

Drug development process of Original drug and Generic drug

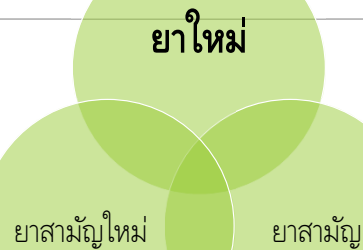
ประเภทของยาแผนปัจจุบัน

- ยาใหม่ (New drugs - ND)
- ยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs - NG)
- ยาสามัญ (Generic Drugs)
- ยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (Biological Products)
 - ยาชีววัตถุใหม่ (New Biological Products)
 - ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุใหม่ (Conventional Biological Products)
- ยาส์หรับสัตว์

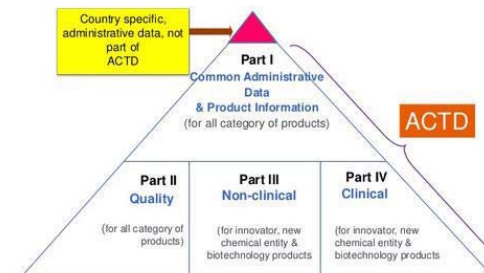
แบ่งตามการขึ้นทะเบียน

ยาเคมี	ยาชีววัตถุ
ยาใหม่ ยาสามัญใหม่ ยาสามัญ	ยาชีววัตถุใหม่ ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุใหม่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

รูปแบบการขออนุญาต: ผลิต, นำเข้า, แบ่งบรรจุ

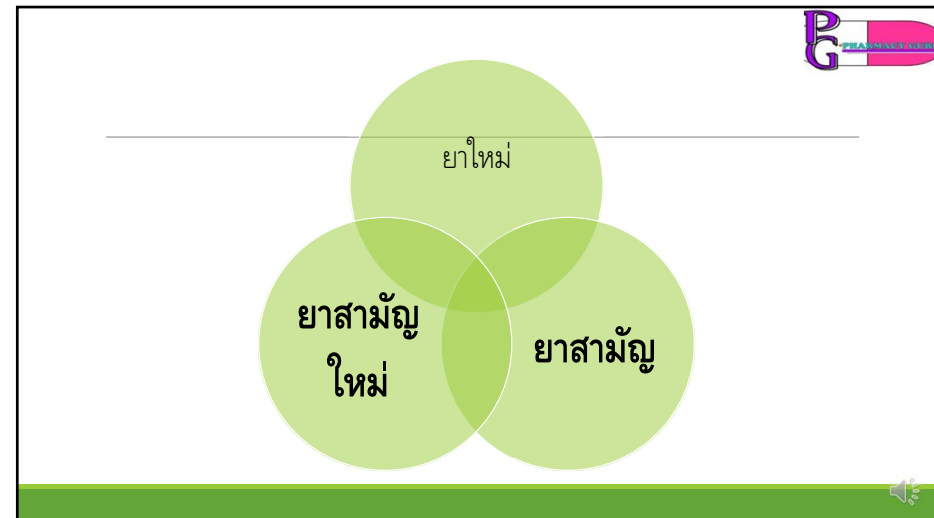
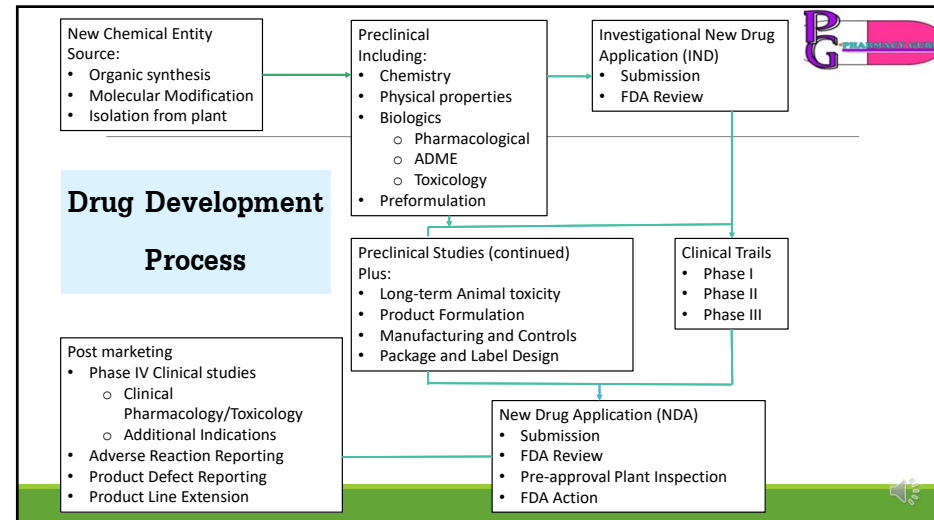
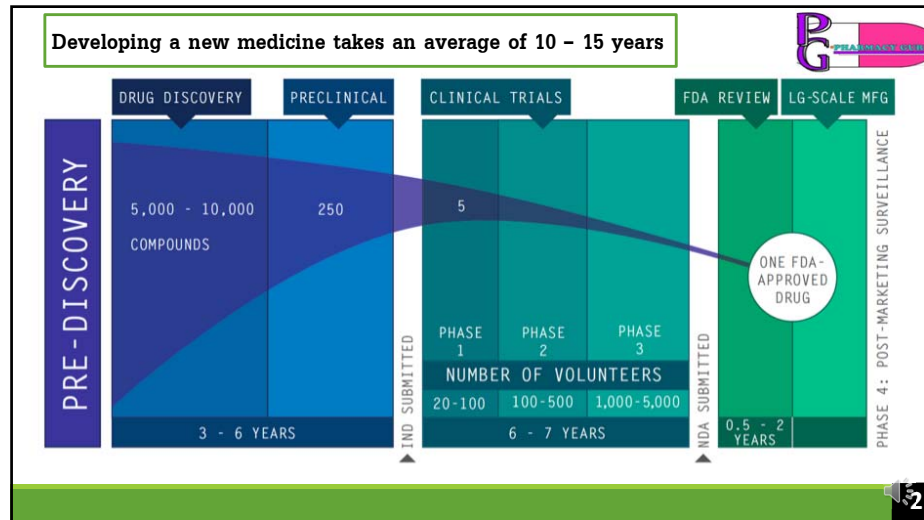


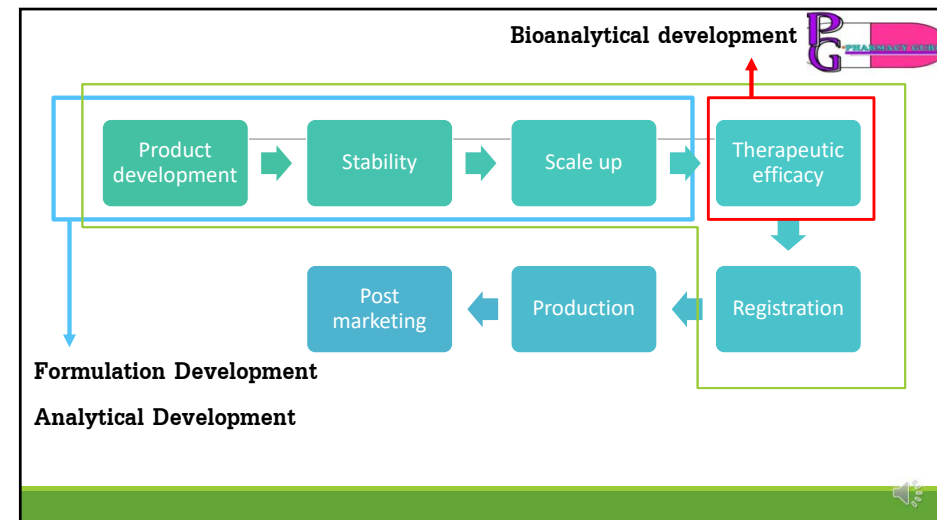
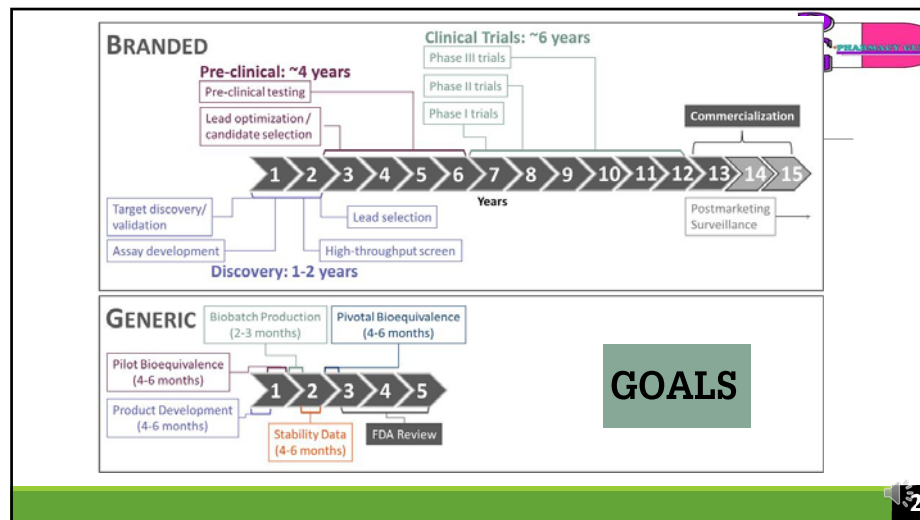
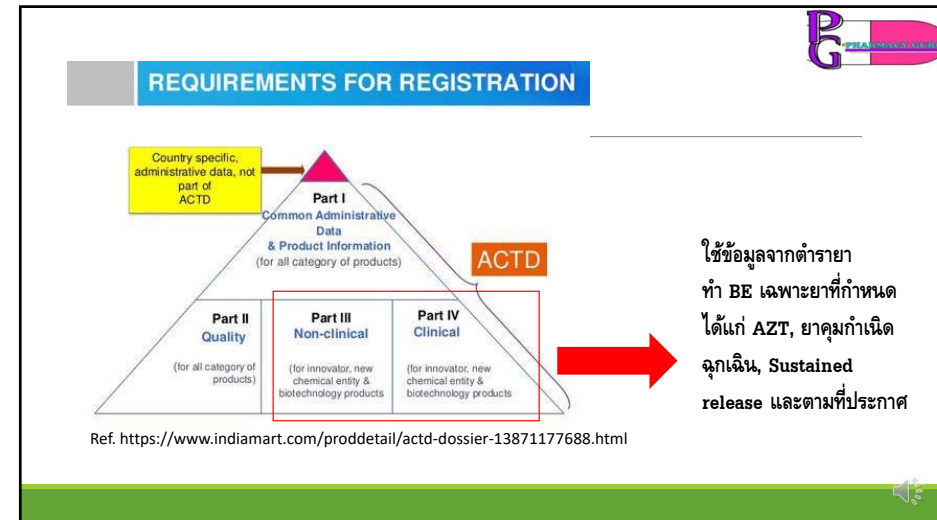
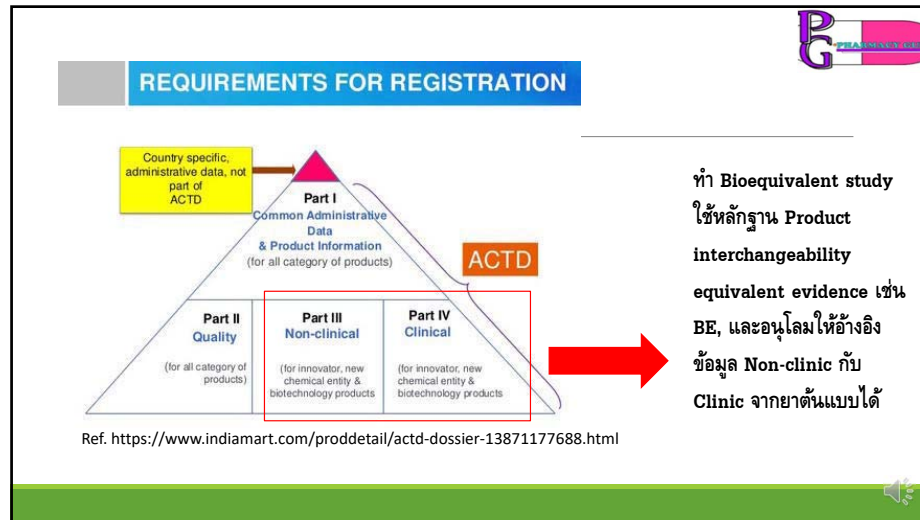
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION



Ref: <https://www.indiamart.com/proddetail/actd-dossier-13871177688.html>

การขึ้นทะเบียนยาใหม่
ตามแบบ ASEAN
Harmonisation ACTD





Formulation Development

1. ตรวจสอบสิทธิบัตร
2. ตั้งข้อกำหนดของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์
3. การพัฒนาสูตรตำรับ รวมไปถึงการเลือกใช้วัสดุบรรจุ
4. ศึกษาความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalent)
5. Scale up
6. การเตรียมเอกสารตาม ACTD

ข้อสอบ (ชุดตัวอย่างข้อสอบ IP)

หากทาง R&D ต้องการปรับปรุงการละลายยา Diclofenac จากเกลือโซเดียมไปเป็นเกลือโพแทสเซียม ทางเภสัชกร RA จะให้คำแนะนำอย่างไร (ยาต้นแบบได้เปลี่ยนจากเกลือโซเดียมไปเป็นเกลือโพแทสเซียมแล้ว เมื่อ พ.ศ. 2550)

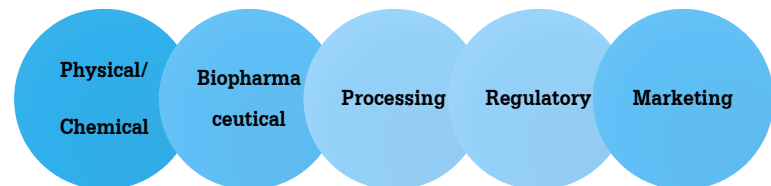
- a. ไม่ต้องขึ้นทะเบียนใหม่ เพราะเป็นเกลือในตารางธาตุเดียวกัน
- b. ไม่ต้องขึ้นทะเบียนใหม่ เพราะเป็นเกลือที่เกิดจากปฏิกิริยากับต่างเช่นเดียวกัน
- c. ไม่ต้องขึ้นทะเบียนใหม่ เพราะเป็นเกลือที่ให้ค่าการละลายไม่ต่างกัน
- d. ต้องขึ้นทะเบียนเป็นยาสามัญใหม่ เพราะเป็นเกลือชนิดชนิดจากตำรับเดิม
- e. ต้องขึ้นทะเบียนเป็นยาใหม่ เพราะเกลือของ API เปลี่ยนไปเป็นเกลือใหม่ ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย มาก่อน

ข้อสอบ (ชุดตัวอย่างข้อสอบ IP)

ข้อใดต่อไปนี้เรียงลำดับกระบวนการพัฒนายา (Drug development process) ได้ถูกต้อง

- a. premarketing drug survey > discovery and development > clinical research > FDA-post marketing drug safety monitoring
- b. premarketing drug survey > preclinical research > clinical research > FDA drug review
- c. Discovery and development > preclinical research > clinical research > FDA drug review > FDA-post marketing drug safety monitoring
- d. Discovery and development > preclinical research > clinical research > FDA-post marketing drug safety monitoring
- e. FDA drug review > discovery and development > preclinical research > clinical research > FDA-post marketing drug safety monitoring

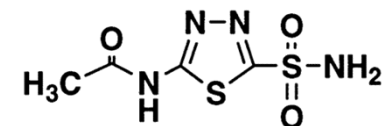
การศึกษาก่อนการตั้งตำรับ



ข้อมูลที่ต้องรู้ก่อนการตั้งสูตรตำรับ

1. Molecular structure and weight
2. Organoleptic properties
3. Purity
4. Particle size, shape and surface area
5. Crystal properties and polymorphism
6. Melting point
7. Hygroscopicity
8. Solubility
9. Dissolution
10. Parameter affecting absorption
11. Stability
12. Miscellaneous properties

Molecular structure and weight



9

acetazolamide

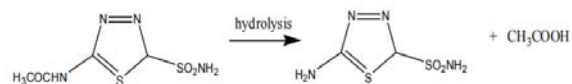
Ref: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar000001w>

Original Article

การศึกษาความคงสภาพของอะเซตาดิโซลามายด์
ในรูปแบบยาเตรียมเฉพาะคราวของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
วรรณกุล เชื้อมงคล*, ธัญญะพร ศรีอริราชวงศ์*, นิกิตา เชื้อนงเยาว์, วรณิกา ทองสง

บทคัดย่อ

การศึกษาความคงสภาพของอะเซตาดิโซลามายด์ในรูปแบบยาเตรียมเฉพาะคราวของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
วรรณกุล เชื้อมงคล*, ธัญญะพร ศรีอริราชวงศ์*, นิกิตา เชื้อนงเยาว์, วรณิกา ทองสง
ว. เกษตรศาสตร์อีสาน 2556; 9(3) : 123-131
Received : 11 July 2013 Accepted : 16 September 2013

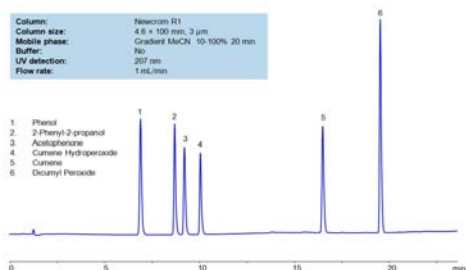


รูปที่ 1 ปฏิกิริยา hydrolysis ของ acetazolamide ที่สภาวะต่าง

Organoleptic properties

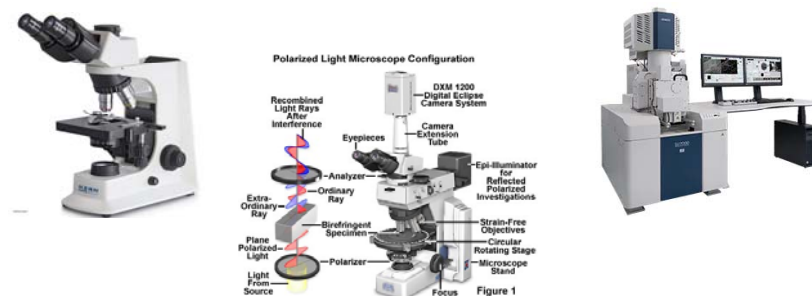


Purity

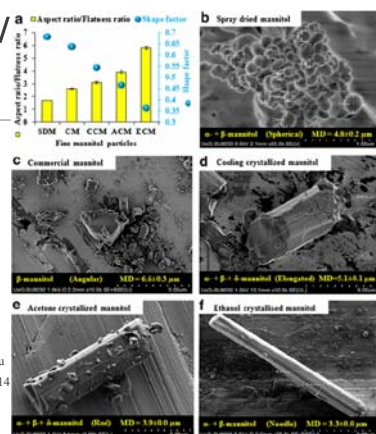


Ref: <https://www.siclc.com/hplc-method-for-phenol-acetone-production-and-impurities.html>

Particle size/Shape/Surface



Particle size/Shape/ Surface



Ref:
https://www.researchgate.net/profile/Waseem_Kaialy/publication/236206194/figure/fig/AS:299383812837382@148390071614/Aspect-ratio-flatness-ratio-shape-factor-mean-SE-a-and-scanning-electron.png

Crystal properties/Polymorphism

Microscope

Infrared Spectrophotometry

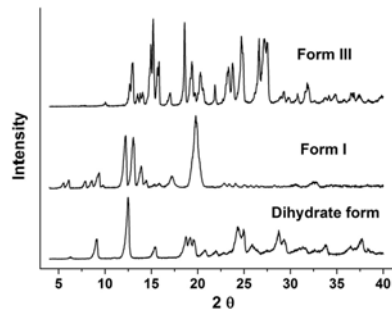
Single crystal x-ray crystallography

Powder x-ray diffraction

Differential thermal analysis (DTA)

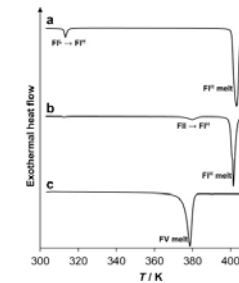
Differential scanning calorimetry (DSC)

Crystal properties/Polymorphism



Ref: https://www.researchgate.net/figure/X-ray-powder-diffraction-patterns-of-three-carbamazepine-polymorphic-forms_fig1_316767039

Crystal properties/Polymorphism



Ref: [https://www.jpharmsci.org/article/S0022-3549\(16\)00449-4/fulltext](https://www.jpharmsci.org/article/S0022-3549(16)00449-4/fulltext)

Melting point

Physicochemical properties: polymorphism, solubility

Polymorph form คงตัวสูง, MP สูง

Hygroscopicity

ปัจจัยที่มีผล

Humidity

Temperature

Surface area

Mechanism for moisture uptake

Solubility/Dissolution/Parameter affecting absorption

การดูดซึมยาในรูปของแข็ง

ยาละลายน้ำน้อย > การละลายตัวยา จะเป็น Rate limiting step ของการดูดซึมยา

ยาละลายดี > การดูดซึม จะเป็น Rate limiting step ของการดูดซึม

การเพิ่ม Solubility

ทำให้อยู่ในรูปเกลือ (Salt formation)

เลือก Polymorph ที่เหมาะสม

ลดขนาดของอนุภาค

Co-solvent

Complexation

เป็นต้น

Stability

อุณหภูมิ ความชื้น แสง ออกซิเจน

การเลือก Excipient ต่างๆ

สารที่เกิดจากการสลายตัวซึ่งในกรณีที่เป็นพิษ

Packaging material การป้องกัน

Miscellaneous properties

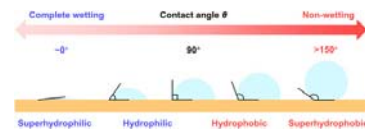
เน้นการพัฒนาแบบยาเม็ด

1. Density
2. Wettability (ดู Contact angle)
3. Flow properties (% Compressibility index)

$$\text{Compressibility} = \frac{\text{Tapped density} - \text{bulk density}}{\text{Tapped density}} \times 100$$

4. Compression properties

(ความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ด) > Elastic, Plastic, Fragmentation



Ref: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868620306084>

Flow properties

Carr's index	Properties
5 - 15	Excellent
12 - 16	Good
18 - 21	Fair to Passable
2 - 35	Poor
33 - 38	Very Poor
>40	Very Very Poor

$$\text{Hausner Ratio} = \left(\frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \right)$$

Angle of Repose	Nature of Flow
<25	Excellent
25-30	Good
30-40	Passable
>40	Very poor

การวัด Flow rate

วัดน้ำหนักหรือปริมาตรของผงยาที่ไหลผ่านช่องเปิด (Orifice) ต่อเวลา



ข้อสอบ ปี 58

วิธีการศึกษาความเข้ากันของ Aspirin กับสารช่วยในตำรับ เครื่องมือใดที่ช่วยศึกษาได้น้อยสุด

- a. HPLC
- b. DSC
- c. Scanning electron microscope
- d. IR
- e. Powder X-ray diffraction



ข้อสอบ ปี 58

การศึกษาเพื่อตั้งตำรับโดยนำส่วนผสมของผงยาและสารช่วย ของ Rabeprazole delayed release core tablet นำมาศึกษาได้ข้อมูลดังตาราง และ Core tablet ใช้วิธี direct compression ในการตอกเม็ดยา จากตารางข้างต้นเป็นการศึกษาอะไร

- a. Flowability
- b. Friability
- c. Compatibility
- d. Hardness
- e. Compaction

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

