

## การศึกษาความคงสภาพ

	รูปแบบผลิตภัณฑ์ยา	คุณสมบัติทางกายภาพที่ต้องทำการศึกษาความคงสภาพ
1	ยาเม็ดและแคปซูล	ลักษณะเม็ดยา (สำหรับแคปซูล ดูลักษณะภายนอกและผงยาในแคปซูล) เช่น สี กลิ่น การแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อย ความแข็ง(ความเปราะสำหรับแคปซูลแข็ง) การละลายตัวยา หรือ การแตกกระจายตัวของเม็ดยา ปริมาณความชื้น (สำหรับแคปซูลแบบอ่อนหรือเจลลาติน ตัวที่นำบรรจุ ควรตรวจสอบการตกตะกอน การจับเป็นก้อน และความเป็นกรด-ด่าง)
2	ยาอิมัลชัน	ลักษณะภายนอก เช่น การแยกชั้น สี กลิ่น ความเป็นกรด-ด่าง ความหนืด ปริมาณการปนเปื้อน จากจุลชีพ ความแน่นสนิท และผลต่อความคงสภาพของฝาปิด ภาชนะขณะเก็บ โดยตะแคง หรือคว่ำขวดลง และการทดสอบเมื่อเก็บในที่เย็นสลับกับที่ร้อน
3	ยาน้ำรับประทาน และ ยาน้ำแขวนตะกอน	ลักษณะการตกตะกอน การจับเป็นก้อน รส กลิ่น ความเป็นกรด-ด่าง ความหนืด การกระจายตัวของยาน้ำแขวนตะกอน การละลายตัวยาในยาน้ำแขวนตะกอน การกระจาย ขนาดอนุภาคของยาน้ำแขวนตะกอน ขนาดหยดเล็กๆ กระจายอยู่ในน้ำยาชนิด micelle ความใสของยาน้ำรับประทาน การปนเปื้อนจากจุลชีพ
4	ยาผงรับประทาน	ส่วนมากจะต้องนำมาผสมน้ำก่อนรับประทาน จึงควรสังเกตลักษณะความหยาบ ละเอียดของ ผงยา สี กลิ่น การละลายปริมาณความชื้น การปนเปื้อนจากจุลชีพ การตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยา ผลหลังการละลาย หรือผสมน้ำตามที่แจ้งไว้บนฉลาก ได้แก่ ลักษณะ สี กลิ่น การกระจายตัว ความใสของน้ำยา ความเป็นเนื้อเดียวกัน ความเป็นกรด-ด่างของน้ำยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ตลอดระยะเวลาเก็บ
5	ยาสูดพ่นตามขนาดที่กำหนด(Metered-dose inhalation aerosols)	น้ำหนักสุทธิ ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุ ขนาดตัวยาที่พ่นออกแต่ละครั้ง ปริมาณตัวยา ที่บรรจุในภาชนะ สี ความใสของน้ำยา ความเป็นกรดเป็นด่าง การกระจายขนาดของอนุภาคผง ยาหรือน้ำยาแขวนตะกอน การสูญเสียแก๊สขับเคลื่อน(propellant) ความดันในการนำส่งตัวยา ประสิทธิภาพการพ่นยา เช่น ลักษณะรูปแบบการพ่น ขนาดฝอยละออง การฟุ้งร่อนของลิ้นปิด เปิด หรือการเสื่อมของปะเกณวงแหวน การทดสอบการรั่วซึม การปนเปื้อนของผงที่ไม่ละลาย น้ำหนักที่หายไป (เนื่องจากยาถูกบรรจุอยู่ในภาชนะภายใต้ความดันจึงต้องตรวจน้ำหนักที่ หายไปจนถึงวันสิ้นอายุ) การอุดตันทางผ่านของน้ำยาที่จะพ่นออกมาเนื่องจากการจับกลุ่มก้อน ของน้ำยาแขวนตะกอน หรือมีตัวทำละลายห่อหุ้ม (aggregate or solvate) อาจทำให้ขนาดตัว ยาที่นำส่งออกมาต่ำกว่าขนาดการรักษาได้ ลักษณะและการทำงานของลิ้นปิดเปิด อาจมีผลต่อ การปล่อยยาออกมาให้อยู่ในปริมาณที่ถูกต้อง การปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรค (เช่น <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus anthracis</i> และ <i>Salmonella species</i> ) และปริมาณของเชื้อทั้งหมดในแต่ละ กระบอกฉีดพ่น

6	ยาใช้เฉพาะที่และยาตา เช่น ซีซี้ง ยาเตรียมเหนียว (paste) เจล ครีม โลชั่น ยาน้ำ และยาพ่นที่ไม่ได้กำหนดขนาดใช้สำหรับผิวหนัง	<p>ซีซี้งทาเฉพาะที่ ครีม โลชั่น ยาเตรียมเหนียว เจล และยาน้ำ พิจารณาลักษณะความละเอียดของเนื้อยา สี กลิ่น และความใส ของน้ำยา ความเป็นกรด-ด่าง ความเป็นเนื้อเดียวกัน ความชื้นเหนียวของยา ระยะการอ่อนนุ่มของเนื้อครีม (softening range) การตกตะกอนของตัวยาสำคัญ และน้ำหนักที่หายไปกรณีภาชนะบรรจุ เป็นพลาสติก ปริมาณความชื้น การปนเปื้อนจากจุลชีพ รวมทั้งรายละเอียดปลีกย่อยต่อไปนี้:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ยาซีซี้ง ครีม ยาเตรียมเหนียว และเจล ในภาชนะบรรจุที่ใหญ่กว่า 3.5 กรัม</u> ต้องทำการวิเคราะห์โดยการเก็บตัวอย่างตอนบน ตอนกลาง และตอนล่างของภาชนะบรรจุ ถ้าตัวอย่าง บรรจุในหลอด ควรเก็บตัวอย่างที่บริเวณใกล้จุดที่ปิดหลอดเข้าหากัน</li> <li>• <u>ยาพ่นแบบไม่กำหนดขนาดการใช้</u> : ความดัน น้ำหนักที่หายไป น้ำหนักสุทธิที่พ่นออก (dispensed net weight ) อัตราเร็วและรูปร่างของการพ่น</li> <li>• <u>ยาตา</u> : ขนาดอนุภาค ความปราศจากจุลชีพ</li> </ul>
7	ยาฉีดปริมาตรน้อย (Small-volume parenterals)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ยาฉีดปริมาตรน้อยรวมถึงยาเตรียมและภาชนะบรรจุหลายชนิดมีใช้อย่างกว้างขวาง จะต้องทำการศึกษาความคงสภาพในภาชนะบรรจุทุกขนาด โดยดูลักษณะ สี กลิ่น ผงที่ไม่ละลาย (particulate matter) ความใสของน้ำยา ความเป็นกรด-ด่าง การตกตะกอนของตัวยาสำคัญการหักเหแสง (optical rotation) สารต้านออกซิเดชัน</li> <li>• สำหรับยาฉีดที่บรรจุในขวดยาฉีดที่แบ่งใช้หลายครั้ง ควรตรวจความสมบูรณ์ของผลิตภัณฑ์หลังจากใช้ครั้งแรก ความปราศจากเชื้อ การตรวจหาสารไพโรเจน ความสมบูรณ์ของภาชนะบรรจุด้วยวิธีการที่เหมาะสม การตรวจปริมาณวัตถุกันเสีย(ถ้ามี) และ/หรือ ความปราศจากเชื้อ โดยมีการตรวจเป็นระยะตลอดช่วงการใช้ที่กำหนด</li> <li>• กรณียาฉีดชนิดผงสำหรับละลายก่อนใช้ ควรตรวจปริมาณความชื้น ต่างของน้ำยาผงที่ไม่ละลาย และปริมาณตัวยาสำคัญ ตลอดระยะเวลาการเก็บรักษา</li> <li>• ยาฉีดที่บรรจุในขวดและมีจุกยางปิด (vial) ควรมีการทดสอบที่เก็บโดยคว่ำขวด หรือวางนอนด้วย เพื่อให้แน่ใจว่า เมื่อน้ำยาหรือตัวทำละลายสัมผัสกับจุกปิดขวด ไม่มีผลต่อคุณภาพของยาหรือไม่มีการปลดปล่อยสารเคมีออกจากฝาจุก</li> </ul>
8	ยาฉีดปริมาตรมาก (Large-volume parenterals)	การทดสอบความคงสภาพสำหรับยาฉีดปริมาตรมาก คล้ายคลึงกับยาฉีดปริมาตรน้อยที่มีการใช้หลายครั้ง
9	ยาเหน็บ	ลักษณะ สี ช่วงอุณหภูมิการอ่อนตัว (Softening range) ของผลิตภัณฑ์ชนิดหล่อเป็นรูปจุดหลอมเหลว ความเป็นเนื้อเดียวกันของยา และการละลายของผลิตภัณฑ์ยาชนิดตอกเม็ด การปนเปื้อนจากเชื้อจุลชีพ การแข็งตัว และการเปลี่ยนสัณฐานของสารที่ใช้เป็นยา (Polymorphic transformation) เมื่อเก็บไว้นาน และการละลายตัวที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส
10	แผ่นยาแปะผิวหนัง	ลักษณะภายนอก ความยากง่ายในการดึงแผ่นปิดออกก่อนใช้และอัตราการปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง (in vitro)

11	<b>อุปกรณ์ที่สอดใส่ภายในมดลูกและสอดใส่ทางช่องคลอดที่จัดเป็นยา</b> (Intrauterine devices and vaginal devices regulated as drugs)	<p>การเบนของแกนอุปกรณ์ในแนวราบ หรือส่วนอื่นๆ ของโครง รูปร่างอุปกรณ์ที่ไม่เป็นรูปตัว T ตรวจสอบความเหนียวของเชือกที่ใช้ดึงอุปกรณ์กลับ ความเรียบร้อยของภาชนะบรรจุ (เช่น ความแน่นหนาในการปิดผนึก และความปราศจากเชื้อของอุปกรณ์)</p> <p>กรณีอุปกรณ์มีตัวยาซึ่งซึมผ่านแผ่นเยื่อที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาโดยการแพร่กระจายออก จะต้องหาปริมาณยาทั้งหมดและสารที่เกิดจากการเสื่อมสลาย รวมทั้งอัตราการปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง (in vitro) ด้วย</p> <p>อุปกรณ์สอดใส่เข้าช่องคลอดที่มีลักษณะเป็นแมทริกซ์ (matrix) ซึ่งทำด้วยซิลิโคน (Silicone) หรือโพลีเมอร์ (Polymers) ชนิดอื่น มีรูปทรงเป็นโดนัท และมีตัวยาที่จะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างสม่ำเสมอผ่านแมทริกซ์นี้ จะต้องตรวจสอบอัตราเร็วในการปลดปล่อยผลิตภัณฑ์ยา และสารอื่นที่สกัดได้ และการเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์กับแมทริกซ์</p>
----	--	--

**ผลิตภัณฑ์ยาบางชนิดต้องเติมเข้าไปในผลิตภัณฑ์ยาตัวอื่นก่อนใช้ หรือกรณีที่ฉลากยาระบุให้ใช้ร่วมกับยาอื่น**

(เช่น ยาฉีด ยาพ่น) ควรพิจารณาผลความเข้ากันได้ของตัวยาดัวย และควรมีผลการทดสอบความคงสภาพที่ระยะเวลา 0, 6 ถึง 8 และ 24 ชั่วโมง หรือในช่วงเวลาที่เหมาะสมจนครบเวลาที่ยังใช้ได้ ได้แก่ ลักษณะ สี ความเป็นกรด-ด่าง (โดยเฉพาะยาฉีดปริมาณมากที่ไม่มีบัฟเฟอร์) ความใส การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ หรือตัวยาอื่นที่เติมลงไป (additive) ยาผงที่ไม่ละลาย และการทำปฏิกิริยากับภาชนะบรรจุ

**ผลิตภัณฑ์ยาที่ใส่วัตถุกันเสียเพื่อควบคุมการปนเปื้อนจากเชื้อจุลินทรีย์ เช่น ยาหยอดตา หรือ ยาฉีดที่มีการแบ่งใช้หลายครั้ง**

ต้องตรวจสอบประสิทธิภาพของวัตถุกันเสีย (preservative effectiveness) อย่างน้อย 2 ครั้ง ได้แก่ การทดสอบตอนเริ่มต้นและเมื่อยาหมดอายุการใช้ตามที่กำหนดไว้ และตรวจวิเคราะห์ปริมาณวัตถุกันเสียทางเคมีระหว่างการศึกษาความคงสภาพ