

STERILE DOSAGE FORMS

คุณสมบัติพิเศษ



Sterility



Particulate matter



Pyrogen



Safety



Stability



Compatibility



Tonicity

ประเภทของ Parenteral preparation

1. แบ่งตามปริมาตร

- Large volume parenteral
- Small volume parenteral

2. แบ่งตามจำนวนครั้งการใช้

- Single dose
- Multiple dose

Small Volume Parenteral (SVP)

ยาฉีดขนาดบรรจุ ≤ 100 ml เป็นยารูปแบบ

- Aqueous solution
- Non-aqueous solution
- Suspension
- Emulsions
- Liposomes
- Nanosuspension

Large Volume Parenteral (LVP)

ยาฉีดที่มีขนาดบรรจุ > 100 ml

ส่วนใหญ่เป็น aqueous solution

- Electrolyte solutions
- Carbohydrate solutions
- Nutritional solutions
- Emulsion เช่น Total Parenteral Nutrition

(TPN) เป็นอาหารให้ทางสายยาง

ส่วนประกอบของ Parenteral preparation

API	Vehicle/Solvent	Added substance
-----	-----------------	-----------------

Buffering agent

Antioxidant

Chelating agent

Preservatives

Tonicity

Lyoprotectant/Cryoprotectant

Bulking agent for freeze-dried product

Suspending agent and wetting agent for suspension

Emulsifying agent for emulsion

Viscosity inducing agent

API

พิจารณาคูณสมบัติทาง Physicochemical

- ความเป็นผลึก
- การกระจายขนาดอนุภาค
- การเปลี่ยนแปลงทางเคมี
- Polymorphism
- pH
- pKa เป็นต้น

Vehicle

น้ำ



ระบบตัวทำละลายร่วม (Co-solvent system)

น้ำมัน ใช้ใน IM SC ไม่ใช้ใน IV

Co-solvents	Drugs
Ethanol	Digoxin, Phenobarbital sodium, Phenytoin sodium, Nitroglycerin, Trimethoprim and sulfamethoxazole, Diazepam, etc.
Glycerin	Diazepam, Glucagon, BCG Vaccine, Insulin, Epinephrine, Oxy-tetracycline, etc.
Propylene glycol	Methocarbamol, Prednisolone acetate, Methoxy-progesterone acetate, Triamcinolone diacetate, etc.
PEG400 (มีลักษณะเป็นของเหลว)	Lorazepam, Trimethoprim and Sulfamethoxazole, Digoxin , Chlordiazepoxide, Pentobarbital sodium, Diazepam, Oxy-tetracycline, Nitroglycerin, etc.
DMA	(Very limited to use) ใช้มากในสัตว์, ยากลุ่ม Cytotoxic agents เช่น Anticancer, Antiretrovirals เนื่องจากยาเหล่านี้จะมีโครงสร้างใหญ่ซึ่งต้องการตัวทำละลายพิเศษเพื่อช่วยในการละลาย
Acetone sodium	(Very limited to use)

Vehicle

น้ำ

ระบบตัวทำละลายร่วม (Co-solvent system)

น้ำมัน ใช้ใน IM SC ไม่ใช้ใน IV

ตัวอย่าง Oil

Corn oil, Sesame oil (น้ำมันงา) >> นิยมใช้มากที่สุด

Peanut oil >> แพ้เยอะ ต้องระวัง

SPECIFIC TESTS

Change to read:

- **SPECIFIC GRAVITY (841):** 0.912 (IRA 1-Jul-2015)–0.921
- **FATS AND FIXED OILS (401), Acid Value (Free Fatty Acids)**
Sample: 10 g
Acceptance criteria: NMT 2.0 mL of 0.020 N sodium hydroxide is required for neutralization.
- **FATS AND FIXED OILS (401), Iodine Value:** 103–116
- **FATS AND FIXED OILS (401), Saponification Value:** 188–195
- **FATS AND FIXED OILS (401), Solidification Temperature of Fatty Acids:** 20°–25°
- **FATS AND FIXED OILS (401), Unsaponifiable Matter:** NMT 1.5%
- **COTTONSEED OIL**
Sample: 5 mL
Analysis: Mix the Sample in a test tube with 5 mL of a mixture of equal volumes of amyl alcohol and a 10-mg/mL solution of sulfur in carbon disulfide. Warm the mixture carefully until the carbon disulfide is expelled, and immerse the tube to one-third of its depth in a boiling saturated solution of sodium chloride.
Acceptance criteria: No reddish color develops within 15 min.

Added substance: Solubilizing agents



- ❑ ตัวทำละลายร่วม (Cosolvent) ใช้ตัวทำละลายที่เข้ากันกับน้ำ
- ❑ สารเคมีช่วยเพิ่มการละลาย (Chemical solubilizers) โดยเกิด Complexation เช่น Cratinine (ช่วยเพิ่มการละลายของ monosodium hydrocortisone phosphate)
- ❑ ลดแรงตึงผิว (Surfactants) ได้แก่ชนิดที่ไม่มีประจุ เช่น Polysorbates (Tween)
- ❑ Cyclodextrin เป็น Oligomers ของ Glucose ช่วยเพิ่มการละลายของสารที่ไม่ชอบน้ำเป็นสารประเภท Amphiphatic molecule โดยจับส่วนที่ไม่ชอบน้ำไว้ภายในเป็น Inclusion complexes

ตัวอย่าง Solubilizing agents	Usual concentrations (%)
Ethyl alcohol	1-50
Glycerin	1-50
Polyethylene glycol	1-50
Propylene glycol	1-50
Lecithin	0.5 – 2.0

Added substance: Stabilizing agents

Antioxidants 1) True antioxidant 2) Reducing agents 3) Antioxidant synergists

Chelating agents

Inert Gas

Type	Example	Usual concentration (%)
Antioxidants	Ascorbic acid	0.01-0.05
	Cysteine	0.1-0.5
	Monothioglycerol	0.1-1.0
	Sodium bisulfite	0.1-1.0
	Sodium metabisulfite	0.1-1.0
	Tocopherols	0.05-0.5
Chelating agents	EDTA	0.01-0.05

Added substance: Buffering agents

pH 3 – 9 เหมาะสมของยานี้

ดีที่สุดคือ 7.4

pH > 9 เกิด Tissue necrosis

pH < 3 เกิด Phlebitis

Buffer	pH Range	
Acetate	3.8–5.8	1-2 %
Ammonium	8.25–10.25	
Ascorbate	3.0–5.0	
Benzoate	6.0–7.0	
Bicarbonate	4.0–11.0	
Citrate	2.1–6.2	1-5%
Diethanolamine	8.0–10.0	
Lactate	2.1–4.1	
Glycine	8.8–10.8	
Phosphate	3.0–8.0	0.8-2%
Succinate	3.2–6.6	
Tartrate	2.0–5.3	
Tromethamine (TRIS, THAM)	7.1–9.1	

Added substance: Antimicrobial agents

1) Compatibility

2) Effectiveness

Example	Usual concentrations (%)
Benzalkonium chloride	0.01
Benzyl alcohol	1-2
Chlorobutanol	0.25-0.5
Metacresol	0.1-0.3
Chlorocresol	0.1-0.3
Cresol	0.3-0.5
Buthyl p-hydroxybenzoate	0.015
Methyl p-hydroxybenzoate	0.1-0.2
Propyl p-hydroxybenzoate	0.02
Phenol	0.25-0.5
Phenylmercuric nitrate and acetate	0.002-0.01
Thimerosal	0.01

Added substance: Tonicity adjusting agents

Dextrose

Sodium chloride

Mannitol

Added substance: Local anesthetics

Benzyl alcohol, Lidocaine, Hydrochloride

ตัวอย่างสูตรตำรับยาฉีด

ส่วนประกอบ	หน้าที่ในตำรับ
Soluble drug	
Sodium phosphate monobasic (anhydrous)	
Sodium phosphate dibasic (anhydrous)	
Benzyl alcohol	
Sodium hydroxide	
Water for injection, USP	

ตัวอย่างสูตรตำรับยาฉีด

ส่วนประกอบ	หน้าที่ในตำรับ
Insoluble drug	
Polysorbate 80, USP	
Sodium chloride, USP	
Sodium carboxymethyl cellulose	
Benzyl alcohol	
Water for injection	

ตัวอย่างสูตรตำรับยาฉีด

ตำรับที่	ส่วนประกอบ	หน้าที่ในตำรับ
1	Dactinomycin Mannitol	
2	Asparaginase Mannitol	
3	Ethacrynate sodium equivalent to ethacrynic acid Mannitol Thimerosal	
4	Doxorubicin HCl Lactose	

ภาษาบรรจุ

บรรจุตำรับยาฉีดและปกป้องตำรับยาจากสภาวะแวดล้อมเพื่อรักษาคุณภาพของยาฉีดให้คงเหมือนเดิมกับตอนที่ผลิตขึ้น

คุณสมบัติที่ดี คือ

Permeation

Leachable

Adsorption

ชนิดภาชนะบรรจุแต่ละประเภท

1. แก้ว (Glasses)
2. พลาสติก (Plastics)
3. ยาง (Rubbers)
4. อื่นๆ เช่น สเตนเลส อะลูมิเนียม เป็นต้น

ตารางที่ 2 Permeation, leaching และ adsorption ของวัสดุต่างๆ
 Borosilicate / Polyethylene (High Density) สามารถใช้ได้

ชนิดวัสดุ	Permeation ^a	Leaching ^a	Adsorption ^a
Borosilicate glass	0	1	2
Soda-lime glass	0	5	2
Polyethylene	5 ^b , 3 ^c	2 ^b , 1 ^c	2 ^{b,c}
Polyvinylchloride	5	4	2
Polypropylene	4	2	1
Natural rubber	3	5	3
Butyl rubber	1	3	2
Silicone	5	2	1

^a 0 ไม่มี, 5 มีมากที่สุด, ^b Low density, ^c High density

ตารางที่ 3 แก้วชนิดต่างๆ ตาม USP

ประเภท	ชนิดทางเคมี	Leaching	Chemical resistance	Thermal expansion	Melting point
เหมาะกับยานี้อทุกประเภท / วิชาเภสัช					
Type I	Borosilicate glass	Lowest	Highest	Lowest	Highest
Type II	Soda lime treated glass	Low	High	Higher	Lower
เหมาะกับยาผงทุกประเภท / ขดเคลวที่มีข้อมูลว่าไม่เกิด 3 กับแก้ว /					
Type III	Soda lime glass	Moderate	Moderate	pH ต่ำรับ < 7	
NP	Soda lime glass	Highest	Lowest	ไม่เหมาะกับยานี้อ	
	not suitable for containing sterile products				

กระบวนการผลิตยาปราศจากเชื้อ



ยาทนความร้อน

1. FINAL STERILIZATION

Clarity and leak test

Compounding >>> Filtration 0.45 μm เพื่อ Clarification >>> Filling and sealing >>>
Sterilization (Autoclave) >>> Packaging and labelling

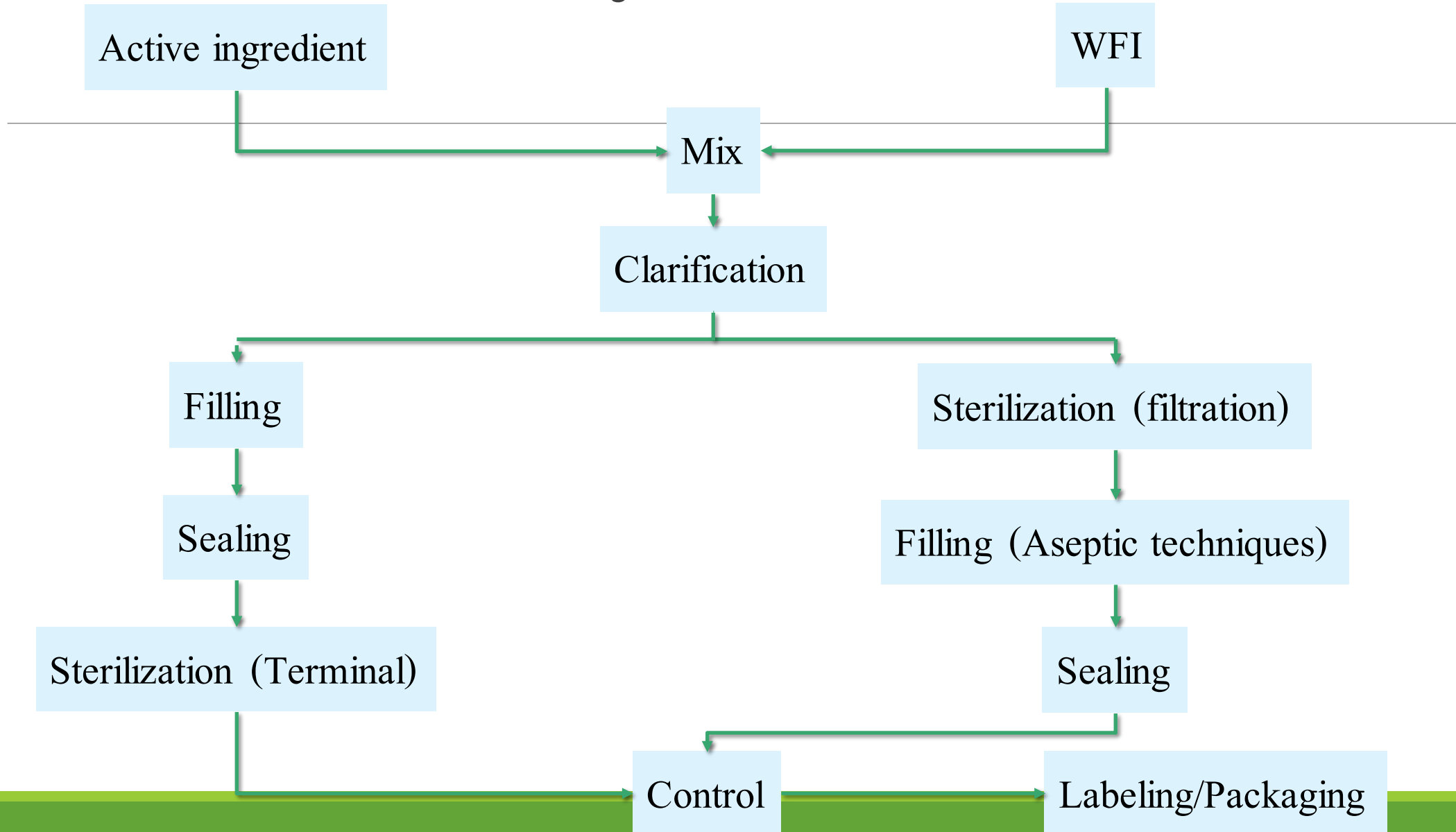
ยาไม่ทนความร้อน

2. ASEPTIC FILLING PROCESSES (Filtration)

Clarity and leak test

Compounding >>> Filtration 0.22 μm เพื่อ Sterilization >>> Filling and sealing >>> Packaging and labelling

ภาพรวมการผลิตยาฉีดในรูปแบบ Solution



ภาพรวมการผลิตยาฉีดในรูปแบบ Suspension

Sterilized and milled active ingredient

Vehicle necessary excipients

Sterile powder

Sterile vehicle

คุณสมบัติที่ต้องควบคุม

1. ต้องสามารถ Resuspend ได้โดยการเขย่า
2. มีการกระจายขนาดอนุภาค (particle size distribution)
3. พิจารณาค่า Zeta potential ถึงความคงตัวของผลิตภัณฑ์
4. คุณสมบัติการไหล ที่ดี >> Syringe ability, Injectability

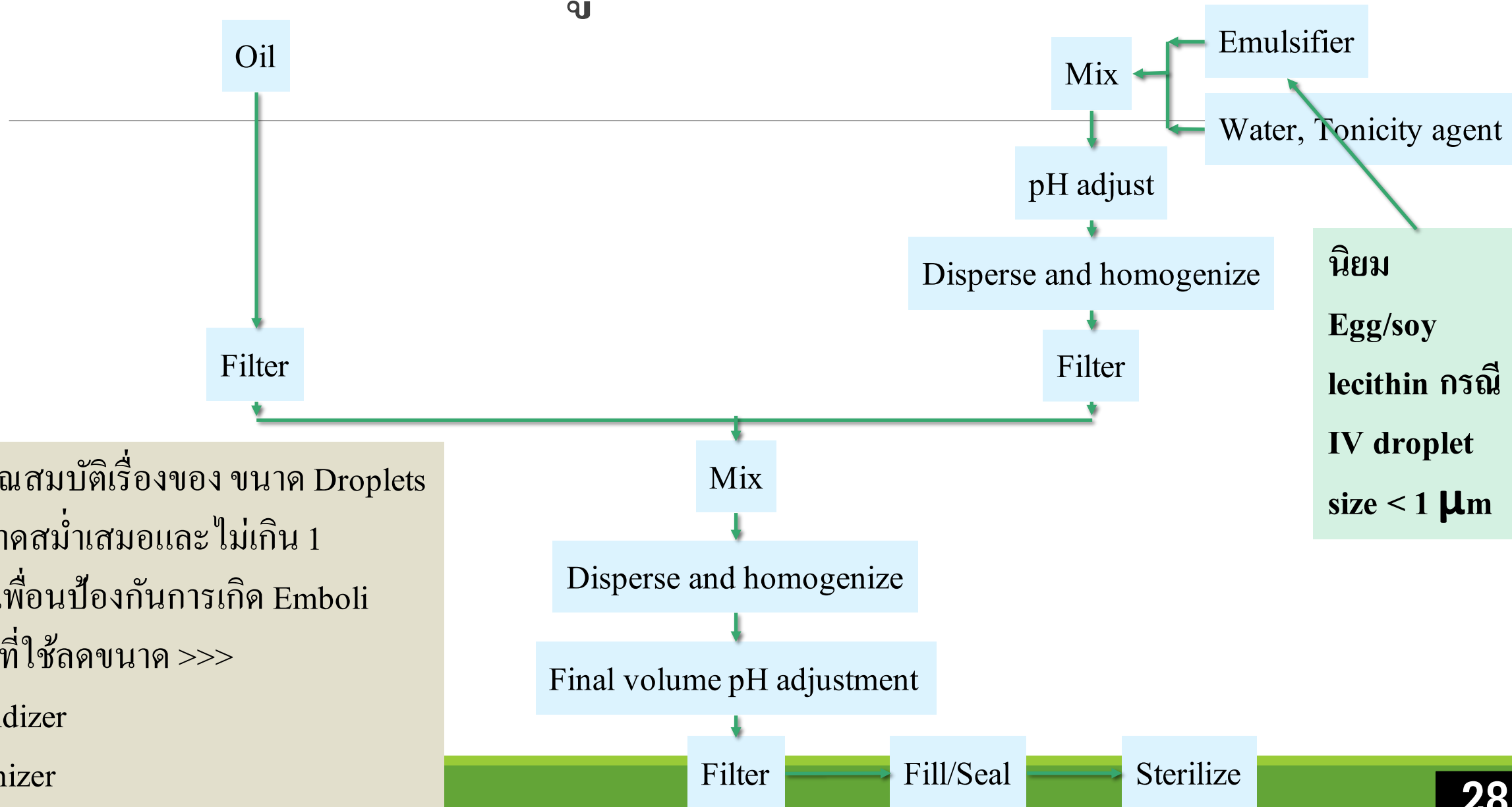
Sterile receiving vessel

Aseptically disperse

Mix/Mill

Fill/Seal

ภาพรวมการผลิตยาฉีดในรูปแบบ Emulsion

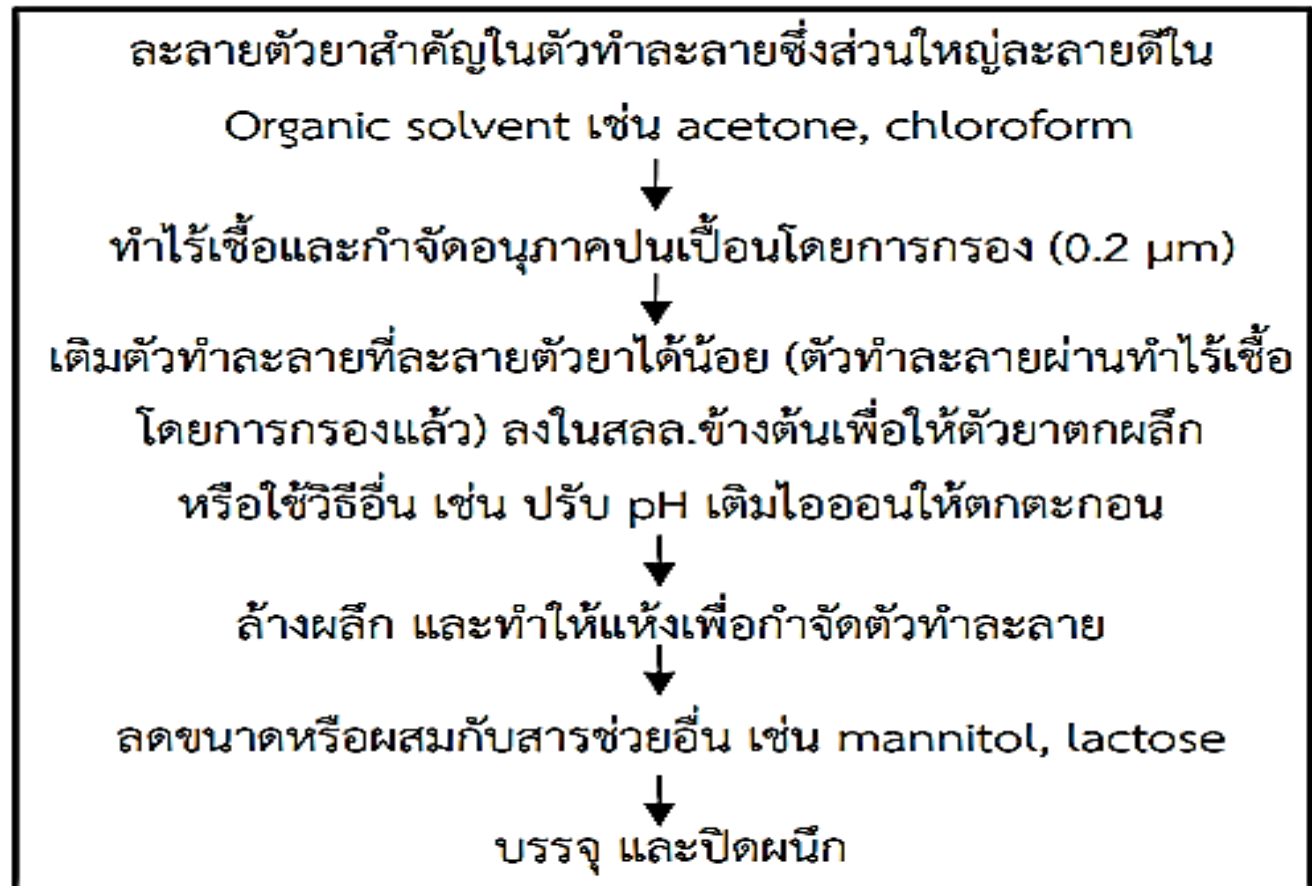


ภาพรวมการผลิตยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด

1. Sterile crystallization
(การตกผลึกโดยวิธีไร้เชื้อ)

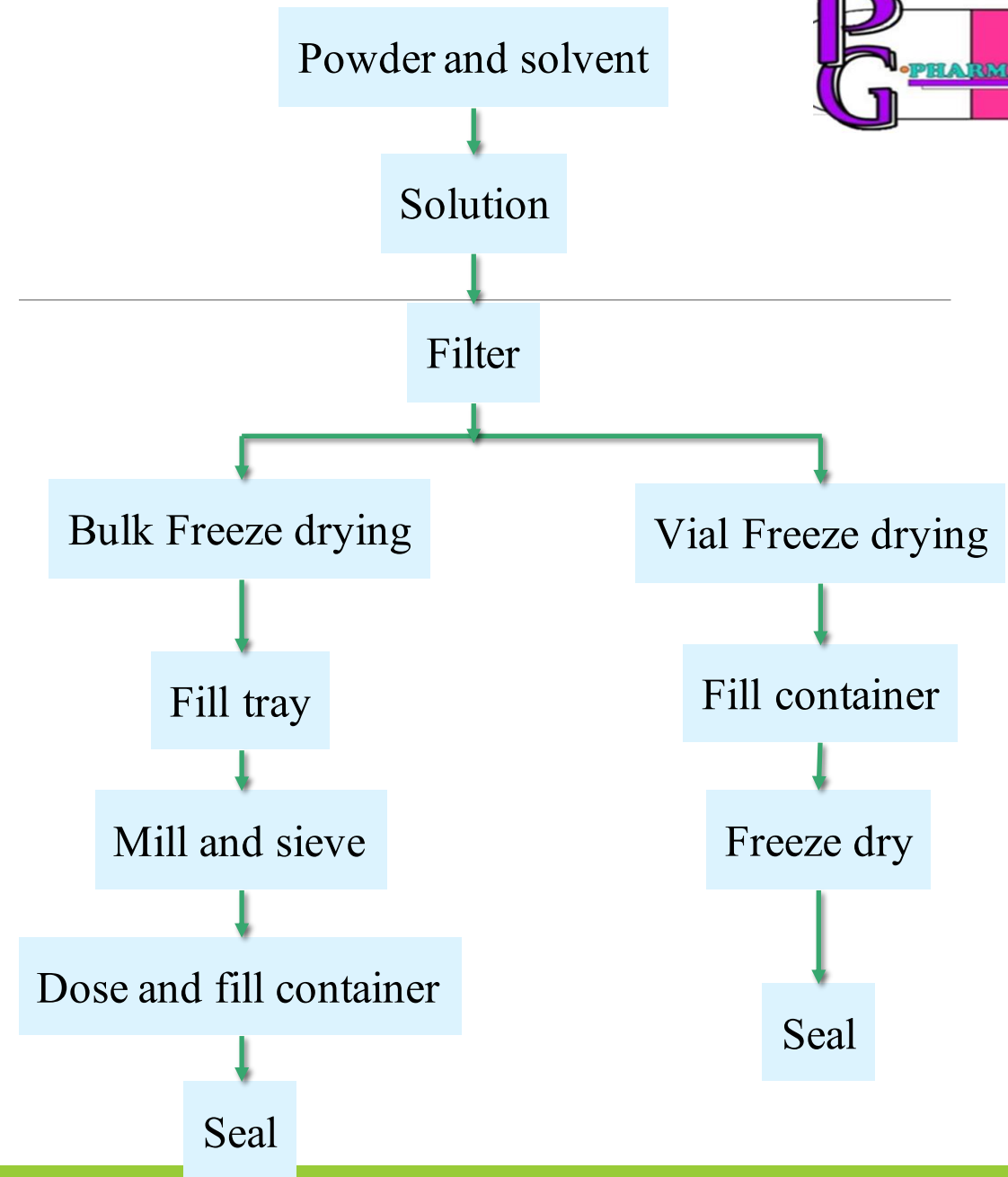
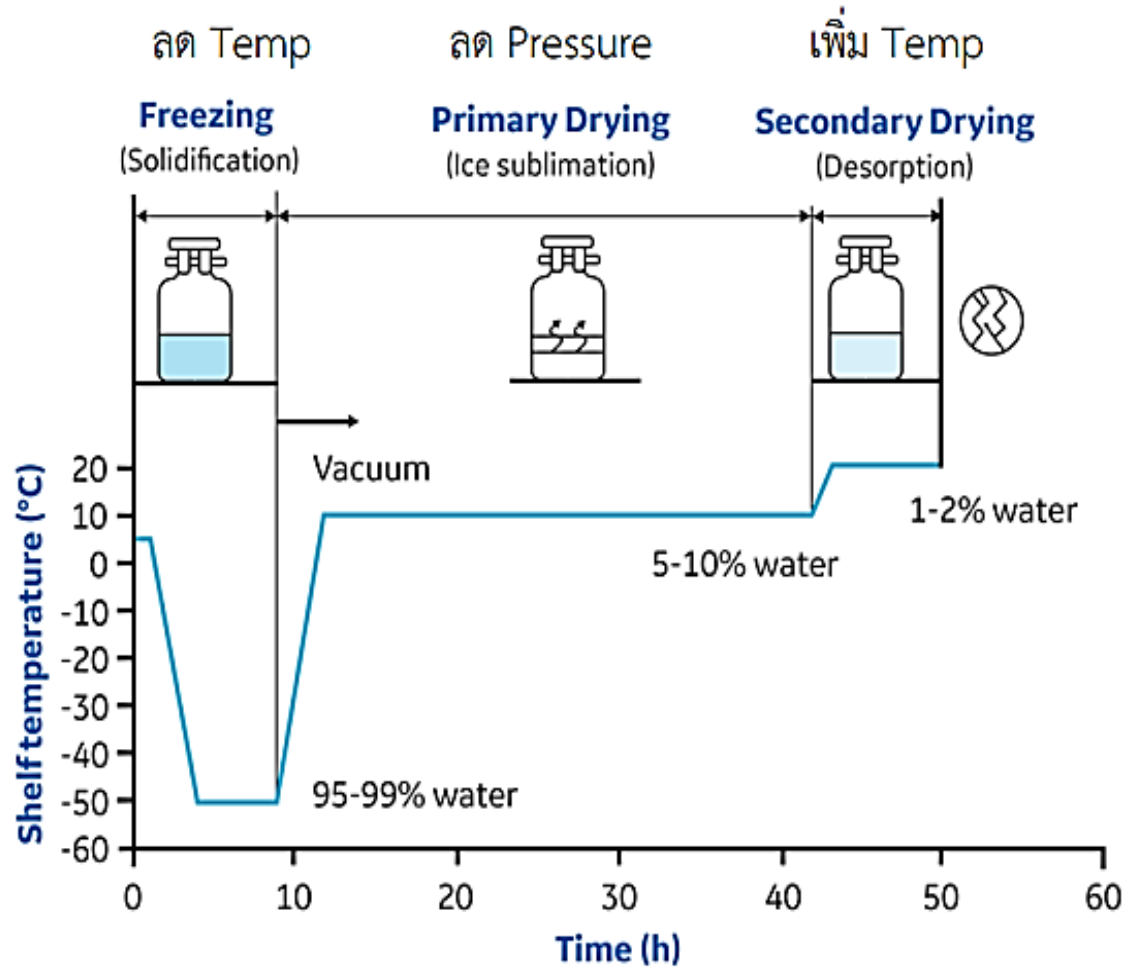
1. Freeze drying

2. Spray Drying



* ทุกขั้นตอนต้องทำในห้องปลอดเชื้อและใช้เทคนิคปลอดเชื้อ

Freeze drying

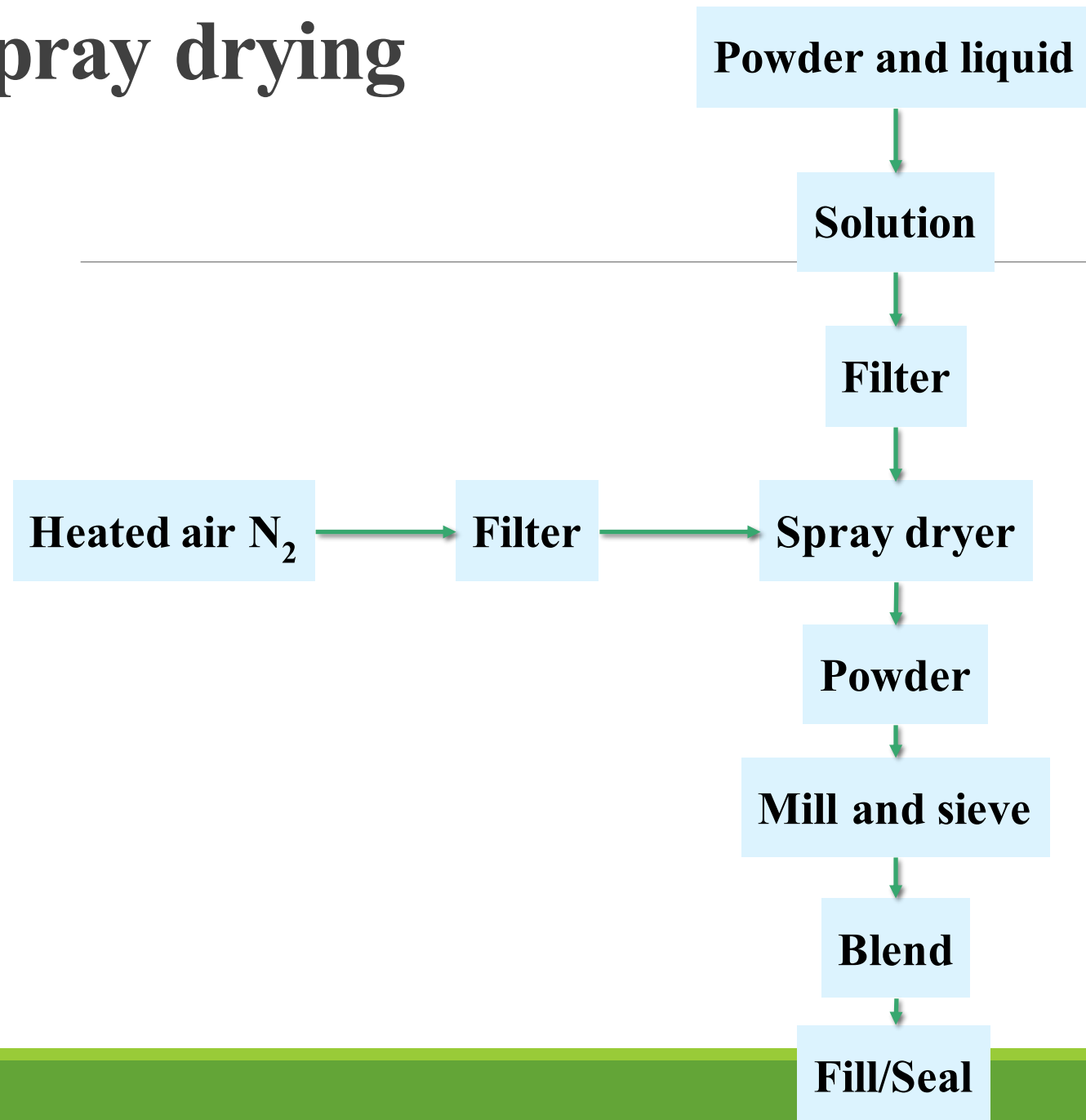


Freeze Drying

Additives

1. Bulking agents (filler) : ที่นิยมใช้ Mannitol และ Glycine
 2. Buffer : นิยม Citrate buffer (Citric acid กับ Sodium citrate)
 3. Collapse temperature modifiers : ช่วยปรับให้ Tc ของตำรับสูงขึ้น จะได้ใช้อุณหภูมิในการทำแห้งสูงขึ้นได้ ตัวอย่างเช่นการใช้ Sucrose-dextran
 4. Stabilizers
- Cryoprotectant – Protect ขึ้น Freezing ที่นิยมใช้ คือ Sucrose และ Trehalose
- Lyoprotectant – Protect ขึ้น Drying ตัวที่นิยมใช้คือ Sucrose, Trehalose, Raffinose
- Surfactant – ลดการสัมผัสระหว่างน้ำกับโปรตีน เช่น Polysorbate (tween) 20 หรือ 80

Spray drying



4 ขั้นตอนการทำ spray drying

ขั้นที่ 1 ทำให้สารละลายกระจายตัวเป็นละอองขนาดเล็ก

Spray dryer ประกอบด้วย Atomizer ซึ่งมี 3 ชนิด คือ

- Rotary atomizer : แบบจานหมุน ทำให้ของเหลวเกิดเป็นละอองขนาดเล็ก
- Pressure nozzles : สารละลายไหลผ่านรูขนาดเล็กภายใต้ความดันสูง
- Two-fluid nozzle (pneumatic nozzle) : สารละลายและอากาศจะไหลผ่านรู ทำให้แตกเป็นละอองฝอย

ขั้นที่ 2 ละอองของเหลวสัมผัสกับอากาศร้อน แบ่งเป็น 3 ลักษณะ

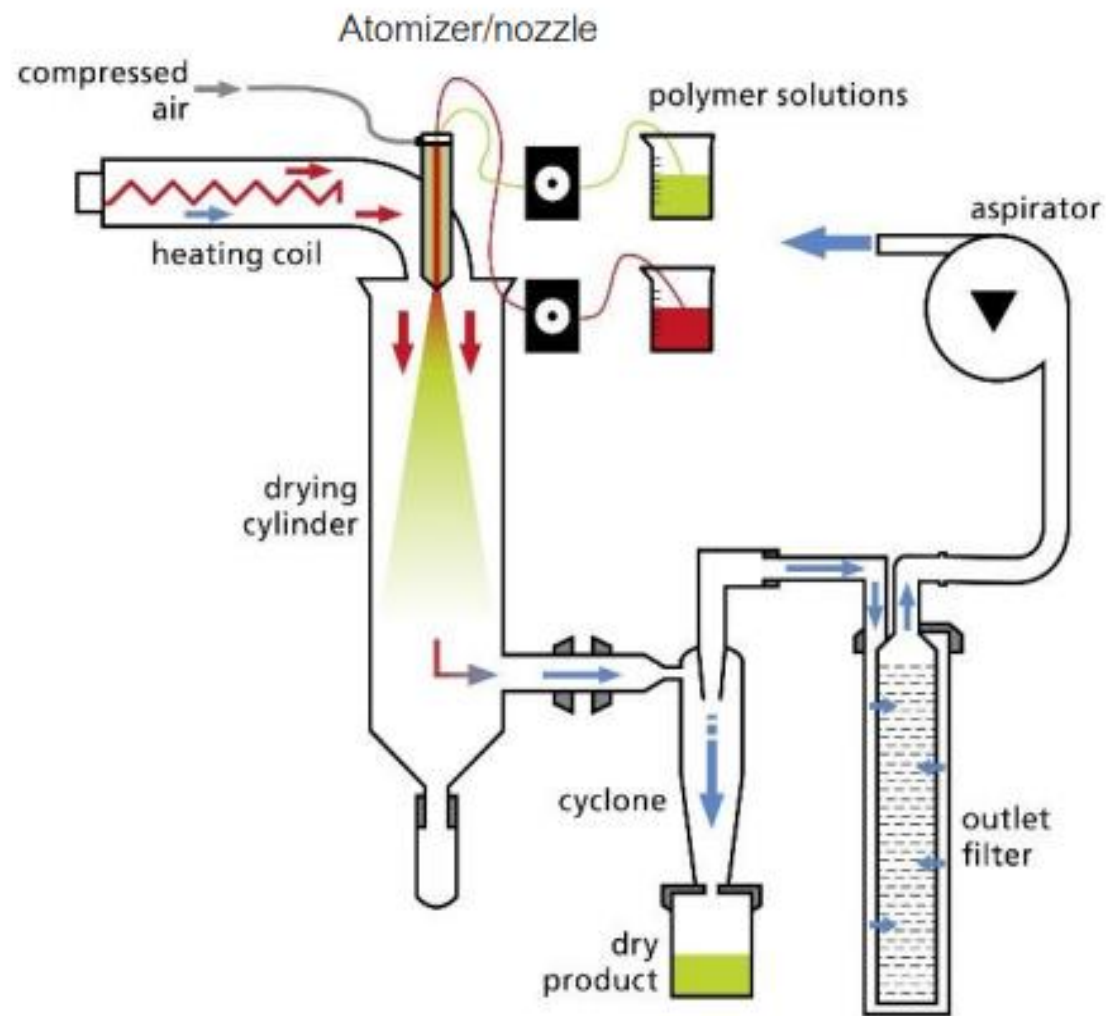
- Co-current flow : ละอองเข้ามาในห้องอบแห้งทิศทางเดียวกันกับอากาศร้อน
- Counter-current flow : ละอองเข้ามาในห้องอบแห้งทิศทางตรงกันข้ามกับอากาศร้อน
- Mixed flow : Co-current flow + Counter-current flow

ขั้นที่ 3 ทำให้ละอองของเหลวแห้ง

- เมื่อละอองสัมผัสอากาศร้อนจะเกิดการระเหยของชั้นไอน้ำอิมัลชันบริเวณผิวละอองอย่างรวดเร็ว และเกิดเป็นเกล็ดน้ำแข็ง
- เมื่อผงแห้งมีขนาดใหญ่จะตกลงมาได้เป็นผงแห้งที่ต้องการ
- อุณหภูมิของผงแห้งสูงสุด : 15-20 °C

ขั้นที่ 4 แยกผงยาแห้งออกจากอากาศแห้ง

- นิยมใช้ระบบ Cyclone separation โดยให้ผงยาตกลงมาตามแรงโน้มถ่วงของโลก

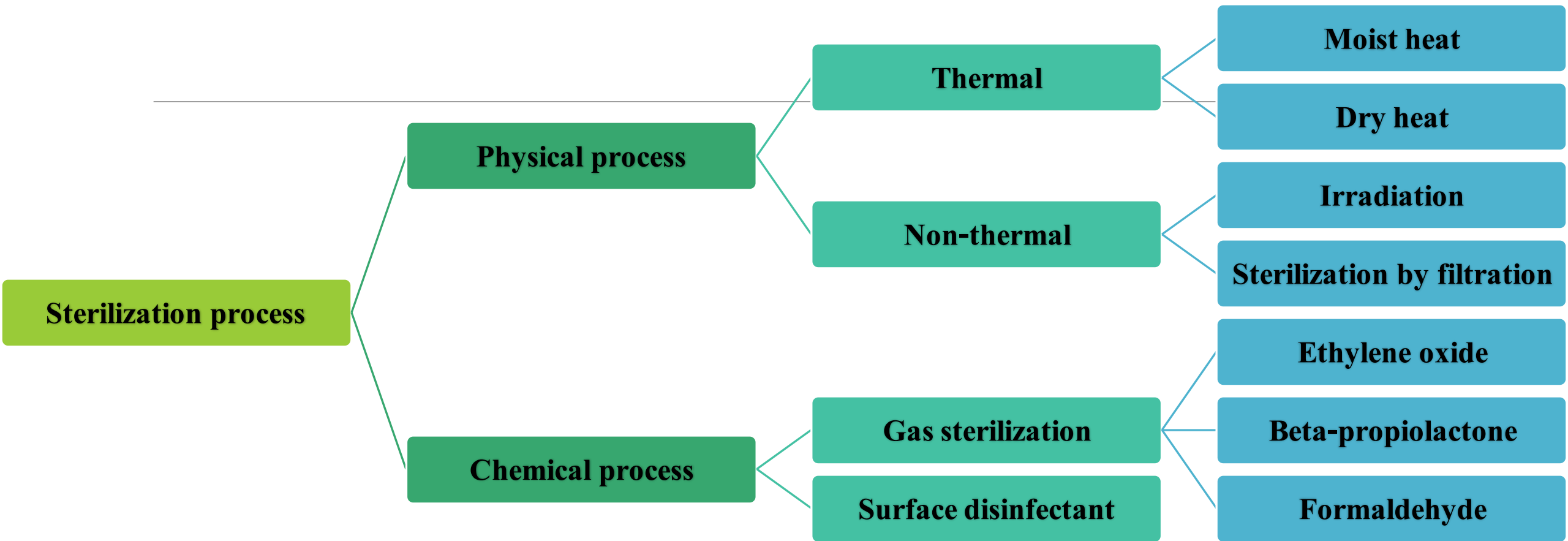


กระบวนการทำให้ Sterility

Autoclave: Final Product : 121 °C, 15 pound/sq.inch, 15 min

Hot air oven Glass ware (Depyrogenization) : 200 °C 60 min, 250 °C 30 min

Glass Ethylene Oxide, radiation : พลาสติก หลอดฉีดยา polyethylene



วิธีทำไ้เชื้อ

วิธีทำไ้เชื้อ	หลักการ/กลไก	ข้อดี	ข้อเสีย	การประยุกต์ใช้
Steam Sterilization	• แทนที่อากาศภายใน chamber/autoclave ด้วยไอน้ำอิมตัว ทำให้โปรตีนเสียสภาพ (denature) • การทำลายเชื้อขึ้นกับความร้อนและความชื้น • วัสดุต้องสัมผัสกับไอน้ำ ยกเว้น สารละลายที่เป็นน้ำ (มีความชื้นมาก ต้องการเพียงการดูดความร้อนเท่านั้น) • สภาวะ - USP: 121°C อย่างน้อย 15 นาที - BP: 115-118 °C นาน 30 นาที หรือ 121-124 °C นาน 15 นาที • Biological indicator: <i>Bacillus subtilis</i> spores	• ทำลาย spore ของแบคทีเรียได้ในเวลาอันสั้น • ไม่เหลือความเป็นพิษตกค้างในผลิตภัณฑ์	• กำจัดสารก่อไข่ไม่ได้ • ไม่เหมาะกับน้ำมัน ไขมัน ผงยา เพราะไม่เกิดการสัมผัสโดยตรงกับระหว่างไอน้ำกับทุกๆ มวลของสาร • ไม่เหมาะกับสารที่ทนความร้อนหรือความชื้นไม่ได้	• เหมาะกับวัสดุที่ไอน้ำแทรกซึมเข้าไปสัมผัสกับพื้นผิวได้ เช่น สารละลายที่เป็นน้ำ อาหารเลี้ยงเชื้อ • เครื่องมือที่ทำจากโลหะไร้สนิม (ไอน้ำทำให้เกิดสนิมได้)

วิธีทำไร้เชื้อ	หลักการ/กลไก	ข้อดี	ข้อเสีย	การประยุกต์ใช้
Dry-heat sterilization/ Depyrogenation	○นำความร้อนผ่านจากผิวนอกเข้าไปข้างใน ทำให้แบคทีเรียขาดน้ำด้วยการเกิด oxidation และทำให้เกิด depurination ○สภาวะ – USP : 170°C, 2 ชั่วโมง - BP: 150 °C, 1 ชั่วโมง ○Biological indicator: <i>Bacillus subtilis</i> spores	กำจัดสารก่อไข้ได้	• ใช้เวลาทำไร้เชื้อมานาน • ไม่เหมาะกับสารที่ทนความร้อนไม่ได้	เหมาะกับเครื่องมือมีคม กระจก ฉีดยา ผงยา ไขมัน น้ำมัน oily suspension, fats
Gas sterilization	• กลไก Alkylation คือ แทนที่ไฮโดรเจนอะตอมที่มีอยู่ใน amino, carboxyl หรือ hydroxyl groups ด้วย hydroxy ethyl radical และทำปฏิกิริยากับกรดนิวคลีอิกของระบบเอนไซม์และทำลายการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกในเซลล์ ทำให้เซลล์ไม่สามารถ metabolize หรือสืบพันธุ์ได้ตามปกติ • ใช้เมื่อวัสดุไม่สามารถทนต่ออุณหภูมิสูงจากการทำไร้เชื้อด้วยความร้อนขึ้นหรือความร้อนแห้งได้ • Biological indicator: <i>Bacillus atrophaeus</i> spores • นิยมใช้แก๊ส ethylene oxide • แก๊สอื่นๆ เช่น formaldehyde, beta-propiolactone	ไม่ใช้ความร้อนสูง	• Ethylene oxide ติดไฟได้ ก่อนการกลายพันธุ์ ให้สารพิษตกค้าง • ไม่สามารถแพร่เข้าไปถึงชั้นในสุดของผลิตภัณฑ์บางชนิดได้ เช่น แก้ว โลหะ	เหมาะกับการทำไร้เชื้อห้องเครื่องมือผ่าตัด

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์

ข้อ ๑๐๔ วิธีนี้ใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้ ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเอทิลีนออกไซด์ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีนี้ไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสียหาย และแสดงสภาวะกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดก๊าซ เพื่อลดก๊าซตกค้างและผลผลิตไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาจนเหลือถึงขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับผลิตภัณฑ์และวัตถุแต่ละประเภท

การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสี

ข้อ ๔๘ การทำให้ปราศจากเชื้อด้วยรังสีส่วนมากใช้กับวัตถุและผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทนต่อความร้อน ผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิดและวัสดุการบรรจุบางชนิดไวต่อรังสี ดังนั้น วิธีนี้ใช้ได้เมื่อมีการทดลองยืนยันว่ารังสีไม่มีผลต่อการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ การฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นวิธีที่ไม่ยอมรับในการทำให้อปราศจากเชื้อ

	ข้อควรระวัง (Precautions, and precautions)			
Ionizing radiation	○ กลไก Ionization ○ แหล่งของรังสี 1. Radioisotope decay (gamma radiation) e.g Co-60 2. Electron-beam radiation ○ Biological indicator: <i>Bacillus pumilus</i>	○ เกิดปฏิกิริยาทางเคมีน้อย ○ สารตกค้างน้อย ○ ตัวแปรที่ต้องควบคุมน้อย ○ อุณหภูมิเพิ่มขึ้นน้อย	ไม่สามารถใช้ได้กับแก้วบางชนิดโดยแก้วจะเกิดการเปลี่ยนสี	เหมาะกับอุปกรณ์การแพทย์ที่ทำด้วยพลาสติกชนิดใช้แล้วทิ้ง API, final dosage form เช่น ophthalmic ointment and drop, Injection/ Implant product
Filtration	• แยกจุลชีพออกจากของไหลผ่าน filter ซึ่งมีขนาดไม่เกิน 0.2 μm • ควรทดสอบ integrity ก่อนและหลังใช้งาน เช่น การทำ bubble point test, diffusive air flow test, pressure hold test, forward flow test	ไม่ใช้ความร้อนสูง	• หลีกเลี่ยงการใช้ fiber-shedding filter • ห้ามใช้ asbestos-containing filter	เหมาะกับสารละลายที่ไม่ทนต่อความร้อน

เครื่องมือที่เกี่ยวข้อง: Isolator

ข้อ ๒๓ ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสภาวะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ขึ้นอยู่กับการออกแบบและการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการปราศจากเชื้อ ต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)



เครื่องมือที่เกี่ยวข้อง

Blow fill seal ภายในเครื่องต้องเป็นระดับ A

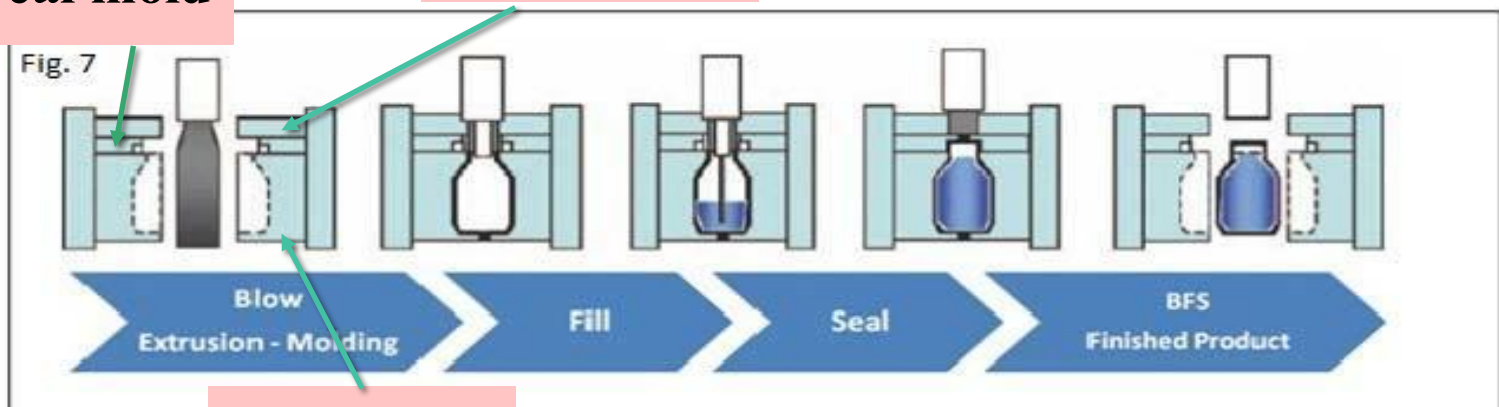
ถ้าเป็น Aseptic technique ต้องระดับ C

ส่วน Terminal Sterilization ต้องระดับ D



Seal mold

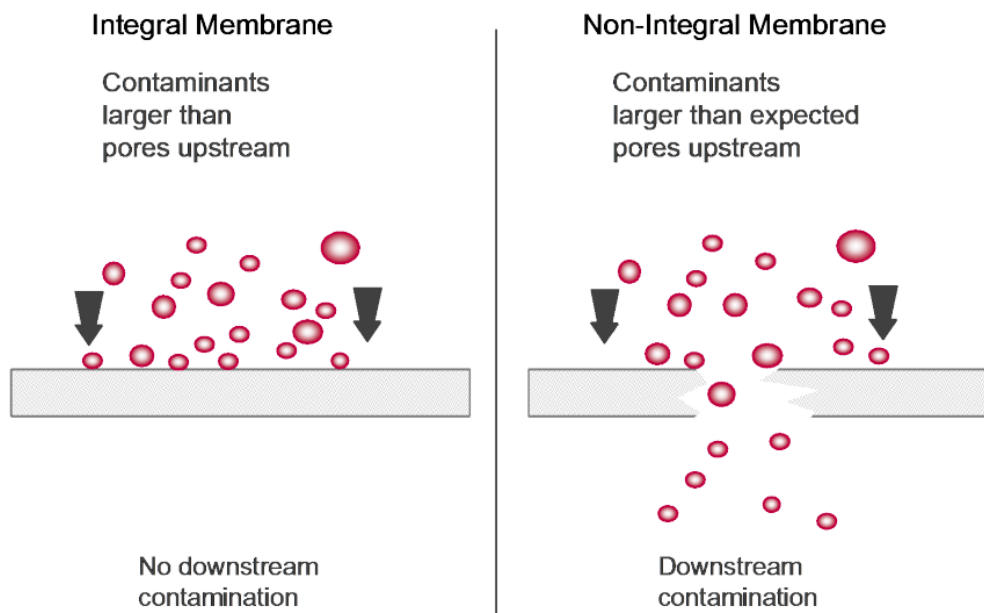
Holding jaw



Main mold

Filter Integrity test

ข้อ ๑๑๓ ต้องทำการตรวจสอบความสมบูรณ์ของแผ่นกรองปราศจากเชื้อก่อนใช้และทันทีหลังจากการกรองเสร็จโดยวิธีที่เหมาะสม เช่น การทดสอบจุดเกิดฟอง (Bubble point test) การทดสอบการแพร่ของอากาศ (Diffusion flow test) หรือการทดสอบการรักษาความดัน (Pressure hold test) ระหว่างการตรวจสอบความถูกต้อง ต้องหาเวลาที่ใช้ในการกรองของสารละลายที่ทราบปริมาตร และหาความแตกต่างของความดันระหว่างแผ่นกรองที่ใช้ในการกรอง โดยในการผลิตที่ทำเป็นประจำ ถ้าพบว่าระหว่างการกรองค่าเหล่านี้แตกต่างจากที่กำหนดอย่างมีนัยสำคัญ ต้องบันทึกและสืบสวนหาสาเหตุ ผลของการตรวจสอบต้องรวมไว้ในบันทึกการผลิต ความสมบูรณ์ของแผ่นกรองก๊าซและรูระบายอากาศที่จุดวิกฤตต้องตรวจสอบยืนยันหลังจากการใช้ สำหรับแผ่นกรองอื่นควรตรวจสอบยืนยันในระยะเวลาที่เหมาะสม



Destructive test

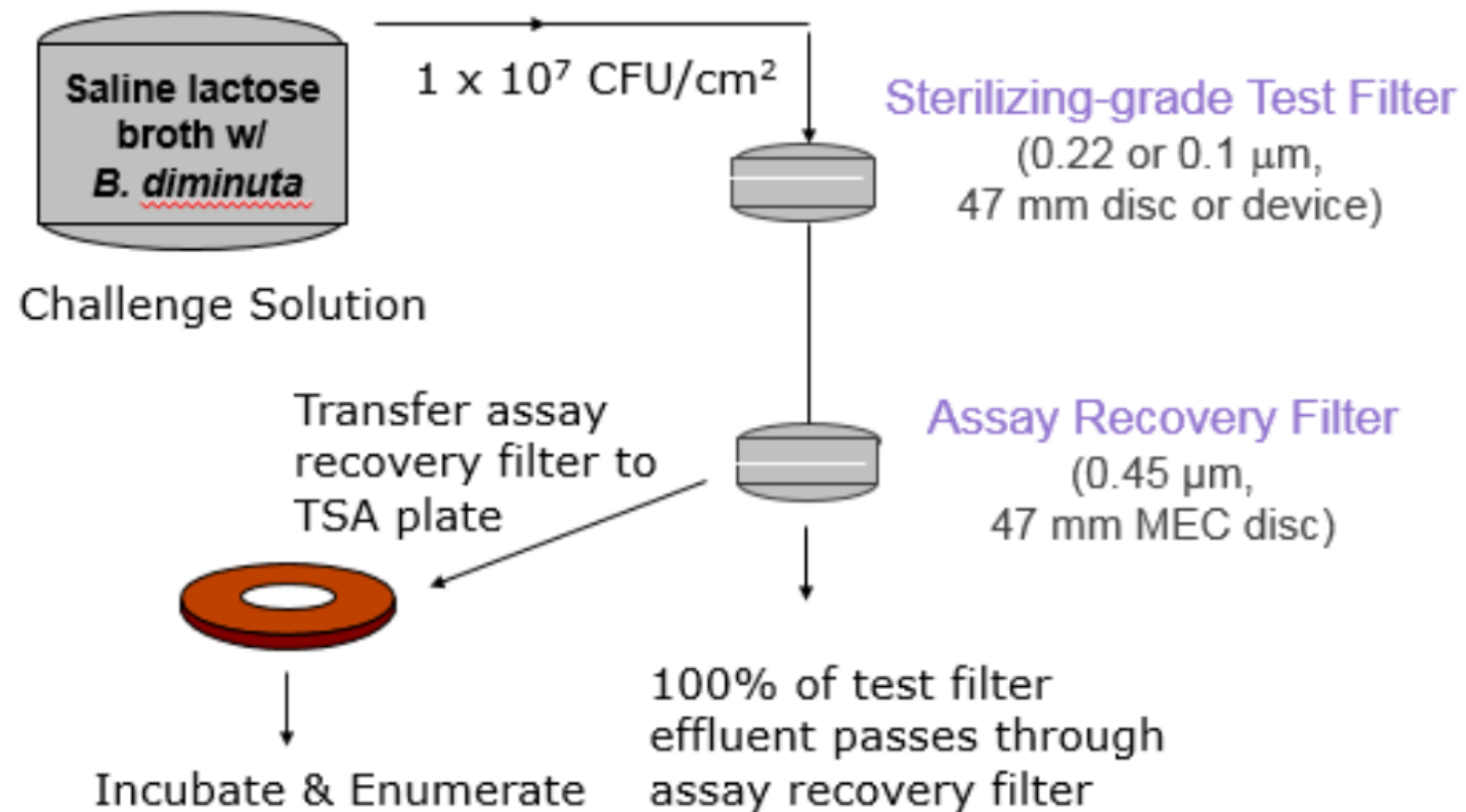
Non destructive test

- Bubble point test
- Diffusion test
- Pressure hold test

Destructive test (Bacterial retention)

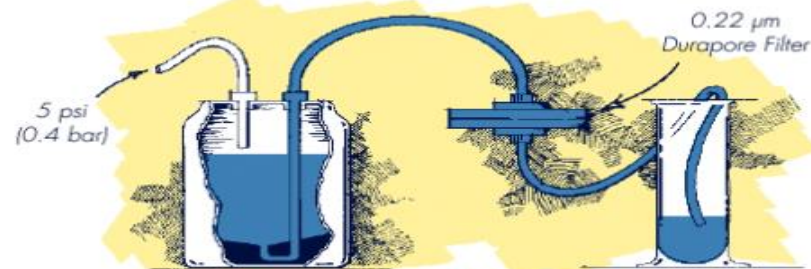
Basic Elements of a Bacterial Retention Test

ASTM F838 05

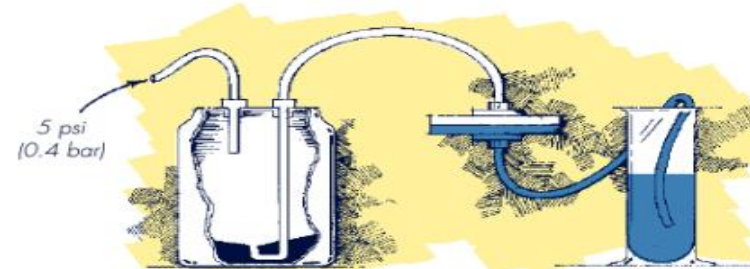


Non-destructive Test: Bubble point

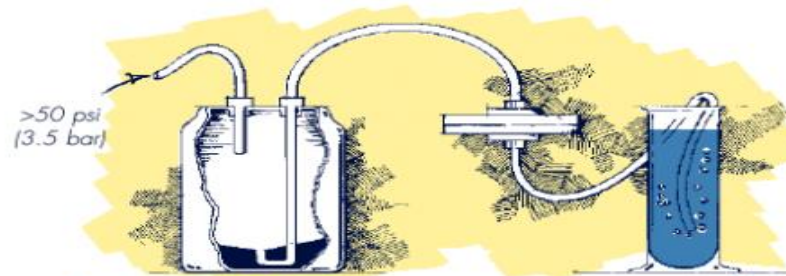
Manual Bubble Point Testing



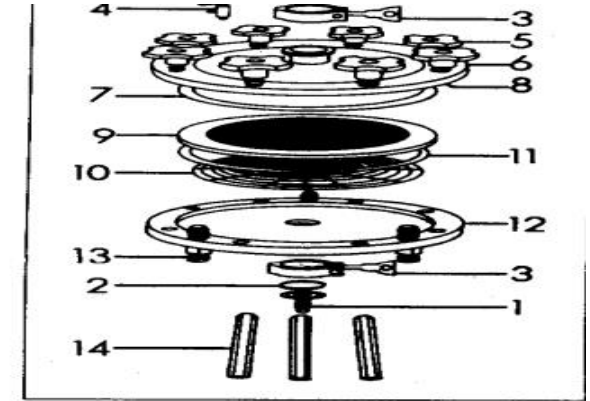
Flush with water



Apply air pressure



Increase pressure until rapid continuous flow of bubbles is seen downstream



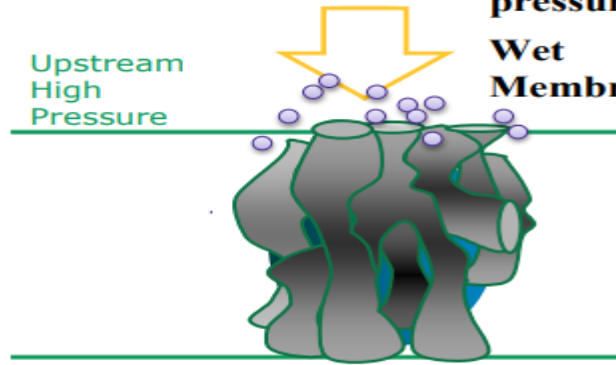
Non-destructive test: Bubble point

Classification: Public

Physical integrity test – Bubble Point

30psi 40psi ≥50psi **Gradually raise pressure**

Upstream High Pressure



Downstream Low Pressure

Water held in by capillary forces
Sufficient pressure will over come the capillary forces to evacuate the liquid from the filter.

Bubble point is the transition point from diffusive to bulk flow, where liquid gets evacuated from the largest pores.

For this test, you are seeking to identify this transition point which must align with validated filter specifications.

Diffusion	Air diffusion ≤ 13.3 cc/min at 40 psig (2760 mbar gauge) in the forward direction water wet 10-inch (25.4 cm) cartridge at 23°C.
Bubble Point	Bubble point ≥ 50.0 psig (3450 mbar gauge) in water at 23°C.

Validation Guide
Durapore® Cartridge Filter
CVGL 0.22 μ m

Product Specifications

Materials of Construction	Modified polypropylene fluoride (PPVDF) membrane, non-woven spun-bonded polypropylene pleat supports upstream and downstream. Rigid polypropylene outer casing, end caps, and anodes. Silicone O-rings.
Effective Filtration Area	1.4 ft ² (0.13 m ²) per 10-inch (25.4 cm) cartridge. 14.8 ft ² (1.40 m ²) per 20-inch (50.8 cm) cartridge. 29.6 ft ² (2.74 m ²) per 30-inch (76.2 cm) cartridge.
Bacterial Retention	Cartridges are quantitatively retentive of <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 10144 at a minimum challenge level of 10 ⁷ cfu (colony forming units) per cm ² of filtration area using ASTM F-403 methodology.
100% Manufacturing Inspection	Each cartridge is integrity tested in manufacturing with a sensitive proprietary test.
Diffusion	Air diffusion ≤ 13.3 cc/min at 40 psig (2760 mbar gauge) in the forward direction for a water wet 10-inch (25.4 cm) cartridge at 23°C.
Bubble Point	Bubble point ≥ 50.0 psig (3450 mbar gauge) in water at 23°C.
USP Toxicity	Component materials meet the requirements of the USP Chapter VI Sterile Test for Pyrogen. Cartridges are also non-toxic per USP General Chapter <71> Toxicity.
USP Bacterial Endotoxins	Aqueous solution contains ≤ 0.5 EU/mL, as determined by the Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) Test.
Water Flow Rate	2 gpm (7.6 Lpm) at 40 psig (2760 mbar) per 10-inch (25.4 cm) cartridge at 23°C.
Pressure Drop	80 psid (5.52 bar) at 23°C; 20 psid (1.39 bar) at 80°C; 5 psid (0.34 bar) at 130°C.
Resistance Forward	



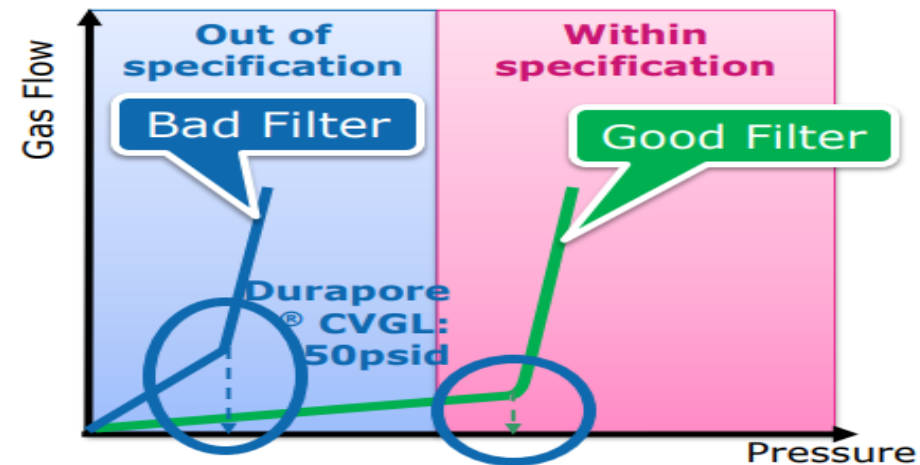
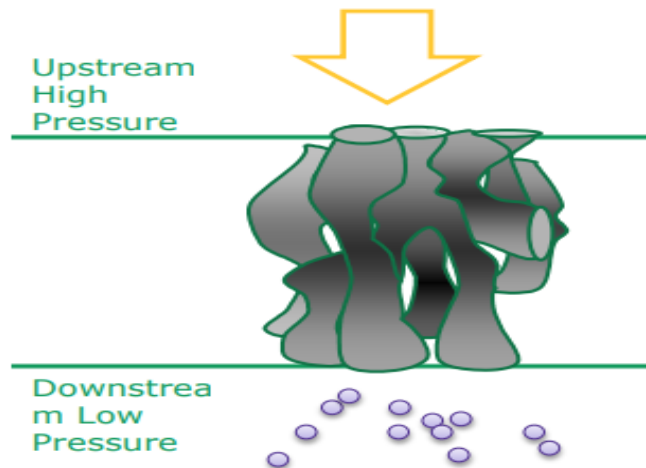
Non-destructive test : Bubble point

Classification: Public

Physical integrity test – Bubble Point

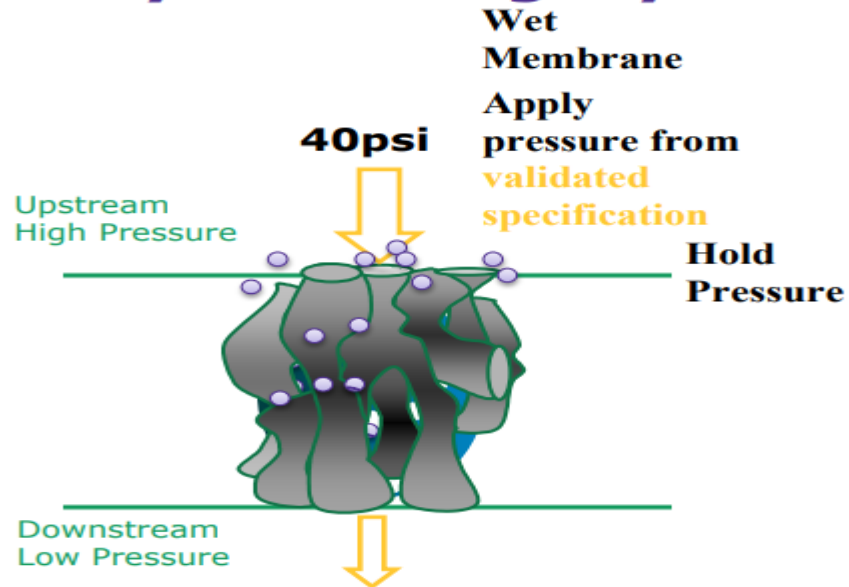
Bubble point is the transition point from diffusive to bulk flow, where liquid gets evacuated from the largest pores.

For this test, you are seeking to identify this transition point which must align with validated filter specifications.



Non-destructive test : Diffusion

Physical integrity test – Diffusion



Gas is dissolved in liquid is held in the pores of a fully wetted membrane filter.

A pressure differential will give a gas concentration gradient across the filter.

Results in diffusive gas flow from upstream to downstream.

Diffusion	Air diffusion ≤ 13.3 cc/min at 40 psig (2760 mbar gauge) in the forward direction for a water wet 10-inch (25.4 cm) cartridge at 23°C.
Bubble Point	Bubble point ≥ 50.0 psig (3450 mbar gauge) in water at 23°C.

Validation Guide
Durapore® Cartridge Filter
CVGL 0.22 μ m

Product Specifications

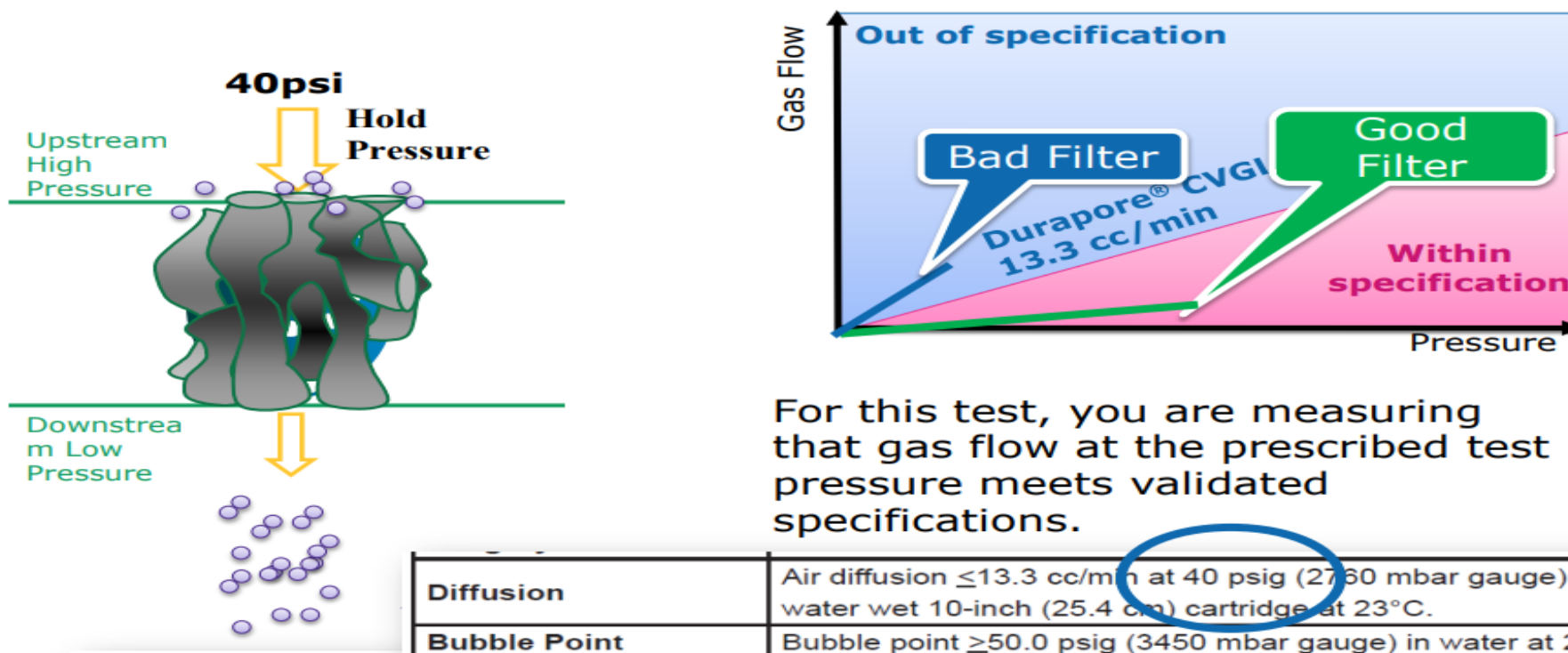
Materials of Construction	Wetted polypropylene (PP) membrane, non-woven spun-bonded polypropylene pleat supports upstream and downstream, rigid polypropylene outer shell, caps, and adapter. Sterile O-rings.
Effective Filtration Area	1.2 ft ² (0.11 m ²) per 10-inch (25.4 cm) cartridge; 14.4 ft ² (1.33 m ²) per 20-inch (50.8 cm) cartridge; 28.8 ft ² (2.67 m ²) per 30-inch (76.2 cm) cartridge.
Bacterial Retention	Cartridges are quantitatively retentive of <i>Brevibacterium distans</i> ATCC® 13445 at a minimum challenge level of 10 ⁷ cfu (colony forming units) per unit of filter area using ASTM F-423 methodology.
100% Manufacture	Each cartridge is integrity tested in manufacturing with a sensitive secondary test.
Integrity Test	Air diffusion ≤ 13.3 cc/min at 40 psig (2760 mbar gauge) in the forward direction for a water wet 10-inch (25.4 cm) cartridge at 23°C.
USP Testability	Component materials meet the requirements of the USP Class VI Bioburden Test for Plastics. Cartridges are also non-leak per USP General Notices Safety Test.



Non-destructive test : Diffusion

Physical integrity test – Diffusion

Classification: Public



For this test, you are measuring that gas flow at the prescribed test pressure meets validated specifications.

Diffusion	Air diffusion ≤ 13.3 cc/min at 40 psig (2760 mbar gauge) in the forward direction for a water wet 10-inch (25.4 cm) cartridge at 23°C.
Bubble Point	Bubble point ≥ 50.0 psig (3450 mbar gauge) in water at 23°C.

Validation Guide

Durapore® Cartridge Filter

[illegible]

Non-destructive test : Pressure hold test

How to Define the Pressure Hold Value

The pressure hold value is dependent on the diffusion flow and upstream volume. You can calculate the pressure hold value using the following equation:

where:

D = Diffusion rate (mL/min)

T = Time (minutes)

P_a = Atmosphere pressure (1 Atm)

V_h = Upstream volume of apparatus (mL)

ΔP = Pressure Drop (bar or psig)

Your filters and housing are integral if pressure hold measured is equal to or lower ΔP.

$$\text{Pressure Hold Test Formula} = \frac{D (T) (P_a)}{V_h} = \Delta P$$

Pressure hold testing is performed using much the same procedure as the diffusion test, except for step 4: a highly accurate gauge is used to monitor upstream pressure changes due to gas diffusion through the filter.

Pressure hold testing is performed using much the same procedure as the diffusion test, except for step 4: a highly accurate gauge is used to monitor upstream pressure changes due to gas diffusion through the filter.



พื้นที่ในการผลิต

1. ห้องเก็บวัตถุดิบในการผลิต (Supply storage area)
2. ห้องล้างทำความสะอาด (Cleansing area)
3. ห้องฆ่าเชื้อ (Sterilization area)
4. ห้องเตรียมและกรองยา (compounding and filtration area)
5. ห้องบรรจุและห้องปิดผนึก (Filling and sealing area)
6. ห้องหีบห่อ (Packaging area)
7. ห้องพักและห้องเก็บผลิตภัณฑ์ (Quarantine and storage area)

Buffer area

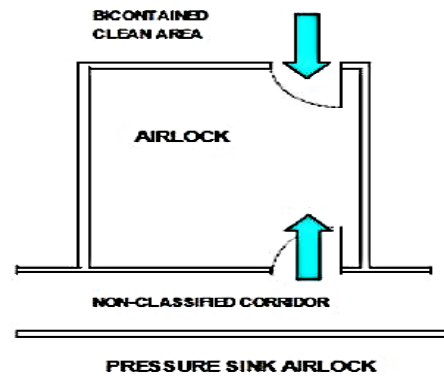
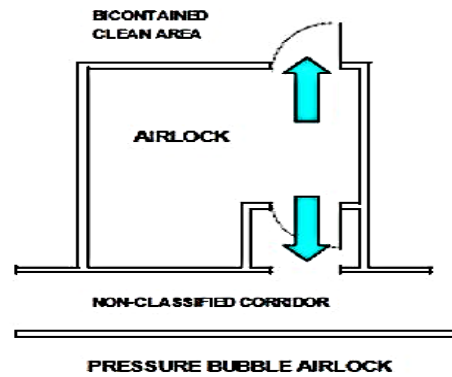
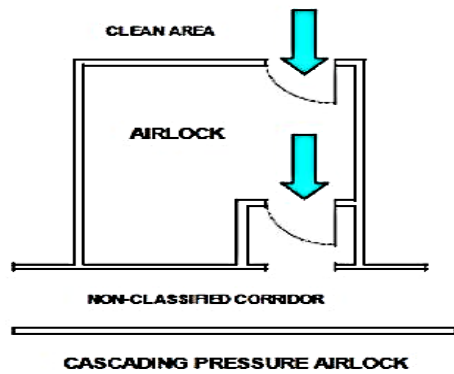
Air shower



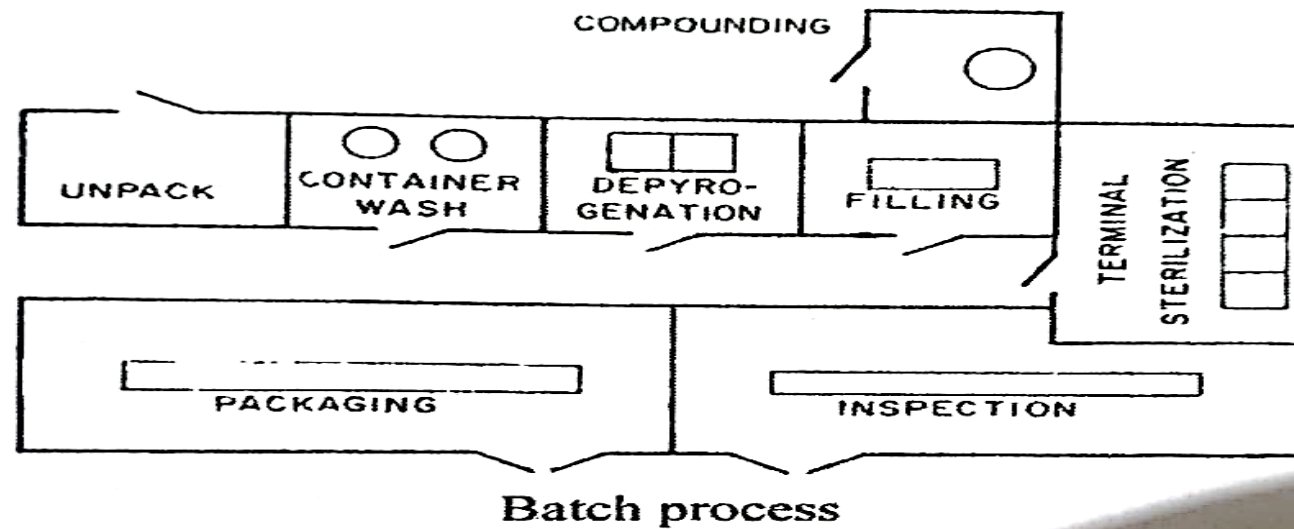
Air lock

Pass box

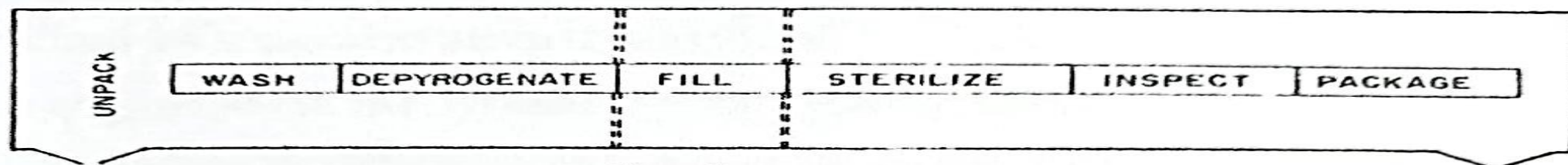
Type of airlock



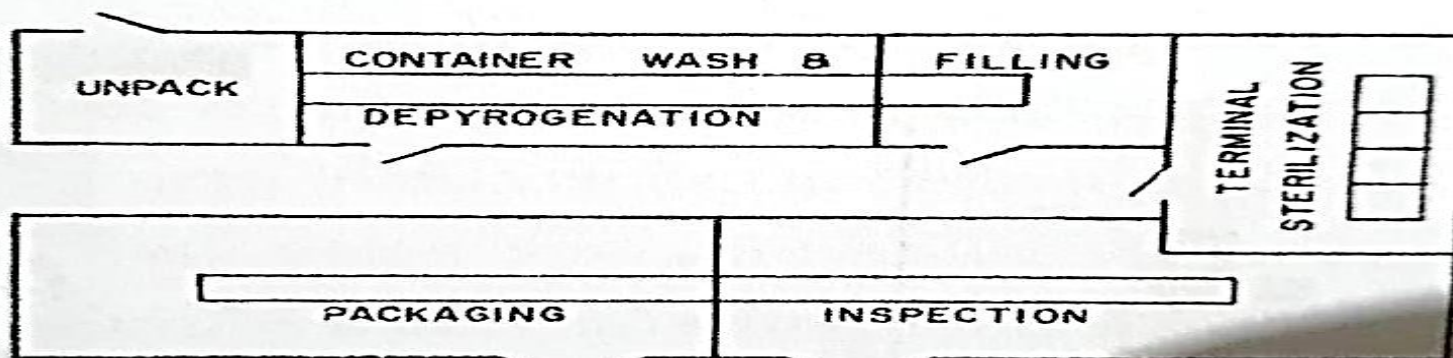
การออกแบบพื้นที่ในการผลิต



การออกแบบพื้นที่ในการผลิต



Continuous process



Integrated process

รูปที่ 1 ลักษณะการผลิตยาฉีดแบบต่างๆ

การออกแบบพื้นที่ในการผลิต

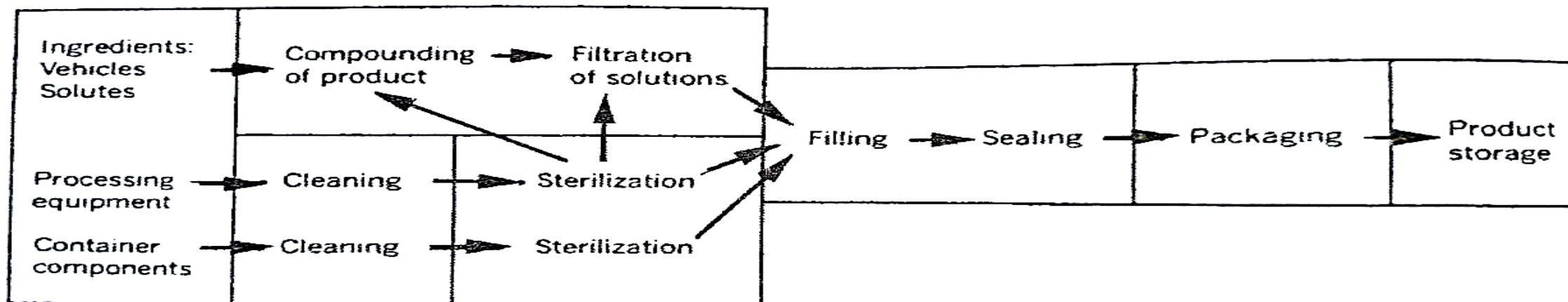


Diagram of flow of materials through the production department.

รูปที่ 5 การแบ่งพื้นที่และลำดับการผลิตยาฉีด

Typical process step	Terminally sterilized		Aseptically processed
	Products “not unusually at risk”	Product “usually at risk”	
Handling of sterile starting materials	-	-	- Grade D if sterile filtered - Grade A with Grade B background if not sterile filtered
Preparation of solutions	Grade D	Grade C ^(a)	- Grade C if sterile filtered - Grade A with Grade B background if not sterile filtered
Handling components after washing	Grade D	Grade D	- Grade D if sterilized - Grade A with Grade B background if not sterilized
★ Filling	Grade C	Grade A ^(b) (background Grade C)	Grade A (background Grade B)
Preparation and filling of ointments, creams, suspensions, emulsions	Grade C	Grade C	Grade A (background Grade B)
Transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, before stoppering is completed	-	-	- Grade A (background Grade B) - Grade B If in sealed transfer trays

Concept

- คนเข้าทางหนึ่ง ของเข้าทางหนึ่ง
- Material flow and personnel flow ไม่ cross กัน
- Process แบบไหนจะทำ clean room แบบใด เช่น

****Aseptic process ทำใน A in B **Terminally sterilized ทำในอย่างน้อย A in C**

ตารางแสดงขั้นตอนในกระบวนการผลิตแบบ Terminal sterilization และระดับความสะอาดที่ต้องการ

ขั้นตอน	ความสะอาด
การเตรียมส่วนประกอบ - สารละลายและวัสดุบรรจุทั่วไป - ผลิตภัณฑ์ที่เสี่ยงต่อการปนเปื้อนจุลินทรีย์มากกว่าปกติ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่เชื้อโตง่าย, เก็บไว้นานก่อนนำไป sterile, กระบวนการผลิตไม่ได้ทำในภาชนะปิด - ซี้ฟิ่ง ครีม suspension และ emulsion	D อย่างน้อย C C
การบรรจุ - ทั่วไป - ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมมากกว่าปกติ - ซี้ฟิ่ง ครีม suspension และ emulsion	C A/B, A/C C

ตารางแสดงขั้นตอนในกระบวนการผลิตแบบ Aseptic technique และระดับความสะอาดที่ต้องการ

ขั้นตอน	ความสะอาด
การเตรียมส่วนประกอบ - การเก็บส่วนประกอบที่ผ่านการล้างแล้ว - วัตถุดิบและส่วนประกอบที่ปราศจากเชื้อที่ไม่มีการทำให้ปราศจากเชื้อหรือกรองในขั้นตอนถัดไป - วัตถุดิบที่ใช้เตรียมสารละลายที่ผ่านการกรองระหว่างการผลิต - วัตถุดิบที่ใช้เตรียมสารละลายที่ไม่ผ่านการกรองระหว่างการผลิต - ขี้ผึ้ง ครีม suspension emulsion มีการสัมผัสอากาศ และไม่ผ่านการกรองภายหลัง	D A/B C A/B A/B
การบรรจุ - ทัวไป - ขี้ผึ้ง ครีม suspension และ emulsion มีการสัมผัสอากาศ และไม่ผ่านการกรองภายหลัง	A/B A/B

เพิ่มเติม isolator : ความสะอาดอย่างน้อยระดับ D

บุคลากร

ก่อนปฏิบัติงาน

ต้องมีการอบรมถึงวิธีการทำงานในห้อง
สะอาด และการปฏิบัติตนในห้องสะอาด
เสื้อผ้าที่ใช้ ต้องเป็นแบบ Lint-free หรือ
Non-shedding clothes

ข้อ ๔๓ รายละเอียดชุดปฏิบัติงานที่กำหนดสำหรับแต่ละระดับความสะอาด มีดังต่อไปนี้

๔๓.๑ ระดับ ดี สวมที่คลุมผมและเครา สวมชุดคลุมและรองเท้านที่เหมาะสม หรือใช้ที่หุ้มรองเท้า
ต้องมีการทำความสะอาดเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งปนเปื้อนจากภายนอกเข้าไปในบริเวณสะอาด

๔๓.๒ ระดับ ซี สวมที่คลุมผม หนวดและเครา สวมชุดที่เป็นเสื้อและกางเกงติดกัน หรือเสื้อและ
กางเกงแยกกันเป็น ๒ ชั้น เสื้อต้องรัดข้อมือและคลุมสูงถึงคอ สวมรองเท้านที่เหมาะสมหรือที่หุ้มรองเท้า ชุดแต่งกาย
ต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา

๔๓.๓ ระดับ เอ หรือ บี สวมที่คลุมศีรษะ เก็บผม หนวดและเคราให้มิดชิด ส่วนปลายของที่คลุมศีรษะ
ต้องสอดเข้าไปในส่วนคอของเสื้อ สวมที่ปิดปากและจมูก สวมถุงมือปราศจากเชื้อที่เป็นพลาสติกหรือยางที่ไม่มีแบ่ง
สวมที่หุ้มเท้าที่ผ่านการฆ่าเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้อ ส่วนปลายของขากางเกงต้องสอดเก็บเข้าไปในที่หุ้มเท้า และ
ส่วนปลายของแขนเสื้อสอดเข้าไปในถุงมือ ชุดแต่งกายต้องไม่มีการปล่อยเส้นใยหรืออนุภาคออกมา และเก็บกัก
อนุภาคที่ปล่อยออกมาจากร่างกายได้

การเข้าสู่ห้องสะอาด

Black area



Gray area



White area

การเข้าสู่ห้องสะอาด

1. เข้ามาใน Black area ให้ถอดเสื้อและเครื่องประดับทุกชนิดออก ทำความสะอาดร่างกาย ใส่เสื้อและรองเท้าที่จัดไว้ให้
2. เข้าไปยัง Gray area วิธีเข้าคือ นั่งบน Stepover bench เปลี่ยนรองเท้า (ใส่ Boot) ในขณะที่ขาแต่ละข้างข้าม Stepover bench ระวังอย่าให้แตะกับพื้นด้านที่เป็น Black area
3. ล้างมือและแขนให้สะอาดด้วยน้ำยาทำความสะอาด ทำให้แห้งตามวิธีที่กำหนด น้ำยาทำความสะอาดมักมียาฆ่าเชื้อผสมอยู่ เช่น 60 – 90 % alcohol, 2-4 % Chlorhexidine, parachlorometaxylenol, iodophor (7.5 % free iodine) และ ≥ 1 % Trichosan เป็นต้น



การเข้าสู่ห้องสะอาด

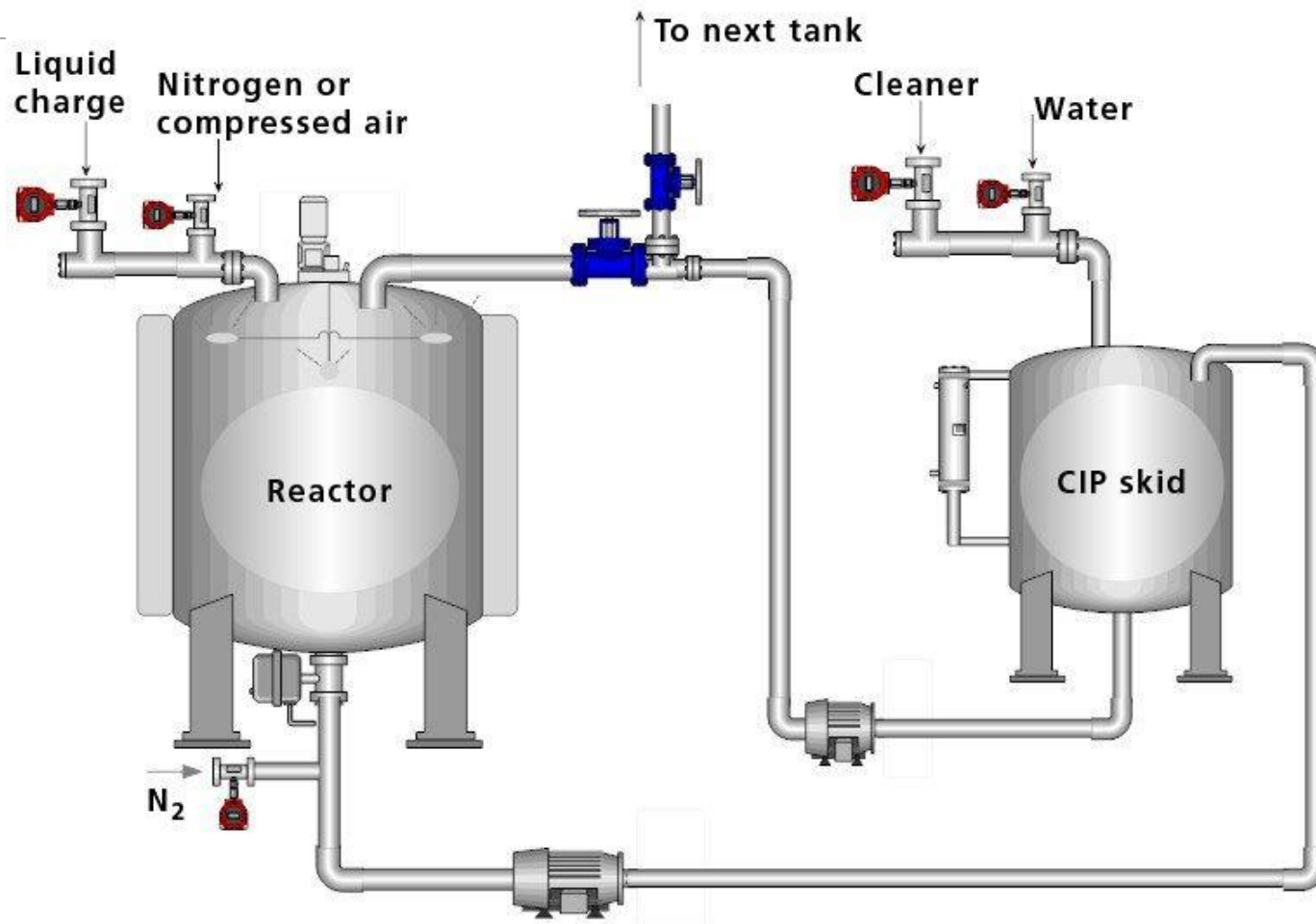
4. ใส่ถุงมือคู่แรก (ชั้นที่หนึ่ง)
5. สวม Hood และหน้ากาก ตรวจสอบให้มั่นใจว่าไม่มีผมโผล่ออกมา
6. ใส่ชุดโดยจัดให้ Hood อยู่ได้ปกคอเสื้อ และจัดให้มีปลายแขนเสื้อ (Gown cuff) ทั้บถุงมือ
7. ก้าวข้าม Stepover bench เข้าสู่ White area โดยใส่ Shoe cover ทั้บ Booth เดิม
8. ใส่ถุงมือคู่ที่สองทั้บคู่แรก และทั้บปลายแขนเสื้อ
9. สเปรย์ถุงมือด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ เช่น 70 % IPA
10. ผ่าน Air lock หรือ Air shower และเข้าสู่ห้องสะอาด



การล้างเครื่องมือและภาชนะที่ใช้ในการผลิต

Clean-in-place (CIP)

Sterilization-in-place (SIP)



ข้อสอบ

ขอขอบคุณ

- หนังสือ การผลิตยาปราศจากเชื้อ โดยพรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และประเสริฐ อัครมงคลพร
- สไลด์ Introduction to Integrity Testing Theory โดย G. Somasundaram (Som)
- GMP 2559
- ซื้ทติวจากสถาบันต่างๆ