

รายละเอียดคุณลักษณะเฉพาะ

ยา Piperacillin ๔ g + Tazobactam ๕๐๐ mg powder for solution for injection/infusion

๑. ความต้องการ ยา Piperacillin ๔ g + Tazobactam ๕๐๐ mg powder for solution for injection/infusion จำนวน ๑๐,๐๐๐ vial

๒. คุณสมบัติทั่วไป

๒.๑ รูปแบบ : ยาฉีด

๒.๒ ส่วนประกอบ : ๑ ไร่ัล ประกอบด้วยตัวยา Piperacillin ๔ g + Tazobactam ๕๐๐ mg

๒.๓ ภาชนะบรรจุ : ยาบรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อซึ่งบรรจุในกล่อง บนภาชนะบรรจุต้องระบุชื่อยาทั่วไป ความแรง เลขที่ผลิต วันหมดอายุยาไว้อย่างชัดเจน

๒.๔ ฉลาก : ระบุชื่อยาทั่วไป ส่วนประกอบด้วยยาสำคัญและความแรง ข้อบ่งใช้ของยา คำเตือนการใช้ยา วิธีเก็บรักษา เลขที่ผลิต เลขทะเบียนตำรับ วันผลิตและวันหมดอายุยาไว้อย่างชัดเจน

๓. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม Finished product specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข และเป็นเภสัชตำรับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุตำรายา พ.ศ.๒๕๖๑ ลงวันที่ ๖ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๖๑ และต้องผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกหัวข้อ

Drug substance specification (Reference USP๔๒)

Piperacillin

| | |
|---|---|
| ๓.๑ Definition | ตรวจผ่านตามที่ระบุใน drug substance specification |
| ๓.๒ Identification test | ตรวจผ่านตามที่ระบุใน drug substance specification |
| ๓.๓ ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) | ๙๖๐ - ๑๐๓๐ mcg/mg (anhydrous basis) |
| ๓.๔ Water Determination | ๒.๐ - ๔.๐% |
| ๓.๕ Impurities | |
| - Ampicillin, Piperacillin penicilloic acid, | ตรวจผ่านตามตารางที่ ๑ |
| Piperacillin related compound E and acetylated penicilloic acid of piperacillin | |

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
 ผศ.นพ.สุกฤษณ์ คุ้มมนเียรชัย
 ประธานกรรมการ

.....
 ภญ.ดวงรัตน์ จันทรวินบูลย์
 กรรมการ

.....
 ภญ.ธัญญรัตน์ ประชานารถ
 กรรมการและเลขานุการ



| Name | Relative Retention Time | Acceptance Criteria, NMT (%) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Piperazinedionecarbonyl D-phenylglycine ^e | 0.53 | 0.2 |
| Acetylated penicilloic acid of piperacillin ^f | 0.64 | 0.5 |
| Piperacillin penicilloic acid, isomer 1 ^g | 0.74 | 0.15 |
| Piperacillin penicilloic acid, isomer 2 ^h | 0.78 | 1.5 |
| Piperacillin penilloic acid ^k | 0.91 | 0.5 |
| Piperacillin dimer ethyl ester ^m | 1.3 | 0.2 |
| Piperacillin dimer thiazolamide derivative ⁿ | 1.5 | 0.2 |
| Piperacillin penicillamide ^o | 1.6 | 0.3 |
| Piperacillin dimer ^p | 1.7 | 0.4 |
| Piperacillinylampicillin ^q | 1.9 | 0.3 |
| Any individual unspecified impurity | - | 0.1 |
| Total impurities | - | 4.0 |

๓.๕.๓ Organic impurities : Procedure ๓ ตรวจสอบตามระบุในตารางที่ ๕
(recommended when the impurity profile includes piperacillinpenicillenic acid and piperazinedionecarbonyl D-phenylglycylglycine.)

ตารางที่ ๕ Organic impurities : Procedure ๓

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
 ผศ.นพ.สุกฤษฏี คุ้มมนเียรชัย
 ประธานกรรมการ

.....
 ภญ.ดวงรัตน์ จันทรวินุส
 กรรมการ

.....
 ภญ.ธัญญรัตน์ ประชากร
 กรรมการและเลขานุการ



| Name | Relative Retention Time | Acceptance Criteria, NMT (%) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Piperacillin related compound E ^a | 0.05 | 0.5 |
| Tazobactam related compound A ^b | 0.06 | 1.0 |
| Formyl penicillamine ^c | 0.12 | 0.2 |
| Ampicillin | 0.14 | 0.3 |
| Piperazinedionecarbonyl D-phenylglycine ^d | 0.30 | 0.5 |
| Piperazinedionecarbonyl D-phenylglycylglycine ^e | 0.36 | 0.2 |
| Acetylated penicilloic acid of piperacillin ^f | 0.57 | 0.3 |
| Piperacillinpenicillenic acid ^g | 0.60 | 0.2 |
| Ampicillin hydantoin analog ^h | 0.65 | 0.3 |
| Piperacillin penicilloic acid, isomer 1 ⁱ | 0.71 | 3.0 |
| Piperacillin penicilloic acid, isomer 2 ^{jk} | 0.83 | |
| Piperacillin oxalylamide ^l | 0.75 | 0.2 |
| Piperacillin penilloic acids ^{op} | 0.87 | 1.0 |
| | 0.92 | |
| Piperacillin penicillamide ^s | 1.38 | 0.2 |
| Piperacillin dimer ^t | 1.41 | 0.5 |

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
 ผศ. นพ. สุกฤษณ์ คุ้มคนเรียรชัย
 ประธานกรรมการ

.....
 ญญ. ดวงรัตน์ จันทร์วิบูลย์
 กรรมการ

.....
 ญญ. ธัญญรัตน์ ประชานารถ
 กรรมการและเลขานุการ



| Name | Relative Retention Time | Acceptance Criteria, NMT (%) |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Piperacillinylampicillin ^u | 1.54 | 1.0 |
| Any individual unspecified impurity | - | 0.1 |

๓.๕.๔ Organic impurities : Procedure ๔ ตรวจผ่านตามระบุในตารางที่ ๖
(recommended when the impurity profile includes piperacillin sulfoxide and piperacillin methyl penicilloate.)

ตารางที่ ๖ Organic impurities: Procedure ๔

| Name | Relative Retention Time | Acceptance Criteria, NMT (%) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Tazobactam related compound A ^a | 0.08 | 1.0 |
| Amoxicillin related compound A ^b | 0.15 | 0.2 |
| Piperacillin related compound E ^c | 0.18 | 0.8 |
| Ampicillin | 0.51 | 0.2 |
| Acetylated penicilloic acid of piperacillin ^d | 0.59 | 0.6 |
| Piperazinedionecarbonyl D-phenylglycine ^e | 0.63 | 0.1 |
| Piperacillin penicilloic acid, isomer 1 ^f | 0.65 | 2.0 |
| Piperacillin penicilloic acid, isomer 2 ^g | 0.74 | |
| Ampicillin hydantoin analog, isomer 1 ^h | 0.78 | 0.2 |
| Ampicillin hydantoin analog, isomer 2 ^h | 0.80 | 0.15 |

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
 ผศ.นพ.สุกฤษฏ์ คุ้มฉนวนเขียว
 ประธานกรรมการ

.....
 ๐๖๖
 ภาณุ.ดวงรัตน์ จันทร์วิบูลย์
 กรรมการ

.....
 ๐๖๖
 ภาณุ.ธัญญรัตน์ ประชานกร
 กรรมการและเลขานุการ



| Name | Relative Retention Time | Acceptance Criteria, NMT (%) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Piperacillin sulfoxide ¹ | 0.90 | 0.15 |
| Piperacillin penilloic analog, isomer 1 ¹ | 0.94 | 0.5 |
| Piperacillin penilloic analog, isomer 2 ¹ | 0.95 | |
| Piperacillin dimer ^m | 1.2 | 0.3 |
| Any individual unspecified impurity | - | 0.10 |

- ๓.๖ Bacterial Endotoxins Test ไม่เกิน ๐.๐.๘ USP Endotoxin Unit/mg ของ piperacillin ๐.๘๙ mg + tazobactam ๐.๑๑ mg
- ๓.๗ Sterility Tests ตรวจสอบตามที่ระบุใน finished product specification
- ๓.๘ Particulate Matter in Injections ตรวจสอบตามที่ระบุใน finished product specification
- ๓.๙ pH ๕.๐ – ๗.๐ (สารละลายตัวอย่าง: ๔๐ mg/mL)
- ๓.๑๐ Water Determination ไม่เกิน ๒.๕% (Method I)

๔. เงื่อนไขอื่น ๆ

- ๔.๑ ยาบรรจุในภาชนะปิดสนิท ที่บ่มมีความมั่นคงแข็งแรง
- ๔.๒ ยาที่เสนอมีหลักฐานได้รับการขึ้นทะเบียนยา เพื่อจำหน่ายในประเทศไทยของกระทรวงสาธารณสุข ยกเว้นกรณีเป็นยาที่ผลิตตามเภสัชตำรับที่กระทรวงสาธารณสุขรับรอง
- ๔.๒.๑ ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา หมายถึง ทย.๑, ทย.๒ ในกรณีที่เป็นยาที่ผลิตในประเทศไทย โดยในใบคำขอขึ้นทะเบียนยาต้องมีรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ใน finished product specification และข้อกำหนดคุณภาพวัตถุดิบ (raw material specification) หรือกรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไข ต้องแนบเอกสารการขอแก้ไขและรายละเอียดการแก้ไข (ย.๕) มาด้วย
- ๔.๒.๒ ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา หมายถึง ทย.๔ หรือ ทย.๓ ในกรณีที่เป็นนำเข้าจากต่างประเทศหรือแบ่งบรรจุ

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
 ผศ.นพ.สุกฤษณ์ คุ้มพนเนียรชัย
 ประธานกรรมการ

.....
 ภญ.ดวงรัตน์ จันทรวินบูลย์
 กรรมการ

.....
 ภญ.ธัญญรัตน์ ประชานารถ
 กรรมการและเลขานุการ



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 มีหนังสือรับรองการตรวจวิเคราะห์และใบแสดงแหล่งผลิตของสารเคมีที่เป็นตัวยาสำคัญ (Certification of analysis of drug substance) ทั้งของบริษัทผู้ผลิตยา และบริษัทผู้ผลิตวัตถุดิบ

๔.๖ เอกสารยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างรุ่นการผลิตของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (drug substance) และ รุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finish product)

๔.๗ ตัวอย่างที่นำมาประกอบการพิจารณาจะเต็มภาชนะที่บรรจุ อย่างน้อย ๑ หน่วยบรรจุภัณฑ์

๔.๘ มีหนังสือยืนยันรับรองการแลกเปลี่ยนยาในกรณีใกล้หมดอายุให้เป็นยาที่มีอายุการใช้งานยาวขึ้น เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย

๔.๙ วันหมดอายุของยาที่ส่งมอบต้องไม่น้อยกว่า ๑ ปี ๖ เดือน นับจากวันที่ส่งมอบ

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

๔.๑๑ แสดงหลักฐานแหล่งที่มาของวัตถุดิบ พร้อมผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบของตัวยาสำคัญที่ใช้ในการผลิตในรุ่นที่เสนอขาย ทั้งของผู้ผลิตยาและผู้ผลิตวัตถุดิบ

๔.๑๒ ในกรณีขึ้นทะเบียนยามากกว่า ๒ ปี จะต้องมีสำเนาภาพถ่ายผลการศึกษา Long term stability ตามที่ยื่นเพิ่มเติมในทะเบียนยามาแสดง

๔.๑๓ หัวข้อวิเคราะห์อื่น ๆ ที่แสดงเพิ่มเติม เช่น ผลการวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการ ISO/IEC ๑๗๐๒๕ ที่ไม่ใช่ผู้ผลิต โดยผลการตรวจวิเคราะห์ไม่เกินเกณฑ์ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด เป็นต้น

๔.๑๔ มีข้อบ่งชี้ในเอกสารกำกับยาเทียบเท่ากับยาต้นแบบทุกหัวข้อ

๔.๑๕ มีประสบการณ์การใช้ในโรงเรียนแพทย์ (UHOSNET) และมีประสิทธิภาพการรักษาเป็นที่ยอมรับไม่ต่ำกว่า ๒ ปี และยังคงใช้อยู่จนถึงปัจจุบัน

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ

.....
ผศ.พ.สุกฤษฏ์ คุ้มฉนวนเกียรติชัย
ประธานกรรมการ

.....
ภญ.ดวงรัตน์ จันทรวินบูลย์
กรรมการ

.....
ภญ.ธัญญรัตน์ ประชานารถ
กรรมการและเลขานุการ

