDY OF DRUG PRODUCT

64



P8 Stability TESTING FREQUENCY

Storage Condition	Testing Frequency
Long term	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 months and annually through the proposed shelf-life
Accelerated	0, 3 and 6 months



Reference: ACTD Guideline



P8 Stability

Product: BB capsule

Batch no. LT3568

Packaging: PVC/Alu

MFG: 28AUG2021 EXP: 27AUG2024

Storage condition: 30°C/75% RH

Parameters tested	Specification	Storage period (Months) / Date							
		0	3	6	9	12	18	24	36
Appearance	Conform to std.	Conform	Conform	Conform	Conform	Conform	Conform	Conform	Conform
Identification	IR positive	positive	positive	positive	positive	positive	positive	positive	positive
Assay	90-110% L.A.	101.2 %	101.1%	101.2 %	99.3%	99.4%	99.3%	99.5%	98.8%
Dissolution	NLT 80% Q in 30 min.	97.4	94.0	93.3	93.0	94.1	94.0	94.3	92.3
Impurity A	NMT 0.3%	0.13	0.14	0.17	0.21	0.24	0.22	0.25	0.23
Impurity B	NMT 0.4%	0.15	0.00	0.00	0.38	0.11	0.16	0.31	0.18
Unidentified individual impurity	NMT 0.2%	0.15	0.14	0.15	0.17	0.13	0.15	0.14	0.16
Total impurity	NMT 1.5%	0.78	0.81	0.89	0.93	0.86	0.91	1.03	0.97



P8 ความคงสภาพ (Stability) : Protocol – ข้อกำหนด แผนกำหนด วิธีการกำหนดในการทำงาน

เป็นเครื่องมือวางแผนและสื่อสารที่สำคัญ : ตัวอย่าง **Stability Protocol**

Content.	Description
1. Description	1. Active Ingredient(s) and %label amount 2. Packaging Container – แจ้งชนิดวัสดุที่ใช้ผลิตจริง และแจ้งทุกขนาดบรรจุ เช่น กระปุกพลาสติกประเภท HDPE ขนาด 50 g. PVC and aluminium foil film blister pack of 10 tablets x 50 blisters in a carton box
2. Stability indicating and methodology – วิธีวิเคราะห์ที่ Validate\Verification แล้ว (แสดง Specification ด้วย)	1. Physical appearance – แสดงตามข้อกำหนดตาม Finished Product Specification ที่เขียนใน P.5 วิธีทดสอบมักเป็นการ Observe 2. Chemical test – ตาม Finished Product Specification ที่เขียนไว้ใน P.5 และอาจมีการทดสอบเพิ่มเติมของแต่ละ Dosage form โดยดูจาก Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.2-6 หัวข้อ 4.4 Specification และ 4.5 Testing Parameters 3. Microbial Limit test – แสดงเกณฑ์ตาม Pharmacopoeia ทั้ง Total Microbial count และ TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS
3. Type of study and storage	1. แจ้งว่าเป็น Long-term stability study / Accelerated test stability study 2. แจ้ง Storage in controlled room Temperature : อุณหภูมิ ความชื้น General Case : Long -term test (30±2°C, 75±5%RH) General Case : Accelerated Test (40±2°C, 75±5%RH)
4. Timing and frequency of testing	ตามอายุของ Finished Product ซึ่งความถี่ในการทดสอบแบบ Long term คือ First year : every 3 month Second year : every 6 month From third year onwards : every 12 month – ถ้าแต่ละ Lot. ไม่ทำทุกความถี่ ต้องแสดงแผนการทดสอบแบบ Matrixing ประกอบ

123

P8 ความคงสภาพ (Stability) : Protocol – ข้อกำหนด แผนกำหนด วิธีการกำหนดในการทำงาน

เป็นเครื่องมือวางแผนและสื่อสารที่สำคัญ : ตัวอย่าง **Stability Protocol**

Content.	Description
5. Selection of Batches	ควรทำ 3 Batches และ ควรทำทุก packing size => Full Study - Batch ที่เลือก แจ้งด้วยว่าเป็น Pilot-Trial หรือ Production Scale - ถ้าไม่ทำทุก Packsize ต้องแสดงแผนการทดสอบแบบ Bracketing ประกอบ อ้างอิงตาม ASEAN Guideline Stability Study ข้อ 5.3 เรื่อง Reduced Design (Bracketing and Matrixing)
6. Detail of studying batch	หัวข้อย่อยละเอียดของทั้ง 3 Batches product รายละเอียดอย่างน้อยที่ต้องมี - API : Batch no., Mfg. date, Exp. Date, Mfg. by, Country, Supplier analysis no., Control no. การทดสอบของบริษัทเพื่อสอบกลับ - Product : Batch no. , Mfg. date, Product batch (แจ้งด้วยว่าเป็น Pilot Batch หรือ Production Batch), Batch size, Pack size
7. Set table of testing time and indicator	- ทำตารางแผนการทดสอบ ตามความถี่และ หัวข้อการ Test ของ Finished Product ทั้ง 3 Lot. - แสดงผลการ Test ของทุกช่วงความถี่ตาม Protocol ในข้อ 4. - ควรแสดง Spec ด้วย เพื่อความสะดวก ในการแปลผล Test

124

Content.	Description
8. Summary & Conclusion	<p>สรุปผลการศึกษาจากทั้ง 3 Product Batches</p> <ul style="list-style-type: none"> - อายุยาที่ศึกษาได้ จากข้อมูลการศึกษาแบบ Long-term stability study / Accelerated test stability study - เก็บรักษาในภาชนะบรรจุสภาวะใด ขนาดบรรจุเท่าไร - สภาวะแวดล้อมอุณหภูมิและความชื้นเท่าไร - ผลการศึกษา Stability Study จะเป็นตัวกำหนด Spec ของ Finished Product ในหัวข้อ Storage condition และอายุยา <ul style="list-style-type: none"> ▪ ระวังความถี่ในการทดสอบแบบ Full Study : 1.First year= every 3 month, 2.Second year = every 6 month, 3.From third year onwards = every 12 month ▪ ยื่นข้อมูล Stability Study ของผลิตภัณฑ์ยา ตามสูตรที่ใช้ผลิตจำหน่ายจริงและบรรจุในภาชนะบรรจุที่จะใช้ในการจำหน่ายจริง ▪ ระยะเวลาการศึกษาขั้นต่ำที่จะยื่นทะเบียนได้ คือ Accelerated test 6 เดือน และ Long-term 6 เดือน ซึ่งการศึกษามูล Long Term Stability Study ไม่ครบตามอายุยา ต้องแนบเอกสารคำรับรองส่งผลการศึกษาความคงสภาพหลัง Approved ด้วย (Post – approval stability protocol and stability commitment) ▪ ตัวอย่าง Protocol Finished Product Stability Study และรูปแบบ Report สามารถดูได้จาก Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.20 – 29



<ul style="list-style-type: none"> ▪ ถ้าศึกษาผล Long Term Stability Study ไม่ครบตามอายุยา ต้องแนบเอกสารคำรับรองส่งผลการศึกษาความคงสภาพหลัง Approved ทะเบียนตำรับยา (Post – approval stability protocol and stability commitment) ▪ ตัวอย่างข้อความใน หนังสือ Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment ▪ "We commit to place the first three commercial production batches on stability ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ RH}$) and test at intervals of 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 months and 36 months (if applicable) until the desired expiration date is reached. The data will be reported to FDA. " ▪ Yearly thereafter, a minimum of one production batch (packaged in the smallest and largest configurations) will be added to the long-term stability program. ▪ Expiration dates may be extended based upon controlled room temperature stability data from a minimum of three production batches. ▪ If, in these post-approval stability studies, any lots are found to fall outside the approved specifications, these lots may be withdrawn from the market. ▪ Deviations that do not affect the safety and efficacy of the product will be promptly discussed between the applicant and the reviewing division and must be reported to the FDA ▪ What is the post-approval stability protocol? : ถ้าใช้ Protocol ของ Long-term Stability Study โดยเป็นการศึกษาต่อเนื่องให้เขียนแจ้งเจ้าหน้าที่ด้วย หรือถ้าออกเอกสาร Protocol ใหม่ สำหรับ Post – approval stability study ให้แนบ Protocol และแบบฟอร์ม Report ให้เจ้าหน้าที่พิจารณาประกอบด้วย



- **ASEAN Stability Guideline** : หัวข้อ 4.10.3.2 Significant change at accelerated condition between 3 and 6 months

Significant change at accelerated condition

- 1) **A 5% change in assay from its initial value**, or **failure to meet the acceptance criteria**
- 2) **Any degradation product exceeding the acceptance criterion**
- 3) **Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes, and functionality tests** (e.g. colour, phase separation, resuspendability, caking, hardness, dose delivery per actuation); however, some changes in physical attributes (e.g., softening of suppositories, melting of creams) may be expected under accelerated conditions and as appropriate for the dosage form.
- 4) **Failure to meet the acceptance criteria for pH**
- 5) **Failure to meet the acceptance criteria for dissolution for 12 dosage units** (capsule or tablet).

Ref: Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.15



P8 ความคงสภาพ (Stability) : Accelerated Test

- การ Extrapolation of Data เพื่อประเมินอายุยาชั่วคราว
- **วิธีเก่า** → เมื่อผู้ผลิตมีข้อมูล Accelerated Stability Study 6 เดือน + Long-term Stability Study ที่ 6 เดือนขึ้นไป สามารถยื่นข้อมูลเพื่อขออนุมัติทะเบียนยาได้ ซึ่งถ้าผ่านการพิจารณา ทาง อย. จะอนุมัติเลขทะเบียน และอายุยาชั่วคราว (**Tentative shelf life**) ให้ **2 เท่าของ Long-term แต่ไม่เกิน 2 ปี** เช่น
 - Acc. 6 เดือน + Long 9 เดือน ได้ Tentative shelf life 1 ปี 6 เดือน
 - Acc. 6 เดือน + Long 15 เดือน ได้ Tentative shelf life 2 ปี (ไม่เกิน 2 ปี)
- *** **เงื่อนไข Accelerated Test ต้องไม่มี significant change** ***
- กรณีศึกษา Accelerated Stability Study แล้วไม่ผ่านหรือพบ Significant change อายุยาจะได้เท่ากับ Long term ที่ยื่นข้อมูลมาและต้องควบคุมสภาวะในการขนส่ง
- การ Extrapolation of Data : เพื่อประเมิน Estimate shelf life ตาม Asean Stability Guideline, 5th Draft, Version 6, p.13-17, 34-36



P8 ความคงสภาพ (Stability) : ข้อ 4.10.2. Extrapolation of Data แบบใหม่

[Ref. : วรรณศึกษาเพิ่มเติมใน Asean Stability Guideline, 5th Draft, Version 6, p.13-17, 34-36]

*** ต้องศึกษาสภาวะเร่งให้ครบ 6 เดือน ***, LT = Long term stability study

Significant change	Storage ต้องแช่เย็น	เงื่อนไข Acc.*	เงื่อนไข LT stat**	LT Stat วิเคราะห์ข้อมูล***	Shelf-life Estimation
YES	ต้องแช่เย็น	ภายใน 3 เดือนพบ significant	-	ใช้หรือไม่ใช้ก็ได้	No Extrapolation ใช้อายุจาก Long-Term (LT)
YES	ต้องแช่เย็น	ภายใน 3 เดือนไม่พบ significant	-	ใช้หรือไม่ใช้ก็ได้	No Extrapolation ใช้อายุจาก Long-Term (LT)
YES	ไม่ต้อง	-	ใช้ข้อเดียว	ไม่ใช้ Stat	Proposed shelf life = อายุจาก LT + 3 เดือน
YES	ไม่ต้อง	-	ทำทั้ง 2 ข้อ	ใช้ stat	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 1.5 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 6 เดือน

เงื่อนไข * Accelerated data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 ** Long term data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 *** LT. Stat : (1) Long term data amenable to statistical analysis and (2) statistical analysis performed?

ตัวอย่าง Examples of Statistical Approaches to Stability Data Analysis ศึกษาเพิ่มเติมได้ใน Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.35-36, หัวข้อ 5.6. Examples of Statistical Approaches to Stability Data Analysis



P8 ความคงสภาพ (Stability) : ข้อ 4.10.2. Extrapolation of Data แบบใหม่

[Ref. : วรรณศึกษาเพิ่มเติมใน Asean Stability Guideline, 5th Draft, Version 6, p.13-17, 34-36]

*** ต้องศึกษาสภาวะเร่งให้ครบ 6 เดือน ***, LT = Long term stability study

Significant change	เงื่อนไข LT**	เงื่อนไข LT stat**	เงื่อนไข Acc.*	LT Stat วิเคราะห์ข้อมูล***	Storage ต้องแช่เย็น	Shelf-life Estimation
NO	ไม่ผ่านหรือผ่านแค่ข้อเดียว	ใช้ข้อเดียว	-	ไม่ใช้ Stat	ไม่ต้อง	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 1.5 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 6 เดือน
NO	ไม่ผ่านหรือผ่านแค่ข้อเดียว	ใช้ข้อเดียว	-	ไม่ใช้ Stat	ต้องแช่เย็น	Proposed shelf life = อายุจาก LT + 3 เดือน
NO	ไม่ผ่านหรือผ่านแค่ข้อเดียว	ทำทั้ง 2 ข้อ	-	ใช้ stat	ไม่ต้อง	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 2 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 12 เดือน
NO	ไม่ผ่านหรือผ่านแค่ข้อเดียว	ทำทั้ง 2 ข้อ	-	ใช้ stat	ต้องแช่เย็น	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 1.5 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 6 เดือน

เงื่อนไข * Accelerated data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 ** Long term data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 *** LT. Stat : (1) Long term data amenable to statistical analysis and (2) statistical analysis performed?



P8 ความคงสภาพ (Stability) : ข้อ 4.10.2. Extrapolation of Data แบบใหม่

[Ref. : ควบศึกษาเพิ่มเติมใน Asean Stability Guideline, 5th Draft, Version 6, p.13-17, 34-36]

*** ต้องศึกษาสภาวะเร่งให้ครบ 6 เดือน ***, LT = Long term stability study

Significant change	เงื่อนไข LT**	เงื่อนไข LT stat**	เงื่อนไข Acc.*	LT Stat วิเคราะห์ข้อมูล***	Storage ต้องแช่เย็น	Shelf-life Estimation
NO	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ใช้ข้อเดียว	ไม่ผ่าน หรือ ผ่านข้อเดียว	ไม่ใช่ Stat	ไม่ต้อง	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 1.5 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 6 เดือน
NO	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ใช้ข้อเดียว	ไม่ผ่าน หรือ ผ่านข้อเดียว	ไม่ใช่ Stat	ต้องแช่เย็น	Proposed shelf life = อายุจาก LT + 3 เดือน
NO	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ทำทั้ง 2 ข้อ	ไม่ผ่าน หรือ ผ่านข้อเดียว	ใช้ stat	ไม่ต้อง	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 2 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 12 เดือน

เงื่อนไข * Accelerated data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 ** Long term data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 *** LT. Stat : (1) Long term data amenable to statistical analysis and (2) statistical analysis performed?

P8 ความคงสภาพ (Stability) : ข้อ 4.10.2. Extrapolation of Data แบบใหม่

[Ref. : ควบศึกษาเพิ่มเติมใน Asean Stability Guideline, 5th Draft, Version 6, p.13-17, 34-36]

*** ต้องศึกษาสภาวะเร่งให้ครบ 6 เดือน ***, LT = Long term stability study

Significant change	เงื่อนไข LT**	เงื่อนไข LT stat**	เงื่อนไข Acc.*	LT Stat วิเคราะห์ข้อมูล***	Storage ต้องแช่เย็น	Shelf-life Estimation
NO	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ทำทั้ง 2 ข้อ	ไม่ผ่าน หรือ ผ่านข้อเดียว	ใช้ stat	ต้องแช่เย็น	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 1.5 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 6 เดือน
NO	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ไม่จำเป็น	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ไม่จำเป็น	ไม่ต้อง	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 2 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 12 เดือน
NO	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ไม่จำเป็น	ผ่านทั้ง 2 ข้อ	ไม่จำเป็น	ต้องแช่เย็น	Proposed shelf life = อายุจาก LT x 1.5 เดือน แต่ต้องไม่เกิน อายุจาก LT + 6 เดือน

เงื่อนไข * Accelerated data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 ** Long term data show: (1) little or no change over time and (2) little or no variability?
 *** LT. Stat : (1) Long term data amenable to statistical analysis and (2) statistical analysis performed?

P8 ความคงสภาพ (Stability) : เพิ่มเติม in-use stability study

- ผลิตภัณฑ์ประเภท Multiple-dose Product ที่ต้องละลายหรือกระจายใน Solvent ก่อนใช้ เช่น Reconstitution of Powdered Drugs, Suspension ที่ต้องมีการผสมน้ำก่อนใช้ และใช้ได้หลายครั้ง ไม่สามารถใช้ครั้งเดียวหมด เป็นต้น
- หรือเป็น Semisolid, Solution ที่เป็น Multidose products และ Packsize ใหญ่ ใช้ครั้งเดียวไม่หมด ซึ่งการเปิด-ปิดฝาบ่อยๆ อาจมีผลทำให้ Purified Water ระเหย ส่งผลให้ %API ในตำรับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงยาหยอดตาที่ต้องยืนยันคุณสมบัติด้าน Sterile
- อาจขอผลการศึกษา **in-use stability study** : เพื่อยืนยันความคงสภาพหลังละลายหรือกระจายใน Solvent (in-use shelf life) เช่น powder for reconstitution ต้องยืนยันความคงสภาพหลังจากละลายน้ำ (เช่น หลังละลายแจ้งว่ามีอายุ 1 เดือน) หรือตำรับที่มี Preservative และมีการเปิดใช้ได้หลายครั้ง
- ทำอย่างน้อย 2 Pilot Batch, ความถี่ต้องครอบคลุม 1.initial 2.intermediated and 3.final time)
- แต่ละความถี่ ทดสอบคุณภาพ ตาม Finished Product Specification ทุกหัวข้อ
- สรุปผลการศึกษา พร้อมสภาวะการเก็บรักษา เช่น อายุ 7 วัน ในตู้เย็น 5°C, Injection 24 Hr. after mixing at 25 °C
- วิธีศึกษาเพิ่มเติมใน Asean Stability Study, Version 6.0, ข้อ 4.8 In-use Stability



ASEAN Stability Guideline : ข้อ 5.3 Reduced Design(Bracketing&Matrixing)

- สามารถลดจำนวนการศึกษา Stability ของ Finished product ที่มี **Active เดียวกัน** และ **บรรจุใน Packaging ที่ทำจากวัสดุเดียวกันได้**
- ข้อ 5.3 Reduced Design : ไม่ต้องศึกษาทุกความแรงก็ได้, ไม่ต้องศึกษาทุกขนาดบรรจุก็ได้ ถ้า Design การศึกษาตามหลัก Bracketing&Matrixing
- วิธีที่ช่วยลดปริมาณการศึกษาตาม ASEAN Stability Guideline : ข้อ 5.3 Reduced Design แบ่งเป็น 2 วิธี คือ
 - 1. Bracketing : ใช้ลดจำนวนการศึกษา ด้านขนาดบรรจุ และ/หรือความแรง ของยาชนิดเดียวกัน** ที่บรรจุใน packaging ซึ่งใช้วัสดุเดียวกัน
 - 2. Matrixing : ใช้ลดจำนวน Lot. ที่ศึกษาในแต่ละ interval time** ของการศึกษา Stability Study
- *** ถ้ามีการทำ Reduced Design เพื่อลดจำนวนครั้งของการทำ Stability Study ต้องแสดงข้อมูลการออกแบบการศึกษาไว้ใน **Protocol** อธิบายถึงวิธีที่ใช้ (Bracketing หรือ Matrixing) การออกแบบการทดสอบ และแสดงตารางความถี่ของการศึกษาในแต่ละช่วงเวลา



□ **ASEAN Stability Guideline : ข้อ 5.3 Reduced Design** (Bracketing แปลว่าวงเล็บ)

“Bracketing is the design of a stability schedule such that **only samples on the extremes of certain design factors (e.g., strength, container size and/or fill) are tested at all time points as in a full design.** The design assumes that the stability of any intermediate levels is represented by the stability of the extremes tested.”

Ref: Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.30

Bracketing คือแบบการทดสอบ Stability study โดยใช้

ค่าสูงสุดและต่ำสุด → วงเล็บ

มาเป็นตัวแทนของตัวอย่างทั้งหมด เช่น ยาบรรจุใน **Packaging** ซึ่งทำด้วยวัสดุบรรจุเดียวกัน มีขนาดบรรจุ 5,15,20, 25, 50,100,200, 500 g.

– Bracketing (วงเล็บ) เพื่อ Reduced การศึกษา Stability เหลือศึกษาเพียง ขนาดบรรจุ **5 g.** กับ **500 g.** ส่วนขนาดบรรจุ 15,20,50,100, 200 g. ไม่ต้องศึกษา

– เมื่อเลือกศึกษาที่ขนาดบรรจุ **5 g.** และ **500 g.** ทั้ง 2 ขนาดบรรจุ ต้องศึกษา Stability แบบ **Full Study**



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

✓ = ทดสอบ ✗ = skip ได้

“In this example, it should be demonstrated that the **15 ml (P1) and 500 ml (P3)** high-density polyethylene container sizes truly represent the extremes. The batches for each **selected combination should be tested at each time point as in a full design.**”

Ref: Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.30

ตัวอย่าง : ทำการทดสอบโดยใช้รุ่นการผลิตที่มี

1. ยาตัวเดียวกันมีความแรงต่างกัน และ

2. ขนาดของภาชนะบรรจุที่ทำจากวัสดุเดียวกัน →

□ เลือกทดสอบต่ำสุดและสูงสุด [**Bracketing (วงเล็บ)**]

□ Packaging และ/หรือ Strength ที่เลือก (ต่ำสุดและสูงสุด) ต้องทดสอบทุกช่วงเวลาเหมือนการทดสอบแบบเต็ม Full study (3,6,9,12,18,24,36,... จนครบอายุ)

□ คำถาม : จากตาราง ถ้าผลการศึกษา Full Study 15 ml อายุ 36 เดือน, 500 ml อายุ 24 เดือน

→ สำหรับ Packsize 100 ml ควรมีอายุเท่าไร ?





Consideration - Bracketing

"The bracketing design **assumes** that the stability of the **intermediate strengths or sizes is represented by the stability at the extremes**. If the statistical analysis indicates that the stability of the extreme strengths or sizes is different, the intermediate strengths or sizes should be considered **no more stable than the least stable extreme**."

Bracketing เป็นการสันนิษฐานว่า ความคงตัวของรุ่นการผลิตที่**ความแรงหรือขนาด** ภาชนะบรรจุที่ระดับต่ำสุดและสูงสุด สามารถเป็นตัวแทน ความคงตัวของรุ่นการผลิต ที่ความแรงหรือขนาดภาชนะบรรจุที่อยู่ระหว่างนั้นได้
และถ้าความคงตัวของรุ่นการผลิตที่ความแรงหรือขนาดภาชนะบรรจุต่ำสุดและ สูงสุดแตกต่างกัน → อายุยา ของความแรงหรือขนาดภาชนะบรรจุที่อยู่ระหว่างต่ำสุด และสูงสุด **ต้องไม่มากกว่ารุ่นการผลิต/ ขนาดการบรรจุ ที่มีความคงตัวน้อยที่สุด**



ASEAN Stability Guideline : ข้อ 5.3 Reduced Design (Matrixing)

"Matrixing is the design of a stability schedule such that a **selected subset** of the total number of possible samples for all factor combinations would **be tested at a specified time point**. At a subsequent time point, another subset of samples for all factor combinations would be tested."

Ref: Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.30

Matrixing คือการทดสอบที่

- เลือกทดสอบ บาง Lot. และบางเวลา
- ส่วนช่วงเวลาที่เหลือ จะใช้รุ่นการผลิตที่ไม่ถูกเลือกไปทดสอบ
- ใช้เพื่อลดจำนวน Lot. ที่ศึกษาในแต่ละ interval time ของการศึกษา Stability Study
- เงื่อนไข : ทุกช่วงเวลาต้องมีอย่างน้อย 1 Lot. ที่ถูกทดสอบ ไม่จำเป็นต้องทดสอบทั้ง 3 Lot. ในทุกช่วงเวลา



□ **ASEAN Stability Guideline** : ข้อ 5.3 Reduced Design (Matrixing)

Matrixing : รูปแบบการลดการทดสอบ แบ่งได้ 2 อย่าง คือ

1. One-half reduction: ลดการทดสอบเหลือครึ่งหนึ่ง ของการทดสอบแบบเต็ม (Full Study)
2. One-third reduction: ลดการทดสอบ 1/3 ของการทดสอบแบบเต็ม (Full Study) เหลือต้องทดสอบ 2/3 ของ **Full Study**



Consideration from ICH guideline Q1D : "All select factor combination should be tested at the initial and final time point..... If full Long-term data will not be available, all selected combination should also be tested at 12 months or at the last time point. In addition, data from at least 3 time point including initial, should be available for each selected combination through the first 12 month..... For an accelerate condition, should be tested at a minimum of three time point including initial and final."

- การศึกษา **Stability study** ควรทดสอบทุกหัวข้อ ทุก lot. ที่เวลาเริ่มต้นและเวลาสุดท้าย
- ก่อนยื่นเอกสาร ถ้าหากไม่มีข้อมูลความคงตัวระยะยาวแบบสมบูรณ์ (Long-term แบบ Full) ควรมีการทดสอบที่เวลา 12 เดือนและ/หรือเวลาสุดท้ายทุกหัวข้อ ทุก lot. ก่อนยื่นเอกสาร
- ภายใน 12 เดือนแรกต้องมีการทดสอบอย่างน้อย 3 การทดสอบ รวมเวลาเริ่มต้น
- ในการทดสอบความคงตัวแบบเร่ง ต้องมีอย่างน้อย 3 การทดสอบ โดยรวมเวลาเริ่มต้นและเวลาสุดท้าย → 0,3,6 เดือน





สรุป ASEAN Stability Guideline : ข้อ 5.3 Reduced Design เรื่อง Matrixing

1. One-half reduction: ลดการทดสอบเหลือครึ่งหนึ่ง ของการทดสอบแบบเต็ม (Full Study)
 2. One-third reduction: ลดการทดสอบ 1/3 ของการทดสอบแบบเต็ม (Full Study)
- คงเหลือต้องทดสอบ 2/3 ของ Full Study

สรุปเงื่อนไข Matrixing

1. กรณีเลือก One-half reduction ทุกช่วงเวลาต้องมีอย่างน้อย 1 Lot. ที่ถูก Test
กรณีเลือก One-third reduction ทุกช่วงเวลาต้องมีอย่างน้อย 2 Lot. ที่ถูก Test
2. แต่ละ Lot. ห้าม Skip Test ติดต่อกัน 2 Interval Time เช่น Lot ที่ 1 skip test ทั้ง 3 และ 6 เดือน
3. ถ้าไม่มีข้อมูลความคงตัวระยะยาวแบบ Full Study Long-term ควรมีการ Test ที่เวลา 12 เดือน และ/หรือเวลาสุดท้ายทุกหัวข้อ ทุก Lot. → ที่ Interval Time 12 และ Final ต้องทดสอบทุก Lot.
4. ภายใน 12 เดือนแรกต้องมีการทดสอบอย่างน้อย 3 การทดสอบ รวมเวลาเริ่มต้น → ที่ Initial Interval Time (0 เดือน) ต้องทดสอบทุก Lot.



Time point (months)			0	3	6	9	12	18	24	36
STRENGTH	S1	Batch 1	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓
		Batch 2	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓
		Batch 3	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✓
	S2	Batch 1	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓
		Batch 2	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓
		Batch 3	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓

"For example, a "one-half reduction" initially eliminates one in every two time points from the full study design. In the examples, the reductions are less than one-half due to the inclusion of full testing of all factor combinations at some time points.
(These examples include full testing at the initial, final, and 12- month time points.)

Ref: Asean Stability Guideline, 5th Draft, p.30

"one-half reduction" คือ ลดการทดสอบลงครึ่งหนึ่งจากการทดสอบแบบเต็ม (Full Study)

- ตัวอย่าง ถ้า Full Study ต้องทำทั้งหมด 48 ครั้ง
สามารถลดลงได้สูงสุดคือ ครึ่งหนึ่ง เหลือ 24 ครั้ง

→ ทั้งนี้สามารถลดจำนวนครั้งน้อยกว่า 24 ครั้งได้ เช่น
ในตารางลดไป 15 ครั้ง จากสูงสุด คือ 24 ครั้ง
แต่จะลดมากกว่า 24 ครั้ง ไม่ได้

*** ทุก ๆ Interval time ต้องมีการทดสอบอย่างน้อย 1 Batch และ ช่วง Initial กับ Final ต้องทดสอบทุก Batch

*** ไม่หยุดติดต่อกัน 2 interval time



Time point (months)		0	3	6	9	12	18	24	36
STRENGTH	S1	Batch 1	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓
		Batch 2	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓
		Batch 3	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
	S2	Batch 1	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
		Batch 2	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
		Batch 3	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓

“For example, a “one-third reduction” initially removes one in every three. In the examples, the reductions are less than one-third due to the inclusion of full testing of all factor combinations at some time points.

(These examples include full testing at the initial, final, and 12- month time points.)

Ref: Aswan Stability Guideline, 5th Draft, p.30

“one-third reduction” คือ ลดการทดสอบลง 1 ใน 3 จากการศึกษาแบบเต็ม (Full Study)

- ตัวอย่าง ถ้า Full Study ต้องทำทั้งหมด 48 ครั้ง สามารถลดลงได้สูงสุดคือ 1/3 ซึ่งหมายถึงลดได้

16 ครั้ง จากทั้งหมด 48 ครั้ง

➔ ทั้งนี้สามารถลดจำนวนครั้งน้อยกว่า 16 ครั้งได้ เช่น ตามตารางลดจำนวนครั้ง แค่ 10 ครั้ง

*** ทุก ๆ Interval time ต้องมีการทดสอบอย่างน้อย

1 Batch และ ช่วง Initial กับ Final ต้องทดสอบทุก Batch

*** ไม่ควรหยุดติดต่อกัน 2 interval time

143

Stress Study - Forced degradation of drug products and drug substances สำหรับยาใหม่

Stress factors	Conditions	Concentration of API	Duration
Heat	60°C	1: 1 with diluent **	1-10 days
Humidity	75% relative humidity or greater	Solid state	1-10 days
Acid	0.1 N hydrochloric acid	2: 1 in 0.1N hydrochloric acid	1-10 days
Base	0.1N sodium hydroxide	2: 1 in 0.1N sodium hydroxide	1-10 days
Oxidation	3% hydrogen peroxide	1:1 in 3% hydrogen peroxide	1-3 hours
Photolysis	Metal halide, Hg, Xe lamp or Ultraviolet-B fluorescent lamp	1: 1 with diluent **	1-10 days
Metal ions (optional)	0.05M Fe ²⁺ or Cu ²⁺	1:1 with solution of metal ions	1-10 days

* When testing degradability of APIs in combination, the APIs should be in the same ratio as in the Food and Drug Administration (FDA) FDA Food Protection Plan (FPP)

** In each case, the diluent is either an excipient or all excipients in the formulation in the same ratios as in the formulation. Other ratios of diluent may also be appropriate, for example the approximate ratio in which the drug and excipients will be used in a formulation.

Solid-state degradation can also be considered. For APIs, exposing a solid sample to elevated temperatures such as 60–120 °C, or 5–10 °C below the melting point, can generate a different degradation profile. This approach usually generates degradation products that can be used as a worst case to assess the performance of the analytical method.

ตัวอย่าง Condition ในการศึกษาจาก Table A1: Typical stress conditions in preformulation stability studies. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 929). Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. Appendix 3: Pharmaceutical development (or preformulation) studies.

144

□ **P9** หลักฐานความสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา
(**Product Interchangeability Equivalence Evidence**)

ประเภท	การแสดงความเท่าเทียมในการออกฤทธิ์
ยาใหม่	การเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับตัวยาหรือผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่มี indication เหมือนกัน
ยาสามัญใหม่	<input type="checkbox"/> ส่งหนังสือขออนุญาตเกี่ยวกับการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญที่ได้รับเลขรับจริงแล้ว <input type="checkbox"/> เอกสารบทสรุปผลการศึกษาชีวสมมูล <input type="checkbox"/> การขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล (Biowaiver) ต้องแนบหนังสืออนุญาตจากสำนักงาน
ยาสามัญ	<input type="checkbox"/> ยาสามัญต้องส่ง ผลการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence Study Data) กรณีเป็นยาที่กำหนด คือ 1.AZT, 2.ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน, 3. ยา Sustained release และ 4.ยาอื่นๆ ตามที่ ประกาศในภายหลัง <input type="checkbox"/> ยา Sustained release ส่ง In Vitro – In Vivo Correlation (IVIVC)