

## คุณลักษณะเฉพาะของยา

## Atorvastatin 40 mg film-coated tablet

## 1. ชื่อยา Atorvastatin 40 mg film-coated tablet

## 2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film coated tablet) ชนิดรับประทาน เม็ดยามีรอยบาก สามารถหักแบ่งเม็ดยาได้สะดวก และหลังหักแบ่งได้ซีกเม็ดยาทั้งสองส่วนสมมาตร
- 2.2 ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยา Atorvastatin 40 mg
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิตและเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
  - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบ และขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

## 3. คุณสมบัติทางเทคนิค:

ผลการตรวจวิเคราะห์เป็นไปตาม Finished product specification และ Drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงควรเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2561 ลงวันที่ 6 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (ลงประกาศในพระราชกิจจานุเบกษา วันที่ 12 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562)

## 3.1 Finished product specification: Atorvastatin calcium Tablets (USP41)

| ข้อ   | Test Items                                          | Specifications                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 3.1.1 | Identification                                      | Meet the requirement                                                       |
| 3.1.2 | Assay                                               | 94.5 - 105.0% of the L.A. of Atorvastatin                                  |
| 3.1.3 | Uniformity of dosage units                          | Meet the requirement                                                       |
| 3.1.4 | Dissolution                                         | Meet the requirement                                                       |
| 3.1.5 | Organic impurities                                  |                                                                            |
|       | - Atorvastatin pyrrolidone analog                   | NMT 0.5%                                                                   |
|       | - Atorvastatin related compound H                   | NMT 1.0%                                                                   |
|       | - Atorvastatin epoxy pyrrolooxazin 6-hydroxy analog | NMT 0.5%                                                                   |
|       | - Atorvastatin epoxy pyrrolooxazin 7-hydroxy analog | NMT 0.5%                                                                   |
|       | - Atorvastatin epoxy THF analog                     | NMT 0.25%                                                                  |
|       | - Atorvastatin related compound D                   | NMT 0.35% or 0.50% if atorvastatin epoxy THF analog is integrated together |
|       | - Any other unspecified degradation product         | NMT 0.2%                                                                   |
|       | - Total degradation product                         | NMT 4.0%                                                                   |

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

1. ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ (นายสุระชัย ทรัพย์จรัสแสง) 2. ลงชื่อ.....กรรมการ (นางสาวเสาวณีย์ ยถาภูรานนท์) 3. ลงชื่อ.....กรรมการ (นางสาวกมลลล ศรีวรสาร)

คุณลักษณะเฉพาะของยา Atorvastatin 40 mg film-coated tablet

## 3.2 Drug substance specification:

## (1) Atorvastatin calcium (USP41)

| ข้อ   | Test Items                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Specifications                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.2.1 | Identification                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Meet the requirement                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.2.2 | Assay                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 98.0 - 102.0% of the L.A. of Atorvastatin calcium (on the anhydrous and solvent free basis)                                                                                                                                                     |
| 3.2.3 | Propylene glycol (if label as a propylene glycol solvate)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5.4 - 7.3%                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3.2.4 | Organic impurities<br><u>Note</u> Procedure 1 or Procedure 2 ขึ้นกับวิธีสังเคราะห์และ polymorph ของผงยา<br><u>Procedure 1</u><br>- Atorvastatin related compound A (Desfluoro impurity)<br>- Atorvastatin related compound B (3S, 5R isomer)<br>- Atorvastatin related compound C (Difluoro impurity)<br>- Atorvastatin related compound D (Epoxide impurity)<br>- Any other individual impurity<br>- Total impurities<br><u>Procedure 2</u><br>- Atorvastatin diamino<br>- Atorvastatin related compound A (Desfluoro impurity)<br>- Atorvastatin related compound B (3S, 5R isomer)<br>- Atorvastatin related compound C (Difluoro impurity) if present<br>- Atorvastatin 3-deoxyhept-2-enoic acid<br>- Atorvastatin related compound H (Lactone impurity)<br>- Atorvastatin epoxy tetrahydrofuran analog<br>- Atorvastatin ethyl ester<br>- Atorvastatin related compound D (Epoxide impurity)<br>- Atorvastatin related compound I (Acetonide impurity)<br>- Any other individual impurity<br>- Total impurities | <br><br><br>NMT 0.3%<br>NMT 0.3%<br>NMT 0.3%<br>NMT 0.2%<br>NMT 0.1%<br>NMT 1.0%<br><br>NMT 0.15%<br>NMT 0.3%<br>NMT 0.3%<br>NMT 0.3%<br><br>NMT 0.10%<br>NMT 0.15%<br>NMT 0.15%<br>NMT 0.15%<br>NMT 0.15%<br>NMT 0.15%<br>NMT 0.1%<br>NMT 1.0% |
| 3.2.5 | Enantiomeric purity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | NMT 0.3% of Atorvastatin related compound E (3S, 5S enantiomer)                                                                                                                                                                                 |
| 3.2.6 | Water determination ( <i>Method Ia</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | : 3.5 – 5.5% for trihydrate form<br>: If labeled as amorphous or as semicrystalline, NMT 6.0%<br>: If labeled as a propylene glycol solvate, NMT 1.0%                                                                                           |

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

1. ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ (นายสุระชัย ทรัพย์จรัสแสง) 2. ลงชื่อ.....กรรมการ (นางสาวเสาวณีย์ ยลาภูฐานนท์) 3. ลงชื่อ.....กรรมการ (นางสาวกมลชล ศรีวรสาร)

คุณลักษณะเฉพาะของยา Atorvastatin 40 mg film-coated tablet

## (2) Atorvastatin calcium trihydrate (BP2016)

| ข้อ   | Test Items                                                                                                                                    | Specifications                                                                 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 3.2.1 | Identification                                                                                                                                | Meet the requirement                                                           |
| 3.2.2 | Assay                                                                                                                                         | 97.0 - 102.0% of the L.A. of Atorvastatin calcium (on the anhydrous substance) |
| 3.2.3 | Enantiomeric purity<br>- Impurity E                                                                                                           | NMT 0.3%                                                                       |
| 3.2.4 | Related substances<br>- Impurity A , B (for each)<br>- Impurity C , D (for each)<br>- unspecified impurities (for each)<br>- Total impurities | NMT 0.3%<br>NMT 0.15%<br>NMT 0.10%<br>NMT 1.5%                                 |
| 3.2.5 | Sodium                                                                                                                                        | NMT 0.4% (anhydrous substance)                                                 |
| 3.2.6 | Heavy metals                                                                                                                                  | NMT 20 ppm                                                                     |
| 3.2.7 | Water                                                                                                                                         | 3.5 - 5.5%                                                                     |

**หมายเหตุ** - กรณีที่จดทะเบียนยาแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์ข้อใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติการจดทะเบียนด้วย

- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง โดยมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

## 4. การตรวจสอบคุณภาพ

## 5. เงื่อนไขอื่นๆ

5.1 สำเนาภาพถ่ายเอกสารการได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทย และสำแดง (declare) แหล่งผลิต

5.1.1 ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ทย.2 ทย.3 ทย.4 หรือ ย.2 แล้วแต่กรณี)

5.1.2 ใบคำขอขึ้นทะเบียนยา ทย.1 หรือ ย.1 ของยาที่เสนอราคา พร้อมรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่ยื่นทะเบียนไว้ (Finished product specification) และข้อกำหนดคุณภาพของวัตถุดิบ (Raw material specification) กรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไขเพิ่มเติมจะต้องแนบเอกสารหรือสำเนาภาพถ่ายของการขอแก้ไขมาพร้อม Finished product specification และ/หรือ Raw material specification

5.2 ในกรณีที่ยาผลิตในประเทศไทย ผู้ผลิตต้องมีสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยา ตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของกระทรวงสาธารณสุข (GMP หรือ GMP/PICs) ในหมวดยาที่เสนอขาย ฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบ โดยมีผลการรับรองถึงวันที่เสนอราคาและวันที่ผลิตยา

ในกรณีที่เข้านำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตต้องมีสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของประเทศผู้ผลิต หรือ Certificate of pharmaceutical product ฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบ โดยมีผลการรับรองถึงวันที่เสนอราคาและวันที่ผลิตยา กรณีที่ต้นฉบับไม่ใช่ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ต้องได้รับการรับรองฉบับแปลโดยสถานทูตไทยประจำประเทศนั้น

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

1. ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ  
(นายสุระชัย ทรัพย์จรัสแสง)

2. ลงชื่อ.....กรรมการ  
(นางสาวเสาวณีย์ ยลาภูฐานนท์)

3. ลงชื่อ.....กรรมการ  
(นางสาวกมลชล ศรีวรรสาร)

คุณลักษณะเฉพาะของยา Atorvastatin 40 mg film-coated tablet

### 5.3 สำเนาภาพถ่ายเอกสารคุณลักษณะเฉพาะของยาที่เสนอราคา

5.3.1 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิต (Certificate of analysis) ในยาที่ส่งเป็นตัวอย่าง

5.3.2 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบ (Raw material) ของตัวยาสำคัญที่ใช้ในการผลิตยา  
รุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของผู้ผลิตยาและผู้ผลิตวัตถุดิบ

5.3.3 ผลการศึกษาความคงตัวในระยะยาวของยา (Long term stability) ตลอดช่วงอายุของยาที่ขึ้นทะเบียนมากกว่า 2 ปี หรือผลการศึกษา Accelerated stability กรณีขึ้นทะเบียนยาน้อยกว่า 2 ปี

5.3.4 เอกสารหรือหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างรุ่นการผลิตของวัตถุดิบของตัวยาสำคัญ (Raw material) ข้อ 5.3.2 กับรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยา (Finished product) ข้อ 5.3.1

5.3.5 ผลการศึกษาความคงตัวหลังหักแบ่งเม็ดยา (Functional scored tablets) โดยกำหนดให้มีการศึกษาในหัวข้ออย่างน้อย ดังต่อไปนี้

1) ข้อกำหนดตาม <705> Quality Attributes of Tablets Labeled as Having a Functional Score (United States Pharmacopeia (USP) and the National Formulary (NF)) และ/หรือ European Pharmacopoeia (EP หรือ Ph Eur.)

| ข้อ | Test Items                                                                                                                          | Specifications                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | - ความถูกต้องของการแบ่งเม็ดยาที่มีรอยบาก<br>(Splitting tablets with functional scoring)<br><br>หรือ<br>- Uniformity of dosage units | NLT 28 of 30 tablets pass 75 – 125% of the expected weigh of the split-tablet portion<br><br>NMT 15.0% |
| 2   | การละลายของตัวยาสำคัญจากซีกเม็ดยา<br>(Dissolution test)                                                                             | NLT 80% (Q) of LA of Atorvastatin is dissolved in 30 minutes                                           |

2) ระยะเวลาการศึกษา อย่างน้อย 7 วัน

5.3.6 หากยาที่เสนอไม่ใช่ยาต้นแบบ (Original drugs) ต้องมีหนังสือแสดงการทดสอบ Bioequivalence ที่เสนอเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ โดยวิธีการศึกษาต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และแนวทางปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

### 5.4 ตัวอย่างยา

5.4.1 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ต้องส่งตัวอย่างยาอย่างน้อย 3 หน่วยบรรจุภัณฑ์ ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติทั่วไปข้างต้น โดยให้นำมาแสดง ณ กลุ่มงานเภสัชกรรม (งานบริหารคลังยาและเวชภัณฑ์) โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว

### 5.5 การประกันคุณภาพยาที่ส่งมอบ

5.5.1 อายุของยาที่ส่งมอบต้องใช้ได้ไม่น้อยกว่า 1 ปี นับจากวันส่งมอบ

5.5.2 ยาทุกงวดที่ส่งมอบ จะต้องส่งสำเนาภาพถ่ายใบรับรองผลการวิเคราะห์ยาที่ส่งมอบของผู้ผลิต

5.5.3 ในกรณีที่หน่วยงานทำการสุ่มตัวอย่างยาที่ส่งมอบเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ หน่วยงานจะทำหนังสือร้องขอตัวอย่างยา โดยผู้ขายจะต้องส่งยาเพิ่มอีกตามจำนวนที่หน่วยงานส่งตรวจวิเคราะห์และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพและสารมาตรฐาน (Reference standard) ในกรณีที่พบว่ายาไม่เป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะ หน่วยงานขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาการเสนอราคายาดังกล่าวของผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) และ/ หรือผู้ผลิตในครั้งต่อไป

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

1. ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ  
(นายสุระชัย ทรัพย์จรัสแสง)

2. ลงชื่อ.....กรรมการ  
(นางสาวเสาวณีย์ ยลาภูธานนท์)

3. ลงชื่อ.....กรรมการ  
(นางสาวกมลชล ศรีวรสาร)

คุณลักษณะเฉพาะของยา Atorvastatin 40 mg film-coated tablet

5.5.4 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ต้องรับเปลี่ยนยาขึ้นทุกกรณีเมื่อยาใกล้หมดอายุ หมดอายุ หรือเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพก่อนกำหนดโดยไม่มีเงื่อนไข

5.7 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ยินยอมที่จะให้หน่วยราชการซื้อขายชนิดเดียวกันนี้ภายหลังหมดภาระผูกพันสัญญากับผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) เดิมหรือผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) รายอื่นเสียก่อน

5.8 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ยินยอมที่จะให้ยกเลิกสัญญาก่อนครบกำหนด ในกรณีต่อไปนี้

5.8.1 กรณีผลการสุ่มตรวจวิเคราะห์ยานี้จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ไม่เป็นไปตามมาตรฐาน

5.8.2 กรณีผลิตภัณฑ์ยานี้ถูกเรียกเก็บคืนจากท้องตลาดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในช่วงเวลาของสัญญาจะซื้อจะขาย

5.8.3 กรณีพบปัญหาคุณภาพจากผลิตภัณฑ์ที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา

5.9 หน่วยงานขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่มีประวัติถูกเรียกเก็บคืนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในระยะเวลา 1 ปี ก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Bidding: e - bidding)

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

1. ลงชื่อ.....ประธานกรรมการ  
(นายสุระชัย ทรัพย์จรัสแสง)

2. ลงชื่อ.....กรรมการ  
(นางสาวเสาวณีย์ ยถาภูษานนท์)

3. ลงชื่อ.....กรรมการ  
(นางสาวกมลชล ศรีวรสาร)

คุณลักษณะเฉพาะของยา Atorvastatin 40 mg film-coated tablet