

รายละเอียดคุณลักษณะเฉพาะ
ยา Atorvastatin ๒๐ mg film-coated tablet

๑. ความต้องการ ยา Atorvastatin ๒๐ mg film-coated tablet จำนวน ๒๒๐,๐๐๐ เม็ด

๒. คุณสมบัติทั่วไป

๒.๑ รูปแบบ : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film coated tablet) ชนิดรับประทาน

๒.๒ ส่วนประกอบ : ๑ เม็ด ประกอบด้วยตัวยา Atorvastatin crystalline ๒๐ mg

๒.๓ ภาชนะบรรจุ : เม็ดยาบรรจุในแผงยาที่ปิดแน่น (tight container) เก็บในห้องควบคุมอุณหภูมิ (controlled room temperature) บนภาชนะบรรจุต้องระบุชื่อยาทั่วไป ความแรง เลขที่ผลิต วันหมดอายุยาไว้อย่างชัดเจน

๒.๔ ฉลาก : ระบุชื่อยาทั่วไป ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง ข้อบ่งใช้ของยา คำเตือนการใช้ยา วิธีเก็บรักษา เลขที่ผลิต เลขทะเบียนตำรับ วันผลิตและวันหมดอายุยาไว้อย่างชัดเจน


๓. คุณสมบัติทางเทคนิค


วิธีวิเคราะห์และผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม Finished product specification และ Drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกันตามที่ได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้ต้องเป็นเภสัชตำรับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุตำรายา พ.ศ.๒๕๖๑ ลงวันที่ ๖ ธันวาคม พ.ศ.๒๕๖๑ และต้องผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกหัวข้อ

Drug substance specification (USP ๔๑ หน้า ๓๙๑-๓๙๕)

- ๓.๑ Definition White to off-white powder. Soluble to freely soluble in methanol; slightly soluble in alcohol; insoluble to very slightly soluble in distilled water, in pH ๗.๔ phosphate buffer, and in acetonitrile; insoluble in aqueous solutions of pH ๔ and below.
- ๓.๒ Identification test ตรวจผ่านตามที่ระบุใน Raw material specification ในหัวข้อการทดสอบ A. Infrared absorption B. Calcium
- ๓.๓ ปริมาณตัวยาสำคัญ ๙๘.๐ - ๑๐๒.๐% ของ $C_{20}H_{34}CaF_2N_2O_{10}$
- ๓.๔ Other Components Content of Propylene glycol ๕.๔-๗.๓% (กรณีระบุว่าเป็น Propylene glycol solvate)
- ๓.๕ Impurities
 - ๓.๕.๑ Organic Impurities ตรวจผ่านตาม ตารางที่ ๑

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ


ผศ.นพ.สุกฤษฎ์ คุวัฒนเธียรชัย
ประธานกรรมการ


ภญ.ดวงรัตน์ จันทวิบูลย์
กรรมการ


ภญ.ธัญรัตน์ ปานชานารักษ์
กรรมการและเลขานุการ



ตารางที่ ๑ Organic impurities กรณีทดสอบโดย Procedure ๑

สาร	Acceptance criteria NMT (%)
Atorvastatin related compound A	๐.๓
Atorvastatin related compound B	๐.๓
Atorvastatin related compound C	๐.๓
Atorvastatin related compound D	๐.๒
Any other individual impurity	๐.๑
Total impurities	๑.๐

๓.๖ Enantiomeric purity

Atorvastatin related compound E ไม่เกิน ๐.๓%

๓.๗ Water determination

อยู่ระหว่าง ๓.๕-๕.๕% สำหรับ trihydrate form

ไม่เกินกว่า ๑.๐% สำหรับ propylene glycol solvate

๓.๘ Additional requirements

๓.๘.๑ Packaging and storage

Preserve the trihydrate form in well-closed containers, and store at room temperature.

Possible packaging and storage conditions could include the following: Preserve in well-closed containers protected from light and moisture, or in tight containers; store at room temperature, or at ๒-๘°; store under nitrogen atmosphere or packed with an oxygen absorber; and store under nitrogen atmosphere, packed with silica gel and an oxygen absorber.

๓.๘.๒ Labeling

If a test for organic impurities other than procedure I is used, the labeling states the test with which the article complies. Label it to indicate the name and quantity of any added antioxidant.

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
 ผศ.นพ.สุกฤษฎ์ คุ้มฉนวนเกียรติ
 ประธานกรรมการ

.....
 ภญ.ดวงรัตน์ จันทรวินิจฉัย
 กรรมการ

.....
 ภญ.ธัญรัตน์ ประชานารถ
 กรรมการและเลขานุการ





Finished prodrug specification (USP ๔๑ หน้า ๓๙๕-๓๙๘)


- ๓.๑ Identification ตรวจผ่านตามที่ระบุใน finished product specification (UV, HPLC)
- ๓.๒ Assay ๙๔.๕ – ๑๐๕.๐%L.A.
- ๓.๓ Dissolution test Test ๑: ละลายไม่น้อยกว่า ๘๐%L.A. of atorvastatin ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$) ใน ๑๕ นาที
 Test ๒: ละลายไม่น้อยกว่า ๘๕%L.A. of atorvastatin ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$) ใน ๓๐ นาที
 Test ๓: ละลายไม่น้อยกว่า ๘๐%L.A. of atorvastatin ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$) ใน ๓๐ นาที
- ๓.๔ Uniformity of dosage unit ตรวจผ่านตามที่ระบุใน finished product specification
- ๓.๕ Impurities
- Organic impurities ตรวจผ่านตามตารางที่ ๒
- ตารางที่ ๒ Organic impurities

สาร	Acceptance criteria NMT (%)
Atorvastatin pyrrolidone analog	๐.๕
Atorvastatin related compound H	๑.๐
Atorvastatin epoxy pyrrolooxazin ๖-hydroxy analog	๐.๕
Atorvastatin epoxy pyrrolooxazin ๗-hydroxy analog (if present)	๐.๕
Atorvastatin epoxy THF analog	๐.๒๕
Atorvastatin related compound D	๐.๓๕ or ๐.๕๐ if atorvastatin epoxy THF analog is integrated together
Any other unspecified degradation product	๐.๒
Total degradation products	๔.๐

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ


 ผศ.บพ.ศุภฤกษ์ คุวัฒนเกียรติชัย
 ประธานกรรมการ


 ภญ.ดวงรัตน์ จันทรวินบูลย์
 กรรมการ


 ภญ.ธัญรัตน์ ประทานพร
 กรรมการและเลขานุการ



- ๓.๖ Packaging and Storage Preserve in tight containers, and store at controlled room temperature
- ๓.๗ Labeling When more than one dissolution test is given, the labeling states the test used, only if test ๑ is not used.

หมายเหตุ:


๑. สารปนเปื้อนที่มีระบุเป็นตัวเลขตามเกณฑ์ตำรับ ต้องแสดงผลเป็นตัวเลขเท่านั้น ไม่เป็น Not detected / Complies / Passed
๒. สารบางตัวมีชื่อวิทยาศาสตร์อ้างอิงตามเกณฑ์ตำรับ เช่น Atorvastatin pyrrolidone analog คือ (๓R,๕R)-๗-[๕-(๔-Fluorophenyl)-๓-Isopropyl-๒-oxo-๔-phenyl-๓-(phenyl-carbamoyl)-๒,๓-dihydro-๑H-pyrrol-๑-yl]-๓,๕-dihydroxyheptanoic acid เป็นต้น


๔. เงื่อนไขอื่น ๆ

- ๔.๑ ยาบรรจุในภาชนะปิดสนิท ทึบห่อมีความมั่นคงแข็งแรง
- ๔.๒ ยาที่เสนอมีหลักฐานได้รับการขึ้นทะเบียนยา เพื่อจำหน่ายในประเทศไทยของกระทรวงสาธารณสุข ยกเว้นกรณีเป็นยาที่ผลิตตามเกณฑ์ตำรับที่กระทรวงสาธารณสุขรับรอง
 - ๔.๒.๑ ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา หมายถึง ทย.๑, ทย.๒ ในกรณีที่เป็นยาที่ผลิตในประเทศไทยโดยในใบคำขอขึ้นทะเบียนยาต้องมีรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ใน finished product specification และข้อกำหนดคุณภาพวัตถุดิบ (raw material specification) หรือกรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไข ต้องแนบเอกสารการขอแก้ไขและรายละเอียดการแก้ไข (ย.๕) มาด้วย
 - ๔.๒.๒ ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา หมายถึง ทย.๔ หรือ ทย.๓ ในกรณีที่เป็นนำเข้าจากต่างประเทศหรือแบ่งบรรจุ
 - ๔.๓ กรณียาผลิตในประเทศไทย ต้องมีหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตตามหลักเกณฑ์ และวิธีการผลิตที่ดี (GMP) ของกระทรวงสาธารณสุข และหลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดีในการผลิตของสหภาพยุโรป (GMP PIC/S) ในหมวดยาที่เสนอขาย หรือ กรณียานำเข้าจากต่างประเทศ ต้องมีหนังสือรับรอง GMP PIC/S ของโรงงานผู้ผลิตยาจากประเทศผู้ผลิตหรือหนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา Certificate of Pharmaceutical Products ที่ออกโดยประเทศผู้ผลิตหรือประเทศผู้จำหน่าย
 - ๔.๔ มีหนังสือรับรองการตรวจวิเคราะห์ของโรงงานผู้ผลิต (Certificate of Analysis of finish product) ตรงกับยาที่นำมาประกอบการพิจารณา
 - ๔.๕ มีหนังสือรับรองการตรวจวิเคราะห์และใบแสดงแหล่งผลิตของสารเคมีที่เป็นตัวยาสสำคัญ (Certification of analysis of drug substance) ทั้งของบริษัทผู้ผลิตยา และบริษัทผู้ผลิตวัตถุดิบ
 - ๔.๖ ยาที่เสนอเป็นยาที่บริษัทเป็นผู้ผลิตหรือผู้แทนจำหน่ายโดยตรง
 - ๔.๗ ตัวอย่างที่นำมาประกอบการพิจารณาจะเต็มภาชนะที่บรรจุ อย่างน้อย ๑ หน่วยบรรจุภัณฑ์

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ


 ผศ.นพ.สุกฤษฏี คุ้มณเรียรชัย
 ประธานกรรมการ


 ภญ.ดวงรัตน์ จันทวิบูลย์
 กรรมการ


 ภญ.อัญญรัตน์ ประเสริฐ
 กรรมการและเลขานุการ



๔.๘ มีหนังสือยืนยันรับรองการแลกเปลี่ยนยาในกรณีใกล้หมดอายุให้เป็นยาที่มีอายุการใช้งานยาวขึ้น เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย

๔.๙ วันหมดอายุของยาที่ส่งมอบต้องไม่น้อยกว่า ๑ ปี นับจากวันที่ส่งมอบ

๔.๑๐ กรณีไม่ใช่ยาต้นแบบ (Original) จะต้อง มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence) เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ ซึ่งสอดคล้องตามหลักเกณฑ์และแนวทางปฏิบัติในคู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาตามมาตรฐานกำหนดของกองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประจำประเทศไทยปี ๒๐๐๙ หรือมีใบรับรองว่าผลิตภัณฑ์ยานั้น ผลิตโดยผู้ผลิตเดียวกันหรือในเครือเดียวกัน สูตรตำรับ และกระบวนการผลิตเดียวกันกับยาต้นแบบ

๔.๑๑ แสดงหลักฐานแหล่งที่มาของวัตถุดิบ พร้อมผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบของตัวยาสำคัญที่ใช้ในการผลิตในรุ่นที่เสนอขาย ทั้งของผู้ผลิตยาและผู้ผลิตวัตถุดิบ

๔.๑๒ ในกรณีขึ้นทะเบียนยามากกว่า ๒ ปี จะต้อง มีสำเนาภาพถ่ายผลการศึกษา Long term stability ตามที่ยื่นเพิ่มเติมในทะเบียนยามาแสดง

๔.๑๓ แสดงเอกสารยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างรุ่นการผลิตของวัตถุดิบของตัวยาสำคัญ (drug substance) กับรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (finished product)

๔.๑๔ มีข้อป่งใช้ในเอกสารกำกับยาเทียบเท่ากับยาต้นแบบทุกหัวข้อ

๔.๑๕ มีประสบการณ์การใช้ในโรงเรียนแพทย์ (UHOSNET) และมีประสิทธิภาพการรักษาเป็นที่ยอมรับไม่ต่ำกว่า ๒ ปี และยังคงใช้อยู่จนถึงปัจจุบัน

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ



ผศ.ดร.สุกฤษฎ์ คุ้มฉนเจริญชัย
ประธานกรรมการ



ภญ.ดวงรัตน์ จันทวิบูลย์
กรรมการ



ภญ.อัญญรัตน์ ประชานารถ
กรรมการและเลขานุการ

