

THE GOVERNMENT PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

RAW MATERIAL SPECIFICATION

Title : Ritonavir USP (Item No. 41033105)	Spec. No. : SP-AK30-R9
Reference(s) : USP 38 p.5200-5203	Rev. No. : 03
Other Requirements : GPO Specification	Page : 1/3

USP 38

Test Items	Specification
Description	White to off-white powder.
Solubility	Freely soluble in methanol and in methylene chloride; very slightly soluble in acetonitrile ; practically insoluble in water.
Identification A. Infrared Absorption (197K) B. HPLC	The FT-IR sample spectrum should be concordant with standard spectrum. The retention time of the major peak of the Sample solution is within 2% of the retention time of the major peak of the Standard solution, as obtained in the Assay.
Water	Not more than 0.5%, determined on 0.500 g.
Heavy metals	Not more than 20 ppm, Method II.
Residue on ignition	Not more than 0.2%, determined on 1.0 g.
Organic impurities	Mixture of ureidovaline and N-deacylvaline ritonavir : Not more than 0.1%.
	Acetamidoalcohol : Not more than 0.1%.
	2,5-Thiazolylmethyldicarbamate : Not more than 0.1%.
	Hydroxyritonavir : Not more than 0.3%.
	Hydantoin aminoalcohol : Not more than 0.1%.
	Ritonavir hydroperoxide : Not more than 0.1%.
	Hydantoin-oxazolidinone derivative : Not more than 0.1%.
	Ethyl analog : Not more than 0.1%.
	Mixture of BOC-aminoalcohol and isobutoxy-carbonyl aminoalcohol : Not more than 0.1%.
	Oxazolidinone derivative : Not more than 0.1%.
	Ureidovaline isobutyl ester : Not more than 0.1%.
	4-Hydroxy isomer : Not more than 0.1%.
	3R-Epimer : Not more than 0.3%.
	Aminoalcohol urea derivative : Not more than 0.1%.
	3R,5R-Diastereomer : Not more than 0.1%.

Prepared by : Suvannee, 24/03/17 Head of Raw Material Standard Section 1	Reviewed by : Yuvaporn, 24/03/17 Director of Raw Material Standard Division	Vichin Rungwongroj, 24/03/17 Director of Regulatory Compliance and Documentation Division	Approved by : B. Ch., 24/03/17 Director of Quality Assurance Department	Eff. Date 31/03/17
---	--	---	--	-----------------------

THE GOVERNMENT PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

RAW MATERIAL SPECIFICATION

Title : Ritonavir USP (Item No. 41033105)	Spec. No. : SP-AK30-R9
Reference(s) : USP 38 p.5200-5203	Rev. No. : 03
Other Requirements : GPO Specification	Page : 2/3

USP 38 (continued)

Test Items	Specification
Organic impurities (continued)	5R-Epimer : Not more than 0.1%.
	Diacyl valine urea : Not more than 0.1%.
	Divalinyl analog : Not more than 0.2%.
	O-Acyl ritonavir : Not more than 0.1%.
	Any other individual impurity : Not more than 0.1%.
	Total impurities : Not more than 1.0%.
Assay	97.0% to 102.0% of $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, calculated on the anhydrous basis.
X-ray diffraction	The X-ray diffraction pattern conforms to that of USP Ritonavir RS, if used in a solid dosage form.

GPO specification

Test Items	Specification
Particle size by Image Analysis	Not less than 90.0% by number of particles that are smaller than 50 μm .
Tapping volume	5.0-g portion occupies <u>not more than 30 ml</u> when tapped down 20 times at 3-mm drop height and at a rate of 250 drops/minute.

Prepared by : SUNANEE, 14/03/17 Head of Raw Material Standard Section 1	Reviewed by : Yuwaporn, 17/03/17 Director of Raw Material Standard Division	Vichin Rungvongraj, 21/03/17 Director of Regulatory Compliance and Documentation Division	Approved by : B. Ch, 21/03/17 Director of Quality Assurance Department	Eff. Date 31/03/17
--	--	---	---	-----------------------

THE GOVERNMENT PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

RAW MATERIAL SPECIFICATION

Title : Ritonavir USP (Item No. 41033105)	Spec. No. : SP-AK30-R9
Reference(s) : USP 38 p.5200-5203	Rev. No. : 03
Other Requirements : GPO Specification	Page : 3/3

Product Information

Approved source (s)	Refer to current version of Approved Vendor List of Ritonavir USP (Item No. 41033105).
Sampling plan	P plan : for Identification. $\sqrt{N} + 1$: for other tests.
Testing procedure	Tests to be performed as per current version of WI-AK30-R9.
Storage condition	To be stored in tight, light-resistant containers. Store between 5 °C and 30 °C.
Retest period	1 year after first testing date.

History of changes

Rev. No.	Description	Effective date
02	อ้างอิง CR No. 57071 --เปลี่ยนแปลงข้อกำหนด Tapping volume จากเดิม Not more than 22 ml เป็น Not more than 30 ml ตามบันทึกที่สถาบันวิจัยฯแจ้งมาว่าการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนด Tapping volume ไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิตและคุณภาพยาสำเร็จรูป Lopinavir and Ritonavir Oral Solution อีกทั้งยังเป็นการเพิ่ม approved source ทำให้เกิดการแข่งขันด้านราคาของวัตถุดิบ นอกจากนี้ทางกองพัฒนาระบบคุณภาพเห็นควรให้ปรับ Spec จาก USP 32 เป็น USP 36 เนื่องจากเนื้อหาเหมือนกัน	28/02/14
03	- เอกสารมีอายุครบ 3 ปี จึงต้องทบทวน โดยเนื้อหาของ USP 36 และ USP 38 เหมือนกัน เพื่อให้สอดคล้องกับที่ขึ้นทะเบียนและ FP spec จึงอ้างอิง USP 38 - ในส่วนของการตรวจ Microbiological Test ซึ่งเป็น GPO specification ทาง หน.ตรวจสอบคุณภาพทางจุลชีววิทยา 2 ให้ตัดออกจาก specification โดยอ้างถึงรายงานการประชุมเรื่องการพิจารณาสิ่งที่ต้องดำเนินการในการระบุหัวข้อตรวจทางจุลชีววิทยาในเอกสารการตรวจวิเคราะห์ เมื่อวันที่จันทร์ที่ 1 ธันวาคม 2557 ข้อ 2.2 ที่ว่า "วัตถุดิบที่ไม่ได้กำหนดหัวข้อการตรวจ Microbiological Testing ใน Monograph แต่กำหนดไว้ใน General ไม่ต้องดำเนินการตรวจ"	31/03/17

Prepared by : S. Wannee, 14/03/17 Head of Raw Material Standard Section 1	Reviewed by : Y. Yarnon, 14/03/17 Director of Raw Material Standard Division	Vichin Ruangvongroj, 21/03/17 Director of Regulatory Compliance and Documentation Division	Approved by : B. Oe, 21/03/17 Director of Quality Assurance Department	Eff. Date 31/03/17
--	---	--	---	-----------------------