

# Ensuring Smooth Registration of Pharmaceutical Products

*By Somboon Wongwisuthdhikasem*

The registration of a pharmaceutical product with the Food and Drug Administration (FDA) can be extremely time consuming, even for straightforward cases. In order to avoid any delays it is important that the product dossier be meticulously prepared prior to submitting all relevant documents to the FDA, especially the quality part of the documentation

We discussed the issue with the Department of Medical Science (DMSc) quality part examiners to clarify the process, provide key pointers to avoid common mistakes, and obtain their views and opinions on some of the most common difficulties typically encountered when reviewing a dossier.

## **Regulatory Changes**

Due to changes in requirements from ASEAN Harmonization of Standards and Technical Requirements for Pharmaceutical Products, applicants should carefully follow the developments of the regulations for product registration to ensure that there are no missing documents and that they have not overlooked any newly introduced requirements.

## **Method verification and Method validation**

New applications will likely have to be filed for all non-ASEAN compliant pharmaceutical products, or amendments will have to be made to the quality part of such products. This includes the Method Verification and Analytical Method Validation aspects.

The Method Verification is the confirmation procedure by performing the analytical method in complying with the compendia method for the users of such methods. The manufacturers who use the United States Pharmacopoeia analytical method have to demonstrate their competence in successfully operating the method by providing the documents to verify the suitability of such methods.

The Analytical Method Validation is a confirmatory process of performing several tests which are designed to verify that an analytical test system is suitable for its intended purpose, and is capable of providing useful and valid analytical data. Thus, Analytical Method Validation is required for a newly developed method, non compendia, such as an in-house method (i.e., a method that was developed by the manufacturer itself), and modified compendia procedures etc.

Applicants should also ensure that references from pharmacopoeia are not obsolete when submitting documents for the analytical part of the assay.

## **Zone IVb Stability Data**

All previously registered pharmaceutical products have until 2012 to amend the stability data provided in their respective dossiers. Zone IVb stability data of  $30^{\circ}\text{C} \pm 2$ ,  $75 \pm 5\%$  RH is now required. This includes long term and real time Zone IVb Stability data, which is a new requirement

Carefully prepared data that meets the FDA guidelines will hopefully avoid any unnecessary delays and ensure the earliest and smoothest product launch.

## ทำอย่างไรให้การขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาเป็นไปอย่างรวดเร็ว?

การดำเนินการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) นั้นอาจต้องใช้เวลาานานมาก แม้แต่ในกรณีที่มีได้มีความซับซ้อนเลยก็ตาม ดังนั้น เพื่อหลีกเลี่ยงมิให้เกิดความล่าช้า การเตรียมเอกสารสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เรียบร้อยก่อนยื่นเอกสารที่เกี่ยวข้องทั้งหมดต่อ อย. โดยเฉพาะในส่วนเอกสารด้านคุณภาพของยา ซึ่งเป็นเรื่องที่มีความสำคัญมาก

ในประเด็นดังกล่าวนี้ เราได้สอบถามผู้พิจารณาเอกสารด้านคุณภาพยาของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อให้ความกระจ่างในเรื่องขั้นตอนการขึ้นทะเบียน ซึ่งแนะข้อควรระวังเพื่อหลีกเลี่ยงข้อผิดพลาดที่มักเกิดขึ้น และแสดงความเห็นเกี่ยวกับปัญหาที่มักเกิดขึ้นจากการพิจารณาตรวจสอบเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา

### การเปลี่ยนแปลงในเรื่องระเบียบข้อบังคับ

เนื่องจากระเบียบข้อบังคับใน ASEAN Harmonization of Standards and Technical Requirements for Pharmaceutical Products ได้มีการเปลี่ยนแปลงบางประการ ผู้ยื่นคำขอจึงควรศึกษาระเบียบดังกล่าวในเรื่องการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาโดยละเอียด เพื่อให้แน่ใจว่าจะยื่นเอกสารประกอบการขอขึ้นทะเบียนอย่างครบถ้วนและทราบถึงข้อกำหนดที่มีการเพิ่มเติมเข้ามาใหม่

### การยืนยันว่าทำตามวิธีวิเคราะห์มาตรฐานได้จริง และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ผลิตภัณฑ์ยาทุกผลิตภัณฑ์ที่มีได้เป็นไปตามข้อกำหนดของ ASEAN อาจต้องมีการยื่นคำขอใหม่ หรืออาจต้องมีการแก้ไขในส่วนเอกสารด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ ซึ่งรวมถึงในเรื่อง การยืนยันว่าทำตามวิธีวิเคราะห์มาตรฐานได้จริง และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

การยืนยันว่าทำตามวิธีวิเคราะห์มาตรฐานได้จริง (Method Verification) เป็นกระบวนการตรวจสอบโดยการทำตามวิธีการวิเคราะห์มาตรฐานที่ระบุอยู่ในเกสซ์ตำรับสากล ผู้ผลิตซึ่งใช้วิธีการวิเคราะห์มาตรฐานตามที่ระบุอยู่ในเกสซ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา ต้องแสดงให้เห็นว่าตนสามารถดำเนินการวิเคราะห์ด้วยวิธีการดังกล่าวได้จริงโดยการยื่นเอกสารเพื่อยืนยันความเหมาะสมในการใช้วิธีการดังกล่าว

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Analytical Method Validation) เป็นกระบวนการตรวจสอบโดยใช้วิธีการทดสอบต่างๆ ซึ่งจัดทำขึ้น โดยเฉพาะเพื่อทดสอบว่าระบบการทดสอบเชิงวิเคราะห์หนึ่งๆ เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ตามที่กำหนดไว้หรือไม่ และสามารถให้ข้อมูลเชิงวิเคราะห์ที่มีประโยชน์และใช้ได้หรือไม่ ดังนั้น การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์จึงเป็นกระบวนการที่จำเป็นสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่คิดค้นขึ้นมาใหม่ ซึ่งไม่ใช่วิธีการวิเคราะห์มาตรฐานที่ระบุอยู่ในเกสซ์ตำรับสากล เช่น วิธีที่บริษัทผู้ผลิตคิดค้นขึ้นมาเอง และวิธีที่ดัดแปลงมาจากวิธีการวิเคราะห์มาตรฐานที่ระบุอยู่ในเกสซ์ตำรับสากล เป็นต้น

นอกจากนี้ ผู้ยื่นคำขอ ฯ ควรตรวจสอบด้วยว่าเอกสารที่อ้างมาจากแหล่งตำรับนั้น ไม่ได้เป็นข้อมูลที่ล้าสมัยในขณะที่มีการยื่นเอกสารสำหรับการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นขอขึ้นทะเบียน

#### **ข้อมูลด้านความคงสภาพของยาในเขตร้อนชื้น**

เนื่องจากปัจจุบัน ข้อมูลความคงสภาพยาสำหรับเขตร้อนชื้น (Zone IVb) ต้องมีการทดสอบที่อุณหภูมิ  $30^{\circ}\text{C} \pm 2$  ความชื้นสัมพัทธ์  $75 \pm 5\%$  ซึ่งรวมถึงข้อมูลความคงสภาพแบบระยะยาวที่เป็นเวลาจริง ตามข้อกำหนดใหม่ ผลิตภัณฑ์ยาทุกผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนไว้นานแล้ว ต้องทำการแก้ไขข้อมูลในส่วนความคงสภาพของยาที่ได้ให้ไว้ในเอกสารสำหรับตำรับยานั้นๆ ให้เป็นข้อมูลความคงสภาพยาสำหรับเขตร้อนชื้น (Zone IVb) ภายในปี 2555

การเตรียมข้อมูลอย่างระมัดระวังตามแนวทางที่ขอ. กำหนดเป็นวิธีหนึ่งซึ่งจะช่วยป้องกันมิให้เกิดความล่าช้าและส่งผลให้สามารถแนะนำผลิตภัณฑ์สู่ตลาดได้อย่างรวดเร็วและราบรื่นที่สุด