

ถาม-ตอบ

งานประชุมวิชาการเรื่อง ปัญหาในการเตรียมเอกสารด้านคุณภาพในการขึ้นทะเบียนตำรับยา

วันที่ 29-30 มีนาคม 2554

ณ ห้องประชุม 302 ชั้น 3 อาคารเทพรัตน์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

1. กรณี Excipients หรือ inerts ต้องวิเคราะห์หั่วข้อ Assay/content หรือไม่ หรือต้องวิเคราะห์ทุกหั่วข้อหรือไม่

- กรณีที่ไม่สามารถวิเคราะห์ได้ทุกหั่วข้อ สามารถใช้ข้อมูลจากผู้ผลิต เช่น Heavy metal ได้หรือไม่ (ใช้ข้อมูลจาก COA)

- รูปแบบของ COA ทั้ง RM และ FP ที่ขึ้นทะเบียนไว้กับ อย. กับที่ส่งให้ผู้ซื้อ (รพ.) ควรมียุทธวิธีและหั่วข้อการวิเคราะห์ตรงตาม specification ที่ขึ้นทะเบียนไว้หรือไม่ พบว่าในความเป็นจริงบริษัทมี COA หลายรูปแบบตามความต้องการของลูกค้า short form และ full form ไม่ทราบว่าถูกต้องหรือไม่

- การที่ผู้ผลิตอ้างอิงผลการวิเคราะห์ (result) ตามที่ผู้ขายเคมีวิเคราะห์ได้ เพราะผู้ผลิตไม่มีอุปกรณ์ที่จะวิเคราะห์หั่วข้อนั้น ๆ ทำได้หรือไม่ พบบ่อยในยาเคมีบำบัด และหั่วข้อ heavy metal จะไม่ค่อยได้รับการตรวจซ้ำโดยผู้ผลิต

คำตอบ: ควรทำการวิเคราะห์ทุกหั่วข้อตามที่กำหนดใน monograph แต่ในกรณีที่ไม่สามารถทำได้เนื่องจากมีข้อจำกัดทางด้านเครื่องมือ เช่น ในหั่วข้อ heavy metal สามารถใช้ข้อมูลจากทางบริษัทผู้ผลิตได้

: COA ที่ทางโรงพยาบาลได้รับอาจมีหั่วข้อมากกว่าที่ขึ้นไว้กับทาง อย. ได้แก่หั่วข้อที่เพิ่มขึ้นมานั้นจะไม่ถูกรับรองโดย อย. ทางโรงพยาบาลต้องเป็นผู้พิจารณาความถูกต้องเอง แต่ถ้าทางบริษัทต้องการเพิ่มหั่วข้อใน COA สามารถยื่นเรื่องขอแก้ไขเพิ่มเติมกับ อย. ได้

2. ในการตรวจสอบหั่วข้อ Identification ตาม Pharmacopoeia มักจะมี Identification A และ B สำหรับกรณียาสำเร็จรูป ซึ่งผู้ผลิตได้ตรวจสอบ RM ตั้งต้นแล้ว จำเป็นต้องทดสอบการ Identification ทั้ง A & B หรือไม่ เช่น Method A มักจะเป็นวิธี IR ซึ่งต้องมีการ Extraction ต่าง ๆ Method B เป็น HPLC chromatogram หาก Identification เพียง Method B ถือว่าอ้างอิง Pharmacopoeia ได้หรือไม่

คำตอบ: ต้องทำทุกหั่วข้อตาม monograph ถ้าไม่ทำหั่วข้อใดต้องมีเหตุผลรองรับ (justification) พร้อม reference

3. S5 Reference standard of materials

- กรณีไม่ได้ใช้ Reference standard (USP) เช่น สารมาตรฐานในการวิเคราะห์ แต่ใช้ working standard ที่เตรียมโดยเทียบกับ USP ควรระบุในเอกสารเพื่อขึ้นทะเบียนว่าอย่างไร

- Note: วิทยากร ยกตัวอย่าง ว่าถ้าเป็น USP ก็ระบุ ie. Paracetamol RS กรณีจากกรมวิทย์ฯ ควรระบุ code

คำตอบ: ถ้าใช้ working standard ให้ระบุ purity ของ working standard นั้นเทียบกับ reference standard โดยแสดงวิธีคำนวณด้วยและระบุว่าเปรียบเทียบกับ reference standard ที่มาจากแหล่งใด

4. ในการตั้ง specification ของยา สามารถนำ BP และ USP มารวมกันได้หรือไม่ (นำบางหัวข้อของ BP บางหัวข้อของ USP

- ถ้าหัวข้อ Assay อ้างอิงตำรายา (Pharmacopoeia) แตกต่างจากหัวข้ออื่นได้หรือไม่ เช่น อ้างอิง USP หรือ BP และอาจจะแตกต่างปี

- บน COA ของ Finished Product จำเป็นต้องบอก Batch size & Batch no. ของ API หรือไม่

คำตอบ: ควรเลือกทำตาม monograph ของ BP หรือ USP เล่มใดเล่มหนึ่งเท่านั้น ถ้าจะเลือกบางหัวข้อจากคนละแหล่ง ต้องมี justification และ reference

: COA ของ API ใน finished product ไม่จำเป็นต้องบอก batch size & batch number

5. ในเรื่องการขึ้นทะเบียนยา ที่ต้องใช้เอกสาร 4 ส่วน ในยาใหม่เพิ่มเรื่อง Safety และ Clinical ในที่นี้หมายถึงยาใหม่ (N) หรือยาสามัญใหม่ (NG)

คำตอบ: เฉพาะยาใหม่ชนิดยาชีววัตถุที่ต้องแนบเอกสาร safety & clinical

6. ถ้าเป็นคำรับที่ Transfer มาจากทะเบียนเดิมที่ไม่ได้ผลิตแล้ว สูตร ส่วนประกอบ Excipients เหมือนเดิม จะต้องเขียน Product Development อย่างไร (ไม่ได้มีการ formulate สูตรใหม่ แต่เป็นสูตรที่บริษัทจ้างมาให้ผลิต)

คำตอบ: กรณี transfer ทะเบียนเดิม ไม่ต้องทำ product development แต่ต้องทำ process & method validation โดยที่ไม่ต้องส่งเอกสารส่วนนี้ให้ ออ.

7. ตัวอย่าง chromatogram ผลแคล์ไหนดึงพอ std (1) sample (1) ? chromatogram ที่อยู่ใน validation ต้องแนบมากน้อยแค่ไหน

คำตอบ: ให้แนบ 1 chromatogram ต่อ 1 concentration เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นกับ peak area ที่เปลี่ยนไป หรือในกรณีที่มีการเดิม standard ลงไปในตัวอย่าง ต้องมี chromatogram แสดงถึงการเปรียบเทียบ peak area ที่มีการเดิมและไม่เดิม standard

8. ยาที่บรรจุใน Primary Packing ที่เป็น non-permeable เช่น ขวดแก้วฝา Alu จำเป็นต้องเก็บในสภาวะที่ควบคุมความชื้นที่ $75 \pm 5\%RH$? ในเมื่อตาม ASEAN Guideline ระบุเป็น $30 \pm 2^\circ C$ %RH not specified ในยาที่บรรจุใน non-permeable container

คำตอบ: ไม่จำเป็นต้องทำที่ $75 \pm 5\%RH$ แต่ต้องระบุว่าทำที่สภาวะใดในการทดสอบจริง ในกรณีที่ใช้ภาชนะบรรจุเป็นแบบ non-permeable ต้องมีการพิสูจน์คุณสมบัติภาชนะนั้นด้วยว่าตรงตามที่แจ้งไว้

9. หัวข้อ S₂ ของการเตรียมเอกสารขึ้นทะเบียน กรณีที่มีบริษัทผู้ผลิตมากกว่า 1 บริษัท จำเป็นต้องทำ stability study ของผลิตภัณฑ์ในทุก ๆ บริษัทผู้ผลิตหรือไม่ (กรณี synthesis pathways เดียวกัน)

คำตอบ: กรณีที่เป็น raw material ถ้ามีมากกว่า 1 source ต้องทำ stability study ด้วยแม้ว่าจะมี synthetic pathway เดียวกัน

10. Stability อยากทราบว่ายาที่เป็น Powder for injection ถ้าวรรจุใน glass vial type 3 จะสามารถยอมรับได้ในแง่ Type of container หรือไม่ ในการขึ้นทะเบียน

คำตอบ: powder for injection ใช้ได้เฉพาะ glass type I & II เท่านั้น

11. Drug substance การวิเคราะห์ drug substance ตาม USP ในบางหัวข้อที่ไม่มีเครื่องมือวิเคราะห์ เช่น GC เราสามารถ apply อย่างไรดี เพื่อให้ผ่านการพิจารณาขึ้นทะเบียน หรือควรจะเป็น In-house specification รบกวนอาจารย์ชี้แนะ

คำตอบ: ให้ส่งวิเคราะห์ตามห้องแลปมาตรฐาน ถ้าอยากใช้ in-house ต้องมีการเปรียบเทียบกับวิธีตาม monograph ในครั้งแรกก่อน รวมถึง validation ของวิธีนั้นๆ

12. กรณียาแคปซูล ซึ่งใน monograph ไม่ได้ระบุให้ทำ microbial test จำเป็นต้องทำ microbial test ใน stability study หรือไม่

คำตอบ: ไม่จำเป็นต้องทำ ถ้าอยากทำต้องมีเกณฑ์การทำและ validation

13. ถ้า monograph ไม่ได้ระบุให้ทำ Dissolution ต้องทำ dissolution test เพื่อ release ยาหรือไม่

คำตอบ: ไม่จำเป็นต้องทำ ถ้าอยากทำต้องมีเกณฑ์การทำและ ทำ validation

14. ในการแสดงผล Dissolution test ใน COA และ stability data ควรรายงานผลเป็นแต่ละ tablet (6 tabs) หรือเป็นค่า average อยากให้อาจารย์แนะนำในแง่ตามหลักสากล ไม่ใช่เมืองไทย (เพื่อ export)

คำตอบ: อ้างอิงหนังสือหน้า 41-42 ที่ระบุว่าการรายงานผลจะขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้ในการทดสอบการละลายตาม monograph ถ้าเป็นแบบ single ให้ระบุค่าแต่ละเม็ด แต่ถ้าเป็นแบบ pooled ให้ระบุค่าแบบเฉลี่ย

15. สำหรับ กลุ่มยา Multivitamin or B complex เนื่องจากถ้าอ้างอิงวิธี dissolution ตาม USP อยากทราบว่า จำเป็นไหมต้องอ้างอิง USP มี ref. อื่นไหม และทางอาจารย์มีการยกเว้นการหา dissolution ในยาเม็ดวิตามินในรูปแบบ sugar-coated หรือไม่

คำตอบ: ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขเลขที่ 390/2551 เรื่อง dissolution ระบุว่าไม่ต้องทดสอบการละลายในวิตามินรวม หรือวิตามินรวมและเกลือแร่ แต่กรณีวิตามินเดี่ยวที่ official ตาม monograph ต้องทำการทดสอบการละลาย

16. ตอนที่เรากำหนด Method dissolution เราจะรู้อย่างไรว่าการใส่ surfactance & pH ที่เลือก เป็นที่ยอมรับได้ โดย expert หรือมี range ที่ยอมรับได้โดยทั่วไปเป็น reference และถ้าใน monograph ไม่กำหนดหัวข้อ Dissolution แต่จำเป็นต้องทำสำหรับยาดังนั้น แนวทางกำหนด Acceptance Criteria ควรเป็นอย่างไร

คำตอบ: ให้ศึกษาวิธีจากยาในกลุ่มเดียวกันหรือมีโครงสร้างใกล้เคียงกับยาของเรา และมี method validation

อ้างอิง acceptance criteria จาก reference ที่เราใช้วิธีทดสอบนั้นและมี justification โดยศึกษาจาก general chapter ใน USP ที่มีการกำหนดค่า Q value

สำหรับการเลือก medium นั้นต้องเลือก medium ที่สามารถละลายด้วยได้ ส่วนปริมาณของ surfactant ต้องไม่มากเกินไป เพราะมีผลต่อการละลายของตัวยา

17. หัวข้อ Uniformity of Dosage Unit หรือ Content Uniformity จำเป็นต้องทำและแสดงผลหรือไม่ เกณฑ์การยอมรับ ?

คำตอบ: จะทำหรือไม่ขึ้นอยู่กับข้อกำหนดของ monograph นั้นๆ

18. ถ้าเป็นยาสามัญสูตรผสม จะต้องทำและรายงานผล Dissolution test, Content Uniformity แยกของยาแต่ละตัวหรือไม่

คำตอบ: ต้องทำแยกแต่ละตัวและรายงานผลการทดสอบของแต่ละตัวด้วย

19. ถ้าวิธีวิเคราะห์เป็นไปตามที่ตำรายากำหนดจำเป็นต้องทำ validation หรือแค่ verify method ก็เพียงพอ

คำตอบ: ถ้าวิธีนั้นเป็นไปตามตำรายา ไม่จำเป็นต้องทำ validation สามารถทำแค่ verification ได้

20. Dissolution จำเป็นต้องศึกษาที่จุดเวลาเดียวกับ monograph เสมอไปหรือไม่ มีกรณีใดบ้างที่ไม่จำเป็น

Ex. ผลิตภัณฑ์ มี in-house spec ศึกษาที่ 45 min แต่ USP เล่มใหม่ (USP 33 & 34) ที่เพิ่งมีการบรรจุ monograph ของ product ตัวนี้ และระบุ test ที่ 5 นาที และ 30 นาที เป็นต้น ถ้านำมาขอขึ้นทะเบียนโดยใช้ spec ที่ 45 min (in-house)

คำตอบ: ต้องทำตามข้อกำหนดใน monograph

21. การ validation หัวข้อ Accuracy ของ Drug substances หากต้องทำ (กรณีไม่ official) ต้องทำอะไร ใช้วิธีอนุมานจากหัวข้อ specificity & precision ได้หรือไม่

คำตอบ: การตรวจสอบความถูกต้องสามารถทำได้ 2 วิธีคือ 1) เทียบปริมาณกับสารมาตรฐาน และ 2) เทียบผลวิเคราะห์ที่ได้จากวิธีของเรากับวิธีตามตำรายาหรือวิธีอื่นที่มีการ validate แล้ว

22. การทำ validation ต้องมีหัวข้ออย่างน้อยอะไรบ้าง specificity, linearity, ?

คำตอบ: หัวข้อใน validation ขึ้นอยู่กับประเภทของวิธีวิเคราะห์ (อ้างอิงตามตารางหน้า 86 ในหนังสือ)

23. ถ้าบริษัทฯ แม่ในต่างประเทศมี Analytical method & method validation แล้ว การขึ้นทะเบียนในไทย สามารถอ้าง method validation ของบริษัทฯ แม่ในต่างประเทศได้หรือไม่

คำตอบ: กรณีที่รับจ้างผลิต ต้องมี verification ของวิธีนั้น แต่ถ้าเป็นการนำเข้า สามารถใช้ข้อมูลจากบริษัทแม่ในต่างประเทศได้

24. การจัดเรียงเอกสารตาม ASEAN (P5) ไม่มีหัวข้อ ผลการวิเคราะห์ ไม่แน่ว่าควรจัดเอกสารดังกล่าวอยู่ในช่วงไหนของ P5 (control of FP)

คำตอบ: ไม่มีข้อกำหนดตายตัว อย่างไรก็ตามควรจัดเรียงโดยแนบท้ายหัวข้อ P5.2 เพื่อความสะดวกในการพิจารณา

25. กรณีที่เป็นยา combine มี active ingredients 2 ใน 3 ตัวที่ตรงกับตำรับที่อยู่ใน USP ใช้วิธีวิเคราะห์ตาม USP ต้อง validate หรือไม่

คำตอบ: ถ้าในตำรายามีสารสำคัญ 3 ตัว แต่ในตำรับของบริษัทมีสารสำคัญ 2 ตัวในตำรานั้น สามารถใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายาได้ โดยที่ทำได้ verification ไม่ต้องทำ validation ของวิธีนั้น

26. กรณีที่ตำรับที่ official ในตำรายา เป็น Dosage form ที่ต่างจากที่จะขึ้นทะเบียน แต่ active ingredient เหมือนกัน ต้อง validate วิธีวิเคราะห์หรือไม่ Verify เท่านั้นได้หรือไม่ (เช่น Tablet กับ Oral solution)

คำตอบ: ต้องทำ method validation เนื่องจากในแต่ละ dosage form จะมีสารปรุงแต่งยาต่างกัน

27. กรณีที่วัตถุดิบ official ในตำรายา แต่ไม่มี Dosage Form (Product) ในตำรานั้น จะใช้วิธีวิเคราะห์ของวัตถุดิบนั้นในการวิเคราะห์ Product ได้หรือไม่ ต้อง Validate หรือแค่ Verify และในกรณีที่ใช้วิธีวิเคราะห์ Related Substance ของ Monograph ของวัตถุดิบที่ official มาวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่ไม่มี Monograph ที่ official ต้อง validate หรือไม่

คำตอบ: ต้องทำ method validation เนื่องจากวิธีวิเคราะห์ในตำรานั้นใช้เพื่อวิเคราะห์วัตถุดิบเท่านั้น เป็นการใช้วิธีนั้นคนละวัตถุประสงค์กับตำรายา

28. หัวข้อ Organic impurities กรณีวิธีวิเคราะห์ (อ้างอิง official method ตาม Pharmacopoeia ซึ่งกำหนด individual และ total impurities : NMT 0.1% (เช่น Loratadine tablet) ซึ่ง official method ไม่ได้กำหนด disregard peak (Reporting Limit ?) เราสามารถหาค่า Reporting threshold ได้เองหรือไม่ แล้วหรือหลักเกณฑ์ในการกำหนดอย่างไร

คำตอบ: ค่า reporting threshold ให้อ้างอิงจาก monograph

29. ค่า Total daily intake of degradation product และ total daily intake ของสารเจือปนในวัตถุดิบได้มาจากไหน

คำตอบ: อ้างอิงจากหนังสือหน้า 18 ตารางที่ 2

30. Slide ที่ 26 ที่สรุป ไม่มีสารใดในตำรับยาที่ผ่านเกณฑ์แบบที่ 1 และผลรวม PDE ของผลิตภัณฑ์ขามีค่ามากกว่า 2.0 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งไม่ผ่านเกณฑ์ที่ 2 อยากทราบว่า เกณฑ์ที่ 1 คืออะไรและเกณฑ์ที่ 2 คืออะไร

คำตอบ: อ้างอิงจากหนังสือหน้า 29