

แนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

ปี 2559



สำนักบริหารการสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

กระทรวงสาธารณสุข

มีนาคม 2559

แนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

ปี 2559



สำนักบริหารการสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

กระทรวงสาธารณสุข

มีนาคม 2559

ที่ปรึกษา	: นายแพทย์สมศักดิ์ อรรฆศิลป์ : นายแพทย์กิตติ กรรภิรมย์ : เกสัชกรกิตติ พิทักษ์นิตินันท์ : เกสัชกรสมชัย วงศ์ทางประเสริฐ : เกสัชกรวิพิน กาญจนการุณ : เกสัชกรหญิงภัทรอนงค์ จองศิริเลิศ
กองบรรณาธิการ	: เกสัชกรหญิงพรพิมล จันทร์คุณาภาส : เกสัชกรหญิงสุมาพร ไทยเจริญ : เกสัชกรหญิงอมรรัตน์ วิจิตรลีลา : เกสัชกรหญิงภูมิใจ อ่างแก้ว : เกสัชกรหญิงนันทิยา สหสุนทรวุฒิ : เกสัชกรหญิงวีณา พร้อมประเสริฐ : เกสัชกรหญิงรวิวรรณ เพียรวิทยาพันธ์ : เกสัชกรหญิงปราณี แสงธนู : เกสัชกรหญิงอาภรณ์ เกตุกราย : เกสัชกรหญิงมนัสวี จารุสาธิต
จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย	: สำนักบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000 โทรศัพท์: 0-2590-1628 โทรสาร: 0-2590-1634 http://www.phdb.moph.go.th
พิมพ์ครั้งที่ 1	: มีนาคม 2559
จำนวนพิมพ์	: 1,000 เล่ม
ISBN	: 978-616-11-2944-6

คำนำ

แนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาในครั้งนี้ จัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางสำหรับหน่วยงานในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำหรับใช้เป็นเครื่องมือในขั้นตอนการคัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาให้ได้คุณภาพตามหลักวิชาการ โดยจัดทำระหว่างปี พ.ศ. 2557–2558 เป็นการดำเนินงานในลักษณะที่เปิดกว้างให้ผู้เกี่ยวข้องได้มีส่วนร่วมมากที่สุด ได้แก่ การสอบถามความต้องการจากตัวแทนของเภสัชกรจาก 12 เขตสุขภาพ ก่อนการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะ และการขอความอนุเคราะห์ข้อมูลจากผู้จัดจำหน่าย รวมถึงการจัดส่งร่างคุณลักษณะเฉพาะของยาให้ผู้จัดจำหน่ายได้พิจารณาให้ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะก่อนนำออกเผยแพร่

การจัดทำครั้งนี้ มีจำนวนยา 35 รายการ โดยยึดกรอบหลัก ด้านคุณภาพ (quality) ประสิทธิภาพ (efficiency) ความปลอดภัย (safety) ของยา และการส่งเสริมอุตสาหกรรมภายในประเทศ ส่งเสริมให้เกิดการแข่งขันด้านราคา ส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล

รูปแบบเนื้อหาของคุณลักษณะเฉพาะของยาแต่ละรายการมีการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงแตกต่างจากการจัดทำครั้งก่อนที่ผ่านมาอยู่หลายประการ ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

อย่างไรก็ตาม ผู้ที่จะนำคุณลักษณะเฉพาะของยาไปใช้ควรคำนึงถึงข้อจำกัด ณ เวลาที่จัดทำ จำเป็นต้องศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อปรับปรุงคุณลักษณะเฉพาะของยาให้สอดคล้องกับบริบทและความต้องการ

สำนักบริหารการสาธารณสุขขอขอบคุณ คณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาเป็นอย่างสูง ที่ได้ทุ่มเทเสียสละเวลาในการร่วมกันปฏิบัติงานจนภารกิจสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และขอขอบคุณ เภสัชกรสมชัย วงศ์ทางประเสริฐ เภสัชกรหญิงสุมาพร ไทยเจริญ และ เภสัชกรหญิงอมรรัตน์ วิจิตรลีลา ที่ได้อุทิศแรงกาย แรงใจ ในการทบทวนและตรวจสอบ แนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา ปี 2559 เล่มนี้ จนแล้วเสร็จอย่างสมบูรณ์ สำนักบริหารการสาธารณสุขหวังว่าแนวทางกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาฉบับนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อการจัดซื้อ คัดเลือกยา และส่งผลต่อการประหยัดงบประมาณค่าใช้จ่ายด้านยาของประเทศไทยต่อไป

สำนักบริหารการสาธารณสุข
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข
กระทรวงสาธารณสุข
มีนาคม 2559

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	1
สารบัญ	2
คำชี้แจง	6
บทนำ	9
ส่วนที่ 1: คุณลักษณะเฉพาะของยา	11
1.1 Acyclovir mg for injection (หรือ Aciclovir)	12
1.2 Amoxicillin mg and Clavulanic acid mg for injection	15
1.3 Amoxicillin mg and Clavulanic acid mg tablet	18
1.4 Atorvastatin mg tablet	24
1.5 Bisoprolol fumarate mg tablet	28
1.6 Carvedilol mg tablet	30
1.7 Cefixime mg capsule	33
1.8 Ceftazidime g for injection	35
1.9 Cetirizine hydrochloride mg tablet	39
1.10 Ciprofloxacin mg injection	43
1.11 Clindamycin mg injection	48
1.12 Colistin mg for injection	51
1.13 Donepezil hydrochloride mg tablet	54
1.14 Doxazosin mg tablet	57
1.15 Enalapril maleate mg tablet	59
1.16 Equine rabies immunoglobulin IU injection	62
1.17 Erythropoietin alpha IU injection or for injection	64
1.18 Fenofibrate mg tablet	67
1.19 Fenofibrate mg capsule	70
1.20 Finasteride mg tablet	73
1.21 Irbesartan mg tablet	76
1.22 Levofloxacin mg injection	78
1.23 Methyldopa mg tablet	81
1.24 Metronidazole mg injection	84
1.25 Nicergoline mg tablet	87
1.26 Norepinephrine mg injection	89

หน้า

ส่วนที่ 1: คุณลักษณะเฉพาะของยา (ต่อ)

1.27 Omeprazole mg for Injection	92
1.28 Pantoprazole mg for injection	95
1.29 Phenytoin sodium mg injection	98
1.30 Piperacillin g and tazobactam mg for injection	102
1.31 Sulfasalazine mg enteric coated tablet	106
1.32 Tamoxifen mg tablet	109
1.33 Theophylline mg extended-release capsule	112
1.34 Theophylline mg prolonged-release tablet	114
1.35 Vancomycin mg for injection	117

ส่วนที่ 2: เจือปนอื่น

121

ส่วนที่ 3: หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

125

ส่วนที่ 4: องค์ความรู้

135

4.1 ICH Guidelines	136
<i>ผศ.ภก.ดร. วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</i>	
4.2 การทดสอบการละลาย (Dissolution Testing)	137
<i>ผศ.ภก.ดร.บดีนทร์ ติวสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</i>	
4.3 สารเจือปนในวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยา	144
<i>รศ.ภก.ดร.พรชัย โรจนสิทธิศักดิ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</i>	
4.4 ความเป็นกรด-ด่าง ของยาฉีด	146
<i>ผศ.ภญ.ดร.จิระพรรณ จิตติคุณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล</i>	
4.5 Bacterial Endotoxin Limit in Sterile Products : เพราะเหตุใด ข้อกำหนด endotoxin ที่อยู่ใน monograph ของเภสัชตำรับ จึงมีค่าแตกต่างกันไป	147
<i>ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ์ ตั้งเคียงศิริสิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร</i>	
4.6 Human Rabies Immunoglobulin (HRIG) : ข้อสังเกตเกี่ยวกับ total protein ที่กำหนดใน monograph	149
<i>ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ์ ตั้งเคียงศิริสิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร</i>	
4.7 ค่ากำหนดเกี่ยวกับ pH ในตำรับ Intravenous Immunoglobulin (IVIg)	150
<i>ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ์ ตั้งเคียงศิริสิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร</i>	
4.8 Plasma-derived Factor VIII	152
<i>ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ์ ตั้งเคียงศิริสิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร</i>	

ส่วนที่ 4: องค์ความรู้ (ต่อ)

4.9 การหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์ (Optical Rotation)	154
รศ.ภก.ดร.พรชัย โรจนสีหิศักดิ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ์ ตั้งเคียงศิริลิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร	
4.10 การประกันคุณภาพยา และ GREEN BOOK	156
ภญ.ดร.สุภาณี ดวงธีรปรีชา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	
4.11 มาตรฐาน ISO/IEC 17025	158
ภญ.ดร.สุภาณี ดวงธีรปรีชา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	
4.12 Long term stability ตาม ASEAN guideline on stability study of drug product	159
ภญ.ดร.อชิพร ดุมแก้ว สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	
4.13 WHO : Guide to good storage practice for pharmaceuticals, GSP	164
Good distribution practice for pharmaceutical products, GDP	
ภญ.ภทรี สีนอนันต์พัฒน์ บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด	
ภญ.พรพิมล จันทรคุณภาส สำนักบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	
4.14 การศึกษาทดลองทางคลินิก (Clinical Trial) จำเป็นหรือไม่	166
ภญ.อมรรัตน์ วิจิตรลีลา สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์	
4.15 Price Performance Specification และ การจัดซื้อยา	168
ภญ.ภูมิใจ อ่างแก้ว สถาบันประสาทวิทยา	
ภญ.นันทิยา สหสุนทรวุฒิ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า	
4.16 ประสิทธิภาพการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา	171
ภญ.วิณา พร้อมประเสริฐ โรงพยาบาลราชวิถี	
ภญ.พัชรี กาญจนวัฒน์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	
4.17 ข้อควรทราบในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา	173
ภญ.สุมาพร ไทยเจริญ โรงพยาบาลสระบุรี	

ส่วนที่ 5: ภาคผนวก

	177
– คณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา	178
– คณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา (เพิ่มเติม)	180
– คณะกรรมการจัดทำแนวทางการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)	181
– ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล	183
ในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที พ.ศ. 2550	
– แบบ ย.1 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา	186
– แบบ ย.2 ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา	190

	หน้า
- แบบ ย.3 คำขอใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา	191
- แบบ ย.4 คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา เกี่ยวกับผู้รับอนุญาตและสถานที่ผลิตในต่างประเทศ	192
- แบบ ย.5 คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา	193

คำชี้แจง

สืบเนื่องจากคณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาได้ตระหนักถึงความหลากหลายของเภสัชภัณฑ์ที่มีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดอันเนื่องมาจากการอ้างอิงเภสัชตำรับที่แตกต่างกัน การผลิตจากโรงงานที่มีมาตรฐานที่แตกต่างกัน และทะเบียนยาที่ได้รับในช่วงเวลาที่ต่างกัน ส่งผลให้การจัดทำข้อกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาต้องใช้ข้อมูลยาจากหลายภาคส่วนเพื่อประกอบการพิจารณา ได้แก่ ผู้ผลิต ผู้นำเข้า และหน่วยงานภาครัฐที่ทำหน้าที่จัดหายา มาประกอบการจัดทำข้อกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา ทั้งนี้ เพื่อให้ข้อกำหนดที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางสำหรับการจัดซื้อเภสัชภัณฑ์ของหน่วยงานและหน่วยบริการสุขภาพ

อย่างไรก็ตาม เพื่อให้แนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาในเอกสารฉบับนี้ มีการนำไปใช้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ คณะทำงานฯ จึงขอชี้แจงแนวทางในการพิจารณาจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา รายละเอียดดังนี้

1. การอ้างอิงตำรายาในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา

คณะทำงานฯ ใช้ตำรายา 2 ฉบับเป็นแหล่งอ้างอิงหลักในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา ดังนี้

- 1) ตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา และฉบับเพิ่มเติม (The United States Pharmacopoeia and The National Formulary and Supplements) หรือเรียกชื่อย่อว่า USP
- 2) ตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย และฉบับเพิ่มเติม (British Pharmacopoeia and Addenda) หรือเรียกชื่อย่อว่า BP

โดยจะพิจารณาเลือกตำรายาที่มีข้อมูลทั้ง finished product และ drug substance ที่มีข้อมูลในฉบับเดียวกัน กรณีที่ finished product ไม่ปรากฏในตำรายา (non-official monograph) จะอ้างอิงตำรายาที่มีข้อมูลของ drug substance

สืบเนื่องจากประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556) ซึ่งระบุให้ใช้ตำรายา USP 34 และ BP 2011 อย่างไรก็ตาม คณะทำงานฯ ได้พิจารณาถึงความเหมาะสมในการใช้ตำรายา USP 35 และ BP 2012 สำหรับอ้างอิงในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาในครั้งนี้ เนื่องจาก

- ก. ตำรายาทั้งสองฉบับมี monograph ของ finished product และ drug substance ที่ครอบคลุมยาที่นำมาจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาส่วนใหญ่ที่ได้ดำเนินการในเอกสารนี้
- ข. การพิจารณาจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา คณะทำงานฯ ได้ทำการเปรียบเทียบคุณลักษณะเฉพาะของยา พบว่ารายการยาส่วนใหญ่ที่ปรากฏระหว่างตำรายา USP 34 กับ USP 35 หรือ BP 2011 กับ BP 2012 ไม่มีความแตกต่างกัน

- ค. ในกรณีที่พบว่าระหว่าง USP 34 กับ USP 35 หรือ BP 2011 กับ BP 2012 มีความแตกต่างกันในรายละเอียดของข้อมูล คณะทำงานฯ จะพิจารณาจากข้อมูลของบริษัทผู้ผลิตที่ขายในท้องตลาดประกอบการพิจารณาจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาด้วย ทั้งนี้เพื่อส่งเสริมให้เกิดกระบวนการการแข่งขันที่เป็นธรรม
- ง. กรณีรายการยาที่พิจารณาไม่ปรากฏใน USP 35 และ BP 2012 แต่มีระบุไว้ใน USP หรือ BP ฉบับที่ใหม่กว่า คณะทำงานฯ จะนำตำรายาที่ใหม่กว่ามาใช้อ้างอิง

อย่างไรก็ตาม หากหน่วยงานใด มีความประสงค์จัดซื้อเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณลักษณะเฉพาะของยาที่แตกต่างไปจากที่ระบุในเอกสารฉบับนี้ สามารถทำได้ โดยอ้างอิงตำรายาเล่มอื่นที่ระบุอยู่ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษา วันที่ 10 มิถุนายน 2556) ร่วมกับข้อมูลด้านการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของหน่วยงานและความเหมาะสมของแต่ละเภสัชภัณฑ์

2. มาตรฐานโรงงานผู้ผลิต

มาตรฐานโรงงานผู้ผลิตในประเทศที่กำหนดคุณภาพของยา คือ Good Manufacturing Practice (GMP) โดยมาตรฐาน GMP ได้ถูกพัฒนา แก้ไขและปรับปรุงอยู่ตลอดเวลา และในปัจจุบันทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศให้ใช้มาตรฐาน GMP ที่อ้างอิงหลักเกณฑ์ข้อกำหนดอนุสัญญาระหว่างประเทศข้อกำหนดด้านการตรวจประเมินยาแห่งสหภาพยุโรป (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) ซึ่งเรียกว่า GMP PIC/S ส่วนยาที่นำเข้าจากต่างประเทศได้ใช้มาตรฐานโรงงานที่สอดคล้องกับข้อกำหนดหรือกฎหมายของประเทศนั้นๆ ซึ่งต่างจากยาที่ผลิตในประเทศ

คณะทำงานฯ ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญในการกำหนดให้โรงงานผลิตยาต้องมีมาตรฐานในระดับสากล เพื่อให้สามารถคัดเลือกยาที่มีคุณภาพจากโรงงานที่มีมาตรฐาน จึงกำหนดให้คุณลักษณะเฉพาะของยาแต่ละรายการต้องผลิตจากโรงงานยาที่มีมาตรฐานเทียบเท่า GMP PIC/S ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เช่น US cGMP เป็นต้น

3. ชีวสมมูลของยา หรือ Bioequivalence (BE)

เนื่องจากยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญเช่นเดียวกับยาต้นแบบที่ขึ้นทะเบียนก่อนปี พ.ศ. 2535 ไม่ได้ถูกกำหนดให้ต้องมีการแนบเอกสารการศึกษาชีวสมมูลหรือ Bioequivalence (BE) ของยาเพื่อยืนยันขอพิจารณาการขึ้นทะเบียน อย่างไรก็ตามคณะทำงานฯ ได้คำนึงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา จึงเห็นควรให้ผู้นำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาลงฉบับนี้ไปใช้ ได้พิจารณาถึงความจำเป็นของการศึกษาชีวสมมูลหรือ Bioequivalence (BE) ของยา ต่อไปนี้

- ก. ยาที่ระบุอยู่ในกลุ่ม Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class 3 หรือ 4
- ข. ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index drugs)
- ค. ยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศว่าต้องทำการศึกษา bioequivalence เช่น ยาคูมก้านีโดซิดูเดน zidovudine (azidothymidine, AZT) ยาในรูปแบบยาที่ดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (modified release dosage forms) เป็นต้น

ทั้งนี้ กรณียาสามัญที่ขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 เป็นต้นไป สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้กำหนดให้ยื่นผลการศึกษาชีวสมมูลเมื่อขอจดทะเบียนแล้ว คณะทำงานฯ จึงไม่กำหนดไว้ในคุณลักษณะเฉพาะของยา โดยวิธีการศึกษาต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

4. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา

กรณีที่ทะเบียนตำรับยาอยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไขเพิ่มเติมเช่น ผลิต เอกสารกำกับยา ขนาดบรรจุ ชื่อยา ลักษณะยา สูตรยา วิธีวิเคราะห์และข้อกำหนดมาตรฐาน หรืออื่นๆ เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยา เป็นต้น ผู้เสนอราคาจะต้องแนบเอกสารการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.5) มาพร้อม finished product specification และ/หรือ drug substance specification โดยขอแก้ไขก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ และไม่เกิน 2 ปี ณ วันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ การพิจารณาคัดเลือกและตรวจรับเภสัชภัณฑ์จะพิจารณารายละเอียดตามเอกสารที่ยื่นขอแก้ไขต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

5. การนำไปปรับใช้อย่างเหมาะสม

คณะทำงาน ฯ ได้จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาในครั้งนี้อยู่ภายใต้ข้อจำกัดของข้อมูล องค์ความรู้ เทคโนโลยี และตำรายา รวมถึงภาวะเปราะบางในช่วงเวลาที่จัดทำ

ดังนั้นการนำคุณลักษณะเฉพาะของยาในเอกสารนี้ไปใช้ ผู้ใช้ควรคำนึงถึงจำนวนผู้ขายในท้องตลาด ณ ขณะนั้น หากพบว่ามีผู้ขายน้อยรายที่สามารถผ่านเกณฑ์ข้อกำหนดส่งผลให้ไม่เกิดการแข่งขันที่สมบูรณ์ หรือไม่มีผู้ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทำให้ไม่สามารถจัดหาเภสัชภัณฑ์ได้ ในการนี้หน่วยงานที่นำคุณลักษณะเฉพาะของยาไปใช้อาจปรับข้อกำหนดบางประการได้ตามความเหมาะสม แต่ทั้งนี้ ต้องไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของยาที่จัดซื้อในครั้งนั้น

อนึ่ง การนำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาฉบับนี้ไปปรับใช้ ให้เป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้ที่จะต้องศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อปรับปรุงให้สอดคล้องกับบริบทและความต้องการของหน่วยงาน

คณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

มีนาคม 2559

ในปี 2558 กรมบัญชีกลางได้ออกประกาศแนวทางปฏิบัติในการจัดหาพัสดุด้วยวิธีตลาดอิเล็กทรอนิกส์ (e-market) และด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) แทนวิธีสอบราคาและประกวดราคาด้วยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งกลุ่มยาและเวชภัณฑ์ต้องจัดซื้อโดยใช้วิธี e-bidding ตามประกาศดังกล่าวด้วยเนื่องจากเป็นสินค้าที่มีความซับซ้อนจำเป็นต้องกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ (specification) เพื่อกำหนดคุณภาพความต้องการในการจัดซื้อแต่ละคราว

การกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาจึงยังมีความจำเป็นเพื่อดำเนินการจัดซื้อให้ได้ยาที่มีคุณภาพและราคาเหมาะสม โดยรูปแบบของคุณลักษณะเฉพาะของยาที่ได้จัดทำในครั้งนี้มีมีการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงต่างไปจากครั้งก่อนๆ เพื่อให้สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556) กล่าวคือ กำหนดคุณสมบัติทางเทคนิคแยกเป็น 2 ส่วน

ส่วนที่1 คุณสมบัติของ finished product

ส่วนที่2 คุณสมบัติของ drug substance

ตำรับยาใดที่ได้มีกำหนดมาตรฐานไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขประกาศรับรองหรือฉบับใหม่กว่า จะอ้างอิงตามตำรายานั้น ทั้งนี้การอ้างอิงมาตรฐานของ finished product และ drug substance ต้องเป็นตำรายาฉบับเดียวกันด้วย สำหรับตำรับยาที่ยังไม่มีกำหนดมาตรฐานไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขประกาศรับรองจะใช้ข้อกำหนดและมาตรฐานของการวิเคราะห์ในตำรายาของประเทศที่เป็นสมาชิกของ The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) หรือ ใช้เกณฑ์อ้างอิงตาม ICH แล้วแต่กรณี

นอกจากนั้นแนวทางกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยายังคำนึงถึงการส่งเสริมและพัฒนาอุตสาหกรรมยาในประเทศ โดยใช้หลักการ customer enforcement เพื่อกระตุ้นให้ผู้ผลิตพัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณภาพ ปลอดภัย ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอีกด้วย

เอกสารแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาฉบับปี 2559 ประกอบด้วย 5 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 คุณลักษณะเฉพาะของยา

ส่วนที่ 2 เงื่อนไขอื่น

ส่วนที่ 3 หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

ส่วนที่ 4 องค์ความรู้

ส่วนที่ 5 ภาคผนวก

หน่วยงานที่จะนำแนวทางกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาไปใช้ในการจัดซื้อด้วยเกณฑ์ราคาต่ำสุดจะต้องนำส่วนที่ 1 และส่วนที่ 2 มาใช้ประกอบกัน กรณีการจัดซื้อด้วยเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) จะต้องนำส่วนที่ 1 ส่วนที่ 2 และส่วนที่ 3 มาใช้ประกอบร่วมกัน

การจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาฉบับนี้เป็นกลุ่มตัวยาเคมีที่ใช้กันมากในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข โดยได้รับความร่วมมือ ร่วมแรง และร่วมใจ จากคณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาอันประกอบด้วย อาจารย์จากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล มหาวิทยาลัยศิลปากร และผู้เชี่ยวชาญจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เกษีกรจากโรงพยาบาลสังกัดกรมการแพทย์ เกษีกรจากโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขทั้ง 12 เขตสุขภาพ และเกษีกรสำนักบริหารการสาธารณสุขเป็นแกนหลัก จึงขอขอบพระคุณคณะทำงานฯ ทุกท่านที่ได้จัดทำด้วยความอดทน พากเพียร จนสำเร็จลุล่วง และหวังว่าแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้ประกอบเป็นแนวทางในการจัดซื้อยาให้ได้ยาที่มีคุณภาพเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยและราคาเหมาะสม อันจะช่วยประหยัดงบประมาณของประเทศต่อไป

คณะทำงานจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

มีนาคม 2559

1

ส่วนที่ 1: คุณลักษณะเฉพาะของยา

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Acyclovir mg for injection

1. ชื่อยา Acyclovir mg for injection (อาจใช้ชื่อ Aciclovir แทนได้)

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยาปราศจากเชื้อ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา acyclovir หรือ acyclovir sodium (prepared from acyclovir with the aid of a suitable alkali) ซึ่งสมมูลกับ acyclovir mg ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Acyclovir for injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of acyclovir
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.174 Endotoxin Unit/mg of acyclovir
4	pH	11.0 – 12.5
5	Water	Not more than 5.5%
6	Chromatographic purity	
	- Guanine	Not more than 1.0%
	- Any other individual impurity	Not more than 0.5%
	- Total all other impurities	Not more than 1.0%
7	Sterility	Meet the requirement
8	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
9	Particulate matter	
	- Size $\geq 10 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container
	- Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 600 particles/container

3.2 Drug substance specification: Acyclovir USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 101.0% of acyclovir (on the anhydrous basis)
3	Water	Not more than 6.0%
4	Ordinary impurities	Not more than 1%
5	Guanine	Not more than 0.7%

3.3 Finished product specification: Aciclovir sodium for intravenous infusion BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of aciclovir
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.174 Unit/mg of aciclovir
4	pH (Alkalinity)	10.7 – 11.7
5	Clarity and color of solution	Meet the requirement
6	Guanine	Not more than 1%
7	Related substances	Not more than 0.5%
8	Sterility	Meet the requirement
9	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container

3.4 Drug substance specification: Aciclovir BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.5 – 101.0% of aciclovir (on the anhydrous substance)
3	Related substances - Impurity B (Guanine) - Impurity O - Impurity A, G, J, K, N, P (for each) - Impurity C, F, I (for each) - Unspecified impurities - Total Impurities	Not more than 0.7% Not more than 0.3% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 0.05% Not more than 1.5%
4	Water	Maximum 6.0%
5	Sulfated ash	Maximum 0.1%

- หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้ - คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ acyclovir เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) คือ acyclovir sodium ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 และ 3.4 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Amoxicillin..... mg and clavulanic acid mg for injection

1. ชื่อยา Amoxicillin mg and clavulanic acid mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยาปราศจากเชื้อ สีขาวหรือขาวนวล
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา amoxicillin sodium ซึ่งสมมูลกับ amoxicillin mg และ clavulanate potassium ซึ่งสมมูลกับ clavulanic acid mg ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Co-amoxiclav for injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin - Clavulanic acid 	90.0 – 107.5% of the labeled amount of amoxicillin 90.0 – 107.5% of the labeled amount of clavulanic acid
3	pH (Alkalinity)	8.0 – 10.0
4	Related substances <ul style="list-style-type: none"> - Alpha penicilloic acid - Amoxicillin dimer - Any unknown impurity - Total impurities 	Not more than 5% Not more than 5% Not more than 3% Not more than 15%
5	Bacterial endotoxins	Not more than 0.25 IU/mg of amoxicillin

ข้อ	Test items	Specifications
6	Water	Not more than 3.5% w/w
7	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
8	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
9	Sterility	Meet the requirement
10	Constituted solution	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification:

(A) Amoxicillin sodium BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	89.0 – 102.0% of amoxicillin sodium (on the anhydrous substance)
3	pH	8.0 – 10.0
4	Specific optical rotation	+240° to +290° (anhydrous substance)
5	Related substances - Impurity J - Any other impurity - Total impurities	Not more than 3% Not more than 2% Not more than 9%
6	N,N-Dimethylaniline	Maximum 20 ppm
7	2-Ethylhexanoic acid	Maximum 0.8% m/m
8	Heavy metals	Maximum 20 ppm
9	Water	Maximum 3.0%
10	Bacterial endotoxins	Less than 0.25 IU/mg
11	Sterility	Meet the requirement

(B) Potassium clavulanate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	96.5 – 102.0% of clavulanate potassium (on the anhydrous substance)
3	pH	5.5 – 8.0
4	Specific optical rotation	+53° to +63° (anhydrous substance)

ข้อ	Test items	Specifications
5	Polymeric impurities and other impurities (278nm)	Absorbance not greater than 0.40
6	Related substances - Impurity E, G - Any other impurity - Total impurities	Not more than 1% Not more than 0.2% Not more than 2%
7	Aliphatic amines	Maximum 0.2%
8	2-Ethylhexanoic acid	Maximum 0.8%
9	Water	Maximum 0.5%
10	Bacterial endotoxins	Less than 0.03 IU/mg
11	Sterility	Meet the requirement

หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้ - คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ amoxicillin sodium และ clavulanate potassium เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) คือ mixture of amoxicillin sodium and clavulanate potassium ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Amoxicillin mg and clavulanic acid..... mg tablet

1. ชื่อยา Amoxicillin mg and clavulanic acid mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film coated tablet) สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา amoxicillin trihydrate ซึ่งสมมูลกับ amoxicillin mg และ potassium clavulanate หรือ diluted potassium clavulanate ซึ่งสมมูลกับ clavulanic acid mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Amoxicillin and clavulanate potassium tablets USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 120.0% of the labeled amount of amoxicillin 90.0 – 120.0% of the labeled amount of clavulanic acid
3	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
4	Dissolution* Test1 or Test2 (ในกรณีที่ไม่ได้ใช้ Test 1 ให้ระบุ Test ที่ใช้ในใบรับรองผลการวิเคราะห์) Test 1 - Amoxicillin - Clavulanic acid	Not less than 85%(Q) of the labeled amount of amoxicillin is dissolved in 30 minutes Not less than 80%(Q) of the labeled amount of clavulanic acid is dissolved in 30 minutes

ข้อ	Test items	Specifications
	Test 2 - Amoxicillin - Clavulanic acid	Not less than 85%(Q) of the labeled amount of amoxicillin is dissolved in 45 minutes Not less than 80%(Q) of the labeled amount of clavulanic acid is dissolved in 30 minutes
5	Water (เลือกอย่างใดอย่างหนึ่งตามขนาดความแรงของยา) - Amoxicillin ไม่เกิน 250 mg - Amoxicillin มากกว่า 250 mg แต่ไม่เกิน 500 mg - Amoxicillin มากกว่า 500 mg	Not more than 7.5% Not more than 10.0% Not more than 11.0%
6	Microbial test - Total aerobic microbial count - Total combined yeast & mold count	Not more than 1,000 cfu/g Not more than 100 cfu/g

3.2 Drug substance specification:

(A) Amoxicillin trihydrate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	900 – 1050 microgram of amoxicillin per mg (on the anhydrous basis)
3	Organic impurities - Amoxicillin related compound I [D-hydroxyphenylglycine] - Amoxicillin related compound D [amoxicillin open ring] - Amoxicillin related compound A [6-aminopenicillanic acid] - Amoxicillin related compound G [D-hydroxyphenylglycylamoxicillin] - Amoxicillin related compound E [amoxicillin penilloic derivative]	Not more than 1.0% Not more than 1.0% Not more than 0.5% Not more than 1.0% Not more than 1.0%

ข้อ	Test items	Specifications
	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin related compound M [N-(penicillan-6-yl) open ring amoxicillinamide] - Amoxicillin related compound C [amoxicillin rearrangement product] - Amoxicillin related compound E [amoxicillin penilloic derivative] - Amoxicillin related compound J [amoxicillin open ring dimer] - Amoxicillin related compound L [N-(penicillan-6-yl) amoxicillinamide] - Any unspecified individual impurity - Total impurities 	<p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 5.0%</p>
4	Dimethylaniline	Meet the requirement
5	pH	3.5 – 6.0
6	Water	11.5 – 14.5%

(B) Clavulanate potassium USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	75.5 – 92.0% of clavulanic acid (on the anhydrous basis)
3	Organic impurities <ul style="list-style-type: none"> - Total impurities - Clavam-2-carboxylate potassium - Aliphatic amines - 2-Ethylhexanoic acid 	<p>Not more than 2%</p> <p>Not more than 0.01%</p> <p>Not more than 0.2%</p> <p>Not more than 0.8%</p>
4	pH	5.5 – 8.0
5	Water	Not more than 1.5%

3.3 Finished product specification: Co-amoxiclav Tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	

ข้อ	Test items	Specifications
	- Amoxicillin - Clavulanic acid	90.0 – 105.0% of the labeled amount of amoxicillin 90.0 – 105.0% of the labeled amount of clavulanic acid
3	Related substances - Amoxicillin dimer - Any other	Not more than 2% Not more than 1%
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
5	Dissolution* - Amoxicillin - Clavulanic acid	Not less than 70%(Q) of the labeled amount of amoxicillin is dissolved in 45 minutes Not less than 70%(Q) of the labeled amount of clavulanic acid is dissolved in 45 minutes

3.4 Drug substance specification:

(A) Amoxicillin trihydrate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Specific rotation	+290° to +315°
3	Assay	95.0 – 102.0% of anhydrous amoxicillin
4	water	11.5 – 14.5%
5	pH	3.5 – 5.5
6	Impurities - Any unspecified individual impurity - N,N-Dimethylaniline - Sulfated ash	Not more than 1% Not more than 20 ppm Not more than 1.0%

(B) Potassium clavulanate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	96.5 – 102.0% of clavulanate potassium (on the anhydrous substance)
3	pH	5.5 – 8.0
4	Specific optical rotation	+53° to +63° (anhydrous substance)

ข้อ	Test items	Specifications
5	Polymeric impurities and other impurities (278nm)	Absorbance not greater than 0.40
6	Related substances - Impurity E, G - Any other impurity - Total impurities	Not more than 1% Not more than 0.2% Not more than 2%
7	Aliphatic amines	Maximum 0.2%
8	2-Ethylhexanoic acid	Maximum 0.8%
9	Water	Maximum 0.5%
10	Bacterial endotoxins	Less than 0.03 IU/mg

(C) Diluted potassium clavulanate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	91.2 – 107.1% of the content of potassium clavulanate stated on the label
3	pH	4.8 – 8.0
4	Polymeric impurities and other impurities (278 nm)	Absorbance not greater than 0.40
5	Related substances - Impurities E, G - Any other impurity - Total Impurities	Not more than 1.0% Not more than 0.2% Not more than 2.0%
6	Water	Maximum 2.5%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้ - คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ขึ้นทะเบียนตาม USP โดยใช้ diluted clavulanate potassium เป็น drug substance ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของ diluted clavulanate potassium ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Atorvastatin mg tablet

1. ชื่อยา Atorvastatin mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film coated tablet) สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา atorvastatin calcium ที่สมมูลกับ atorvastatin mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Complied with finished product specification
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of atorvastatin
3	Uniformity of dosage units*	Complied with finished product specification
4	Dissolution*	Complied with finished product specification
5	Related substances	Complied with finished product specification

3.2 Drug substance specification:

(A) Atorvastatin calcium USP35

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of atorvastatin calcium (on the anhydrous basis)
3	Heavy metals	Not more than 20 ppm
4	Organic impurities - Atorvastatin related compound A (Desfluoro impurity)	Not more than 0.3%

ข้อ	Test items	Specifications
	- Atorvastatin related compound B (3S, 5R isomer)	Not more than 0.3%
	- Atorvastatin related compound C (Difluoro impurity)	Not more than 0.3%
	- Atorvastatin related compound D (Epoxide impurity)	Not more than 0.1%
	- Any other individual impurity	Not more than 0.1%
	- Total Impurities	Not more than 1.0%
5	Enantiomeric purity	Not more than 0.3% of atorvastatin related compound E (3S, 5S enantiomer)
6	Water	3.5 – 5.5%

(B) Atorvastatin calcium USP37

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of atorvastatin calcium (on the anhydrous and solvent free basis)
3	Propylene glycol (If label as a propylene glycol solvate)	5.4 – 7.3%
4	Heavy metals	Not more than 20 ppm
5	Organic impurities (เลือก Procedure 1 หรือ Procedure 2 ขึ้นกับวิธีสังเคราะห์และ polymorph ของผงยา) Procedure 1	
	- Atorvastatin related compound A (Desfluoro impurity)	Not more than 0.3%
	- Atorvastatin related compound B (3S, 5R isomer)	Not more than 0.3%
	- Atorvastatin related compound C (Difluoro impurity)	Not more than 0.3%
	- Atorvastatin related compound D (Epoxide impurity)	Not more than 0.2%
	- Any other individual impurity	Not more than 0.1%
	- Total impurities	Not more than 1.0%

ข้อ	Test items	Specifications
	Procedure 2 - Atorvastatin diamino - Atorvastatin related compound A (Desfluoro impurity) - Atorvastatin related compound B (3S, 5R isomer) - Atorvastatin related compound C (Difluoro impurity) if present - Atorvastatin 3-deoxyhept-2-enoic acid - Atorvastatin related compound H (Lactone impurity) - Atorvastatin epoxy tetrahydrofuran analog - Atorvastatin ethyl ester - Atorvastatin related compound D (Epoxide impurity) - Atorvastatin related compound I (Acetonide impurity) - Any other individual impurity - Total impurities	Not more than 0.15% Not more than 0.3% Not more than 0.3% Not more than 0.3% Not more than 0.10% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 1.0%
6	- Enantiomeric purity	Not more than 0.3% of atorvastatin related compound E (3S, 5S enantiomer)
7	Water (ขึ้นกับ crystallinity ของตัวยาสำคัญ) - Trihydrate form - Amorphous form or semicrystalline form - Propylene glycol solvate	3.5 – 5.5% Not more than 6.0% Not more than 1.0%

(C) Atorvastatin calcium trihydrate BP2012

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	97.0 – 102.0% of atorvastatin calcium (on the anhydrous substance)

ข้อ	Test items	Specifications
3	Enantiomeric purity - Impurity E	Not more than 0.3%
4	Related substances - Impurity A, B (for each) - Impurity C, D (for each) - Unspecified impurities (for each) - Total impurities	Not more than 0.3% Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 1.5%
5	Sodium	Maximum 0.4% (anhydrous substance)
6	Heavy metals	Maximum 20 ppm
7	Water	3.5 – 5.5%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Bisoprolol fumarate mg tablet

1. ชื่อยา Bisoprolol fumarate mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา bisoprolol fumarate หรือ bisoprolol hemifumarate mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Bisoprolol fumarate tablets USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 105.0% of the labeled amount of bisoprolol fumarate
3	Dissolution* Test1 or Test2	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of bisoprolol fumarate is dissolved in 20 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Bisoprolol fumarate USP

หมายถึง bisoprolol fumarate หรือ bisoprolol hemifumarate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	97.5 – 102.0% of bisoprolol fumarate (on the anhydrous basis)

ข้อ	Test items	Specifications
3	Specific rotation	-2° to +2°
4	Water	Not more than 0.5%
5	Residue on ignition	Not more than 0.1%
6	Heavy metals	Not more than 0.002%
7	Chromatographic purity Total impurities	Not more than 0.5%
8	Content of fumaric acid	14.8 – 15.4% (on the anhydrous basis)

- หมายเหตุ** - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา
Carvedilol mg tablet

1. ชื่อยา Carvedilol mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา carvedilol mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Carvedilol tablets USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of carvedilol
3	Dissolution* Test1 or Test2 or Test3	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of carvedilol is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
5	Related Compounds - Individual impurity (specified or unspecified) - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 1.0%

3.2 Drug substance specification: Carvedilol USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of carvedilol (on the dried basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Heavy metals	Not more than 10 ppm
5	Organic impurities <u>Note</u> : Procedure 1 or Procedure 2 (Procedure 2 is recommended when carvedilol related compound F is a potential impurity) <u>Procedure 1</u> Carvedilol related compound E Carvedilol related compound A Carvedilol bisalkylpyrocatechol derivative (if present) Carvedilol related compound C Carvedilol related compound D Carvedilol related compound B Any other individual impurity Total impurities <u>Procedure 2</u> Carvedilol related compound A Carvedilol related compound F N-isopropylcarvedilol Carvedilol related compound C Carvedilol related compound B Biscarbazole Any other individual impurity Total impurities <u>Procedure 3</u> Carvedilol related compound F (if present)	Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.15% Not more than 0.02% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.10% Not more than 0.5% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.02% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.5% Not more than 0.1%
6	Loss on drying	Not more than 0.5%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย

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

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา
Cefixime mg capsule

1. ชื่อยา Cefixime mg capsule

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดแคปซูล ชนิดรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา cefixime trihydrate ซึ่งสมมูลกับ cefixime mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ตามรายละเอียดข้างล่าง ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Complied with finished product specification
2	Assay	90.0 – 120.0% of the labeled amount of cefixime
3	Uniformity of dosage units*	Complied with finished product specification
4	Dissolution*	Complied with finished product specification
5	Impurities	Complied with finished product specification

3.2 Drug substance specification: เลือกข้อ 3.2 (A) หรือข้อ 3.2 (B) อย่างใดอย่างหนึ่ง

(A) Cefixime USP

หมายถึง Cefixime trihydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	950 – 1030 microgram of cefixime per mg (on the anhydrous basis)
3	Specific rotation	-75° to -88°
4	pH	2.6 – 4.1

ข้อ	Test items	Specifications
5	Water	9.0 – 12.0%
6	Chromatographic purity - Any individual impurity - Total impurities	Not more than 1.0% Not more than 2.0%

(B) Cefixime BP

หมายถึง Cefixime trihydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 102.0% of cefixime (on the anhydrous substance)
3	pH	2.6 – 4.1
4	Related substances - Any impurity - Total impurities	Not more than 0.5% Not more than 3%
5	Ethanol	Maximum 1.0% m/m
6	Water	9.0 – 12.0%
7	Sulphated ash	Maximum 0.2%

- หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Ceftazidime g for injection

1. ชื่อยา Ceftazidime g for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยาสีขาวจนถึงขาวนวล ปราศจากเชื้อ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยส่วนผสมของตัวยา ceftazidime pentahydrate ซึ่งสมมูลกับ ceftazidime g และ sodium carbonate หรือ arginine ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Ceftazidime for injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 105.0% of ceftazidime on the dried and sodium carbonate- or arginine-free basis and 90.0 – 120.0% of the labeled amount of ceftazidime
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.1 Endotoxin Unit/mg of ceftazidime
4	Sterility	Meet the requirement
5	pH	5.0 – 7.5
6	Loss on drying	Not more than 13.5% (กรณีใช้ sodium carbonate) Not more than 12.5% (กรณีใช้ arginine)
7	Particulate matter	
	- Size $\geq 10 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container
	- Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 600 particles/container

ข้อ	Test items	Specifications
8	Sodium carbonate (ถ้ามี)	Meet the requirement
9	Limit of pyridine (impurity F)	Not more than 0.4% (กรณีใช้ sodium carbonate) Not more than 0.3% (กรณีใช้ arginine)
10	Content of arginine	Meet the requirement
11	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Ceftazidime USP

หมายถึง ceftazidime pentahydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 102.0% of ceftazidime (on the dried basis)
3	Sterility	Meet the requirement
4	pH	3.0 – 4.0
5	Loss on drying	13.0 – 15.0%
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.1 Endotoxin Unit/mg

3.3 Finished product specification: Ceftazidime for injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay - Ceftazidime - Anhydrous sodium carbonate	90.0 – 110.0% of the labeled amount of ceftazidime 8.0 – 10.0% w/w
3	pH (Acidity or alkalinity)	5.0 – 7.5
4	Clarity of solution	Meet the requirement
5	Pyridine	Not more than 0.5%
6	Related substances - Impurity A - Impurity B - Impurity G - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 1%
7	Loss on drying	Not more than 13.5%

ข้อ	Test items	Specifications
8	Bacterial endotoxins	Not more than 1.0 IU/ml (solution 10 mg/ml)
9	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
10	Particulate matter (ถ้ามี) - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
11	Sterility	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification:

(A) Ceftazidime pentahydrate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 102.0% of ceftazidime (on the anhydrous substance)
3	pH	3.0 – 4.0
4	Related substances - Impurities A, B, G (for each) - Unspecified impurities (for each) - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.10% Not more than 1.0%
5	Impurity F	Not more than 500 ppm
6	Heavy metals	Maximum 20 ppm
7	Water	13.0 – 15.0%
8	Bacterial endotoxins	Less than 0.10 IU/mg

(B) Ceftazidime pentahydrate with sodium carbonate for injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay - Ceftazidime - Sodium carbonate	93.0 – 105.0% of ceftazidime pentahydrate (dried and carbonate-free substance) 8.0 – 10.0%
3	pH	5.0 – 7.5

ข้อ	Test items	Specifications
4	Related substances - Impurity A - Impurity B - Impurity G - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 1.0%
5	Impurity F	Not more than 0.3%
6	Loss on drying	Maximum 13.5%
7	Bacterial endotoxins	Less than 0.10 IU/mg

หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้ - คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ในกรณีที่ผลิตกันขึ้นทะเบียนตาม USP โดยใช้ mixture of ceftazidime pentahydrate with sodium carbonate for injection เป็น drug substance ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของ mixture of ceftazidime pentahydrate with sodium carbonate for injection ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Cetirizine hydrochloride mg tablet

1. ชื่อยา Cetirizine hydrochloride mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา cetirizine hydrochloride หรือ cetirizine dihydrochloride mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Cetirizine hydrochloride tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of cetirizine hydrochloride
3	Dissolution*	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of cetirizine hydrochloride is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage unit*	Meet the requirement
5	Organic Impurities	
	- Cetirizine lactose ester	Not more than 0.40%
	- Cetirizine ethanol	Not more than 0.15%
	- Any unspecified degradation product	Not more than 0.2%
	- Total impurities	Not more than 0.8%

หมายถึง cetirizine hydrochloride หรือ cetirizine dihydrochloride

3.3 Finished product specification: Cetirizine tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of cetirizine hydrochloride
3	Dissolution*	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of cetirizine hydrochloride is dissolved in 45 minutes
4	Related substances - Impurities A, B or G - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.3% Not more than 0.2% Not more than 1.0%
5	Uniformity of dosage unit*	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Cetirizine hydrochloride BP

หมายถึง cetirizine hydrochloride หรือ cetirizine dihydrochloride

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 100.5 % of cetirizine hydrochloride (on the dried substance)
3	pH	1.2 – 1.8
4	Related substances - Impurities A, B, C, D, E, F (for each) - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 0.3%
5	Loss on drying	Maximum 0.5%
6	Sulfated ash	Maximum 0.2%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Ciprofloxacin mg injection

1. ชื่อยา Ciprofloxacin mg injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส่ ไม่มีสีถึงสีเหลืองจาง สำหรับฉีด
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา ciprofloxacin หรือ ciprofloxacin hydrochloride โดยมี lactic acid เป็นตัวช่วยละลาย ซึ่งสมมูลกับ ciprofloxacin mg ละลายใน สารละลายกลูโคส (5% dextrose injection) หรือสารละลายน้ำเกลือ (0.9% sodium chloride injection) ในปริมาตร มิลลิลิตร
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Ciprofloxacin injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of ciprofloxacin
3	Lactic acid content	0.288 – 0.352 mg of lactic acid for each mg of ciprofloxacin
4	Dextrose content (ถ้ามี)	4.75 – 5.25 g/100 mL
5	Sodium chloride content (ถ้ามี)	85.5 – 94.5 mg/10 mL
6	Ciprofloxacin ethylenediamine analog	Not more than 0.5%

ข้อ	Test items	Specifications
7	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
8	pH	3.5 – 4.6
9	Bacterial endotoxins	Not more than 0.50 Endotoxin Unit/mg of ciprofloxacin
10	Sterility	Meet the requirement
11	Volume in container	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification:

(A) Ciprofloxacin USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of ciprofloxacin (on the dried basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Chloride	Not more than 0.02%
5	Sulfate	Not more than 0.04%
6	Heavy metals	Not more than 20 ppm
7	Organic impurities <u>Procedure 1</u> - Limit of fluoroquinolonic acid <u>Procedure 2</u> - Ciprofloxacin ethylenediamine analog or any other individual impurity - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.5%
8	Loss on drying	Not more than 1.0%
9	Sterility	Meet the requirement
10	Bacterial endotoxins	Not more than 0.50 Endotoxin Unit/mg of ciprofloxacin

(B) Ciprofloxacin hydrochloride USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of ciprofloxacin hydrochloride (on the anhydrous basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Chloride and sulfate - Sulfate	Not more than 0.04%
5	Heavy metals	Not more than 20 ppm
6	Organics impurities Procedure 1 - Limit of fluoroquinolonic acid Procedure 2 - Ciprofloxacin ethylenediamine analog or any other individual impurity - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.5%
7	pH	3.0 – 4.5
8	Water	4.7 – 6.7%

3.3 Finished product specification: Ciprofloxacin intravenous infusion BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of ciprofloxacin
3	pH (acidity) - For solution prepared in glucose intravenous infusion - For solution prepared in sodium chloride intravenous infusion	3.5 – 4.6 3.9 – 4.5
4	5-Hydroxymethylfurfural (For solution prepared in glucose intravenous infusion)	Not more than 0.05% of glucose content
5	Related substances - Ciprofloxacin impurity C - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.5% Not more than 0.2% Not more than 0.5%

ข้อ	Test items	Specifications
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.5 IU per ml (solution 2 mg/ml)
7	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
8	Extractable volume	Meet the requirement
9	Sterility	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Ciprofloxacin BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of ciprofloxacin (on the dried substance)
3	Impurity A	Not more than 0.2%
4	Related substances - Impurities B, C, D, E (for each) - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.10% Not more than 0.5%
5	Heavy metals	Maximum 20 ppm
6	Loss on drying	Maximum 1.0%
7	Sulphated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย

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

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้ - คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ ciprofloxacin หรือ ciprofloxacin hydrochloride เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-product) เช่น ciprofloxacin lactate ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 2.2 ส่วนประกอบ และหัวข้อ 3.2 หรือ 3.4 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Clindamycin mg injection

1. ชื่อยา Clindamycin mg injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลายปราศจากเชื้อใส ไม่มีสี สำหรับฉีด
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา clindamycin phosphate ซึ่งสมมูลกับ clindamycin mg ใน มิลลิลิตร
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไวชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Clindamycin injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 - 120.0% of the labeled amount of clindamycin
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.58 Endotoxin Unit/mg of clindamycin
4	pH	5.5 – 7.0
5	Particulate matter	
	- Size $\geq 10 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container
	- Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 600 particles/container
6	Sterility	Meet the requirement
7	Volume in container	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Clindamycin phosphate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Potency	Not less than 758 microgram of clindamycin per mg (on the anhydrous basis)
3	pH	3.5 – 4.5
4	Water	Not more than 6.0%
5	Sterility	Meet the requirement
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.58 Endotoxin Unit/ mg of clindamycin

3.3 Finished product specification: Clindamycin injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 105.0% of the labeled amount of clindamycin
3	pH (Acidity or alkalinity)	5.5 – 7.0
4	Related substances - The sum of the areas of any secondary peaks	Not more than 8.0%
5	Bacterial endotoxins	Not more than 6 IU of endotoxin/ml (solution 10 mg/ml)
6	Sterility	Meet the requirement
7	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
8	Extractable volume	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Clindamycin phosphate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 102.0% of clindamycin (on the anhydrous substance)
3	pH	3.5 – 4.5
4	Specific optical rotation	+115° to +130° (anhydrous substance)

ข้อ	Test items	Specifications
5	Related substances - Any Impurity - Total Impurities	Not more than 2.5% Not more than 4.0%
6	Water	Maximum 6.0%
7	Bacterial endotoxins	Less than 0.6 IU/mg

หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย

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

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Colistin mg for injection

1. ชื่อยา Colistin mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยา ปราศจากเชื้อ สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา colistimethate sodium ที่ผสมกับ colistin mg ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Colistimethate for injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 120.0% of the labeled amount of colistin
3	Constituted solution	Meet the requirement
4	Bacterial endotoxins	Not more than 2.0 Endotoxin Units/mg of colistin
5	Sterility	Meet the requirement
6	pH	6.5 – 8.5
7	Loss on drying	Not more than 7.0%
8	Heavy metals	Not more than 0.003%
9	Free colistin	Meet the requirement
10	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
11	Particulate matter	
	- Size $\geq 10 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container
	- Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 600 particles/container

3.2 Drug substance specification: Colistimethate sodium USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Potency	<i>Not less than 390 microgram of colistin per mg</i>
3	pH	6.5 – 8.5
4	Loss on drying	Not more than 7.0%
5	Heavy metals	Not more than 0.003%
6	Free colistin	Meet the requirement
7	Sterility	Meet the requirement
8	Bacterial endotoxins	Not more than 2.0 Endotoxin Units/mg of colistin

3.3 Finished product specification: Colistimethate sodium for injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95 – 105% of the estimated potency
3	pH (Acidity or alkalinity)	6.5 – 8.5
4	Free colistin	Meet the requirement
5	Loss on drying	Not more than 5.0%
6	Bacterial endotoxins	Not more than 43.75 IU/ml (solution 250,000 IU/ml)
7	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
8	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
9	Sterility	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Colistimethate sodium BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Content	Minimum 11,500 IU/mg (on the dried substance)
3	pH	6.5 – 8.5
4	Specific optical rotation	-46° to -51°
5	Free colistin	Meet the requirement
6	Total sulfite	Meet the requirement
7	Loss on drying	Maximum 5.0%
8	Sulfated ash	16 – 21%
9	Pyrogen	Meet the requirement

หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Donepezil hydrochloride mg tablet

1. ชื่อยา Donepezil hydrochloride mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา donepezil hydrochloride mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Donepezil hydrochloride tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of donepezil hydrochloride
3	Dissolution*	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of donepezil hydrochloride is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage unit*	Meet the requirement
5	Organic impurities <u>Note:</u> เลือก Procedure 1 หรือ Procedure 2 ตามวิธีสังเคราะห์แล้วแต่กรณี <u>Procedure 1</u> - Desbenzyl donepezil - Donepezil open ring - Donepezil N-Oxide - Any individual unspecified degradation product	Not more than 0.5% Not more than 0.5% Not more than 0.5% Not more than 0.2%

ข้อ	Test items	Specifications
	<u>Procedure 2</u> - Desbenzyl donepezil - Donepezil pyridine analog (DPMI) - Donepezilbenzyl bromide - Dehydrodeoxy donepezil - Deoxydonepezil - Any individual degradation product - Total impurities	Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.1% Not more than 0.75%

3.2 Drug substance specification: Donepezil hydrochloride USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of donepezil hydrochloride (on the anhydrous basis)
3	Heavy metal	Not more than 20 ppm
4	Residue on ignition	Not more than 0.1%
5	Organic impurities <u>Note:</u> เลือก Procedure 1 หรือ Procedure 2 ตามวิธีสังเคราะห์แล้วแต่กรณี <u>Procedure 1</u> - Desbenzyl donepezil - Hydroxydonepezil - Donepezil related compound A - Any individual unspecified impurity - Total impurities <u>Procedure 2</u> - Desbenzyl donepezil - Donepezil pyridine analog (DPMI) - Donepezilbenzyl bromide - Dehydrodeoxy donepezil - Deoxydonepezil - Any individual unspecified impurity - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 1.0% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.1% Not more than 0.5%
6	Water - For the anhydrous form - For the monohydrate form	Not more than 0.4% Not more than 7.0%

- หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Doxazosin mg tablet

1. ชื่อยา Doxazosin mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน

2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา doxazosin mesylate ซึ่งสมมูลกับ doxazosin mg ใน 1 เม็ด

2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น

2.4 ฉลาก

- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
- บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Doxazosin tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of doxazosin
3	Dissolution*	Not less than 70% (Q) of the labeled amount of doxazosin mesylate is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Doxazosin mesylate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of doxazosin mesylate (on the dried basis)
3	Loss on drying	Not more than 2.0%
4	Residue on ignition	Not more than 0.1%

ข้อ	Test items	Specifications
5	Heavy metals	Not more than 20 microgram/gram
6	Related compounds	
	- Terazosin related compound A	Not more than 0.3%
	- Any other identified individual impurity	Not more than 0.25%
	- Any other unidentified impurity	Not more than 0.10%
	- Total impurities	Not more than 1.0%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Enalapril maleate mg tablet

1. ชื่อยา Enalapril maleate mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา enalapril maleate mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงอลูมิเนียมปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบด้วยยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ให้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Enalapril maleate tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0 % of the labeled amount of enalapril maleate
3	Dissolution*	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of enalapril maleate is dissolved in 30 minutes
4	Content uniformity*	Meet the requirement
5	Related compounds - The sum of all related compounds including those from enalaprilat and enalapril diketopiperazine	Not greater than 5.0%

3.2 Drug substance specification: Enalapril maleate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of enalapril maleate (on the dried basis)
3	Specific rotation	–41.0° to –43.5°
4	Loss on drying	Not more than 1.0%
5	Residue on ignition	Not more than 0.2%
6	Heavy metals	Not more than 0.001%
7	Related compounds - Any impurity - Any other individual impurity - Total impurities	Not more than 1.0% Not more than 0.3% Not more than 2%

3.3 Finished product specification: Enalapril tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of enalapril maleate
3	Uniformity of dosage unit*	Meet the requirement
4	Dissolution*	Not less than 70%(Q) of the labeled amount of enalapril maleate is dissolved in 45 minutes
5	Related substances - Enalaprilat - Enalapril diketopiperazine - Any other secondary peak - The sum of the areas of any secondary peaks other than any peak corresponding to enalaprilat or enalapril diketopiperazine	Not greater than 1.5% Not greater than 0.5% Not greater than 0.3% Not greater than 1%

3.4 Drug substance specification: Enalapril maleate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.5 – 101.5% of enalapril maleate (on the dried substance)
3	Melting point	144°C
4	pH	2.4 – 2.9
5	Specific optical rotation	–48° to –51°
6	Related substances - Impurity A - Impurities B, C, D, E, H (for each) - Unspecified impurities - Sum of impurities other than A	Not more than 1.0% Not more than 0.3% Not more than 0.10% Not more than 1.0%
7	Heavy metals	Maximum 10 ppm
8	Loss on drying	Maximum 1.0%
9	Sulfated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution, Content uniformity และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Equine rabies immunoglobulin IU injection

1. ชื่อยา Equine rabies immunoglobulin IU injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส (clear to opalescent) ไม่มีสีหรือสีเหลืองอ่อนสำหรับฉีด
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วย rabies immunoglobulin หรือ fragmented (Fab หรือ F(ab)₂) ไม่น้อยกว่า IU ใน 1 มิลลิลิตร ที่ได้จากซีรัมหรือพลาสมาของม้าสุขภาพดีซึ่งถูก hyperimmunized ด้วย rabies vaccine
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสําคัญและความแรง วันผลิตวันสิ้นอายุเลขที่ผลิตและเลขทะเบียนตำรับยาไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification*	Meet the requirement
2	Potency	The estimated potency is not less than the stated potency and not greater than twice the stated potency The confidence limits (P=0.95) of the estimated potency: 80 – 125%
3	Protein content	90 – 110% of the amount stated on the label และต้องไม่มากกว่า 100 กรัม/ลิตร
4	pH	Complied with finished product specification
5	Osmolality	Minimum 240 mOsmol/kg
6	Molecular-size distribution** (by liquid chromatography)	Complied with finished product specification
7	Purity (by non-reducing polyacrylamide gel electrophoresis)	Complied with finished product specification

ข้อ	Test items	Specifications
8	Albumin (by electrophoresis)	Not more than 3%
9	Sterility	Meet the requirement
10	Pyrogens	Meet the requirement
11	Extractable volume (Volume in container)	Meet the requirement
12	Antimicrobial preservative - กรณีเติม preservative ในตำรับ - กรณีเติม Phenol ในตำรับ	The amount is not less than the minimum amount shown to be effective and is not greater than 115% of the stated on the label Not more than 2.5 g/Litre
13	Stabilizer (เฉพาะกรณีเติมในสูตรตำรับ)	80 – 120% of the quantity stated on the label

- หมายเหตุ - *Identification ใช้วิธีการตรวจวิเคราะห์ เช่น Immunological test หรือ Virus neutralization test
- **Molecular-size distribution ต้องแสดงผลวิเคราะห์ monomer, dimer, polymers, aggregates and fragmented
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

(สำหรับรายการนี้ เอกสารรับรองผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุพิษ (drug substance) ใช้ฉบับจากผู้ผลิตยาเพียงฉบับเดียวเท่านั้น)

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Erythropoietin alpha IU injection or for injection

1. ชื่อยา Erythropoietin alpha IU injection or for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาปราศจากเชื้อ สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และ/หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- กรณีรูปแบบสารละลาย: เป็นสารละลายใส ไม่มีสีหรือ สีเหลืองอ่อน
 - กรณีรูปแบบผง: เป็นผงยาปราศจากเชื้อสีขาว หลังละลายด้วยตัวทำละลายได้ สารละลายใส
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา recombinant human erythropoietin alpha IU ใน 1 หน่วยภาชนะบรรจุ
- 2.3 ขนาดบรรจุ (ให้ระบุตามความเหมาะสม)
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบ และขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Erythropoietin injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification*	Meet the requirement
2	Biological assay แสดงผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่ง	
	- Potency in polycythemic mice (in vivo)	80 – 125%
	- Potency in normocythemic mice (in vivo)	80 – 125%
	- Immunoassay (in vitro) เช่น ELISA หรือ EIA (Enzyme linked immunosorbent assay), RIA (Radioimmunoassay)	Meet the requirement

ข้อ	Test items	Specifications
3	pH (Acidity or alkalinity)	6.6 – 7.4
4	Dimers & related substances of higher molecular weight (หรือ Aggregate protein)	Not more than 2.0%
5	Bacterial endotoxins	Less than 20 IU/10,000 IU of erythropoietin
6	Sterility	Meet the requirement
7	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
8	Water content (กรณีรูปแบบผงยา)	Not more than 4.0% w/w
9	Extractable volume (Volume in container) (กรณีรูปแบบสารละลาย)	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Erythropoietin concentrated solution BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Biological assay แสดงผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่ง - in polycythemic mice (in vivo) - in normocythemic mice (in vivo)	Not less than 100,000 IU/mg protein Not less than 100,000 IU/mg protein
3	Protein content	80 – 120% of stated concentration
4	Dimers & related substances of higher molecule mass (หรือ Aggregate protein)	Not more than 2%
5	Sialic acids	Minimum 10 mol of sialic acids/mol of erythropoietin
6	Impurity - Host cell-derived protein - Host cell- and vector-derived DNA	Meet the requirement Meet the requirement
7	Amino acid sequence analysis	Meet the requirement
8	Peptide mapping	Meet the requirement
9	Bacterial endotoxins	Not more than 20 IU/100,000 IU of erythropoietin

- หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

(สำหรับรายการนี้ เอกสารรับรองผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุเสพติด (drug substance) ใช้ฉบับจากผู้ผลิตยาเพียงฉบับเดียวเท่านั้น)

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Fenofibrate mg tablet

1. ชื่อยา Fenofibrate mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา fenofibrate mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไวชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Fenofibrate tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of fenofibrate
3	Dissolution* Test 1 or Test2	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of fenofibrate is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
5	Organic impurities - Fenofibrate related compound A - Fenofibrate related compound B - Any unspecified impurity - Total impurities (includes fenofibrate related compounds A and B, and unspecified impurities)	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.3%

3.2 Drug substance specification: Fenofibrate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of fenofibrate (on the dried basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Chloride and sulfate - Chloride - Sulfate	Not more than 0.01% Not more than 0.01%
5	Heavy metals	Not more than 20 ppm
6	Organic impurities - Fenofibrate related compound A - Fenofibrate related compound B - (3RS)-3-[4-(4-Chlorobenzoyl)phenoxy]butan-2-one - Methyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoate - Ethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoate - (4-Chlorophenyl)[4-(1-methylethoxy)phenyl]methanone - Fenofibrate related compound C - Any other impurity - Total impurities	Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 0.5%
7	Melting range or temperature	79° – 82°C
8	Loss on drying	Not more than 0.5%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Fenofibrate mg capsule

1. ชื่อยา Fenofibrate mg capsule

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาแคปซูล สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา fenofibrate mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Fenofibrate capsule USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of fenofibrate
3	Dissolution* (ในกรณีที่ไม่ได้ใช้ Test 1 ให้ระบุ Test ที่ใช้ในใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์) Test 1 Test 2 Test 3	 Not less than 70%(Q) of the labeled amount of fenofibrate is dissolved in 40 minutes Not less than 80%(Q) of the labeled amount of fenofibrate is dissolved in 2 hours Not less than 80%(Q) of the labeled amount of fenofibrate is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
5	Organic impurities - Fenofibrate related compound B	Not more than 0.5%
	- Any other individual impurity - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 2.0%

3.2 Drug substance specification: Fenofibrate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of fenofibrate (on the dried basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Chloride and sulfate - Chloride - Sulfate	Not more than 0.01% Not more than 0.01%
5	Heavy metals	Not more than 20 ppm
6	Organic impurities - Fenofibrate related compound A - Fenofibrate related compound B - (3RS)-3-[4-(4-Chlorobenzoyl)phenoxy]butan-2-one - Methyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoate - Ethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoate - (4-Chlorophenyl)[4-(1-methylethoxy)phenyl]methanone - Fenofibrate related compound C - Any other impurity - Total impurities	Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 0.5%
7	Melting range or temperature	79° – 82°C
8	Loss on drying	Not more than 0.5%

- หมายเหตุ** - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา
Finasteride mg tablet

1. ชื่อยา Finasteride mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา finasteride mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Finasteride tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of finasteride
3	Dissolution* - For 5 mg tablet - For 1 mg tablet	Not less than 75%(Q) of the labeled amount of finasteride is dissolved in 45 minutes Not less than 80%(Q) of the labeled amount of finasteride is dissolved in 30 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Finasteride USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.5 – 101.0% of finasteride (on the anhydrous basis)
3	Specific rotation	–56° to –60°
4	Water	Not more than 0.3%
5	Residue on ignition	Not more than 0.1%
6	Heavy metals	Not more than 0.001%
7	Chromatographic purity - Any individual impurity - Total impurities	Not more than 0.5% Not more than 1.0%

3.3 Finished product specification: Finasteride tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of finasteride
3	Dissolution*	Not less than 75%(Q) of the labeled amount of finasteride is dissolved in 45 minutes
4	Related substances - Finasteride impurity A - Finasteride impurity B - Finasteride impurity C - Any other impurity - Sum of any other impurities	Not more than 0.3% Not more than 0.3% Not more than 0.3% Not more than 0.1% Not more than 0.6%
5	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Finasteride BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of finasteride (on the dried substance)
3	Specific optical rotation	+12.0° to +14.0° (dried substance)
4	Related substances - Impurity A - Impurity B - Impurity C - Any other impurity (for each) - Total impurities	Maximum 0.3% Not more than 0.3% Not more than 0.3% Not more than 0.10% Not more than 0.6%
5	Loss on drying	Maximum 0.5%

- หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Irbesartan mg tablet

1. ชื่อยา Irbesartan mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน (ระบุนุ film coated หรือไม่ แล้วแต่ผู้ใช้)
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา irbesartan mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุนุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุนุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุนุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Irbesartan tablet USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of irbesartan
3	Dissolution*	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of irbesartan is dissolved in 20 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
5	Related compounds	
	- Irbesartan related compound A	Not more than 0.2%
	- Any individual Impurity	Not more than 0.2%
	- Total impurities	Not more than 0.5%

3.2 Drug substance specification: Irbesartan USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of irbesartan (on the anhydrous basis)
3	Water	Not more than 0.5%
4	Heavy metals	Not more than 0.002%
5	Limit of azide	Not more than 10 ppm
6	Related compounds	
	- Irbesartan related compound A	Not more than 0.2%
	- Any other impurity	Not more than 0.1%
	- Total impurities	Not more than 0.5%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Levofloxacin mg injection

1. ชื่อยา Levofloxacin mg injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลายใส ปราศจากเชื้อ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา levofloxacin hemihydrate ซึ่งสมมูลกับ levofloxacin mg ใน มิลลิลิตร
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Complied with finished product specification
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of levofloxacin
3	pH	Complied with finished product specification
4	Bacterial endotoxins	Not more than 0.7 Endotoxin Unit/mg
5	Particulate matter Container size ≤100 ml - Size ≥ 10 µm - Size ≥ 25 µm Container size >100 ml - Size ≥ 10 µm - Size ≥ 25 µm	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container Not more than 25 particles/ml Not more than 3 particles/ml
6	Volume in container (Extractable volume)	Complied with finished product specification
7	Sterility	Complied with finished product specification
8	Impurities	Complied with finished product specification

- หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Methyldopa mg tablet

1. ชื่อยา Methyldopa mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา methyldopa หรือ methyldopa sesquihydrate ซึ่งสมมูลกับ methyldopa mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Methyldopa tablets USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of anhydrous methyldopa
3	Dissolution*	Not less than 80%(Q) of the labeled amount of methyldopa is dissolved in 20 minutes
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Methyl dopa USP

หมายถึง Methyl dopa sesquihydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 101.0% of methyl dopa (on the anhydrous basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Heavy metals	Not more than 10 ppm
5	3-O-Methylmethyl dopa	Not more than 0.5%
6	Specific rotation	-25° to -28°
7	Acidity	Not more than 0.5 ml of 0.10 N sodium hydroxide is required
8	Water	10.0 – 13.0%

3.3 Finished product specification: Methyl dopa tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of anhydrous methyl dopa
3	Optical rotation	-0.98° to -1.09°
4	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
5	Dissolution*	Not less than 70%(Q) of the labeled amount of methyl dopa is dissolved in 45 minutes

3.4 Drug substance specification: Methyl dopa BP

หมายถึง Methyl dopa sesquihydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.5 – 101.0% of methyl dopa (on the anhydrous substance)
3	Acidity	Not more than 0.5 ml of 0.1 M sodium hydroxide is required
4	Absorbance - Specific absorbance at the absorption maximum (280 nm)	122 to 137 (anhydrous substance)

ข้อ	Test items	Specifications
5	Related substances - Impurities A, B, C (for each) - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.15% Not more than 0.05% Not more than 0.5%
6	Enantiomeric purity - D-methyldopa (Impurity D)	Not more than 0.5%
7	Heavy metals	Maximum 20 ppm
8	Water	10.0 – 13.0%
9	Sulfated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Metronidazole mg injection

1. ชื่อยา Metronidazole mg injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลาย isotonic ใส่ ปราศจากเชื้อ สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา metronidazole mg ใน 1 มิลลิลิตร
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะสำหรับบรรจุยาฉีด และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Metronidazole injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of metronidazole
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.35 Endotoxin Unit/mg of metronidazole
4	pH	4.5 – 7.0
5	Particulate matter	
	- Size $\geq 10 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container
	- Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 600 particles/container
6	Sterility	Meet the requirement
7	Volume in container	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Metronidazole USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of metronidazole (on the dried basis)
3	Loss on drying	Not more than 0.5%
4	Residue on ignition	Not more than 0.1%
5	Heavy metals	Not more than 0.005%
6	Related compounds - Any single unspecified impurity - Total impurities	Not more than 0.1% Not more than 0.2%

3.3 Finished product specification: Metronidazole intravenous infusion BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 110.0% of the labeled amount of metronidazole
3	pH (Acidity)	4.5 – 6.0
4	Related substances - 2-methyl-5-nitroimidazole	Not more than 0.5%
5	Nitrite	Not more than 0.8%
6	Bacterial endotoxins	Not more than 3.5 IU/ml (solution 5 mg/ml)
7	Sterility	Meet the requirement
8	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
9	Volume in container	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Metronidazole BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of metronidazole (on the dried substance)
3	Related substances - Any impurity - Total impurities	Not more than 0.1% Not more than 0.2%
4	Heavy metals	Maximum 20 ppm
5	Loss on drying	Maximum 0.5%
6	Sulfated ash	Maximum 0.1%

- หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Nicergoline mg tablet

1. ชื่อยา Nicergoline mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา nicergoline mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification:

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Complied with finished product specification
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of nicergoline
3	Uniformity of dosage units*	Complied with finished product specification
4	Dissolution*	Complied with finished product specification
5	Related substances or impurity	Complied with finished product specification

3.2 Drug substance specification: Nicergoline BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification - Specific optical rotation	Meet the requirement +4.8° to +5.8°
2	Assay	99.0 – 101.0% of nicergoline (on the anhydrous substance)
3	Related substances - Impurity B - Impurity A - Impurity H	Not more than 0.8% Not more than 0.5% Not more than 0.3%

ข้อ	Test items	Specifications
	- Impurity D	Not more than 0.2%
	- Impurity C, F, I (for each)	Not more than 0.2%
	- Unspecified impurities (for each)	Not more than 0.10%
	- Total impurities	Maximum 1.2%
4	Water	Maximum 0.5%
5	Sulfated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Norepinephrine mg injection

1. ชื่อยา Norepinephrine mg injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลายใส ปราศจากเชื้อ สำหรับฉีด
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา norepinephrine bitartrate (norepinephrine acid tartrate / noradrenaline acid tartrate) ซึ่งสมมูลกับ norepinephrine mg ใน 1 มิลลิลิตร
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Norepinephrine bitartrate injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 115.0% of the labeled amount of norepinephrine
3	Color and clarity	Meet the requirement
4	Bacterial endotoxins	Not more than 83.4 Endotoxin Units/mg of norepinephrine
5	pH	3.0 – 4.5
6	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
7	Sterility	Meet the requirement
8	Volume in container	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Norepinephrine bitartrate USP

หมายถึง Norepinephrine bitartrate monohydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	97.0 – 102.0% of norepinephrine bitartrate (on the anhydrous basis)
3	Residual on ignition	Not more than 0.1%
4	Arterenone	Absorptivity at 310 nm not more than 0.2
5	Optical rotation / specific rotation	-10° to -12°
6	Water	4.5 – 5.8%

3.3 Finished product specification: Noradrenaline injection/

Norepinephrine injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of norepinephrine acid tartrate (noradrenaline acid tartrate)
3	pH (Acidity)	3.0 – 4.6
4	Adrenaline	Not greater than 1%
5	Bacterial endotoxins	Not more than 83.4 Endotoxin Units/mg
6	Sterility	Meet the requirement
7	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
8	Extractable volume	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Norepinephrine acid tartrate/

Noradrenaline acid tartrate BP

หมายถึง Norepinephrine acid tartrate monohydrate หรือ Noradrenaline acid tartrate monohydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification - Specific optical rotation	Meet the requirement -44° to -48° (noradrenaline base)
2	Assay	98.5 – 101.0% of norepinephrine acid tartrate/noradrenaline acid tartrate (on the anhydrous substance)
3	Related substances - Impurity F - Specified impurity B, D, E (for each) - Unspecified impurities - Sum of impurities and impurity F	Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.10% Maximum 0.3%
4	Water	4.5 – 5.8%
5	Sulfated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย

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

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Omeprazole mg for injection

1. ชื่อยา Omeprazole mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยา lyophilized สีขาวหรือเกือบขาว ปราศจากเชื้อ สำหรับละลายเพื่อฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา omeprazole หรือ omeprazole sodium ที่สมมูลกับ omeprazole mg ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะสำหรับบรรจุยาฉีด ปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification:

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Complied with finished product specification
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of omeprazole
3	pH (ละลายด้วย solvent ที่เหมาะสม)	8.8 – 10.0
4	Uniformity of dosage units*	Complied with finished product specification
5	Sterility	Complied with finished product specification
6	Bacterial endotoxins	Not more than 175 Endotoxin Units/85.2 mg of omeprazole sodium หรือ Not more than 2.1875 Endotoxin Units/mg of omeprazole
7	Water	Not more than 10.0%
8	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
9	Related substances -Individual impurity -Total impurities	Not more than 0.5% Not more than 1.0%
10	Constituted solution	Complied with finished product specification

3.2 Drug substance specification

(A) Omeprazole USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of omeprazole (on dried basis)
3	Completeness of solution	Meet the requirement
4	Color of solution	Absorbance is not greater than 0.10
5	Loss on drying	Not more than 0.5%
6	Residue on ignition	Not more than 0.1%
7	Heavy metals	Not more than 0.002%
8	Chromatographic purity - Individual impurity - Total impurities	Not more than 0.3% Not more than 1.0%

(B) Omeprazole sodium BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification Optical rotation	Meet the requirement –0.10° to +0.10°
2	Assay	98.0 – 101.0% of omeprazole sodium (on the anhydrous basis)
3	pH	10.3 – 11.3
4	Related substances - Impurities D, E (for each) - Unspecified impurities - Total Impurities	Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 0.5%
5	Heavy metals	Maximum 20 ppm
6	Water	4.5 – 10.0%

(C) Omeprazole BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of omeprazole (on the dried basis)
3	Impurities F and G	Maximum 350 ppm
4	Related substances - Impurities D, E (for each) - Unspecified impurities - Total impurities	Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 0.5%
5	Chloroform and methylene chloride - Methylene chloride - Chloroform	Maximum 100 ppm Maximum 50 ppm
6	Loss on drying	Maximum 0.2%
7	Sulfated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือ ใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Pantoprazole mg for injection

1. ชื่อยา Pantoprazole mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยาปราศจากเชื้อสีขาว สำหรับละลายเพื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา pantoprazole sodium ซึ่งสมมูลกับ pantoprazole mg ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3.1 Finished product specification:

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Complied with finished product specification
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of pantoprazole
3	pH	Complied with finished product specification
4	Bacterial endotoxins	Not more than 4.5 Endotoxin Unit/mg
5	Sterility	Complied with finished product specification
6	Water	Complied with finished product specification
7	Particulate matter	
	- Size $\geq 10 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container
	- Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 600 particles/container
8	Uniformity of dosage unit*	Complied with finished product specification
9	Constituted solution	Complied with finished product specification

3.2 Drug substance specification:

(A) Pantoprazole sodium USP

หมายถึง pantoprazole sesquihydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of pantoprazole sodium (on the anhydrous basis)
3	Water	5.0 – 8.0%
4	Heavy metals	Not more than 0.002%
5	Related compounds	<p><u>Note:</u> On the basis of the synthetic route, perform either Test 1 or Test 2. Test 2 is recommended when impurities C, D, E, and F are potential related compounds.</p> <p><u>Test 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pantoprazole related compound A - Pantoprazole related compound B - Any other individual impurity - Total impurities <p><u>Test 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Related compound A - Related compound B - Related compound C - Related compound D and F - Related compound E - Any other individual impurity - Total impurities

(B) Pantoprazole sodium sesquihydrate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of pantoprazole sodium (on the anhydrous substance)
3	Optical rotation	-0.4° to +0.4°
4	Related substances - Impurity A - Sum of impurities D and F - Impurities B, C, E (for each) - Unspecified impurities (for each) - Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.1% Not more than 0.10% Not more than 0.5%
5	Heavy metals	Maximum 20 ppm
6	Water	5.9 – 6.9%

- หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Phenytoin sodium mg injection

1. ชื่อยา Phenytoin sodium mg injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสี สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา phenytoin sodium mg ใน 1 ml ของสารละลายผสมของ propylene glycol และ ethanol in water for injection หรือประกอบด้วยตัวยา phenytoin sodium 5% w/v ในสารละลายผสมของ propylene glycol 40% v/v และ ethanol 10% v/v in water for injection
- 2.3 ขนาดบรรจุ มิลลิลิตร
- 2.4 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ บรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.5 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Phenytoin sodium injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of phenytoin sodium
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.3 Endotoxin Unit/mg of phenytoin sodium
4	pH	10.0 – 12.3
5	Alcohol and propylene glycol content	
	- Alcohol	9.0 – 11.0% v/v
	- Propylene glycol	37.0 – 43.0% v/v

ข้อ	Test items	Specifications
6	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
7	Sterility	Meet the requirement
8	Volume in container	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Phenytoin sodium USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of phenytoin sodium (on the dried basis)
3	Clarity and color of solution	Meet the requirement
4	Loss on drying	Not more than 2.5%
5	Heavy metals	Not more than 0.002%
6	Related compounds - Phenytoin related compound A - Phenytoin related compound B - Benzophenone - Total impurities excluding benzophenone	Not more than 0.9% Not more than 0.9% Not more than 0.1% Not more than 0.9%

3.3 Finished product specification: Phenytoin injection BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	4.75 – 5.25% w/v of phenytoin sodium
3	pH (Alkalinity)	11.5 – 12.1
4	Weight per ml	1.025 – 1.035 g
5	Benzil and benzophenone (for each)	Not more than 0.5%
6	Ethanol	9.0 – 11.0% v/v
7	Propylene glycol	37.0 – 43.0% v/v
8	Sterility	Meet the requirement

ข้อ	Test items	Specifications
9	Particulate matter - Size > 10 µm - Size > 25 µm	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
10	Bacterial endotoxins	Not more than 0.3 Endotoxin Unit/mg of phenytoin sodium
11	Extractable volume	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Phenytoin sodium BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.5 – 100.5% of phenytoin sodium (on the anhydrous substance)
3	Appearance of solution	Meet the requirement
4	Related substances - Impurity E - Impurity C - Impurity D - Unspecified impurities (for each) - Total impurities	Not more than 0.3% Not more than 0.2% Not more than 0.15% Not more than 0.10% Not more than 0.5%
5	Free phenytoin	Not more than 1.0 ml of 0.1 M sodium hydroxide is required
5	Heavy metals	Maximum 10 ppm
6	Water	Maximum 3.0%

- หมายเหตุ - กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Piperacillin g and tazobactam mg for injection

1. ชื่อยา Piperacillin g and tazobactam mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยา ปราศจากเชื้อ สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา piperacillin หรือ piperacillin sodium ซึ่งสมมูลกับ piperacillin g และ tazobactam หรือ tazobactam sodium หรือ tazobactam acid ซึ่งสมมูลกับ tazobactam mg ใน 1 vial (อัตราส่วนของ piperacillin ต่อ tazobactam เท่ากับ 8:1)
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน
- 2.5 พงยาละลายด้วยตัวทำละลาย ปริมาตร ซีซี ละลายหมดภายในเวลา นาที

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Piperacillin and tazobactam for injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	
	- Piperacillin	90.0 – 110.0% of the labeled amount of piperacillin
	- Tazobactam	90.0 – 110.0% of the labeled amount of tazobactam
3	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
4	Organic impurities	
	- Tazobactam related compound A	Not more than 1.0%
	- Piperacillin impurity 4	Not more than 1.0%

ข้อ	Test items	Specifications
	<ul style="list-style-type: none"> - Piperacillin impurity 1 - Piperacillin related compound A - Piperacillin related compound C - Piperacillin impurity 5 - Piperacillin impurity 6 - Any individual unspecified impurity - Total impurities (not include piperacillin related compound A) 	<p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 5.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 1.0%</p> <p>Not more than 5.0%</p>
5	Bacterial endotoxins	Not more than 0.08 Endotoxin Unit/mg of a mixture of piperacillin and tazobactam
6	Sterility	Meet the requirement
7	Particulate matter <ul style="list-style-type: none"> - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$ 	<p>Not more than 6,000 particles/container</p> <p>Not more than 600 particles/container</p>
8	pH	5.0 – 7.0
9	Water	Not more than 2.5%
10	Constituted solution	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification:

(A) Piperacillin USP

หมายถึง piperacillin monohydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	960 – 1030 microgram/mg of piperacillin (on the anhydrous basis)
3	Heavy metals	Not more than 20 ppm
4	Ampicillin and Piperacillin related compounds A, B, and C <ul style="list-style-type: none"> - Piperacillin related compound B 	Not more than 0.2 %
	<ul style="list-style-type: none"> - Ampicillin - Piperacillin related compound C - Piperacillin related compound A 	<p>Not more than 0.2%</p> <p>Not more than 0.4 %</p> <p>Not more than 1.0 %</p>

ข้อ	Test items	Specifications
5	Piperacillin related compound D • Piperacillin related compound D • Total impurities	Not more than 2.0% Not more than 3.8%
6	Water	2.0 – 4.0%
7	Specific rotation	+155° to +175°
8	Bacterial endotoxins	Not more than 0.07 Endotoxin Unit/mg of piperacillin
9	Sterility	Meet the requirement

(B) Piperacillin sodium USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	863 – 1007 microgram/mg of piperacillin (on the anhydrous basis)
3	Piperacillin related compound A and C - Piperacillin related compound C - Piperacillin related compound A	Not more than 1.0% Not more than 3.5%
4	pH	5-5 – 7.5
5	Water	Not more than 1.0%
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.07 Endotoxin Unit/mg of piperacillin
7	Sterility	Meet the requirement

(C) Tazobactam USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0% of tazobactam (on the anhydrous basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.1%
4	Heavy metals	Not more than 20 ppm
5	Organic impurities - Tazobactam related compound A - Any other individual impurity - Total impurities (ไม่รวม tazobactam related compound A)	Not more than 1.0% Not more than 0.1% Not more than 0.3%

ข้อ	Test items	Specifications
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.7 Endotoxin Unit/mg of tazobactam
7	specific rotation	+160° to +167°
8	Microbial enumeration tests and tests for specified microorganisms	Meet the requirement
9	pH	1.8 – 2.8
10	Water - For the anhydrous form - For the hemihydrate form	Not more than 0.6% 2.2 – 3.8%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดง รายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Sulfasalazine mg enteric coated tablet

1. ชื่อยา Sulfasalazine mg enteric coated tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทานที่ออกแบบให้ละลายในลำไส้ (enteric coated)
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา sulfasalazine mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะปิดสนิทป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Sulfasalazine delayed-release tablets USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of sulfasalazine
3	Dissolution* - Acid stage - Buffer stage	Not more than 10% of the labeled amount of sulfasalazine is dissolved in 120 minutes Not less than 85%(Q) of the labeled amount of sulfasalazine is dissolved in 60 minutes
3	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Sulfasalazine USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	97.0 – 101.5% of sulfasalazine (on the dried basis)
3	Residue on ignition	Not more than 0.5%
4	Chloride and sulfate - Chloride - Sulfate	Not more than 0.014% Not more than 0.04%
5	Heavy metals	Not more than 20 ppm
6	Organic impurities - Any impurity - Total impurities	Not more than 2% Not more than 4%
7	Loss on drying	Not more than 1.0%

3.3 Finished product specification: Gastro-resistant sulfasalazine tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of sulfasalazine
3	Related substances - Any impurity - Total impurities	Not more than 1% Not more than 4%
4	Salicylic acid and sulfapyridine - Salicylic acid - Sulfapyridine	Not more than 0.5% Not more than 0.5%
5	Dissolution* - Acid stage - Buffer stage	Not more than 10% of the labeled amount of sulfasalazine is dissolved in 120 minutes Not less than 75%(Q) of the labeled amount of sulfasalazine is dissolved in 45 minutes
6	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Sulfasalazine BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	97.0 – 101.5% of sulfasalazine (on the dried substance)
3	Related substances - Impurity A, B, C, D, E, F, G, I (for each) - Total impurities	Not more than 1% Not more than 4%
4	Impurity H, J (for each)	Not more than 0.5%
5	Chloride	Maximum 140 ppm
6	Sulfates	Maximum 400 ppm
7	Heavy metals	Maximum 10 ppm
8	Loss on drying	Maximum 1.0%
9	Sulfated ash	Maximum 0.5%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Tamoxifen mg tablet

1. ชื่อยา Tamoxifen mg tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ด สำหรับรับประทาน

2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา tamoxifen citrate ซึ่งสมมูลกับ tamoxifen mg ใน 1 เม็ด

2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิท ป้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง

2.4 ฉลาก

- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
- บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้ชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Tamoxifen citrate tablets USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of tamoxifen
3	Dissolution*	Not less than 75%(Q) of the labeled amount of tamoxifen is dissolved in 30 minutes
4	Content uniformity*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Tamoxifen citrate USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of tamoxifen citrate (on the dried basis)
3	Loss on drying	Not more than 0.5%
4	Residue on ignition	Not more than 0.2%

ข้อ	Test items	Specifications
5	E-isomer	Not more than 0.3%
6	Iron	Not more than 0.005%
7	Heavy metals	Not more than 0.001%
8	Related impurities	
	- Any impurity	Not more than 0.5%
	- Total impurities	Not more than 1.0%

3.3 Finished product specification: Tamoxifen tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of tamoxifen
3	E-isomer and other related substances	
	- E-isomer	Not greater than 0.3%
	- Total impurities (not include E-isomer)	Not greater than 0.5%
4	Dissolution*	Not less than 70%(Q) of the labeled amount of tamoxifen is dissolved in 45 minutes
5	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement

3.4 Drug substance specification: Tamoxifen citrate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of tamoxifen citrate (on the dried substance)
3	Related substances	
	- Impurities A, B, C, D, E, F, G, H (for each)	Not more than 0.3%
	- Total impurities other than A	Not more than 0.5%
4	Loss on drying	Maximum 0.5%
5	Sulfated ash	Maximum 0.1%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution, Content uniformity และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Theophylline mg extended-release capsule

1. ชื่อยา Theophylline mg extended-release capsule

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทาน ชนิดออกฤทธิ์นาน ชั่วโมง
(สถานพยาบาลควรระบุว่าต้องการแบบออกฤทธิ์ 12 หรือ 24 ชั่วโมง)
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา theophylline mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิทป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก - ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
- บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Theophylline extended-release capsules USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	90.0 – 110.0% of the labeled amount of anhydrous theophylline
3	Dissolution*	Meet the requirement
4	Content uniformity*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification: Theophylline USP

หมายถึง theophylline anhydrous หรือ theophylline monohydrate

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	97.0 – 102.0% of theophylline (on the dried basis)
3	Melting range	270° – 274° (the range between beginning and end of melting does not exceed 3°)

ข้อ	Test items	Specifications
4	Acidity	Not more than 1.0 mL of 0.020 N sodium hydroxide is required to change the colour of the indicator to yellow
5	Loss on drying - Hydrous form - Anhydrous form	7.5 – 9.5% Not more than 0.5%
6	Residue on ignition	Not more than 0.15%

หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Content uniformity ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Theophylline mg prolonged-release tablet

1. ชื่อยา Theophylline mg prolonged-release tablet

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทาน ชนิดออกฤทธิ์นาน ชั่วโมง
(สถานพยาบาลควรระบุว่าการแบบออกฤทธิ์ 12 หรือ 24 ชั่วโมง)
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา theophylline หรือ theophylline hydrate ซึ่งสมมูลกับ theophylline mg ใน 1 เม็ด
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในแผงปิดสนิทป้องกันความชื้น
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Prolonged-release theophylline tablets BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95.0 – 105.0% of the labeled amount of theophylline
3	Related substances	Not more than 0.5%
3	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
4	Dissolution*	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification:

(A) Theophylline BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of theophylline (on the dried substance)
3	Acidity	Not more than 1.0 ml of 0.01 M sodium hydroxide is required to change the colour of the indicator to yellow
4	Related substances - Impurities A, B, C, D (for each) - Any other impurity (for each) - Total impurities	Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.5%
5	Heavy metals	Maximum 20 ppm
6	Loss on drying	Maximum 0.5%
7	Sulfated ash	Maximum 0.1%

(B) Theophylline hydrate BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	99.0 – 101.0% of theophylline (on the anhydrous substance)
3	Acidity	Not more than 1.0 ml of 0.01 M sodium hydroxide is required to change the colour of the indicator to yellow
4	Related substances - Impurities A, B, C, D (for each) - Any other impurity (for each) - Total impurities	Not more than 0.1% Not more than 0.1% Not more than 0.5%
5	Heavy metals	Maximum 20 ppm
6	Water	8.0 – 9.5%
4	Sulfated ash	Maximum 0.1%

- หมายเหตุ - * หัวข้อ Dissolution และ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA
- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
 - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เจือปนอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เจือปนอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

คุณลักษณะเฉพาะของยา

Vancomycin mg for injection

1. ชื่อยา Vancomycin mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

- 2.1 รูปแบบ เป็นผงยาปราศจากเชื้อ สีขาวถึงขาวนวล สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ
- 2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา vancomycin hydrochloride ซึ่งสมมูลกับ vancomycin mg ใน 1 vial
- 2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง
- 2.4 ฉลาก
- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
 - บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบและขนาดความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2556 ลงวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 10 มิถุนายน 2556)

3.1 Finished product specification: Vancomycin hydrochloride for injection USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Antibiotics-microbial assay	90.0 – 115.0% of the labeled amount of vancomycin
3	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
4	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container
5	Bacterial endotoxins	Not more than 0.33 Endotoxin Unit/mg of vancomycin
6	Sterility	Meet the requirement
7	pH	2.5 – 4.5
8	Water	Not more than 5.0%
9	Constituted solution	Meet the requirement
10	Content of vancomycin - Vancomycin B - Any peak other than the main peak	Not less than 80.0% Not more than 9.0%

3.2 Drug substance specification: Vancomycin hydrochloride USP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	Not less than 900 microgram per mg of vancomycin (on anhydrous basis)
3	Inorganic impurity - Heavy metal	Not more than 30 ppm
4	Organic impurity - Monodechlorovancomycin	Not more than 4.7%
5	Sterility	Meet the requirement
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.33 Endotoxin Unit/mg of vancomycin
7	pH	2.5 – 4.5
8	Water	Not more than 5.0%
9	Composition of vancomycin - Vancomycin B - Any peak other than the main peak	Not less than 85.0% Not more than 5.0%

3.3 Finished product specification: Vancomycin hydrochloride for intravenous infusion BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	95 – 105% of the estimated potency
3	pH (Acidity)	2.5 – 4.5
4	Clarity of solution	Meet the requirement
5	Vancomycin B	Not less than 88.0%
6	Related substances - Any impurity - Total impurities	Not more than 4.0% Not more than 12.0%
7	Water	Not more than 5.0%
8	Bacterial endotoxins	Not more than 2.5 IU of endotoxin per ml (solution 9000 IU/ml)
9	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
10	Sterility	Meet the requirement
11	Particulate matter - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles/container Not more than 600 particles/container

3.4 Drug substance specification: Vancomycin hydrochloride BP

ข้อ	Test items	Specifications
1	Identification	Meet the requirement
2	Potency	Minimum 1050 IU/mg (on the anhydrous substance)
3	pH	2.5 – 4.5
4	Vancomycin B	Minimum 93.0%
5	Related substances - Any impurity (for each) - Total impurities	Maximum 4.0% Maximum 7.0%
6	Heavy metals	Maximum 30 ppm
7	Water	Maximum 5.0%
8	Sulfated ash	Maximum 1.0%
9	Bacterial endotoxins	Less than 0.25 IU/mg of vancomycin

หมายเหตุ - * หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดงรายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมีได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสารหลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification on พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือ ใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 2 เรื่อง เงื่อนไขอื่น

5. การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

รายละเอียดตามเอกสารส่วนที่ 3 เรื่อง การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)



2

ส่วนที่ 2: เจือปนอื่น

เงื่อนไขอื่น

4. เงื่อนไขอื่น

ผู้เสนอราคาต้องยื่นสำเนาภาพถ่ายเอกสาร พร้อมลงลายมือชื่อรับรองเอกสารโดยผู้มีอำนาจ รายละเอียดดังนี้

4.1. เอกสารการได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทย และสำแดง (declare) แหล่งผลิต

4.1.1. ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ได้แก่ ทย.2 ทย.3 ทย.4 หรือ ย.2 แล้วแต่กรณี

4.1.2. ใบคำขอขึ้นทะเบียน ทย.1 หรือ ย.1 ของยาที่เสนอราคา พร้อมรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่ยื่นทะเบียน (finished product specification) และข้อกำหนดคุณภาพของวัตถุดิบ (drug substance specification) กรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไขเพิ่มเติมจะต้องแนบเอกสารการขอแก้ไข (ย.5) มาพร้อม finished product specification และ/หรือ drug substance specification โดยขอแก้ไขก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ และไม่เกิน 2 ปี ณ วันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์

4.2. เอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยา

4.2.1. กรณีผลิตในประเทศไทย ผู้ผลิตต้องมีเอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) โดยหน่วยงาน PIC/S participating authorities หรือ มีเอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งกำหนดขึ้นโดยมีความสอดคล้องและทัดเทียมกับหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S ในหมวดยาที่เสนอขาย ฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบโดยมีผลการรับรองถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์

4.2.2. กรณีนำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตต้องมีเอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) โดยหน่วยงาน PIC/S participating authorities ฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบโดยมีผลการรับรองถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ หรืออายุตลอดชีพ แล้วแต่กรณี

4.3. เอกสารคุณภาพของยาที่เสนอราคา

4.3.1. ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปของผู้ผลิต (certificate of analysis of finished product) ในยารุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่าง

4.3.2. ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบของตัวยาสำคัญ (certificate of analysis of drug substance) ที่ใช้ในการผลิตยารุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของผู้ผลิตและผู้ผลิตวัตถุดิบ

[***หมายเหตุ : กรณีเป็นยากลุ่ม biological products ต้องการ COA of drug substance ของผู้ผลิตยานั้น / กรณียานั้นเป็น Sterile water for injection ไม่ต้องมี COA of drug substance ***]

- 4.3.3. เอกสารหรือหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างรุ่นการผลิตของวัตถุดิบของตัวยาสำคัญ (drug substance) ข้อ 4.3.2 กับรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (finished product) ข้อ 4.3.1
- 4.3.4. ผลการศึกษา long term stability ตลอดช่วงอายุของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข
- 4.3.5. กรณีเป็นยากลุ่ม biological products ที่เป็น vaccines, blood products ต้องมีเอกสารรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
- 4.4. ตัวอย่างยา
- 4.4.1. ผู้เสนอราคา ต้องส่งตัวอย่างยาอย่างน้อย.....หน่วยบรรจุภัณฑ์ ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติทั่วไปข้างต้น
- 4.5. การประกันคุณภาพยาที่ส่งมอบ
- 4.5.1. ยาที่ส่งมอบต้องมีอายุใช้ได้ไม่น้อยกว่า.....ปีนับจากวันส่งมอบ
- 4.5.2. ยาทุกงวดที่ส่งมอบ จะต้องส่งสำเนาภาพถ่ายใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ยารุ่นที่ส่งมอบ
- 4.5.3. กรณีที่หน่วยราชการทำการสุ่มตัวอย่างยาที่ส่งมอบเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ หน่วยราชการจะทำหนังสือร้องขอตัวอย่าง โดยผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องส่งยาเพิ่มอีกตามจำนวนที่หน่วยราชการส่งตรวจวิเคราะห์และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพ กรณีที่พบว่ายาไม่เป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะ หน่วยราชการขอสงวนสิทธิไม่รับพิจารณาการเสนอราคายาดังกล่าวของผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) และ/หรือผู้ผลิตในครั้งต่อไป
- 4.5.4. ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องรับเปลี่ยนยาเมื่อยาใกล้หมดอายุ หรือเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพด้วยประการใดๆ ก่อนกำหนด โดยไม่มีเงื่อนไข
- 4.5.5. กรณีเป็นยาที่ต้องเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส ต้องมีเอกสารแสดงและรับรองว่ามีระบบการเก็บและจัดส่งยาเป็น cold chain system ที่ได้มาตรฐานตามหลักเกณฑ์ Good Storage Practice (GSP) และ Good Distribution Practice (GDP)
- 4.6. เอกสารอื่นๆ
- 4.6.1. กรณียาที่เสนอไม่ใช่ยาต้นแบบ (original drugs) ต้องมีเอกสารผลการศึกษา bioequivalence ของยาที่เสนอราคาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ โดยวิธีการศึกษาต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข
- ข้อนี้ระบุในกรณีที่ตัวยาสำคัญของยาต้นแบบขึ้นทะเบียนก่อนปี พ.ศ. 2535 และเป็นยาในกลุ่ม ดังนี้
- ก. ยาที่ระบุว่ายอยู่ในกลุ่ม Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class 3 หรือ 4
- ข. ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index drugs)
- ค. ยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศว่าต้องทำการศึกษา bioequivalence เช่น ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน zidovudine (azidothymidine, AZT) ยาในรูปแบบยาที่ดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (modified release dosage forms) เป็นต้น
- 4.6.2. กรณีเป็นยาที่ต้องละลายและ/หรือเจือจางก่อนใช้ ต้องมีผลการศึกษาความคงสภาพหลังการละลายและ/หรือเจือจาง ในตัวทำละลายต่างๆ ครบถ้วนและสอดคล้องกับเอกสารกำกับยา

- 4.7. ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ยินยอมให้ยกเลิกสัญญาก่อนครบกำหนด ดังนี้
- 4.7.1. กรณีผลการสุ่มตรวจวิเคราะห์ยานี้ โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์หรือห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน ISO/IEC 17025 ผลการตรวจวิเคราะห์ไม่เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนดในประกาศประกวดราคา
 - 4.7.2. กรณีผลิตภัณฑ์ยาชนิดนี้ถูกเรียกเก็บคืนจากท้องตลาดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในช่วงเวลาของสัญญาจะซื้อจะขาย
 - 4.7.3. กรณีพบปัญหาคุณภาพจากผลิตภัณฑ์ยาที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา
- 4.8. หน่วยราชการขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่มีประวัติถูกเรียกเก็บคืนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในระยะเวลา 1 ปีก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์

3

ส่วนที่ 3: หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

5. หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

ในการพิจารณาผู้ชนะการเสนอราคา โดยใช้หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา เป็นดังนี้

- ผู้เสนอราคา มีคุณสมบัติครบถ้วนถูกต้องตามประกาศประกวดราคาและเอกสารประกวดราคา
- ผลิตภัณฑ์ที่เสนอราคา มีข้อกำหนดถูกต้องครบถ้วนตามคุณลักษณะเฉพาะที่ประกาศประกวดราคา
- ตัวแปรหลักสำหรับใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา

ประกอบด้วย 2 ตัวแปร ซึ่งมีน้ำหนักคะแนน ดังนี้

ตัวแปรหลักที่ 1 ราคาที่เสนอราคา (Price) ≥ 40 คะแนน

ตัวแปรหลักที่ 2 คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ ≤ 60 คะแนน

รวม 100 คะแนน

คำแนะนำ : ใช้ตัวแปรหลักเพียง 2 ตัว คือ (1)ราคาที่เสนอราคา (2)คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ การกำหนดน้ำหนักสัดส่วนคะแนนของตัวแปรหลักหน่วยงานสามารถปรับเปลี่ยนน้ำหนักคะแนนของตัวแปรคุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการได้ตามความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละกลุ่มแต่ละชนิด แต่ต้องไม่เกินร้อยละ 60 หากหน่วยงานพิจารณาเห็นว่าน้ำหนักคะแนนของตัวแปรคุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการมีความจำเป็นต้องกำหนดมากกว่าร้อยละ 60 ให้ระบุเหตุผลความจำเป็นไว้ในรายงานขอซื้อเพื่อขอความเห็นชอบจากหัวหน้าส่วนราชการ

ตัวแปรหลักอื่นๆ ที่เหลืออีก 2 ตัวแปรคือ “ผลการประเมินผู้ค้าภาครัฐ” ในปัจจุบันระบบ e-GP ยังไม่พร้อมใช้ และ “การเสนอพัสดุที่เป็นกิจการที่รัฐต้องการส่งเสริมหรือสนับสนุน” ในระยะต่อไปจะยกเลิก ดังนั้นหากจะเลือกใช้ร่วมด้วยต้องพิจารณาในขณะนั้นตัวแปรดังกล่าวพร้อมใช้ได้แล้วหรือยกเลิกการใช้แล้ว ทั้งนี้การกำหนดน้ำหนักคะแนนตัวแปร “ราคาที่เสนอราคา” ต้องไม่น้อยกว่าร้อยละ 40 หรือตัวแปร “คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ” และตัวแปรหลักอื่นๆ รวมกันไม่เกินร้อยละ 60 และระบบจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยอิเล็กทรอนิกส์จะดำเนินการประมวลผลให้คะแนนตัวแปร “ราคาที่เสนอราคา” “ผลการประเมินผู้ค้าภาครัฐ” และ “การเสนอพัสดุที่เป็นกิจการที่รัฐต้องการส่งเสริมหรือสนับสนุน”

1. ตัวแปรหลักที่ 1 : ราคาที่เสนอราคา (Price) (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

ระบบจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยอิเล็กทรอนิกส์จะดำเนินการประมวลผลคะแนนให้จากใบเสนอราคา

2. ตัวแปรหลักที่ 2 : คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

ประกอบด้วยตัวแปรรอง 4 ตัว และมีน้ำหนักคะแนน ดังนี้

ตัวแปรรองที่ 1 มาตรฐานโรงงานผลิต 10 คะแนน

ตัวแปรรองที่ 2 มาตรฐานผลิตภัณฑ์ 20 คะแนน

ตัวแปรรองที่ 3 มาตรฐานห้องปฏิบัติการ 40 คะแนน

ตัวแปรรองที่ 4 คุณสมบัติที่เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน 30 คะแนน

รวม 100 คะแนน

คำแนะนำ : ตัวแปรรองของคุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ มี 4 ตัว หน่วยงานสามารถเลือกใช้ตัวแปรรองอย่างน้อย 1 ตัวแต่ไม่เกิน 4 ตัวนี้ และกำหนดน้ำหนักคะแนนตามความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละกลุ่มแต่ละชนิด

2.1 มาตรฐานโรงงานผลิต (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (ก) เป็นยาซึ่งผลิตโดยโรงงานที่ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) โดยหน่วยงาน PIC/S participating authorities
- (ข) เป็นยาซึ่งผลิตโดยโรงงานที่ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา เทียบเท่า GMP/PICS โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

2.2 มาตรฐานผลิตภัณฑ์ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (ก) เป็นยาซึ่งอยู่ในบัญชีรายการยาคุณภาพของ WHO List of Prequalified Medicinal Products
- (ข) เป็นยาซึ่งอยู่ในบัญชีรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (GREEN BOOK) โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เล่ม 1 ถึงเล่มปัจจุบัน
- (ค) เป็นยาซึ่งอยู่ในบัญชีรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรอง (Approved Medicinal List) โดยเครือข่ายโรงพยาบาลกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย
- (ง) เป็นยาซึ่งมีผลการตรวจวิเคราะห์ยาจำนวนไม่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิตซึ่งหัวข้อการตรวจวิเคราะห์ต้องไม่น้อยกว่าหัวข้อที่ระบุใน GREEN BOOK ฉบับล่าสุดที่ปรากฏรายการยาชื่อสามัญเดียวกัน และผลการวิเคราะห์มีอายุไม่เกิน 5 ปี นับจากวันที่ได้รับการรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ตรวจวิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการซึ่งไม่ใช่ห้องปฏิบัติการของผู้ผลิตยาที่ได้รับการรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการทดสอบด้านยา (Medical testing : ISO 15189) ตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 จากหน่วยงาน accreditation body ที่ยอมรับในระดับสากล (ILAC MRA Signatories (International Laboratory Accreditation Cooperation Mutual Recognition Arrangement Signatories)) หรือโดยสำนักงานมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

2.3 มาตรฐานห้องปฏิบัติการ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

เป็นยาซึ่งผลิตโดยโรงงานที่มีห้องปฏิบัติการผ่านการรับรองความสามารถตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 ด้านการทดสอบยา (Medical testing : ISO 15189) จากหน่วยงาน accreditation body ที่ยอมรับในระดับสากล (ILAC MRA Signatories (International Laboratory Accreditation Cooperation Mutual Recognition Arrangement Signatories)) เช่น สำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยมีขอบเขตความสามารถด้านการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาที่เสนอราคา ในรายการทดสอบดังต่อไปนี้

- (ก) Assay or Potency
- (ข) Identification
- (ค) Uniformity of dosage units
- (ง) pH (Acidity and Alkalinity)
- (จ) Related substances หรือ Organic impurity หรือ Chromatographic purity
- (ฉ) Dissolution
- (ช) Bacterial endotoxins

- (ณ) Sterility
- (ญ) Particulate matter
- (ฎ) Volume in container
- (ฏ) Water content
- (ฐ) Lost on drying
- (ฑ) Constituted solution
- (ณ)

คำแนะนำ : รายการทดสอบ (ก) (ข) (ค) ... ข้างต้น เป็นเพียงตัวอย่างเท่านั้น หน่วยงานควรกำหนดรายการทดสอบ (test item) ตามคุณสมบัติทางเทคนิค Finished product specification ที่กำหนดไว้ในคุณลักษณะเฉพาะในประกาศประกวดราคาของยารายการนั้นๆ ตามความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละกลุ่มแต่ละชนิด

2.4 คุณสมบัติที่เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (ก) เป็นยาที่มีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพยา (long term stability) ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อ 2.4 ASEAN Stability Study Guideline ในข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration วันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2551 โดยทำการศึกษาความคงสภาพยา ที่อุณหภูมิ 30 ± 2 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 ± 5 %RH
- (ข) เป็นยาที่มีบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสงต่างๆ หน่วยย่อย (เม็ด/vial/ampoule/หลอด/ขวด)
- (ค) เป็นยาเม็ดบรรจุในแผงที่มีฉลากระบุชื่อยา Lot No วันสิ้นอายุ ทุกๆ เม็ด
- (ง) เป็นยาเม็ดมี imprint code บนเม็ดยาซึ่งง่ายต่อการบ่งชี้ (identification)
- (จ) เป็นยาฉีดที่ภาชนะบรรจุเป็น vial และมีฝาปิดขวดชนิด flip-off เพื่อลดการปนเปื้อน
- (ฉ) เป็นยาฉีดที่ขนาดตัวอักษรของ ชื่อยา ตัวยาสำคัญและความแรง บนฉลากภาชนะบรรจุมีขนาดสูงไม่น้อยกว่า มิลลิเมตร
- (ช) ฯลฯ

คำแนะนำ : รายการย่อย (ก) (ข) (ค) ... ข้างต้น เป็นเพียงตัวอย่างเท่านั้น หน่วยงานควรกำหนดรายการตามความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละกลุ่มแต่ละชนิด

การตรวจสอบคุณสมบัติของตัวแปรรอง มีแนวทางดังนี้

- (ก) กรณีมาตรฐานโรงงานผลิต ข้อ 2.1 เลือกข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
 - (1) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารรับรองว่าโรงงานผลิตยาได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) โดยหน่วยงาน PIC/S participating authorities สามารถตรวจสอบข้อมูล PIC/S participating authorities ได้ที่ <http://www.picscheme.org/members.php>
 - (2) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารรับรองว่าโรงงานผลิตยาได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา GMP/PICS โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

(ข) กรณีมาตรฐานผลิตภัณฑ์ ข้อ 2.2 เลือกข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

- (1) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารรายชื่อ WHO List of Prequalified Medicinal Products ที่มีรายชื่อยาของผู้เสนอราคาในครั้งนี้ โดยตรวจสอบข้อมูลได้ที่ <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx?list>
- (2) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (GREEN BOOK) ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ระบุเล่ม และหน้า เฉพาะส่วนที่มีรายชื่อยาของผู้เสนอราคาในครั้งนี้ โดยตรวจสอบข้อมูลได้ที่ <http://dmsc2.dmsc.moph.go.th/webroot/drug/qa30/index.stm>
- (3) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรอง (Approved Medicinal List) โดยเครือข่ายโรงพยาบาลกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย ที่มีรายชื่อยาและผู้ผลิตของผู้เสนอราคาในครั้งนี้
- (4) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์ยาจำนวนไม่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิตซึ่งหัวข้อการตรวจวิเคราะห์ต้องไม่น้อยกว่าหัวข้อที่ระบุใน GREEN BOOK ฉบับล่าสุดที่ปรากฏรายการยาชื่อสามัญเดียวกัน และผลการวิเคราะห์มีอายุไม่เกิน 5 ปี นับจากวันที่ได้รับการรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ตรวจวิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการซึ่งไม่ใช่ห้องปฏิบัติการของผู้ผลิตยาที่ได้รับการรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการทดสอบด้านยา (Medical testing : ISO 15189) ตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 จากหน่วยงาน accreditation body ที่ยอมรับในระดับสากล (ILAC MRA Signatories (International Laboratory Accreditation Cooperation Mutual Recognition Arrangement Signatories)) หรือโดยสำนักงานมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยผู้เสนอราคาต้องยื่นสำเนาใบรับรองมาตรฐาน ISO/IEC 17025 ของห้องปฏิบัติการที่ทดสอบพร้อมกับเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์ยา

(ค) กรณีมาตรฐานห้องปฏิบัติการ ข้อ 2.3

ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารประกาศรับรองห้องปฏิบัติการที่ผ่านการรับรองความสามารถตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 ด้านการทดสอบยา (Medical testing : ISO 15189) จากหน่วยงาน accreditation body ที่ยอมรับในระดับสากล (ILAC MRA Signatories (International Laboratory Accreditation Cooperation Mutual Recognition Arrangement Signatories)) เช่น สำนักงานมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข สามารถตรวจสอบข้อมูล ILAC MRA Signatories ได้ที่ <http://ilac.org/signatory-search/?id1xx=0&id2xx=0&id3xx=Medical+Testing%3A+ISO+15189&id4xx=0&pagenum=1>

(ง) กรณีคุณสมบัติที่เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน ข้อ 2.4

- (1) ผู้เสนอราคาต้องยื่นเอกสารการศึกษาความคงสภาพยา (long term stability) ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ข้อ 2.4 ASEAN Stability Study Guideline ในข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration วันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2551 โดยทำการศึกษาความคงสภาพยาที่อุณหภูมิ 30 ± 2 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 ± 5 %RH
- (2) ผู้เสนอราคาต้องยื่นตัวอย่างยาที่แสดงถึงคุณสมบัติที่ระบุ

การพิจารณาให้คะแนน มีเกณฑ์การพิจารณาดังนี้**ตัวแปรหลักที่ 2 : คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)**

ตัวแปรรองที่ 1 มาตรฐานโรงงานผลิต	10	คะแนน
ตัวแปรรองที่ 2 มาตรฐานผลิตภัณฑ์	20	คะแนน
ตัวแปรรองที่ 3 มาตรฐานห้องปฏิบัติการ	40	คะแนน
ตัวแปรรองที่ 4 คุณสมบัติที่เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน	30	คะแนน
รวม	100	คะแนน

ตัวแปรรองที่ 1 มาตรฐานโรงงานผลิต (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (1) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.1(ก) จะได้รับคะแนนร้อยละ 100 ของคะแนนเต็ม
- (2) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.1(ข) จะได้รับคะแนนร้อยละ 80 ของคะแนนเต็ม

ตัวแปรรองที่ 2 มาตรฐานผลิตภัณฑ์ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (1) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.2(ก) หรือ 2.2(ข) หรือ 2.2(ค) หรือ 2.2(ง) อย่างใดอย่างหนึ่ง จะได้รับคะแนนร้อยละ 100 ของคะแนนเต็ม

ตัวแปรรองที่ 3 มาตรฐานห้องปฏิบัติการ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (1) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ก) จะได้รับคะแนนร้อยละ 40 ของคะแนนเต็ม
- (2) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ข) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (3) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ค) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (4) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ง) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (5) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(จ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (6) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ฉ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (7) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ช) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (8) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ฌ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (9) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ญ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (10) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ฎ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (11) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ฏ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (12) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ฐ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (13) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.3(ฑ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (14) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม

คำแนะนำ : จำนวนตัวแปรร้อยในหัวข้อนี้ไม่คงที่เปลี่ยนแปลงตามความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละกลุ่มแต่ละชนิด จึงทำให้คะแนนแต่ละข้อย่อยของผลิตภัณฑ์ยาต่างชนิดกันอาจแตกต่างกันด้วย แต่ทั้งนี้คะแนนรวมทุกข้อต้องเท่ากับ 100 โดยกำหนดคะแนนให้ข้อย่อย (ก) Assay or Potency เท่ากับร้อยละ 40 ในผลิตภัณฑ์ยาทุกชนิด ส่วนคะแนนของข้อย่อยอื่นๆ ที่เหลือเฉลี่ยแล้วรวมกันเท่ากับร้อยละ 60

ตัวแปรรองที่ 4 คุณสมบัตินี้เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

- (1) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(ก) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (2) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(ข) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (3) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(ค) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (4) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(ง) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (5) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(จ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (6) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(ฉ) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (7) กรณีเป็นผู้เสนอราคาพัสดุที่มีคุณสมบัติตรงตามตัวแปร 2.4(ช) จะได้รับคะแนนร้อยละ xx ของคะแนนเต็ม
- (8)

สรุปเป็นตารางได้ดังนี้

ตัวแปรหลัก และ น้ำหนักคะแนน

ตัวแปรหลัก	น้ำหนักคะแนน
1. ราคาที่เสนอราคา	≥ 40
2. คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ	≤ 60
รวมทั้งหมด	100

ตัวแปรหลักที่ 2 : คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

ตัวแปรรอง	น้ำหนักคะแนน
1. มาตรฐานโรงงานผลิต	10
2. มาตรฐานผลิตภัณฑ์	20
3. มาตรฐานห้องปฏิบัติการ	40
4. คุณสมบัติที่เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน	30
รวมทั้งหมด	100

2.1 ตัวแปรรองที่ 1 : มาตรฐานโรงงานผลิต (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

หัวข้อย่อย (เลือกข้อใดข้อหนึ่ง)	คะแนน (ร้อยละ)
(ก) GMP PIC/S โดย PIC/S participating authorities	100
(ข) GMP/PICS โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข	80

2.2 ตัวแปรรองที่ 2 : มาตรฐานผลิตภัณฑ์ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

หัวข้อย่อย (เลือกข้อใดข้อหนึ่ง)	คะแนน (ร้อยละ)
(ก) WHO List of Prequalified Medicinal Products	100
(ข) ยาในรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (GREEN BOOK)	100
(ค) ยาในรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรอง (Approved Medicinal List) โดยเครือข่ายโรงพยาบาลกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย	100
(ง) ผลตรวจวิเคราะห์ยา 3 Lot โดยห้องปฏิบัติการ ISO/IEC 17025 ที่ไม่ใช่ผู้ผลิต	100

2.3 ตัวแปรรองที่ 3 : มาตรฐานห้องปฏิบัติการ (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

หัวข้อย่อย (เลือกได้ทุกข้อ)	คะแนน (ร้อยละ)
ห้องปฏิบัติการที่ผ่านการรับรองความสามารถตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025 ด้านการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาที่เสนอราคา ในรายการทดสอบ	
(ก) Assay or Potency	40
(ข) Identification	xx
(ค) Uniformity of dosage units	xx
(ง) pH (Acidity and Alkalinity)	xx
(จ) Related substances หรือ Organic impurity หรือ Chromatographic purity	xx
(ฉ) Dissolution	xx
(ช) Bacterial endotoxins	xx
(ฌ) Sterility	xx
(ญ) Particulate matter	xx
(ฎ) Volume in container	xx
(ฏ) Water content	xx
(ฐ) Lost on drying	xx
(ฑ)	xx

2.4 ตัวแปรรองที่ 4 : คุณสมบัติที่เอื้อประโยชน์ต่อการปฏิบัติงาน (คะแนนเต็ม 100 คะแนน)

หัวข้อย่อย (เลือกได้ทุกข้อ)	คะแนน (ร้อยละ)
(ก) Long term stability ตาม ASEAN guideline on stability study of drug product	xx
(ข) บรรจุภัณฑ์ป้องกันแสงต่างๆ หน่วยย่อย	xx
(ค) ฉลากระบุชื่อยา Lot No วันสิ้นอายุ ทุกๆ เม็ด	xx
(ง) imprint code บนเม็ดยา	xx
(จ) ภาชนะบรรจุเป็น vial และมีฝาปิดขวดชนิด flip-off	xx
(ช) ขนาดตัวอักษรของ ชื่อยา ตัวยาสำคัญและความแรง บนฉลากภาชนะบรรจุมีขนาดสูง ไม่น้อยกว่า มิลลิเมตร	xx
(ฉ)	xx



4

ส่วนที่ 4: องค์ความรู้

4.1 ICH Guidelines

ผศ.ภก.ดร.วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ICH ย่อมาจาก "The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" ปัจจุบันเปลี่ยนชื่อเป็น "The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use" เริ่มขึ้นในปี ค.ศ. 1990 จากการรวมกลุ่มกันของผู้แทนจากหน่วยงานภาครัฐที่ทำหน้าที่กำกับดูแลด้านยาและภาคอุตสาหกรรมยาของกลุ่มสหภาพยุโรป ญี่ปุ่นและสหรัฐอเมริกาโดยมีเป้าหมายหลักเพื่อเพิ่มความร่วมมือกันระดับนานาชาติในการพัฒนายาและเกณฑ์ข้อกำหนดมาตรฐานในการขึ้นทะเบียนยา ให้มั่นใจว่ายาที่พัฒนาและขึ้นทะเบียนมีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพและมีคุณภาพ โดย ICH ได้จัดทำ ICH guidelines ขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาและขึ้นทะเบียนยาซึ่งประกอบไปด้วย Quality Safety Efficacy และ Multidisciplinary guidelines

ในด้านมาตรฐานยา Quality guidelines จะให้รายละเอียดทางวิชาการและหลักเกณฑ์ทางด้านคุณภาพยา อาทิเช่น ข้อกำหนดมาตรฐานของยาและผลิตภัณฑ์ยา (Drug specification) สารปนเปื้อน (Impurities) การศึกษาความคงสภาพของยาและผลิตภัณฑ์ยา (Stability study) การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Analytical method development) เป็นต้น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะเป็นหลักเกณฑ์ทางวิชาการให้ผู้ที่เกี่ยวข้องในการกำหนดมาตรฐานยาทั้งภาครัฐและภาคเอกชนใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงานเพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์ทางยาที่มีคุณภาพโดยข้อมูลของ ICH guidelines สามารถติดตามได้ทาง <http://www.ich.org>

4.2 การทดสอบการละลาย (Dissolution Testing)

ผศ.ภก.ดร.บดีนทร์ ติวสุวรรณ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทดสอบการละลายเป็นการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทาน เช่น ยาเม็ด หรือแคปซูล ภายใต้สภาวะและเวลาที่กำหนด เพื่อใช้ในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป โดยชนิดของเครื่องมือและวิธีการทดสอบจะถูกระบุในแต่ละเภสัชตำรับของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

ขั้นตอนการแปลผล

ในปัจจุบันวิธีและเกณฑ์มาตรฐานของการทดสอบการละลายของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานตามตำรายา United States Pharmacopoeia (USP) ของสหรัฐอเมริกา หรือ British Pharmacopoeia (BP) ของสหราชอาณาจักร มีการปรับให้เป็นแนวทางเดียวกัน โดยในกรณีที่เภสัชตำรับมีการระบุข้อกำหนดมาตรฐานไว้ให้อ้างอิงตามข้อกำหนดมาตรฐานนั้น แต่หากไม่มีการระบุข้อกำหนดมาตรฐานในเภสัชตำรับให้อ้างอิงตามที่ระบุไว้ใน General chapter หัวข้อทดสอบ Dissolution <711> ของ USP หรือ Appendix XII B. Dissolution ของ BP ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

กรณีผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบที่ปลดปล่อยทันที (Immediate-release dosage forms)

เกณฑ์การยอมรับถูกแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ S_1 , S_2 และ S_3 ดังตาราง

ขั้นที่	จำนวนตัวอย่างทดสอบ (หน่วย)	เกณฑ์ยอมรับ
S_1	6	แต่ละหน่วยมีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า $Q+5\%$
S_2	6	ค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วยจะต้องมีค่าเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-15\%$
S_3	12	ค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วยจะต้องมีค่าเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q และมีตัวอย่างทดสอบไม่เกิน 2 หน่วยที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-15\%$ และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-25\%$

หมายเหตุ ค่า Q คือ เปอร์เซ็นต์การละลายของตัวยาสำคัญซึ่งระบุไว้ในแต่ละเภสัชตำรับ

การประเมินผลการทดสอบเริ่มต้นพิจารณาในขั้น S_1 เป็นลำดับแรก คือ ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ละลายออกมาจำนวน 6 หน่วย หากตัวอย่างทดสอบแต่ละหน่วยมีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า $Q+5\%$ ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน แต่หากมีตัวอย่าง

ทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วยไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับชั้น S_1 ให้ทำการทดสอบหาปริมาณด้วยสำคัญของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 6 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในชั้น S_2 เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับชั้น S_2 พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณด้วยสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วย (ซึ่งได้มาจากชั้น S_1 จำนวน 6 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 6 หน่วย) จะต้องมียุทธค่าเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-15\%$ ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน หากค่าเฉลี่ยมีค่าน้อยกว่าค่า Q หรือมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วยที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-15\%$ ให้ทำการทดสอบหาปริมาณด้วยสำคัญของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 12 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในชั้น S_3 เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับชั้น S_3 พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณด้วยสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วย (ซึ่งได้มาจากชั้น S_1 และ S_2 รวม 12 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 12 หน่วย) จะต้องมียุทธค่าเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q มีตัวอย่างทดสอบไม่เกิน 2 หน่วยที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-15\%$ และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า $Q-25\%$ ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน หากผลการทดสอบไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับชั้น S_3 ถือว่าไม่ผ่านข้อกำหนดมาตรฐานของการทดสอบการละลาย

กรณีผลิตภัณฑ์ยาแบบออกฤทธิ์เนิ่น (Extended-release dosage forms)

เกณฑ์การยอมรับถูกแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ L_1 , L_2 และ L_3 ดังตาราง

ชั้นที่	จำนวนตัวอย่างทดสอบ (หน่วย)	เกณฑ์ยอมรับ
L_1	6	ไม่มีหน่วยใดที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดและไม่มีหน่วยใดที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมามีค่าน้อยกว่า ค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้าย
L_2	6	ค่าเฉลี่ยของปริมาณด้วยสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วยจะต้องมีค่าอยู่ในแต่ละช่วงที่กำหนดและมีค่าไม่น้อยกว่า ค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้าย โดยที่ไม่มีหน่วยใดที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดเกิน 10% และ ไม่มีหน่วยใดที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมามีค่าน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้ายเกินกว่า 10%
L_3	12	ค่าเฉลี่ยของปริมาณด้วยสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วยจะต้องมีค่าอยู่ในแต่ละช่วงที่กำหนดและมีค่าไม่น้อยกว่า ค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้าย โดยที่ไม่มีเกิน 2 หน่วยที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดเกิน 10% และมีไม่เกิน 2 หน่วยที่มีปริมาณด้วยสำคัญละลายออกมามีค่าน้อยกว่า ค่าที่กำหนดไว้

ขั้นที่	จำนวนตัวอย่างทดสอบ (หน่วย)	เกณฑ์ยอมรับ
		ณ จุดเวลาสุดท้ายเกินกว่า 10% อีกทั้ง ไม่มีหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดเกิน 20% หรือ ไม่มีหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้ายเกินกว่า 20%

การประเมินผลการทดสอบเริ่มต้นพิจารณาในขั้น L_1 เป็นลำดับแรก คือ ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสัญญะลายของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ละลายออกมาจำนวน 6 หน่วย หากไม่มีตัวอย่างทดสอบหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดและไม่มีตัวอย่างทดสอบหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้าย ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน แต่หากไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับขั้น L_1 ให้ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสัญญะลายของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 6 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในขั้น L_2 เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับขั้น L_2 พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสัญญะลายที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วย (ซึ่งได้มาจากขั้น L_1 จำนวน 6 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 6 หน่วย) จะต้องมียุคอยู่ในแต่ละช่วงที่กำหนดและมีค่าไม่น้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้าย โดยที่ไม่มีตัวอย่างทดสอบหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดเกิน 10% และไม่มีตัวอย่างทดสอบหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้ายเกินกว่า 10% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน หากไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับ ให้ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสัญญะลายของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 12 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในขั้น L_3 เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับขั้น L_3 พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสัญญะลายที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วย (ซึ่งได้มาจากขั้น L_1 และ L_2 รวม 12 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 12 หน่วย) จะต้องมียุคอยู่ในแต่ละช่วงที่กำหนดและมีค่าไม่น้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้าย โดยที่มีตัวอย่างทดสอบไม่เกิน 2 หน่วยที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดเกิน 10% และมีตัวอย่างทดสอบไม่เกิน 2 หน่วยที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้ายเกินกว่า 10% อีกทั้งยังต้องไม่มีตัวอย่างทดสอบหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าอยู่นอกแต่ละช่วงที่กำหนดเกิน 20% หรือ ไม่มีตัวอย่างทดสอบหน่วยใดที่ปริมาณตัวยาสัญญะลายออกมามีค่าน้อยกว่าค่าที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาสุดท้ายเกินกว่า 20% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน หากผลการทดสอบไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับขั้น L_3 ถือว่าไม่ผ่านข้อกำหนดมาตรฐานของการทดสอบการละลาย

กรณีผลิตภัณฑ์ยาแบบที่ปลดปล่อยในลำไส้ (Delayed-release dosage forms)

เกณฑ์การยอมรับถูกแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ตามสถานะของตัวกลาง (medium) ที่ใช้ทดสอบ คือ สถานะกรดและบัฟเฟอร์ โดยในแต่ละส่วนแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ A_1 , A_2 , A_3 และ B_1 , B_2 , B_3 ตามลำดับ ดังตาราง ผลการทดสอบการละลายของผลิตภัณฑ์ยาแบบที่ปลดปล่อยในลำไส้จำเป็นต้องผ่านข้อกำหนดมาตรฐานทั้งสองสถานะ จึงจัดได้ว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐานการทดสอบการละลาย

สภาวะ กรดขั้นที่	จำนวนตัวอย่างทดสอบ (หน่วย)	เกณฑ์ยอมรับ
A ₁	6	ไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 10%
A ₂	6	ค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วยจะต้องมีค่าไม่มากกว่า 10% และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 25%
A ₃	12	ค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วยจะต้องมีค่าไม่มากกว่า 10% และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 25%

การประเมินผลการทดสอบในสภาวะกรดเริ่มต้นพิจารณาในขั้น A₁ เป็นลำดับแรก คือ ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ละลายออกมาได้ในสภาวะที่เป็นกรดจำนวน 6 หน่วย หากไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 10% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐานในสภาวะกรด แต่หากมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วยไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับขั้น A₁ ให้ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 6 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในขั้น A₂ เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับขั้น A₂ พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วย (ซึ่งได้มาจากขั้น A₁ จำนวน 6 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 6 หน่วย) จะต้องมีความไม่มากกว่า 10% และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 25% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐานในสภาวะกรด หากค่าเฉลี่ยมีค่ามากกว่า 10% หรือมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วยที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 25% ให้ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 12 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในขั้น A₃ เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับขั้น A₃ พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วย (ซึ่งได้มาจากขั้น A₁ และ A₂ รวม 12 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 12 หน่วย) จะต้องมีความไม่มากกว่า 10% และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมามากกว่า 25% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐานในสภาวะกรด หากผลการทดสอบไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับขั้น A₃ ถือว่าไม่ผ่านข้อกำหนดมาตรฐานของการทดสอบการละลายในสภาวะกรด

เมื่อผลิตภัณฑ์ยาผ่านตามข้อกำหนดมาตรฐานของการทดสอบการละลายในสภาวะกรดแล้ว ต่อมาทำการประเมินผลการทดสอบในสภาวะบัฟเฟอร์ โดยใช้เกณฑ์ยอมรับดังตาราง

สภาวะบัฟเฟอร์ ชั้นที่	จำนวนตัวอย่างทดสอบ (หน่วย)	เกณฑ์ยอมรับ
B ₁	6	แต่ละหน่วยมีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า Q+5%
B ₂	6	ค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วยจะต้องมีค่าเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-15%
B ₃	12	ค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วยจะต้องมีค่าเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q และมีตัวอย่างทดสอบไม่เกิน 2 หน่วยที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-15% และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-25%

หมายเหตุ ค่า Q คือ เปอร์เซ็นต์การละลายของตัวยาสำคัญทั้งหมดในสภาวะกรดและบัฟเฟอร์ซึ่งระบุไว้ในแต่ละเภสัชตำรับ

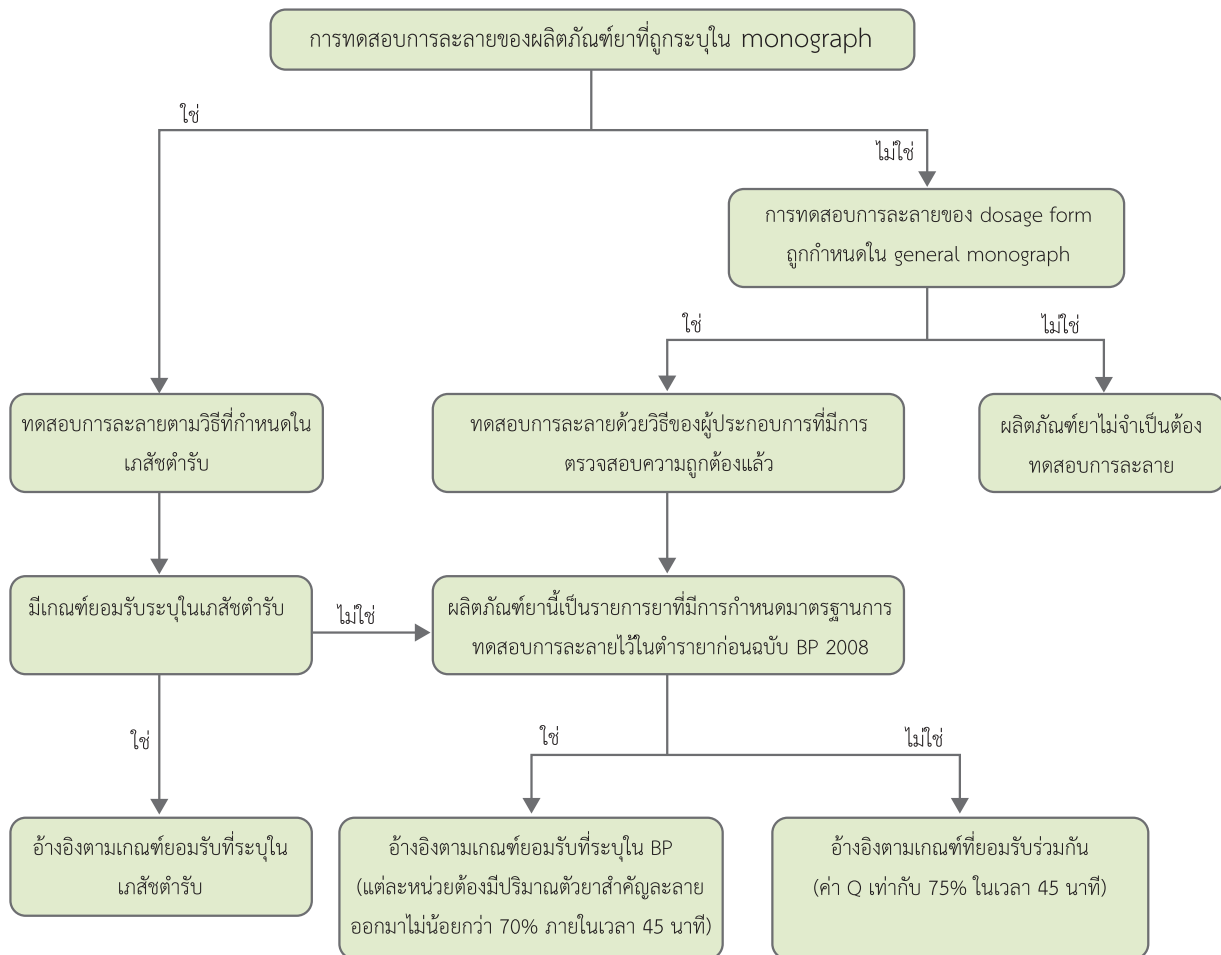
ในกรณีที่เภสัชตำรับไม่ได้ระบุไว้ ค่า Q จะมีค่าเท่ากับ 75%

การประเมินผลการทดสอบในสภาวะบัฟเฟอร์เริ่มต้นพิจารณาในชั้น B₁ เป็นลำดับแรก คือ ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ละลายออกมาจำนวน 6 หน่วย หากตัวอย่างทดสอบแต่ละหน่วยมีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า Q+5% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน แต่หากมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วยไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับชั้น B₁ ให้ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 6 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในชั้น B₂ เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับชั้น B₂ พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 12 หน่วย (ซึ่งได้มาจากชั้น B₁ จำนวน 6 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 6 หน่วย) จะต้องมีความเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-15% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน หากค่าเฉลี่ยมีค่าน้อยกว่าค่า Q หรือมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วยที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-15% ให้ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของตัวอย่างทดสอบเพิ่มอีกจำนวน 12 หน่วย แล้วจึงพิจารณาในชั้น B₃ เป็นลำดับถัดไป

เกณฑ์ยอมรับชั้น B₃ พิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาจากตัวอย่างทดสอบ 24 หน่วย (ซึ่งได้มาจากชั้น B₁ และ B₂ รวม 12 หน่วยและทดสอบเพิ่มอีก 12 หน่วย) จะต้องมีความเท่ากับหรือมากกว่าค่า Q มีตัวอย่างทดสอบไม่เกิน 2 หน่วยที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-15% และไม่มีตัวอย่างทดสอบใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาน้อยกว่า Q-25% ถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน หากผลการทดสอบไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับชั้น B₃ ถือว่าไม่ผ่านข้อกำหนดมาตรฐานของการทดสอบการละลาย

นอกจากเกณฑ์มาตรฐานของการทดสอบการละลายที่ใช้ค่า Q ในการพิจารณาแล้ว ตำรายา BP ยังมีการกำหนดรายละเอียดเพิ่มเติมของเภสัชตำรับภายใต้หัวข้อ Monographs of the British Pharmacopoeia ในส่วนของ Appendix XII B1 ซึ่งถูกนำไปใช้ในการทดสอบและใช้เป็นข้อกำหนดมาตรฐานของการทดสอบการละลายของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบยาเม็ดและแคปซูลของรายการยาที่มีการกำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบการละลายไว้ในตำรายาก่อนฉบับ BP 2008 โดยพิจารณาได้จากแผนภาพที่ 1 และสามารถอ้างอิงรายชื่อรายการยาได้จาก Supplementary Chapter I E หัวข้อที่ 3.4



แผนภาพที่ 1

ขั้นตอนการแปลผล

ในกรณีที่วิธีการทดสอบระบุให้ใช้ยาเม็ดหรือแคปซูล 1 หน่วยใส่ลงในเครื่องมือแต่ละ vessel จำนวน 6 vessel หากไม่มีการระบุข้อกำหนดมาตรฐานในเภสัชตำรับ เกณฑ์ยอมรับกำหนดให้แต่ละหน่วยต้องมีปริมาณตัวยาสัญผลละลายออกมาไม่น้อยกว่า 70% ที่เวลา 45 นาที แต่หากมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 หน่วย ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับ ให้ทำการทดสอบตัวอย่างเพิ่มอีกจำนวน 6 หน่วย ซึ่งทุกหน่วยจาก 6 หน่วยที่ทดสอบเพิ่มจะต้องผ่านตามเกณฑ์ยอมรับ จึงถือว่าผ่านข้อกำหนดมาตรฐาน

ในกรณีที่วิธีการทดสอบระบุให้ใช้ยาเม็ดหรือแคปซูล 2 หน่วยหรือมากกว่า ใส่ลงในเครื่องมือแต่ละ vessel จำนวน 6 vessel หากไม่มีการระบุข้อกำหนดมาตรฐานในเกสซ์ตำรับ เกณฑ์ยอมรับกำหนดให้แต่ละหน่วยต้องมีปริมาณตัวยาสำคัญละลายออกมาไม่น้อยกว่า 70% ที่เวลา 45 นาที แต่หากมีตัวอย่างทดสอบอย่างน้อย 1 vessel ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ยอมรับ ถือว่าไม่ผ่านข้อกำหนดมาตรฐานการทดสอบการละลายโดยที่ไม่ต้องมีการทดสอบซ้ำ

4.3 สารเจือปนในวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยา

รศ.ภก.ดร.พรชัย โรจนสิทธิศักดิ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารเจือปน (impurities) คือ สารใดๆ ที่อยู่ในวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (drug substances) ที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ หรือ สารใดๆ ที่ไม่ได้เป็นส่วนผสมของสูตรตำรับ สารเจือปนยังหมายถึงสารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญ (degradation products) ซึ่งอาจเกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิตหรือการเก็บรักษาสำหรับในผลิตภัณฑ์ยา (drug products) สารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญอาจมาจากวัตถุดิบตัวยาสำคัญเองหรือเกิดจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับสภาพแวดล้อม สารเติมแต่ง (excipients) หรือบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยาโดยตรง (immediate container) ในกรณีของวัตถุดิบตัวยาสำคัญ สามารถแบ่งชนิดของสารเจือปนได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ สารเจือปนอินทรีย์ (organic impurities) สารเจือปนอนินทรีย์ (inorganic impurities) และตัวทำละลายตกค้าง (residual solvents)

สารเจือปนอินทรีย์สามารถเกิดได้ในระหว่างกระบวนการผลิตและ/หรือการเก็บรักษาวัตถุดิบตัวยาสำคัญ อาจเป็นสารที่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้หรือพิสูจน์เอกลักษณ์ไม่ได้รวมถึงอาจเป็นสารที่สามารถระเหย (volatile) หรือไม่ระเหย (non-volatile) ก็ได้ ตัวอย่างของกลุ่มสารเจือปนอินทรีย์ เช่น สารตั้งต้นในการผลิต (starting materials) สารผลพลอยได้ (by-product) สารตัวกลางที่เกิดระหว่างทำปฏิกิริยาหรือสารมัธยันต์ (intermediates) สารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญ สารเคมีที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา (reagents, catalyst และ ligands) ไอโซเมอร์เรขาคณิต (geometric isomers) และสเตอริโอไอโซเมอร์ (stereoisomers)

สารเจือปนอนินทรีย์เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการผลิต เป็นสารที่ทราบข้อมูลและสามารถตรวจวัดได้ เช่น สารเคมีที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา โลหะหนัก (heavy metals) หรือโลหะที่เหลือจากกระบวนการผลิต (residual metals) เกลืออนินทรีย์ (inorganic salts) และวัสดุอื่นๆ เช่นสารช่วยกรอง (filter aids) หรือถ่าน (charcoal)

ตัวทำละลายตกค้างเป็นสารอินทรีย์ที่มีสถานะเป็นของเหลวซึ่งถูกใช้ในการเตรียมสารละลายหรือสารแขวนตะกอนในกระบวนการสังเคราะห์ตัวยาสำคัญ

สำหรับกรณีของผลิตภัณฑ์ยา ได้มีการกำหนดสารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญที่คาดว่าจะเกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิตและระหว่างการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์นั้นไว้ในส่วนของข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ (product specification) โดยชนิดของสารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญที่ปรากฏอยู่ในข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ยา ถูกกำหนดขึ้นบนพื้นฐานของการศึกษาความคงตัวของตัวยาสำคัญที่คาดว่าจะพบในผลิตภัณฑ์ยา เพื่อการจำหน่าย การกำหนดปริมาณสูงสุดที่ยอมรับได้ของสารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยานั้น ขึ้นกับหลักฐานเชิงวิทยาศาสตร์ที่แสดงข้อมูลในด้านความปลอดภัยและความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยา ข้อมูลเหล่านั้นอาจรวมถึงปฏิกิริยาการสลายตัวต่างๆ ของตัวยาสำคัญ กระบวนการผลิต ปฏิกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้กับสารเติมแต่ง และการศึกษาในด้านความปลอดภัยต่างๆ เป็นต้น สารเจือปนอื่นที่ไม่ใช่สารจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญมักจะไม่ถูกควบคุมหรือปรากฏในข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้เนื่องจากสารเจือปนเหล่านี้ได้ถูกตรวจวิเคราะห์แล้วในขั้นตอนการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบของตัวยาสำคัญ

รายละเอียดเรื่องสารเจือปนในวัตถุบัตว์ยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสามารถดูได้จาก USP ใน general chapter หัวข้อ < 1086 > IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS

เอกสารอ้างอิง

1. The United States Pharmacopeia (USP) 38-National Formulary (NF) 33. General Chapters: IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS < 1086 >

4.4 ความเป็นกรด-ด่าง ของยาฉีด

ผศ.ภญ.ดร.จิระพรรณ จิตติคุณ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เป็นที่ทราบกันดีว่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสมของยาฉีดที่เป็น intravenous infusion นั้นเป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งส่งผลให้เกิดการทำลายเส้นเลือด (vascular damage) ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) ดังนั้นหากสูตรตำรับยาใดก็ตามสามารถตั้งสูตรตำรับให้มี pH ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสม ที่ใกล้เคียงกับ physiological pH (pH 7.4 โดยประมาณ) มากที่สุดก็จะลดความเสี่ยงที่ยานี้จะก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบหรือ phlebitis ได้ แต่อย่างไรก็ตามยาหลายชนิดไม่สามารถที่จะตั้งสูตรตำรับให้มีค่า pH (ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสม) ให้มีค่าใกล้เคียงกับ physiological pH ได้เนื่องจากโครงสร้างทางเคมี ความคงตัวของยาและข้อจำกัดในเรื่องความสามารถในการละลายของยานั้นๆ แต่เนื่องจากร่างกายมนุษย์มีความสามารถในการทนต่อ pH ได้กว้างในระดับหนึ่ง เนื่องจากในร่างกายมีระบบบัฟเฟอร์ที่จะช่วยรักษาสมดุลความเป็นกรดเป็นด่างในร่างกาย ซึ่งเป็นปัจจัยเกื้อหนุนให้การตั้งสูตรตำรับยานั้นอาจไม่จำเป็นต้องมีค่าความเป็นกรด-ด่าง ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสมนั้นมีค่าใกล้เคียงกับ physiological pH เสมอไป

ด้วยเหตุดังกล่าว The Infusion Nursing Society (INS) ได้กำหนดเกณฑ์แนะนำของ pH (ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสม) ในยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ให้มีค่า pH อยู่ระหว่าง 5 – 9 เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิด phlebitis ให้น้อยที่สุด แต่อย่างไรก็ตามเกณฑ์นี้เป็นเกณฑ์ที่อาจไม่เหมาะสมกับยาทุกประเภท เนื่องจากคุณสมบัติทางเคมีของสารแต่ละชนิดแตกต่างกัน ดังนั้นค่าความเป็นกรด-ด่างของยาในแต่ละตำรับจึงเป็นค่าที่มีความจำเพาะสำหรับยาแต่ละชนิด แต่การตั้งสูตรตำรับจะต้องคำนึงถึงความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบหรือ phlebitis โดยหากตั้งสูตรตำรับให้มี pH ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสม ที่ใกล้เคียงกับ physiological pH มากที่สุดก็จะลดความเสี่ยงที่ยานี้จะก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบได้ ในบางกรณีอาจพบว่าเภสัชตำรับทั้ง BP และ USP ไม่ได้ระบุค่า pH (ภายหลังการละลายด้วย solvent ที่เหมาะสม) ของยาบางชนิดไว้ เช่น กรณีของยา omeprazole injection แต่ข้อมูลดังกล่าวปรากฏในหนังสือ “Injectable Drug Guide” ได้กำหนดเกณฑ์ไว้ที่ pH มีค่าระหว่าง 8.8 -10 เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Gray A, Wright J, Goodey V, Bruce L. Injectable drugs guide. London: Pharmaceutical Press; 2011.
2. Stranz M. A review of pH and osmolality. Int J Pharm Compd 2002; 6: 216-20.

4.5 Bacterial Endotoxin Limit in Sterile Products : เพราะเหตุใดข้อกำหนด endotoxin ที่อยู่ใน monograph ของเภสัชตำรับ จึงมีค่าแตกต่างกันไป

ผศ.ภก.ดร.วิสิฐ ตั้งเคียงศิริสิน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Bacterial Endotoxin Test เป็นการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณของ endotoxins จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยใช้ amoebocyte lysate ที่ได้จากแมงดาทะเล (*Limulus polyphemus* หรือ *Tachypleus tridentatus*, horseshoe crab) สามารถตรวจสอบได้ 3 วิธี คือ gel-clot technique, turbidimetric technique และ chromogenic technique แต่ในทางปฏิบัติ จะใช้ gel-clot technique เป็นตัวตัดสินเป็นหลัก ยกเว้นจะมีการกล่าวเป็นอย่างอื่นในแต่ละ monograph ของผลิตภัณฑ์ เป็นการตรวจสอบที่มีความสำคัญในผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ

ในการคำนวณ endotoxin limit สำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ให้โดยการฉีด จะคำนวณจากสูตร

$$\text{Endotoxin Limit} = K/M$$

โดย K หมายถึง threshold pyrogenic dose ของ endotoxin/kg body weight หรือ เรียกว่า tolerance limit ทั้งนี้ ค่า K ทั้งใน USP 2011 และ European Pharmacopoeia 5.0 กำหนดให้ เป็น 5 EU/kg body weight ของยาฉีดทั่วไป ยกเว้น intrathecal route ให้ใช้ค่า 0.2 EU/kg body weight (EU=Endotoxin Unit)

M หมายถึง ขนาดยาแนะนำสูงสุดของผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ใช้ในแต่ละครั้ง/kg body weight หากผลิตภัณฑ์นั้นๆ ให้โดยการฉีดตามช่วงเวลา หรือมีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องค่า M จะหมายถึง ขนาดยาสูงสุดที่ให้ภายในหนึ่งชั่วโมง

ตัวอย่างการคำนวณ

$$\begin{aligned} \text{สมมติว่า ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ A มี maximum dose} &= 10 \text{ ml/kg} \\ \text{ค่า Endotoxin Limit ของยา A} &= K (5 \text{ EU/kg}) / M (10 \text{ ml/kg}) \\ &= 0.5 \text{ EU/ml ของยา A} \end{aligned}$$

Endotoxin limit จะมีหน่วยเป็น USP-EU/ml หรือ USP-EU/mg หรือ USP-EU/Unit of biological activity แต่ใน European Pharmacopoeia จะใช้ IU-EU แทน โดย 1 USP-EU จะมีค่าเท่ากับ 1 IU-EU

จะเห็นได้ว่า Endotoxin limit ของแต่ละผลิตภัณฑ์จะมีค่าไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับขนาดยา แนะนำที่ให้ของผลิตภัณฑ์นั้นๆ และความถี่ในการใช้ยาด้วย ยกตัวอย่างเช่น ใน USP กำหนดให้มี Endotoxin Limit สำหรับ

Dexamethasone Acetate Injectable Suspension	21.7 EU/mg
Dexamethasone Injection	21.0 EU/mg
Dexamethasone Sodium Phosphate Injection	31.3 EU/mg

จะเห็นได้ว่าในผลิตภัณฑ์ทั้งสามชนิด แม้ว่าจะเป็น Dexamethasone ในรูปแบบการฉีด แต่มี Endotoxin Limit ไม่เท่ากัน เนื่องจากรูปแบบยาที่ต่างกัน และอยู่ในรูปเกลือที่ต่างกัน

โดยสรุป Endotoxin Limit สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีค่าไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ต่อวันนั่นเอง

4.6 Human Rabies Immunoglobulin (HRIG) :

ข้อสังเกตเกี่ยวกับ total protein ที่กำหนดใน monograph

ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ ตั้งเคียงศิริสิน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Human Rabies Immunoglobulin (HRIG)

เป็นอิมมูโนโกลบูลินสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยเตรียมจากพลาสมาที่ได้รับจากผู้บริจาคโลหิตที่ได้รับฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า จึงมีแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ทำลายไวรัสพิษสุนัขบ้า โดยที่ immunoglobulin ชนิด IgG จะเป็นโปรตีนชนิดหลักที่อยู่ในตำรับ

	USP 32	Ph Eur 6.0
Potency	150 IU/ml	
Total Protein	10-18 g/dl	*not stated

ตารางดังกล่าวข้างต้น แสดงการเปรียบเทียบข้อกำหนดที่อยู่ในเภสัชตำรับ USP 32 และ Ph Eur 6.0 ในเภสัชตำรับทั้งสองเล่มกำหนดให้ HRIG มี potency 150 IU/ml เท่ากัน แต่สำหรับใน USP 32 กำหนดให้มีการวิเคราะห์หาปริมาณ total protein โดยมีช่วงกำหนด 10–18 g/dl ส่วนใน Ph Eur 6.0 ไม่ได้กำหนด

ในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา HRIG อาจเลือกเภสัชตำรับใดก็ได้ เพราะเภสัชตำรับทั้งสองเล่มก็ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการ แต่ในทางปฏิบัติ มีกรณีที่ผู้ผลิตได้จัดทำคุณลักษณะยาเพื่อประกอบการพิจารณาการจัดซื้อ โดยในหัวข้อ total protein นั้น มีค่าที่ต่ำกว่า 10 g/dl รวมทั้งในใบวิเคราะห์ (COA) ก็แสดงผลที่ต่ำกว่า 10 g/dl ดังนั้น ยาของบริษัทดังกล่าวพิจารณาตามเภสัชตำรับ USP 32 จึงไม่ผ่านเกณฑ์ ประเด็นพิจารณาคือ ผลผลิตของยามีคุณภาพด้อยกว่าเกณฑ์หรือไม่ในหัวข้อ total protein

การที่มี total protein มากกว่าไม่ได้ยืนยันว่าผลผลิตมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า สำหรับ HRIG แล้วหัวข้อเรื่อง potency น่าจะสะท้อนถึงประสิทธิภาพของยามากกว่า อีกนัยหนึ่ง หากผลผลิตทั้งคู่ใด ๆ มี potency เท่ากัน แต่มีปริมาณ total protein ต่างกัน หมายความว่า ผลผลิตที่มีผลวิเคราะห์ total protein มากกว่า มีโปรตีนชนิดอื่นที่ไม่ใช่ anti-rabies immunoglobulin ปนอยู่มากกว่า ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ และการกระตุ้นอาการแพ้ได้มากกว่า ทั้งนี้มีโอกาสเป็นไปได้ที่ผู้ผลิตได้พัฒนากระบวนการทำให้บริสุทธิ์ได้ดียิ่งขึ้นทำให้มีโปรตีนปนเปื้อนน้อยลงโดยที่ยังมีฤทธิ์เท่าเดิม จึงอาจอนุมานว่าผลผลิตดังกล่าวอาจมีคุณภาพดีกว่า

ดังนั้น สำหรับหัวข้อ total protein จึงอาจไม่มีความจำเป็นที่ต้องระบุให้อยู่ในช่วงตามเภสัชตำรับ แต่ควรจะมีระบุให้มีการตรวจหาปริมาณโดยมีข้อกำหนดตาม finished product specification

4.7 ค่ากำหนดเกี่ยวกับ pH

ในตำรับ Intravenous Immunoglobulin (IVIg)

ผศ.ภก.ดร.วิสิฐ ตั้งเคียงศิริสิน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Human Intravenous Immunoglobulin (IVIg) เป็นยาชีววัตถุที่เป็นผลิตภัณฑ์จากเลือดผลิตจากการนำเอาพลาสมาที่ได้จากผู้บริจาคโลหิตสุขภาพดีมาตกตะกอนที่อุณหภูมิเย็นในเอทานอลซึ่งเรียกว่า Cohn-Oncley cold ethanol fractionation ผลิตภัณฑ์สุดท้ายจึงเป็นผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ประกอบด้วยสารละลายของแอนติบอดี มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคหลายชนิด โดยเฉพาะในกลุ่มโรค primary immunodeficiencies และกลุ่มโรค idiopathic diseases

เนื่องจาก IVIg เป็นผลิตภัณฑ์จากเลือด ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จึงมีความเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อไวรัสจากเลือด การประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์จึงต้องมีความเข้มงวดตั้งแต่การคัดกรองเลือดของผู้บริจาค ขั้นตอนการกำจัดเชื้อไวรัสระหว่างกระบวนการผลิต กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ ผู้ผลิตอาจใช้กรรมวิธีดังกล่าวข้างต้น แตกต่างกันไป ซึ่งส่งผลต่อผลิตภัณฑ์ทั้งในด้านความปลอดภัย ความคงตัวของผลิตภัณฑ์ ความเสี่ยงต่อการแพ้ยา เป็นต้น ดังนั้น ในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของ IVIg จึงมีความสำคัญต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของ IVIg ที่ได้

โดยทั่วไป การกำหนดมาตรฐานของเลือดหรือพลาสมาอย่างเข้มงวด เป็นหลักประกันที่สำคัญเพื่อหลีกเลี่ยงการติดเชื้อจากการได้รับยา IVIg โดยสากลแล้ว เริ่มต้นจากการคัดกรองผู้บริจาคเพื่อลดความเสี่ยงในเบื้องต้น และต้องมีการตรวจหาแอนติบอดีต่อ HIV-1, HIV-2, HCV การตรวจ hepatitis B surface antigen และตรวจ HIV p24 antigen และตรวจหาเชื้อ syphilis เป็นต้น ทั้งนี้เป็นไปตามข้อกำหนดของแต่ละประเทศ นอกจากนี้ วิธีการตรวจที่ทันสมัยและมีความไวมากขึ้นโดยการตรวจหากรดนิวคลีอิกของไวรัสเป็นหลักประกันความปลอดภัยเพิ่มขึ้น โดยลดช่วง window period (ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อจนตรวจพบแอนติบอดีของผู้บริจาค) ซึ่งการตรวจจะเริ่มต้นจากการตรวจสอบเลือดแต่ละหน่วย และตรวจสอบหลังจากที่ pooled รวมกันแล้ว

มีข้อสังเกตประการหนึ่งสำหรับ ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของผลิตภัณฑ์ IVIg ในเภสัชตำรับส่วนใหญ่กำหนดให้มีช่วงการยอมรับของ pH ค่อนข้างกว้าง และอาจมีค่าค่อนข้างเป็นกรด ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบมาเพื่อบริหารทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ยกตัวอย่างเช่น ใน European Pharmacopoeia 6.0 กำหนดให้ HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION (IVIg) มีค่า pH อยู่ในช่วง 4.0–7.4 ทั้งนี้ จะพบว่าในท้องตลาดจะมีผลิตภัณฑ์อยู่สองกลุ่มใหญ่คือ ชนิดที่มี pH ค่อนข้างเป็นกรดโดยจะมี pH ใกล้เคียงกับ 4.0 และ pH เป็นกลาง (ประมาณ 7) ทั้งนี้ ผู้ผลิตตั้งใจให้ผลิตภัณฑ์มี pH ค่อนข้างเป็นกรดเนื่องจาก

- 1) ที่ pH 4 ผลิตภัณฑ์จะมีความคงตัวดีกว่า ที่ pH 7 โดยพบว่ามี protein aggregation ลดลง ทำให้เตรียม IVIg ได้ความเข้มข้นสูงขึ้นโดยไม่เพิ่ม aggregate
- 2) การใช้ pH 4 ในกระบวนการผลิตเป็นส่วนหนึ่งของขั้นตอน viral inactivation เนื่องจากที่ pH ดังกล่าวสามารถทำลายเชื้อไวรัสบางชนิดที่อาจปนเปื้อนมากับพลาสมา

จะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มี pH4 อาจมีความคงตัวและมีความปลอดภัยมากกว่า อย่างไรก็ตาม ความเป็นกรดอาจทำให้เกิดภาวะ phlebitis และเกิดภาวะ metabolic acidosis ได้ จึงควรเพิ่มความระมัดระวังการใช้ IVIg ที่มีความเป็นกรดในเด็กเล็ก หรือต้องให้ IVIg ในปริมาณมากอย่างรวดเร็ว

ดังนั้นในการบริหารผลิตภัณฑ์ IVIg นั้น ควรพิจารณาคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ด้าน pH เพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยาด้วย

4.8 Plasma-derived Factor VIII

ผศ.ภก.ดร.วิไลฐ์ ตั้งเคียงศิริสิน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ผู้ป่วยโรค Hemophilia A เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสร้าง Factor VIII (FVIII) ซึ่งจำเป็นต่อการแข็งตัวของเลือด โดยออกฤทธิ์เปลี่ยน Prothrombin (II) ให้กลายเป็น Thrombin ใน intrinsic pathway ในปัจจุบันการรักษาโรค Hemophilia A ทำได้โดยการให้ FVIII ทดแทน ซึ่งผลิตภัณฑ์ FVIII ในท้องตลาด มีอยู่สองชนิดหลักคือ FVIII ที่สกัดได้จากพลาสมาของมนุษย์ (Plasma-derived factor VIII) และ FVIII ชนิด recombinant

Plasma-derived factor VIII เป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้มาตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1960s ผู้ผลิตมีการพัฒนากระบวนการผลิตโดยเฉพาะกระบวนการทำให้บริสุทธิ์อย่างต่อเนื่อง แต่พบว่าช่วงปี 1980s เกิดปัญหาโดยผู้ป่วย Hemophilia A ที่ต้องได้รับ FVIII เหล่านี้มีการติดเชื้อ HIV ซึ่งได้จากการรับ Plasma-derived Factor VIII ที่มีการปนเปื้อนเชื้อไวรัส HIV จึงได้มีการคัดกรองพลาสมาอย่างเข้มงวดและพัฒนากระบวนการทำให้บริสุทธิ์ โดยการเพิ่มขั้นตอน viral inactivation ในกระบวนการการผลิต เพื่อให้มั่นใจว่ากำจัด HIV และไวรัสอื่นๆ ออกจากผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ ผู้ผลิตอาจเลือกใช้วิธี solvent/detergent treatment, heat inactivation หรือวิธีการอื่นๆ โดยอาจพิจารณาใช้หลายวิธี ดังกล่าวร่วมกัน เพื่อประกันในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามการใช้ plasma-derived FVIII ก็ยังคงมีความเสี่ยงจากเชื้อไวรัสอยู่

Recombinant Factor VIII เริ่มมีใช้ในปี 1988 โดยผลิตเพื่อใช้แก้ปัญหาด้านความปลอดภัยจากไวรัส และการผลิตให้เพียงพอกับความต้องการที่เพิ่มมากขึ้น จากการติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง กลับพบปัญหาใหม่ว่าผู้ป่วย Hemophilia A ที่ใช้ concentrated factor VIII มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิด anti-FVIII inhibitors เพิ่มขึ้น การสร้าง inhibitors ดังกล่าว ส่งผลลดประสิทธิภาพของ concentrated factor VIII ที่ให้เข้าไป โดยมีสมมุติฐานว่าการเกิด anti-FVIII inhibitors อาจเกี่ยวข้องกับปัจจัย ด้านเชื้อชาติ ชนิดของการเกิด mutation ในผู้ป่วย อายุของผู้ป่วยที่เริ่มต้นรักษา ความบริสุทธิ์ของ concentrated factor VIII การสลับยี่ห้อและ การสลับชนิดของ concentrated factor VIII อย่างไรก็ตามสาเหตุของการเกิด anti-FVIII inhibitors ยังไม่ทราบแน่ชัด รายงานอาการข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นเกิดจากการติดตามการใช้ยาที่เข้มงวดมากขึ้น จึงมีรายงานอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น ประกอบกับมีการใช้ concentrated FVIII ทั้ง plasma-derived และ recombinant FVIII อย่างแพร่หลายมากขึ้น

ประเด็นที่ถูกหยิบยกนำมาถกเถียงกันว่า ชนิดของ concentrated factor VIII (plasma derived vs. recombinant) ชนิดใดก่อให้เกิดความเสี่ยงในการเกิด anti-FVIII inhibitors มากกว่า ในปัจจุบันยังหาข้อสรุปไม่ได้แน่ชัดซึ่งต้องรอการศึกษาต่อไป แต่อย่างไรก็ตาม recombinant FVIII มีข้อเด่นกว่า plasma-derived FVIII ในด้านความปลอดภัยจากไวรัส แต่มีราคาที่แพงกว่ามาก ข้อแตกต่างประการสำคัญอีกประการหนึ่งคือ recombinant FVIII ไม่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่เป็น von Willebrand disease แต่ plasma-derived FVIII มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคดังกล่าว

Plasma-derived FVIII ได้มาจากระบวนการ cryoprecipitation ของพลาสมามนุษย์ อาจแตกต่างกันตั้งแต่แหล่งที่มาของพลาสมา กระบวนการกำจัดไวรัส กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ และชนิดของสารคงสภาพ ทำให้ผลิตภัณฑ์ต่างๆ อาจมีคุณลักษณะที่ต่างกัน ที่เห็นได้ชัดคือ von Willebrand Factor (vWF) ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์

von Willebrand Factor เป็นไกลโคโปรตีนขนาดใหญ่ที่พบได้ในพลาสมา มักพบในรูป multimers ไม่มีฤทธิ์เป็นเอนไซม์ หน้าที่สำคัญของ vWF คือ จับกับโปรตีนชนิดอื่นๆ ที่สำคัญได้แก่ FVIII โดยจะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ FVIII ยาวนานขึ้นด้วยกลไกการลดการสลายตัวของ FVIII ในพลาสมา แต่ FVIII จะถูกปลดปล่อยออกจาก vWF เมื่อมีการกระตุ้นให้เกิด thrombin

สำหรับ plasma-derived FVIII เป็นยาชีววัตถุที่มีข้อบ่งใช้สำหรับ von Willebrand disease (โรคขาด vWF) เนื่องจากในผลิตภัณฑ์ดังกล่าว vWF มักจะเป็นโปรตีนที่พบอยู่ร่วมกับ FVIII ผู้ผลิตบางรายจึงออกแบบกระบวนการทำให้บริสุทธิ์โดยยังคงสภาพให้ vWF จับกับ FVIII เพื่อเพิ่มความคงตัวของ FVIII ในผลิตภัณฑ์ และเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมา ดังนั้นจึงปรากฏหัวข้อการวิเคราะห์เรื่อง vWF ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายด้วย และมีสมมุติฐานว่า vWF ที่จับกับ FVIII จะลดความเป็นแอนติเจนของ FVIII ซึ่งอาจลดการกระตุ้นการสร้าง anti-FVIII inhibitors แต่อย่างไรก็ตามผู้ผลิตบางรายอาจพิจารณาทำให้บริสุทธิ์เพิ่มขึ้น (มักเรียกว่า highly purified FVIII) โดยกำจัด vWF ออกจากผลิตภัณฑ์ ดังนั้นถึงแม้ว่าจะเป็น plasma-derived FVIII แต่หากกำจัด vWF ออกแล้ว จึงไม่มีข้อบ่งใช้ใน von Willebrand disease จึงควรพิจารณาข้อกำหนดเรื่อง vWF ในคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ที่จะจัดซื้อให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้

4.9 การหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์ (Optical Rotation)

รศ.ภก.ดร.พรชัย โรจนสีทิตีศักดิ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.ภก.ดร.วิสิฐ ตั้งเคียงศิริสิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

อีแนนทิโอเมอร์ (enantiomers) คือ สารอินทรีย์ที่มีสูตรเคมีเหมือนกัน แต่มีการเรียงตัวในสามมิติที่ต่างกันอย่างทำให้ได้โครงสร้างที่เป็นภาพกระจกเงาซึ่งกันและกัน (mirror image) และไม่สามารถซ้อนทับกันสนิท (non-superimposable) สารที่เป็นอีแนนทิโอเมอร์ ได้แก่ สารที่โครงสร้างโมเลกุลมีอะตอมที่มีพันธะเคมีกับอะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่ต่างกันอย่างสี่มุม (asymmetric center) ซึ่งทำให้มีคุณสมบัติเป็น chiral ซึ่งโครงสร้างโมเลกุลของ enantiomer มี chiral center หรือมี chiral plane ≥ 1 ทั้งนี้ สารที่เป็นอีแนนทิโอเมอร์สามารถแสดงคุณสมบัติในการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ (plane of polarized light) โดยสารที่มีคุณสมบัติในการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ในทิศตามเข็มนาฬิกาจัดเป็น dextrorotatory (d) หรือ (+) optical isomer ขณะที่สารที่มีคุณสมบัติในการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ในทิศทวนเข็มนาฬิกาจัดเป็น levorotatory (l) หรือ (-) optical isomer โดยคู่อีแนนทิโอเมอร์แต่ละคู่จะบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ในทิศตรงกันข้ามด้วยมุมที่เท่ากัน สำหรับสารผสมของคู่อีแนนทิโอเมอร์ที่มีปริมาณของแต่ละอีแนนทิโอเมอร์อยู่เท่าๆ กัน เรียกว่า ราซีเมต (racemate) โดยราซีเมตจะทำให้ผลในการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์สุทธิเป็นศูนย์ เนื่องจากยาหลายชนิดมีคุณสมบัติเป็นอีแนนทิโอเมอร์ และอีแนนทิโอเมอร์ของสารหนึ่งๆ มักมีสมบัติทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาที่ต่างกัน ทำให้มีความจำเป็นในการพิสูจน์เอกลักษณ์ (identify) และตรวจสอบความบริสุทธิ์ (purity) ของอีแนนทิโอเมอร์ในวัตถุดิบหรือยาสำเร็จรูป โดยอาศัยคุณสมบัติในการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ (optical rotation) ที่แตกต่างกันของแต่ละอีแนนทิโอเมอร์

Polarimetry เป็นวิธีที่ใช้วัดการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ของสาร (optical rotation) ซึ่งสะดวกต่อการแยกหรือระบุชนิดของอีแนนทิโอเมอร์ของสารและเป็นหัวข้อการทดสอบสำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์และความบริสุทธิ์ของอีแนนทิโอเมอร์ของวัตถุดิบหรือยาสำเร็จรูป โดยในการวัด optical rotation จะมีอยู่สองแบบคือ specific rotation สำหรับวัด pure compound และ angular rotation สำหรับวัดของผสมของ chiral compound หลายชนิด

การหา specific rotation นั้น โดยทั่วไป The United States Pharmacopeia (USP) จะกำหนดให้เตรียมตัวอย่างที่ความเข้มข้นตามที่ระบุไว้ในโมโนกราฟ โดยใช้หลอดบรรจุตัวอย่างที่มีความยาว 1.0 เดซิเมตร ความยาวคลื่นแสงที่ 589 นาโนเมตร (D-line sodium lamp) ทำการทดลองที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เมื่อทำการหาทดสอบแล้วจะได้ค่ามุมของแสงที่ถูกบิดออกจากระนาบเดิม (α , angular rotation) นำค่า α ที่ได้มาคำนวณหาค่า specific rotation ด้วยสมการข้างล่างนี้ ทั้งนี้ ในยาบางชนิด USP อาจกำหนดให้มีการทดสอบที่ความยาวคลื่นหรืออุณหภูมิอื่นๆ

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100a}{lc}$$

เมื่อ $[\alpha]$ คือ ค่า specific rotation ที่ความยาวคลื่น λ

t คือ อุณหภูมิที่ทำการทดลอง

a คือ angular rotation มุมของแสงที่ถูกบิดออกจากระนาบเดิม วัดได้ในหน่วย degree (°)

l คือ ความยาวของหลอดบรรจุตัวอย่าง หน่วย decimeter (dm)

c คือ ความเข้มข้นของสารตัวอย่างในหน่วย g ต่อ 100 mL (g/100mL)

สำหรับการหา angular rotation นั้น USP ระบุให้เตรียมตัวอย่างและทดสอบตามที่ระบุไว้ในโมนิกราฟของสารนั้นๆ โดยค่า angular rotation คือ มุมของแสงที่ถูกบิดออกจากระนาบเดิม ที่อ่านได้โดยตรงจากเครื่อง polarimeter ในหน่วยองศา (degree, °)

รายละเอียดเรื่องการหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์สามารถดูได้จาก USP ใน General Chapter หัวข้อ <781> Optical Rotation

เอกสารอ้างอิง

USP38–NF33, General Chapters: General Tests and Assays: Physical Tests and Determinations: Optical Rotation <781>

4.10 การประกันคุณภาพยาและ GREEN BOOK

ภญ.ดร.สุภาณี ดวงธีรปรีชา

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์โดยสำนักยาและวัตถุเสพติดร่วมกับศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ ดำเนินการเฝ้าระวังและประเมินสถานการณ์คุณภาพและมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศตั้งแต่ปี 2545 ต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน ภายใต้ชื่อ “โครงการประกันคุณภาพยา” หรือชื่อเดิมคือ “โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา” เป็นการดำเนินการเชิงรุกโดยประสานความร่วมมือจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด โดยทำการสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาจากโรงพยาบาลรัฐทุกระดับทั่วประเทศทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขซึ่งการเก็บตัวอย่างยา ณ จุดบริการเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์นั้น ผลคุณภาพที่ได้จะสะท้อนคุณภาพยาแท้จริงก่อนส่งมอบให้ผู้รับบริการ เกณฑ์การคัดเลือกรายการยาเพื่อตรวจวิเคราะห์จะเน้นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาที่มีปริมาณการใช้หรือมูลค่าสูง ยาที่มีปัญหาเรื่องความไม่คงสภาพ ยาที่มีราคาแตกต่างกันมากและมีข้อสงสัยเกี่ยวกับคุณภาพซึ่งได้มาจากผลสำรวจข้อมูลความต้องการทราบผลคุณภาพยาที่ใช้ในโรงพยาบาลจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

การตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาแผนปัจจุบันใช้วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาสากล เช่น The United States Pharmacopeia (USP) หรือ The British Pharmacopoeia (BP) ฉบับที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับปัจจุบันเป็นหลักซึ่งเป็นวิธีและเกณฑ์มาตรฐานสากล ยกเว้นกรณีที่ไม่มีระบุในตำรายาจะอ้างอิงวิธีวิเคราะห์และมาตรฐานตามผู้ผลิตระบุไว้ในทะเบียนยา ทั้งนี้เนื่องจากตำรายามีการปรับปรุงมาตรฐานตลอดเวลา เพื่อป้องกันคุณภาพยาให้ชัดเจนและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นการตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยาสำคัญและรูปแบบยาเหมือนกันโดยใช้วิธีและมาตรฐานในทุกตัวอย่างไม่ว่ามาจากแหล่งผลิตใด เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพในหัวข้อที่เท่าเทียมกันบนมาตรฐานเดียวกันทุกแหล่งผลิตจึงสามารถเปรียบเทียบคุณภาพกันได้ (pharmaceutical equivalence) ดังนั้นโรงพยาบาลสามารถกำหนด specification ในการจัดซื้อยาโดยอ้างอิงตำรายา เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพตามมาตรฐานสากลเช่นกัน

เมื่อดำเนินโครงการสิ้นสุดในแต่ละปี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์จะสรุปผลวิเคราะห์ทุกตัวอย่างที่ได้รับทั้งที่เข้าและไม่เข้าเกณฑ์มาตรฐานลงในรูปแบบแผ่นซีดี “โครงการประกันคุณภาพยา” ส่งให้หน่วยงานสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องและโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศทราบ และเผยแพร่ผ่านเว็บไซต์กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งต้องใช้รหัสผ่านในการเข้าถึงข้อมูลเฉพาะบุคลากรสาธารณสุขที่ได้รับสิทธิ์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกมีการเผยแพร่สู่สาธารณะโดยจัดทำหนังสือ “รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (GREEN BOOK)” เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับประชาชน โดยระบุรายการยาตามชื่อสามัญ มีรายละเอียดหัวข้อที่ตรวจสอบคุณภาพ รายชื่อผู้ผลิต ทะเบียนยา และชื่อการค้า เป็นต้น สำหรับตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาที่ผลตรวจวิเคราะห์ไม่เข้ามาตรฐานได้สำเนารายงานผลวิเคราะห์ให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อพิจารณาดำเนินการต่อไป

ข้อมูลคุณภาพแต่ละผลิตภัณฑ์ยาที่มีการเผยแพร่ใน GREEN BOOK นั้น กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์รับรองเฉพาะตัวอย่างที่ตรวจสอบคุณภาพเท่านั้น มิใช่การรับรองคุณภาพอย่างถาวร เนื่องจากบางผลิตภัณฑ์ยาที่เคยเข้ามาตราฐานอาจมีคุณภาพที่ไม่สม่ำเสมอในแต่ละรุ่นผลิต หรือผลิตภัณฑ์ยาที่เคยพบปัญหาคุณภาพอาจมีการพัฒนาคุณภาพให้เข้ามาตราฐานแล้ว อย่างไรก็ตาม ตัวอย่างยาที่มีการสุ่มตรวจตามระบบคุณภาพอาจเป็นตัวแทนที่สะท้อนถึงความสม่ำเสมอในการผลิตได้ในระดับหนึ่ง หากผู้ผลิตมีกระบวนการผลิตที่ดีซึ่งรวมถึงการคัดเลือกวัตถุดิบที่มีคุณภาพก็สามารถคงคุณภาพไว้ได้ จึงต้องมีการทบทวนและเฝ้าระวังคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาเป็นระยะอย่างต่อเนื่อง สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่มีรายชื่อใน GREEN BOOK อาจเนื่องจากผลิตภัณฑ์ยานั้นมีบางรุ่นผลิตที่คุณภาพไม่เข้ามาตราฐาน หรือเข้ามาตราฐานทุกตัวอย่างแต่จำนวนรุ่นผลิตในแต่ละทะเบียนยาไม่ครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเพื่อเผยแพร่ หรือผลิตภัณฑ์ยานั้นไม่ถูกสุ่มตรวจจึงไม่มีข้อมูลซึ่งเป็นข้อจำกัดในการดำเนินโครงการประกันคุณภาพยา คือไม่สามารถสุ่มผลิตภัณฑ์ยาได้ครอบคลุมทุกทะเบียนที่มีใช้ภายในประเทศ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาของผู้ผลิตนั้นไม่มีใช้ในโรงพยาบาลในช่วงที่สุ่มตัวอย่างหรือไม่ได้รับข้อมูลผลิตภัณฑ์จากโรงพยาบาลทุกแห่งเนื่องด้วยการสุ่มตัวอย่างใช้วิธีตามความสมัครใจของโรงพยาบาล จึงไม่สามารถกำหนดได้ว่า จะสุ่มในโรงพยาบาลแต่ละระดับกี่แห่งเพื่อเป็นตัวแทนโรงพยาบาลทั้งหมด ดังนั้นการที่ผลิตภัณฑ์ยาใดไม่มีระบุใน GREEN BOOK มิใช่หมายความว่าผลิตภัณฑ์ยานั้นไม่มีคุณภาพ แต่เนื่องจากการจัดทำ GREEN BOOK มีข้อจำกัดดังกล่าว

การเฝ้าระวังคุณภาพยาอย่างเป็นระบบ ทำให้สรุปภาพรวมของคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาแต่ละรายการในระดับประเทศ ลดความซ้ำซ้อนในการตรวจวิเคราะห์และประหยัลดทรัพยากร หน่วยงานสาธารณสุขสามารถนำข้อมูลไปประกอบการพิจารณาคัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาที่จัดซื้อ ผู้เกี่ยวข้องในระบบควบคุมยาของประเทศได้ตระหนักถึงปัญหาพร้อมทั้งหาแนวทางแก้ไขเกี่ยวกับคุณภาพและมาตรฐานยาที่ใช้ในประเทศ เป็นการกระตุ้นให้ผู้ผลิตมีการพัฒนาคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาอย่างต่อเนื่องตามมาตรฐานสากลสร้างความมั่นใจให้กับบุคลากรสาธารณสุขและประชาชนทั่วไป

4.11 มาตรฐาน ISO/IEC 17025

ภญ.ดร.สุภาณี ดวงธีรปรีชา

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ISO/IEC 17025 คือ มาตรฐานสากลที่จัดทำร่วมกันระหว่าง ISO (The International Organization for Standardization) และ IEC (The International Electrotechnical Commission) ซึ่งเป็นข้อกำหนดทั่วไปว่าด้วยความสามารถห้องปฏิบัติการในการดำเนินการทดสอบและ/หรือสอบเทียบ ซึ่งจะประกอบด้วยข้อกำหนดด้านการบริหารงานคุณภาพและข้อกำหนดด้านวิชาการ ISO/IEC 17025 ครอบคลุมทุกด้านของการบริหารจัดการห้องปฏิบัติการ ตั้งแต่การเตรียมตัวอย่าง ความชำนาญในการวิเคราะห์ทดสอบ การเก็บบันทึก และการรายงานผล มาตรฐานนี้เน้นองค์ประกอบหลายด้านไม่ได้จำกัดเฉพาะแค่ด้านต่างๆ ที่ยกตัวอย่างมาแล้วเท่านั้น ซึ่งได้แก่ ระบบคุณภาพของห้องปฏิบัติการ การควบคุมเอกสาร การปฏิบัติการแก้ไขและป้องกัน สถานที่และภาวะแวดล้อม เครื่องมือ การประมาณค่าความไม่แน่นอน หลักฐานความสอบกลับได้ การสุ่มตัวอย่างและอื่นๆ การได้รับการรับรองมาตรฐาน ISO/IEC 17025 จะทำให้ความสามารถของห้องปฏิบัติการเป็นที่ยอมรับ ทั้งภายในประเทศและต่างประเทศ ทำให้เกิดความมั่นใจคุณภาพและความน่าเชื่อถือในรายงานผลการทดสอบหรือผลการสอบเทียบจากห้องปฏิบัติการสอบเทียบหรือทดสอบ สำหรับในประเทศไทยมีสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เป็นหน่วยรับรองระบบ ISO/IEC 17025 ดังกล่าว

4.12 Long term stability

ตาม ASEAN guideline on stability study of drug product

ภญ.ดร.อิทธิพร ดุมแก้ว

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product) ที่มีคุณภาพ จะต้องมีการควบคุมคุณภาพตั้งแต่ขั้นตอนการผลิต การผลิต การควบคุมคุณภาพก่อนออกสู่ท้องตลาด รวมถึงการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาก่อนส่งถึงมือผู้บริโภคเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ดังนั้นการศึกษาความคงสภาพของยาจึงเป็นสิ่งสำคัญในการประกันคุณภาพและใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดอายุยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศการบังคับใช้ข้อตกลงอาเซียนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันอย่างเต็มรูปแบบอย่างเป็นทางการ เมื่อวันที่ 26 ธ.ค. 2551

การศึกษาความคงสภาพเป็นหนึ่งในข้อมูลประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบอาเซียนซึ่งผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจะต้องทำการศึกษาความคงสภาพตาม ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product ปัจจุบันเป็น version 6.0

สรุปสาระสำคัญของ ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product ได้ดังนี้

หลักเกณฑ์นี้มีจุดมุ่งหมายที่จะเป็นข้อแนะนำสำหรับการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป และหลักเกณฑ์นี้ใช้เป็นส่วนหนึ่งของเอกสารการศึกษาความคงสภาพของยาประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศสมาชิกอาเซียน ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปในหลักเกณฑ์นี้ครอบคลุมถึงยาใหม่ (New chemical entity: NCE) ยาสามัญ (Generic) และการแก้ไขเปลี่ยนแปลง (Major variations (MaV) and Minor variations (MiV)) แต่ไม่รวมถึงยาที่ประกอบด้วยวิตามินและเกลือแร่

1. General

การออกแบบการศึกษาความคงสภาพของยาผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปควรอยู่บนพื้นฐานความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติของตัวยาคือสำคัญและรูปแบบของยา

2. Photostability testing

ควรมีการทดสอบ photostability testing อย่างน้อย 1 primary batch

3. Selection of batches

ควรทำการศึกษาความคงสภาพของยาสำหรับรุ่นการผลิตที่มีสูตรเดียวกันและรูปแบบยาเดียวกันในภาชนะบรรจุชนิดเดียวกันกับที่จะทำการผลิตเพื่อจำหน่าย

- สำหรับยาใหม่ควรทำการศึกษาน้อย 3 primary batches
- สำหรับยาสามัญควรเลือกรุ่นการผลิตดังนี้

- ยาที่มีรูปแบบธรรมดา เช่น ยาเม็ด ยาน้ำ และมีตัวยาคือสำคัญที่คงตัวดี ควรทดสอบความคงสภาพของยาอย่างน้อย 2 รุ่นทดลองผลิต (pilot scale batches)
- ยาที่มีรูปแบบพิเศษ เช่น ยาออกฤทธิ์เนิ่น และมีตัวยาคือสำคัญที่คงตัวไม่ดีควรทดสอบ 3 primary batches โดยที่ 2 ใน 3 รุ่นการผลิตเป็นรุ่นทดลองผลิต และรุ่นการผลิตที่ 3 มีขนาดน้อยกว่ารุ่นทดลองผลิต

- กรรมวิธีการผลิตยาสำหรับรุ่นการผลิต ที่เป็น primary batches ควรมีคุณภาพและมีข้อกำหนดมาตรฐานเหมือนกับรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย
- ถ้าเป็นไปได้แต่ละรุ่นการผลิตที่ทำการทดสอบความคงสภาพควรผลิตจากตัวยาสำคัญต่างรุ่นการผลิต
- การศึกษาความคงสภาพของยาควรศึกษาแยกแต่ละความแรงและแต่ละขนาดบรรจุ ยกเว้นจะศึกษาแบบ bracketing หรือ matrixing

4. Specification (testing parameter)

ข้อกำหนดมาตรฐานคือ จะต้องประกอบด้วย หัวข้อที่จะทำการทดสอบ ข้อกำหนด และวิธีที่ใช้ในการทดสอบ การศึกษาความคงสภาพของยาควรทำการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่จะมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการเก็บรักษายามีผลต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลของยา หัวข้อที่ใช้ทดสอบควรครอบคลุมถึงลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเคมี ชีววิทยา และจุลชีววิทยา รวมถึงปริมาณสารกันเสีย

5. Testing frequency

ความถี่ของการศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาวคือ ในปีแรก ทุกๆ 3 เดือน ปีที่สองทุกๆ 6 เดือน และปีต่อไปปีละครั้ง สำหรับการศึกษาความคงสภาพแบบเร่งควรศึกษาอย่างน้อย 3 ครั้ง กล่าวคือ เดือนที่ 0, 3, 6 กรณีที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงที่มีผลต่อความคงสภาพของยา ควรทำการศึกษาความคงสภาพแบบเร่งเพิ่มจำนวนตัวอย่างการศึกษาความคงสภาพหรือออกแบบการศึกษาเป็นการทดสอบ 4 ครั้ง ความถี่ของการศึกษาความคงสภาพของยาสรุปเป็นตารางดังนี้

ตารางที่ 1 ตารางแสดงความถี่ของการศึกษาความคงสภาพของยา

สถานะการเก็บรักษา	ชนิดของยา	ความถี่ของการศึกษา
Long term	NCE, Generics and Variation (MaV and MiV)	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 เดือน และทุกๆ ปีจนถึงอายุยา
Accelerated	NCE, Generics and Variation (MaV and MiV)	0, 3, 6 เดือน

6. Storage condition

ตารางที่ 2 ตารางแสดงสถานะการศึกษาความคงสภาพยาใหม่และยาสามัญ

กรณียาใหม่

รูปแบบการศึกษาความคงสภาพ	สถานะการเก็บยา	ระยะเวลาอย่างน้อยที่ใช้ศึกษาความคงสภาพ	จำนวนรุ่นการผลิต
Long term	30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	12 เดือน	อย่างน้อย 3
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 เดือน	อย่างน้อย 3

กรณียาสามัญ

รูปแบบการศึกษา ความคงสภาพ	สภาวะการเก็บยา	ระยะเวลาอย่างน้อยที่ใช้ ศึกษาความคงสภาพ	จำนวน รุ่นการผลิต
Long term	สำหรับยาที่มีรูปแบบยาธรรมดาและตัวยาสาคัญมีความคงตัวดี $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 เดือน	อย่างน้อย 2
	สำหรับยาที่มีรูปแบบยาพิเศษเช่นยาออกฤทธิ์เน้นและตัวยาสาคัญไม่คงตัว $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 เดือน	อย่างน้อย 3
Accelerated	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 เดือน	อย่างน้อย 2

ตารางที่ 3 ตารางแสดงสภาวะการเก็บยาสำหรับภาชนะบรรจุที่ยอมให้น้ำซึมผ่านได้

รูปแบบการศึกษา ความคงสภาพ	สภาวะการเก็บยา	ระยะเวลาอย่างน้อยที่ใช้ศึกษาความคงสภาพ
Long term	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 เดือน
Accelerated	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 เดือน

ตารางที่ 4 ตารางแสดงสภาวะการเก็บยาสำเร็จรูปที่ต้องเก็บในตู้เย็น

รูปแบบการศึกษา ความคงสภาพ	สภาวะการเก็บยา	ระยะเวลาอย่างน้อย ที่ใช้ศึกษาความคงสภาพ	จำนวนรุ่น การผลิต
Long term	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 เดือน	อย่างน้อย 3
Accelerated	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 เดือน	อย่างน้อย 3

ตารางที่ 5 ตารางแสดงสภาวะการเก็บยาสำเร็จรูปที่ต้องเก็บในช่องแช่แข็ง

รูปแบบการศึกษา ความคงสภาพ	สภาวะการเก็บยา	ระยะเวลาอย่างน้อยที่ใช้ศึกษาความคงสภาพ
Long term	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 เดือน

สภาวะการศึกษาความคงสภาพสำหรับยาที่ต้องเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า -20°C

ยาสำเร็จรูปที่จะต้องเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า -20°C ควรทำการศึกษาแล้วแต่กรณี

7. การกำหนดอายุยา

การกำหนดอายุยาบนฉลากจะต้องใช้ข้อมูลทั้งการศึกษาความคงสภาพที่มีข้อมูลครบทั้งการศึกษาแบบเร่ง (accelerated) และ การศึกษาระยะยาว (long term) ขนาดรุ่นการผลิตที่นำมาทดสอบ ว่าเป็นรุ่นทดลองผลิต (pilot batch) หรือ รุ่นผลิตเพื่อจำหน่าย (production batch)

ตัวอย่างการกำหนดอายุยา

- ตัวอย่างที่ 1 ยา A ที่บรรจุในแผงอลูมิเนียม มีข้อมูลการศึกษาแบบเร่ง 6 เดือน การศึกษาระยะยาว 6 เดือน รุ่นการผลิตที่นำมาศึกษาคือ 3 รุ่นทดลองผลิต (pilot scale) และผลการศึกษาไม่เกิด significant change จะสามารถกำหนดอายุยาเป็น tentative shelf-life 12 เดือน

- ตัวอย่างที่ 2 ยา B ที่บรรจุในแผงอลูมิเนียม มีข้อมูลการศึกษาแบบเร่ง 6 เดือน การศึกษาระยะยาว 24 เดือน รุนการผลิตที่นำมาศึกษาคือ 3 รุนผลิตเพื่อจำหน่าย (production batch) และผลการศึกษาไม่เกิด significant change จะสามารถกำหนดอายุยาเป็น shelf-life 24 เดือน

8. การแสดงสภาวะการเก็บรักษานฉลาก

ตารางที่ 6 ตารางแสดงการแสดงสภาวะการเก็บรักษานฉลาก

รูปแบบการศึกษาความคงสภาพและสภาวะการเก็บรักษา	ข้อความแสดงสภาวะการเก็บรักษานฉลาก
30°C / 75% RH (long term) 40°C / 75% RH (accelerated)	เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C หรือ ไม่ควรเก็บในที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C
5°C ± 3°C	เก็บในตู้เย็น (2°C to 8°C)
-20°C ± 5°C	เก็บในช่องแช่แข็ง

ตารางที่ 7 การเพิ่มข้อความบนฉลากกรณีที่มีผลการทดสอบความคงสภาพที่แสดงปัจจัยจำกัด (limiting factors)

Limiting factors	ข้อความที่เพิ่มบนฉลาก
ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ไม่ทนต่อความเย็น	ไม่ควรเก็บในตู้เย็นหรือช่องแช่แข็ง
ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ไม่ทนต่อช่องแช่แข็ง	ไม่ควรเก็บในช่องแช่แข็ง
ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ไวต่อแสง	เก็บในที่พ้นแสง
ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ไม่ทนต่อความร้อน เช่น ยาเหน็บ	ไม่ควรเก็บหรือขนส่งที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C
ผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ดูดความชื้น	เก็บในที่แห้ง

หมายเหตุ “significant change” สำหรับยาสำเร็จรูปหมายถึง

1. ปริมาณตัวยาสำคัญเปลี่ยนแปลงมากกว่า 5% ของปริมาณตัวยาสำคัญที่เดือนที่ 0 หรือกรณีที่ตกมาตรฐานในข้อกำหนดมาตรฐาน
2. มีปริมาณ degradation product เกินกว่าที่กำหนดไว้
3. มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น สีของยาเปลี่ยนแปลง การแยกชั้นของยาน้ำ ผงยาจับเป็นก้อนแข็ง ความแข็งของเม็ดยาเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามรูปแบบยาบางชนิดอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพระหว่างการศึกษาความคงสภาพแบบเร่ง เช่น ยาเหน็บอาจมีลักษณะนิ่ม ยาครีมเหลวเยิ้ม
4. มีการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-ด่าง เกินกำหนด สำหรับยาบางรูปแบบ
5. มีการเปลี่ยนแปลงค่าการทดสอบการละลาย (dissolution) สำหรับ 12 dosage units (ยาเม็ดหรือยาแคปซูล)

นิยามศัพท์

การทดสอบแบบเร่ง (Accelerated testing) หมายถึง การออกแบบการศึกษาเพื่อเพิ่มอัตราการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาโดยใช้การสภาวะการศึกษาเกินสภาพความเป็นจริง ซึ่งผลการศึกษานี้มีประโยชน์ในกรณีที่ยาไม่สามารถเก็บรักษาในสภาวะที่แจ้งไว้บนฉลาก เช่น กรณีระหว่างการขนส่งยา ผลของการศึกษาระยะยาวไม่สามารถนำมาคาดเดาการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของยาได้

Bracketing หมายถึง การออกแบบตารางการศึกษาที่สุ่มตัวอย่างเฉพาะบางความแรง หรือขนาดบรรจุ โดยไม่ต้องทดสอบทุกความแรงหรือทุกขนาดบรรจุ โดยสมมติว่าการทดสอบความคงสภาพของยาที่ระดับมากที่สุดสามารถเป็นตัวแทนการศึกษาช่วงระหว่างกลาง การออกแบบตารางการศึกษาแบบ bracketing ใช้ในกรณีที่ความแรงของยาใกล้เคียงกันหรือมีส่วนประกอบที่เหมือนกัน เช่น กรณียาเม็ด แต่ละความแรงจะต่างกันที่น้ำหนักของยาที่ผลิตจากแกรนูลที่มีส่วนประกอบเหมือนกัน และสามารถใช้ในการศึกษาที่ขนาดภาชนะบรรจุต่างกันหรือภาชนะบรรจุขนาดเดียวกันแต่ปริมาณที่บรรจุต่างกัน

การทดสอบแบบระยะยาว (Long term testing) หมายถึง การศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะการเก็บรักษาที่สนับสนุนอายุยาบนฉลาก

Matrixing หมายถึง การออกแบบการศึกษาความคงสภาพของยาโดยเลือกบางส่วนของจำนวนตัวอย่างทั้งหมดมาศึกษาที่จุดเวลาที่กำหนดไว้ โดยสมมติว่าการศึกษาเฉพาะบางตัวอย่างเป็นตัวแทนของการศึกษาทั้งหมด ความแตกต่างของตัวอย่างที่นำมาทดสอบของยาสำเร็จรูปเดียวกัน ควรที่จะพิสูจน์ได้ เช่น รุนการผลิตต่างกัน ความแรงต่างกัน ขนาดบรรจุต่างกัน

Pilot scale batch หมายถึง รุนทดลองผลิตยาที่สามารถเป็นตัวแทนของรุนผลิตเพื่อจำหน่ายโดยมีสูตรและกระบวนการผลิตเหมือนรุนผลิตทุกประการ สำหรับยาในรูปยาเม็ด รุนทดลองผลิตควรมีขนาดเป็น 1 ใน 10 ของรุนผลิตเพื่อจำหน่ายหรือ 100,000 เม็ด โดยเลือกขนาดที่ใหญ่กว่า

Primary batch หมายถึง รุนการผลิตสำหรับใช้ศึกษาสภาวะความคงสภาพของยาสำหรับการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนเพื่อกำหนดอายุยา สำหรับยาสำเร็จรูป 2 ใน 3 รุนผลิตควรเป็นอย่างน้อยรุนทดลองผลิต ส่วนรุนผลิตที่ 3 สามารถมีจำนวนน้อยกว่า อย่างไรก็ตามรุนการผลิตนี้อาจเป็นรุนผลิตเพื่อจำหน่าย

Production batch หมายถึง รุนการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ผลิตโดยมีอุปกรณ์การผลิตในสภาวะและกรรมวิธีการผลิตตรงตามที่ขึ้นทะเบียนไว้

เอกสารอ้างอิง : ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product 5th draft version 6.0, May 2013

4.13 WHO: Guide to Good storage practice for pharmaceuticals, GSP Good distribution practice for pharmaceutical products, GDP

ภญ.ภทรี สีนอนันต์พัฒน์ บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด

ภญ.พรพิมล จันทรคุณภาส สำนักบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

“ยา” เป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้ในการป้องกัน รักษา บำบัด บรรเทา โรคหรืออาการเจ็บป่วยของมนุษย์หรือสัตว์ ยาจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการอยู่รอดหรือความปลอดภัยของมนุษย์หรือสัตว์โดยตรง ฉะนั้น ยาที่นำไปใช้ต้องมีประสิทธิภาพ ปลอดภัยและมีคุณภาพ จึงเห็นได้ว่า “คุณภาพยา” นับเป็นองค์ประกอบสำคัญขององค์ประกอบหนึ่ง ที่ทำให้ยานั้นๆ มีผลในการป้องกัน รักษา บรรเทาโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์หรือสัตว์ได้ คุณภาพของยา อาจถูกระทบจากการขาดการควบคุมที่เพียงพอต่อหลายกิจกรรมที่เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการจัดเก็บและการจัดจำหน่าย

องค์การอนามัยโลกได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพยา จึงได้จัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการเก็บรักษายา (Guide to good storage practice for pharmaceuticals, GSP) ตีพิมพ์ใน WHO Technical Report Series, No.908, 2003 และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดจำหน่ายเภสัชภัณฑ์ (Good distribution practice for pharmaceutical products, GDP) ตีพิมพ์ใน WHO Technical Report Series, No.937, 2006 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยสร้างความมั่นใจว่าคุณภาพและความถูกต้องของยาที่ได้รับการปฏิบัติครบถ้วนทุกประเด็นตลอดกระบวนการจัดเก็บและการจัดจำหน่ายเพื่อรักษาไว้ซึ่งคุณภาพดั้งเดิมของยา ทั้งนี้จะต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ด้วย โดยสามารถนำไปประยุกต์ใช้ตามความเหมาะสม ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้นำหลักเกณฑ์ทั้งสองเรื่องขององค์การอนามัยโลกมาแปลเป็นฉบับภาษาไทย หลักเกณฑ์แต่ละเรื่องพิมพ์แยกกันคนละเล่ม ในแต่ละเล่มจะรวมหลักเกณฑ์ฉบับภาษาไทยและฉบับภาษาอังกฤษไว้ด้วยกัน

องค์ประกอบที่เป็นข้อกำหนดตาม WHO : GSP

1. อาคารสถานที่จัดเก็บและสิ่งอำนวยความสะดวก (premises and facilities)
2. ข้อกำหนดและการจัดเก็บ (storage requirements)
3. สินค้าคืน (return goods)
4. การจัดส่งและการขนส่ง (dispatch and transport)
5. การเรียกเก็บผลิตภัณฑ์คืน (product recall)
6. สภาวะการจัดเก็บและการปิดฉลาก (storage and labeling conditions)
7. Guide to good storage practices for pharmaceuticals

ที่มา : หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บเภสัชภัณฑ์ขององค์การอนามัยโลก กองควบคุมยา สำนักงาน

คณะกรรมการอาหารและยา กรกฎาคม 2550

องค์ประกอบที่เป็นข้อกำหนดตาม WHO : GDP

1. การจัดองค์กรและการบริหารจัดการ (organization and management)
2. บุคลากร (personnel)
3. การบริหารจัดการระบบคุณภาพ (quality management)
4. อาคารประกอบการ คลังสินค้าและการจัดเก็บ (premises, warehousing and storage)
5. ยานพาหนะและอุปกรณ์ (vehicles and equipment)
6. ภาชนะเพื่อการขนส่งสินค้าและการแสดงฉลากปิดกำกับกับการจัดส่ง (shipment containers and container labeling)
7. การจัดส่งสินค้า (dispatch)
8. การขนส่งและสินค้าระหว่างขนส่ง (transportation and product in transit)
9. ระบบเอกสาร (documentation)
10. การบรรจุใหม่และการปิดฉลากใหม่ (repacking and relabeling)
11. การร้องเรียน (complaints)
12. การเรียกเก็บคืน (recalls)
13. เกสซ์ภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการอนุมัติ และเกสซ์ภัณฑ์คืนจากลูกค้า (rejected and returned products)
14. เกสซ์ภัณฑ์ปลอม (counterfeit pharmaceutical products)
15. การนำเข้า (importation)
16. กิจกรรมจ้างทำ (contract activities)
17. การตรวจสอบด้วยตนเอง (self-inspection)

ที่มา : หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดจำหน่ายเกสซ์ภัณฑ์ขององค์การอนามัยโลก กองควบคุมยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กรกฎาคม 2550

4.14 การศึกษาทดลองทางคลินิก (Clinical Trial) จำเป็นหรือไม่

ภญ.อมรรัตน์ วิจิตรลีลา

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

การศึกษาทดลองทางคลินิก (Clinical trial ตามความหมายของ WHO ; world Health Organization) หมายถึง การศึกษาอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์ (ยา) ในร่างกายของมนุษย์ ไม่ว่าจะกระทำในผู้ป่วยหรือในอาสาสมัคร เพื่อที่จะค้นหาหรือพิสูจน์ผลของเภสัชภัณฑ์ที่นำมาทำการศึกษา และ/หรือ เพื่อจำแนกผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ และ/หรือ ศึกษาการดูดซึม การกระจาย เมตาบอลิซึม และการขจัดยา โดยมีวัตถุประสงค์ให้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่ศึกษานั้น

Clinical trial แบ่งเป็น 4 ระยะ

ระยะที่ 1 (Phase I) เป็นระยะแรกในการศึกษาตัวยาสำคัญ (active ingredient) หรือสูตรตำรับใหม่ ส่วนใหญ่จะทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี เพื่อประเมินความปลอดภัยและศึกษารูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacodynamic)/เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetic) ของตัวยาสำคัญนั้น

ระยะที่ 2 (Phase II) วัตถุประสงค์ของการศึกษาแบบนี้มี 2 ประการ คือ เพื่อจะศึกษาการออกฤทธิ์และประเมินความปลอดภัยของสารสำคัญนั้น โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหรือมีสภาวะที่ต้องการจะศึกษาเกี่ยวกับสารสำคัญนั้น กลุ่มอาสาสมัครจะมีจำนวนจำกัด และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ (เช่น เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) การศึกษาระยะนี้จะคำนึงถึง ขนาดยา ระยะห่าง/ข้อกำหนดการให้ยา และถ้าเป็นไปได้จะศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์กับขนาดยา เพื่อจะใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการออกแบบการศึกษาทดลองผลการรักษา (Therapeutic trial) ต่อไป

ระยะที่ 3 (Phase III) ในระยะนี้กลุ่มอาสาสมัครจะมีจำนวนมากขึ้น วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยระยะสั้น ระยะยาว ประสิทธิภาพของยากับสูตรยาที่เหมาะสม และประเมินผลการรักษาโดยรวมและแบบเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ต้องมีการติดตามรูปแบบและข้อมูลรายละเอียดของผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ ศึกษาคุณสมบัติอื่นๆ ของยานั้นๆ เช่น อันตรกิริยาที่จะเกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกันทางคลินิก ปัจจัยที่จะมีผลต่อผลการใช้ยา (ได้แก่ อายุ) การศึกษาทดลองทางคลินิกนี้ควรเป็นแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูล (randomized double-blind) แต่การศึกษาที่ไม่ใช่รูปแบบดังกล่าว เช่น การศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาระยะยาวก็เป็นที่ยอมรับ โดยทั่วไปสภาวะแวดล้อมภายใต้กฎเกณฑ์การศึกษาควรมีลักษณะใกล้เคียงความเป็นจริงมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ระยะที่ 4 (Phase IV) เป็นระยะที่ต้องมีการศึกษาและเฝ้าระวังติดตามการใช้ยาหลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (post- marketing surveillance) การศึกษาจะขึ้นกับลักษณะเฉพาะของยาดังนั้นๆ จะประเมินลักษณะการใช้ยาและผลการรักษา การศึกษาต้องกระทำภายใต้มาตรฐานทางวิชาการและจริยธรรม ถึงแม้วิธีการอาจจะแตกต่างจากการศึกษาในระยะก่อนยาออกสู่ตลาด การศึกษาในระยะที่ 4 นี้ อาจออกแบบเพื่อจะหาข้อบ่งชี้ใหม่ แนวทางการบริหารยาใหม่ หรือ ส่วนผสมใหม่ ซึ่งจะต้องมีขั้นตอนเหมือนการศึกษาทดลองทางคลินิกของเภสัชภัณฑ์ตัวใหม่

ระบบการขึ้นทะเบียนยาสามัญของประเทศสหรัฐอเมริกา รับรองมาตรฐานคุณภาพของยาสามัญเทียบเท่ายาต้นแบบ โดยมีหลักเกณฑ์การพิจารณาดังนี้

1. ยาสามัญต้องมีตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบและฉลากความแรงเดียวกันกับยาต้นแบบ ต้องมีรูปแบบเดียวกัน เช่น รูปแบบยาเม็ด แผ่นแปะ ยาน้ำ เหมือนกันกับยาต้นแบบ วิธีการบริหารยาต้องเหมือนกัน
2. ผู้ผลิตยาสามัญจะต้องแสดงว่ายาสامัณันั้นมีชีวิตสมมูลกับยาต้นแบบ
3. ฉลากยาสามัญจะต้องมีข้อความที่จำเป็นตามข้อกำหนดเหมือนกับยาต้นแบบ
4. เอกสารในการยื่นขอขึ้นทะเบียนยาจะต้องมีข้อมูลรายละเอียดครบถ้วน เช่น ส่วนประกอบทางเคมี กระบวนการผลิต และการประกันการควบคุมคุณภาพการผลิต สำหรับการพิจารณาขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา
5. ตัวยาสำคัญที่ใช้ผลิตยาสำเร็จรูป และยาสำเร็จรูปที่เป็นยาสามัญต้องผ่านตามมาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (U.S Pharmacopoeia) ถ้าตำรับยามีรายการยานั้นอยู่
6. ผู้ผลิตต้องแสดงให้เห็นว่ายาสามัณันั้นมีความคงตัวตามที่ฉลากระบุก่อนจะวางจำหน่าย และเมื่อวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว ต้องมีระบบการติดตามความคงตัวของยา ภาชนะบรรจุและระบบบรรจุยาต้องไม่มีปฏิกิริยาต่อยา กรณีเป็นยาปราศจากเชื้อต้องแสดงข้อมูลระบบปราศจากเชื้อ เพื่อให้เกิดความมั่นใจในคุณภาพของยา
7. ผู้ผลิตต้องจัดหาข้อมูลรายละเอียดของอุปกรณ์ต่างๆ ที่ใช้ในการผลิต กระบวนการทดสอบ การบรรจุ ฉลากของยา และการควบคุมคุณภาพยา ซึ่งต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดของขั้นตอนการผลิตยาที่ดี (good manufacturing practices) ที่เป็นปัจจุบันและภายใต้การตรวจเยี่ยมประเมินของหน่วยงานขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา
8. หน่วยงานขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาคจะเข้าตรวจเยี่ยมประเมินโรงงานที่ผลิตยาสามัญนั้นเพื่อสร้างความมั่นใจว่า โรงงานนั้นได้ปฏิบัติตามเอกสารที่ยื่นแสดงและมีความสามารถที่จะผลิตยาได้อย่างต่อเนื่อง ก่อนจะอนุมัติทะเบียนยา

ชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา (bioequivalence) เป็นการเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยา (bioavailability) ระหว่างยาสามัญและยาต้นแบบแล้วไม่พบมีความแตกต่างกัน

ดังนั้นยาสามัญต้องมีข้อมูลชีวสมมูลเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ เพื่อแสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่เท่าเทียมกัน ยาสามัญไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาทดลองทางคลินิกเหมือนกับขั้นตอนการพัฒนาต้นแบบ เนื่องจากการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาต้นแบบได้มีการออกแบบอยู่ในการศึกษาทดลองทางคลินิกแล้วและมีการใช้ยาต้นแบบมานานหลายปี จึงไม่สมเหตุผลทางวิชาการและการศึกษาทดลองทางคลินิกจำเป็นต้องใช้อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยจำนวนมาก พิจารณาทางจริยธรรมจึงไม่สมควรที่ยาสามัญแต่ละตัวที่จำหน่ายในท้องตลาดต้องมาทำการศึกษาทดลองทางคลินิกอีก

4.15 Price Performance Specification และ การจัดซื้อยา

ผอ.ภูมิใจ อ่างแก้ว สถาบันประสาทวิทยา

ผอ.นันทิยา สหสุนทรวุฒิ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา กรมบัญชีกลางได้มีการพัฒนาระบบจัดซื้อจัดจ้างและระบบการจัดการด้านการเงินการคลังของภาครัฐให้มีความทันสมัยและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น โดยได้นำเทคโนโลยีสารสนเทศมาประยุกต์ใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความคล่องตัวในการดำเนินงาน ซึ่งได้มีการพัฒนามาเรื่อยๆ จนปัจจุบันใช้ระบบการจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Government Procurement : e-GP) เพื่อลดความผิดพลาดในการดำเนินงาน ลดความซ้ำซ้อนในการบันทึกข้อมูล เพิ่มความโปร่งใส ลดปัญหาการทุจริตคอร์รัปชัน สามารถติดตามข้อมูลได้แบบ real time ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเร่งรัดติดตามการใช้จ่ายงบประมาณได้

ระบบ e-GP ได้เริ่มใช้มาตั้งแต่ปี 2553 โดยในระยะแรกเป็นการพัฒนาระบบศูนย์ข้อมูลการจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Procurement Information Center : EPIC) เพื่อให้หน่วยงานภาครัฐสามารถติดตามสถานะหรือความคืบหน้าของการจัดซื้อได้ในลักษณะ online เป็นระบบการเปิดเผยข้อมูลทุกอย่างซึ่งประชาชนทั่วไปสามารถเข้าดูได้ ก่อให้เกิดการตรวจสอบการทำงานภาครัฐ ลดการทุจริตคอร์รัปชัน นอกจากนี้ยังพัฒนาระบบการประมูลด้วยอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Auction : e-Auction) ซึ่งเป็นระบบการประมูลการจัดซื้อผ่านผู้ให้บริการตลาดกลาง

ระบบ e-GP ในระยะที่ 2 เริ่มใช้ในปี 2555 เป็นการขยายผลการปฏิบัติงานในระบบอิเล็กทรอนิกส์ให้ครบถ้วนทุกวิธีตามที่กำหนดในระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการพัสดุ พ.ศ. 2535 และที่แก้ไขเพิ่มเติม และยังครอบคลุมไปถึงการบริหารสัญญา การคำนวณค่าปรับต่างๆ การเชื่อมโยงข้อมูลกับธนาคาร และข้อมูลในระบบ GFMS (Government Fiscal Management Information System) เช่น ข้อมูลใบสั่งซื้อ ข้อมูลการตรวจรับ ข้อมูลการเบิกจ่าย เป็นต้น และในปี 2558 นี้กำลังเริ่มเข้าสู่ e-GP ระยะที่ 3 ซึ่งเป็นการพัฒนาระบบการจัดหาพัสดุด้วยวิธีตลาดอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Market : e-market) และวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Bidding : e-bidding)

การจัดหาพัสดุด้วยวิธี e-market เป็นการจัดหาพัสดุที่มีรายละเอียดคุณลักษณะที่ไม่ซับซ้อนเป็นสินค้าหรือบริการทั่วไป มีมาตรฐาน ซึ่งกำหนดให้ส่วนราชการจัดซื้อสินค้าหรืองานจ้างที่กำหนดไว้ในระบบ e-catalog สำหรับยารักษาโรคที่ต้องดำเนินการจัดหาด้วยวิธี e-market ได้แก่ Doxazosin (ยารักษาภาวะต่อมลูกหมากโต) และ Calcium carbonate (ยาป้องกันและรักษาภาวะขาดแคลเซียม) การจัดหาพัสดุด้วยวิธี e-market กระทำได้ 2 ลักษณะ ดังนี้

1. การเสนอราคาโดยใบเสนอราคา (Request for Quotation : RFQ) ได้แก่ การจัดหาพัสดุครั้งหนึ่ง ซึ่งมีราคาเกิน 100,000 บาท แต่ไม่เกิน 5,000,000 บาท
2. การเสนอราคา โดยการประมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Thai Auction) ได้แก่ การจัดหาพัสดุครั้งหนึ่ง ซึ่งมีราคาเกิน 5,000,000 บาท

การจัดหาพัสดุด้วยวิธี e-bidding เป็นการจัดหาพัสดุที่มีรายละเอียดคุณลักษณะที่มีความซับซ้อน มีเทคนิคเฉพาะ หรือเป็นสินค้าหรือบริการที่ไม่ได้กำหนดไว้ในระบบ e-market เป็นการจัดหาพัสดุนิติหนึ่งซึ่งมีราคาเกิน 100,000 บาท

จากวิธีการจัดหาพัสดุแบบเดิมตามระเบียบพัสดุ การจัดซื้อด้วยวิธีสอบราคาหรือประกวดราคาหรือ e-Auction จะใช้เกณฑ์การพิจารณาโดยยา brand ที่ผ่านขั้นตอนการพิจารณาคุณลักษณะเฉพาะของยาและเสนอราคาต่ำสุดจะเป็นผู้ชนะ ซึ่งวิธีการนี้อาจทำให้ได้ยา brand ที่มีคุณภาพไม่ดัดนักเนื่องจากยา brand ที่มีคุณภาพดีที่สุดไม่ได้เป็นผู้เสนอราคาต่ำสุด

การจัดหาพัสดุด้วยวิธี e-bidding กำหนดให้ส่วนราชการกำหนดหลักเกณฑ์ที่จะใช้ในการพิจารณาผู้ชนะในการเสนอราคาและให้ประกาศไว้ในร่างเอกสารประกวดราคาให้ชัดเจน โดยหลักเกณฑ์ที่กำหนดต้องสอดคล้องกับหลักการบริหารพัสดุภาครัฐที่ดีซึ่งมี 4 ประเด็นคือ คุ่มค่า โปร่งใส มีประสิทธิภาพและประสิทธิผล ตรวจสอบได้ สำหรับหลักเกณฑ์การพิจารณาผู้ชนะการเสนอราคาการจัดหาพัสดุด้วยวิธี e-bidding ส่วนราชการสามารถเลือกใช้หลักเกณฑ์อย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้

1. หลักเกณฑ์ราคา (Price) ตัดสินผู้ชนะกันที่ราคา ใช้ในกรณีที่ส่วนราชการเห็นว่า การกำหนดคุณสมบัติของผู้เสนอราคาและคุณลักษณะเฉพาะของพัสดุเป็นเงื่อนไขในการพิจารณาก็เพียงพอที่จะได้มาซึ่งพัสดุที่มีคุณภาพดีตรงตามความต้องการและเป็นประโยชน์แก่ทางราชการ

2. หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) ใช้ในกรณีที่ส่วนราชการเห็นว่า แม้จะมีการกำหนดคุณสมบัติของผู้เสนอราคาและคุณลักษณะเฉพาะของพัสดุก็น่าจะไม่เพียงพอที่จะได้มาซึ่งพัสดุที่มีคุณภาพดีตรงตามความต้องการและเป็นประโยชน์แก่ทางราชการ จึงมีความจำเป็นต้องกำหนดตัวแปรอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อใช้ในการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา ซึ่งจะส่งเสริมให้ผู้เสนอราคาเสนอพัสดุที่มีคุณภาพแต่ไม่ได้เสนอราคาต่ำสุดสามารถชนะการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ได้

การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) จะต้องพิจารณาเลือกตัวแปรหลักดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ตัวแปรสำหรับใช้กำหนดเป็นเกณฑ์ในการประเมิน

- (ก) ราคาที่เสนอราคา (Price) เป็นตัวแปรหลักประเภทบังคับ
 - (ข) ผลการประเมินผู้ค้าภาครัฐ (Grading) เป็นตัวแปรหลักประเภทไม่บังคับ
 - (ค) คุณภาพและคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อทางราชการ เป็นตัวแปรหลักประเภทไม่บังคับ ได้แก่ คุณภาพของสินค้า มาตรฐานของสินค้า ต้นทุนของพัสดุนั้นตลอดอายุการใช้งาน บริการหลังการขาย และประโยชน์ระยะยาวที่จะเกิดขึ้นแก่ส่วนราชการ
 - (ง) การเสนอพัสดุที่เป็นกิจการที่รัฐต้องการส่งเสริมหรือสนับสนุน เป็นตัวแปรหลักประเภทไม่บังคับ
- การจัดซื้อด้วยวิธี e-bidding ที่เลือกใช้หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา ตัวแปรหลักประเภทบังคับที่ต้องใช้คือราคาที่เสนอ สำหรับตัวแปรอื่นๆ ที่อาจนำมาใช้ประกอบการพิจารณาเพิ่มเติม นอกเหนือไปจากตัวแปรราคา ได้แก่ ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของยาและประโยชน์ระยะยาวที่จะเกิดขึ้นแก่ส่วนราชการ

เมื่อคัดเลือกตัวแปรหลักแล้ว ให้พิจารณาน้ำหนักของตัวแปรหลักแต่ละตัวแปร โดยในการพิจารณาน้ำหนักของตัวแปรให้คำนึงถึงความเหมาะสมและประโยชน์ของทางราชการเป็นหลัก และเนื่องจาก การจัดซื้อทำในรูปของคณะกรรมการ ดังนั้นคณะกรรมการแต่ละคนควรมีอิสระในการตัดสินใจที่จะกำหนดค่าน้ำหนักของแต่ละตัวแปร เสร็จแล้วค่อยนำมาหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักของแต่ละตัวแปร โดยน้ำหนักรวมของตัวแปรทั้งหมดเท่ากับ 100 ซึ่งจะทำให้โรงพยาบาลได้ยาที่มีคุณภาพดี ในราคาพอสมควร

4.16 ประสิทธิภาพการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา

ภญ.วีณา พร้อมประเสริฐ โรงพยาบาลราชวิถี

ภญ.พัชรี กาญจนวัฒน์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ปัจจุบันอุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศไทยมีการแข่งขันทางการค้ามากขึ้น ยา 1 ชื่อสามัญ (Generic) หลายรายการมีจำหน่ายในท้องตลาด 2 – 5 บริษัทขึ้นไป ซึ่งยาแต่ละรายการอาจมีความแตกต่างกันในบางประเด็น เช่น รูปแบบยา บรรจุภัณฑ์ แหล่งผลิตวัตถุดิบ รวมทั้งมาตรฐานโรงงานผลิตยา เป็นต้น ดังนั้น การกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา (drug specification) จึงมีความสำคัญในการจัดซื้อยาเพื่อให้โรงพยาบาลคัดเลือกได้ยาที่มีคุณภาพ ตรงตามความต้องการของผู้ใช้งาน

การจัดทำร่างเอกสารประกวดราคา เป็นขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการจัดซื้อด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ โดยหลักการในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของสำนักมาตรฐานการจัดซื้อภาครัฐ : กรมบัญชีกลาง ได้แก่

1. ความเปิดเผย โปร่งใส และเปิดโอกาสให้มีการแข่งขันกันอย่างเป็นธรรม
ตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการพัสดุ พ.ศ. 2535 ข้อ 15 ทวิ วรรคหนึ่ง “..... ต้องดำเนินการโดยเปิดเผย โปร่งใส และเปิดโอกาสให้มีการแข่งขันกันอย่างเป็นธรรมโดยคำนึงถึงคุณสมบัติและความสามารถของผู้เสนอราคาหรือผู้เสนองาน เว้นแต่กรณีที่มีลักษณะเฉพาะอันเป็นข้อยกเว้นตามที่กำหนดไว้ในระเบียบนี้”
2. การระบุคุณลักษณะเฉพาะของสิ่งของหรือยี่ห้อสิ่งของ
การกำหนดคุณลักษณะเฉพาะสามารถดำเนินการไว้แต่เนิ่นๆ ได้ โดยกำหนดรายละเอียดหรือคุณลักษณะเฉพาะตามความต้องการของหน่วยงานที่จะจัดหา แต่ต้องอยู่ภายใต้หลักเกณฑ์ตามที่กฎหมายระเบียบ ข้อบังคับ คำสั่ง หรือมติคณะรัฐมนตรีที่เกี่ยวข้องกำหนดไว้
3. การใช้พัสดุที่ผลิตในประเทศและกิจการของคนไทย (ตามมติของคณะรัฐมนตรี ลงวันที่ 28 เมษายน 2552 โดยหมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตสำเร็จรูปแล้วโดยสถานที่ผลิตตั้งอยู่ในประเทศไทย)
4. การจัดซื้อจัดจ้างสินค้าและบริการที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม
ตามหนังสือกรมบัญชีกลางที่ กค (กวพ) 0421.3/ว 181 ลงวันที่ 29 พ.ค.2556 กำหนดให้สินค้าและบริการใดที่จะต้องจัดซื้อจัดจ้างตามเกณฑ์ข้อกำหนดที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม หรือได้รับฉลากเขียว หรือได้รับใบไม้เขียว ให้ดำเนินการตามคู่มือการจัดซื้อจัดจ้างสินค้าและบริการที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อมของกรมควบคุมมลพิษ และต้องอยู่ภายใต้บังคับระเบียบพัสดุฯ 2535 ข้อ 15 ทวิ และ ข้อ 16 (ข้อ 3 และข้อ 4 มีความเกี่ยวข้องในขั้นตอนการคัดเลือกผู้แข่งขันประกวดราคา)

การจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา ต้องใช้การบูรณาการองค์ความรู้ทางด้านเภสัชกรรม เช่น ความรู้ด้านเคมี เทคโนโลยีด้านเภสัชกรรม องค์ประกอบของคุณลักษณะเฉพาะของยา รวมทั้งต้องทราบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง เช่น ประกาศตำรายา หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยา เป็นต้น ในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา ตัวอย่างประเด็นที่ควรพิจารณา ได้แก่

- ประเภทยาที่จัดทำเป็นยาเคมีหรือยาชีววัตถุ เนื่องจากการระบุคุณลักษณะเฉพาะของยาบางประเด็นแตกต่างกัน เช่น กรณียาชีววัตถุที่ผลิตจาก plasma ต้องระบุให้มีการแนบเอกสารรับรองรุ่นการผลิต Lot release จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขเพิ่มเติม เป็นต้น
- ประเด็นชื่อยาต้องระบุความแรงและรูปแบบยาให้ชัดเจน เช่น ต้องการยาในรูปแบบ tablet หรือ sustained release tablet หรือ capsule รูปแบบ Injection หรือ powder for injection เป็นต้น
- ประเด็นภาชนะบรรจุที่สัมผัสยา การระบุรูปแบบขวดยา เช่น ampule หรือ vial หรือยารับประทาน ชนิดแผงยาแบบ aluminium foil หรือ blister หรือ Alu-Alu ทั้งนี้ ต้องคำนึงถึงข้อมูลความคงตัวของยาและการใช้งาน โดยเฉพาะยาที่ไวต่อแสงหรือความชื้น รวมทั้งควรพิจารณาไปถึงการจัดเก็บยาของผู้ป่วยที่บ้านร่วมด้วย
- ประเด็นอื่นๆ ตามความเหมาะสมของยาแต่รายการ

ประสบการณ์ที่ผ่านมาบางครั้งพบปัญหาในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา เช่น ไม่มีตำรายา (Pharmacopoeia) สำหรับใช้อ้างอิง หรือมีแต่เป็นฉบับเก่า ไม่ทันสมัยตามประกาศกระทรวง ปัญหาเรื่ององค์ความรู้ของกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา โดยเฉพาะยากลุ่มชีววัตถุซึ่งมีองค์ความรู้ใหม่ๆ มากมาย ปัญหาบางรายการไม่มีผลิตภัณฑ์ของบริษัทใดผ่านคุณภาพตามคุณลักษณะเฉพาะของยาที่กำหนด รวมทั้งยาต้นแบบเนื่องจากเป็นยานำเข้าและขึ้นทะเบียนยาตาม in-house specification ซึ่งไม่ตรงกับตำรายาที่ใช้อ้างอิง หรือบางบริษัทเคยผ่านคุณภาพแต่เมื่อเวลาผ่านไปกลับไม่ผ่านตามคุณลักษณะเฉพาะของยา เนื่องจากขึ้นทะเบียนมานานและทะเบียนยาอายุตลอดชีพ ไม่ทบทวน drug specification ให้ทันสมัยตามประกาศตำรายา ซึ่งการจัดการปัญหาดังกล่าวควรขึ้นกับดุลยพินิจของคณะกรรมการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา ซึ่งควรประกอบด้วยทีมสหวิชาชีพของแต่ละโรงพยาบาล

นอกจากนี้จะขอกว่าเพิ่มเติมในขั้นตอนอื่นๆ คือการจัดทำรายการขอซื้อขอจ้าง ควรกำหนดวงเงินขอซื้อขอจ้างในกรณียานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ คือ หากไม่มีราคากลาง ให้ใช้ราคาที่เคยซื้อหลังสุดไม่เกิน 2 ปี หรือให้ใช้ราคาตลาดโดยสืบราคารวมถึงเว็บไซต์ต่างๆ แต่ทั้งนี้ควรพิจารณาสถานการณ์เศรษฐกิจในขณะนั้นประกอบด้วย เพราะหากใช้ราคาที่เคยซื้อหลังสุดไม่เกิน 2 ปี อาจไม่มีผู้แข่งขันยื่นเสนอราคาได้ จากภาวะเศรษฐกิจที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละปีจึงแนะนำให้ใช้ราคาตลาด ณ เวลานั้นจะเหมาะสมกว่า

บทสรุป

การกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาที่ถูกต้อง เหมาะสม และโปร่งใส ไม่กีดกันทางการค้า ประกอบด้วยหลายปัจจัย ได้แก่ การมีตำรายา (Pharmacopoeia) ที่ทันสมัย องค์ความรู้ของทีมผู้จัดทำ รวมทั้งการกำกับดูแลคุณภาพยาของภาครัฐ ซึ่งจะทำให้โรงพยาบาลจัดซื้อยาที่มีคุณภาพตรงตามความต้องการของผู้ใช้ ราคาประหยัด และเกิดประสิทธิภาพในการรักษาพยาบาลแก่ผู้ป่วย

4.17 ข้อควรทราบในการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา

ภญ.สุมาพร ไทยเจริญ โรงพยาบาลสระบุรี

ในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา คณะกรรมการหรือทีมที่มีหน้าที่จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาควรมีองค์ความรู้ด้านยาในหลายประเด็นเพื่อให้สามารถกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาได้อย่างเหมาะสม ข้อมูลที่จะกล่าวต่อไปนี้นี้เป็นเพียงตัวอย่างส่วนหนึ่งขององค์ความรู้ที่ควรทราบเพื่อใช้ประกอบในการพิจารณากำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

1) รูปแบบยา

ในการกำหนดชื่อและรูปแบบของยา คณะกรรมการหรือทีมที่มีหน้าที่จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาจะต้องมีการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมว่ารูปแบบยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดขณะนั้นเป็นรูปแบบใดบ้าง หรือสถานพยาบาลต้องการจัดซื้อยาในรูปแบบใดเพื่อให้สอดคล้องกับบัญชีรายการยาของสถานพยาบาลเอง

ยกตัวอย่าง รูปแบบยาเม็ด ปัจจุบันที่มีจำหน่ายในท้องตลาดแบ่งได้เป็น 2 รูปแบบ คือ

1. Immediate release (IR) เป็นรูปแบบยาที่แตกตัวละลายออกมาทันที
2. Modified release (MR) เป็นรูปแบบยาที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยวัตถุประสงค์ต่างๆ แบ่งเป็นรูปแบบย่อยได้ดังนี้
 - 2.1 Delayed release เป็นรูปแบบที่ไม่มีการปลดปล่อยยาออกมาทันทีหลังรับประทานยา แต่จะปลดปล่อยยาภายหลังจากที่รับประทานยาไปได้ระยะเวลาหนึ่ง ตัวอย่างรูปแบบยาที่จัดเป็น delayed release เช่น enteric-coated ตัวยาจะถูกปลดปล่อยเมื่อเม็ดยาเคลื่อนไปอยู่ในลำไส้ ยาในรูปแบบนี้จะ resist ต่อ gastric fluid จึงอาจเรียกว่า Gastro-resistant
 - 2.2 Controlled release (CR) เป็นรูปแบบที่มีอัตราการปลดปล่อยยาคงที่เป็นระยะเวลานาน และทำให้ระดับยาในเลือดคงที่ตลอดระยะเวลาที่มีการปลดปล่อยยาออกจากเม็ด
 - 2.3 Prolonged release (PL) เป็นรูปแบบที่มีการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ เป็นระยะเวลานาน เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น แต่ยาแบบนี้จะไม่มีการปลดปล่อยยาออกมาทันทีในช่วงแรกหลังรับประทานยา จึงต้องใช้ระยะเวลาช่วงหนึ่งกว่าระดับยาในเลือดจะสูงถึงระดับที่ให้ผลการรักษา
 - 2.4 Sustained release (SR) เป็นรูปแบบที่มีการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ เป็นระยะเวลานาน เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น แต่ยาแบบนี้จะมีการปลดปล่อยยาออกมาได้ทันทีในช่วงแรกหลังรับประทานยาทำให้ระดับยาในเลือดสูงถึงระดับที่ให้ผลการรักษา
 - 2.5 Extended release (ER, XL) เป็นรูปแบบที่มีการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ เป็นระยะเวลานาน เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น แต่ยาแบบนี้จะมีการรักษาระดับยาในเลือดให้คงที่อยูในระดับที่ให้ผลการรักษาเป็นระยะเวลานาน โดยส่วนใหญ่ประมาณ 8 หรือ 12 ชั่วโมง

ดังนั้น คณะกรรมการหรือทีมที่มีหน้าที่จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาควรทราบว่ายาเม็ดรูปแบบต่างๆ มีความเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร เพื่อให้สามารถกำหนดชื่อและรูปแบบของยาที่จะกำหนดคุณลักษณะเฉพาะได้อย่างเหมาะสม สอดคล้องกับความต้องการที่จะจัดซื้อยาของสถานพยาบาล

2) pH ของสารละลายยาฉีด

ยาฉีดบางชนิดภายหลังผสมกับตัวทำละลายแล้วควรมีการคำนึงถึงช่วงค่า pH ของสารละลายหลังผสมที่เหมาะสมด้วย เพื่อป้องกันปัญหาความเป็นกรดหรือด่างที่มากเกินไป ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในขณะบริหารยา เช่น ผู้ป่วยเกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis)

ยกตัวอย่าง การกำหนด pH ของสารละลายยาฉีด Omeprazole

เนื่องจากยา Omeprazole for injection เป็นยาที่ไม่ปรากฏในตำรายา (non-official monograph) ดังนั้นการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาจึงต้องมีความรอบคอบระมัดระวังอย่างมาก เพื่อป้องกันปัญหาการกีดกันทางการค้า และต้องใส่ใจถึงเรื่องคุณภาพของยาในประเด็นของความปลอดภัยของผู้ป่วย (patient safety) เช่น การลดอุบัติการณ์ความเสี่ยงของการเกิด phlebitis ขณะบริหารยาให้กับผู้ป่วย

การกำหนด pH ที่เหมาะสมว่าควรเป็นเท่าใดนั้นขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง อาทิเช่น อัตราการฉีด หรือ blood flow ในตำแหน่งที่เราฉีด เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามพบมีรายงานระบุว่าที่ pH 2.3 หรือ pH 11.0 สามารถทำให้เกิด phlebitis ได้

เนื่องจากผงยา omeprazole ละลายค่อนข้างยาก สาเหตุจากผงยามีลักษณะเป็น lyophilized powder ดังนั้นถ้าในกระบวนการ lyophilized ทำได้ไม่ดี ผงยาจะเกิดการจับตัวกันแน่นได้ง่าย ส่งผลให้ยาละลายไม่ดี ต้องนำไปปรับด้วย sodium hydroxide กลายเป็น omeprazole sodium ซึ่งจะเกิดความเป็นด่างสูงขึ้น ส่งผลให้เพิ่มความสามารถในการละลายได้ง่ายขึ้น ดังนั้นถ้ากระบวนการ lyophilized ทำได้ดีได้เป็น sponge ที่จับตัวกันไม่แน่นมาก จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องใช้ความเป็นด่างสูงมาก ยา ก็จะ สามารถละลายได้ดี ซึ่งก็สะท้อนให้เห็นถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์แต่ละบริษัทนั่นเอง

“Injectable Drug Guide” London: Pharmaceutical Press; 2011. โดย Gray A., Wright J., Goodey V. และ Bruce L. ได้กำหนดช่วงค่า pH ที่เหมาะสมสำหรับสารละลายยาฉีด omeprazole คือ pH ระหว่าง 8.8 – 10 ซึ่งในขณะที่มีการพิจารณาจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าว มีบริษัทผู้จำหน่ายหลายรายที่ระบุค่า pH อยู่ในช่วง 8.8 – 10 ในสำเนาเอกสารใบวิเคราะห์ยา

ดังนั้น ในการพิจารณาจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา Omeprazole for injection จึงได้กำหนด pH ของสารละลายยาฉีด omeprazole ไว้ที่ค่าระหว่าง 8.8 – 10 เพื่อป้องกันผู้ป่วยเกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) ขณะบริหารยา นอกจากนั้นพบว่ายังมีผู้เสนอราคาสามารถผ่านเข้ามาแข่งขันได้หลายราย จึงไม่เป็นการกีดกันทางการค้าแต่อย่างใด

อย่างไรก็ตามแนวทางการป้องกันปัญหาเรื่องภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) ขณะบริหารยาทำได้โดยฉีดยาหรือ push ยาให้แก่ผู้ป่วยช้าๆ ก็จะช่วยลดอุบัติการณ์ความเสี่ยงของการเกิด phlebitis ขณะบริหารยาให้กับผู้ป่วยได้

3) ยาที่มี drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product)

เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์ยาหลายรายการมี drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา (non-official monograph) และได้ผ่านการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไว้แล้ว อาทิเช่น aciclovir infusion, acyclovir for injection, amoxicillin and clavulanic acid for injection, amoxicillin and clavulanic acid tablet, ceftazidime, ciprofloxacin injection เป็นต้น ในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาเหล่านี้ คณะกรรมการหรือทีมที่จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาจึงต้องให้ความสนใจถึงประเด็นดังกล่าวนี้ด้วย

ยกตัวอย่าง ยาที่มี drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา (non-official monograph) และได้ผ่านการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไว้แล้ว

1) Aciclovir infusion

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้

คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ aciclovir เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) คือ acyclovir sodium ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

2) Acyclovir for injection

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้

คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ acyclovir เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) คือ acyclovir sodium ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

3) Amoxicillin and clavulanic acid for injection

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้

คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ amoxicillin sodium และ clavulanate potassium เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) คือ mixture of amoxicillin sodium and clavulanate potassium ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-finished or intermediate product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

4) Amoxicillin and clavulanic acid tablet

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้

คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ขึ้นทะเบียนตาม USP โดยใช้ diluted clavulanate potassium เป็น drug substance ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของ diluted clavulanate potassium ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

5) Ceftazidime for injection

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้

คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ขึ้นทะเบียนตาม USP โดยใช้ mixture of ceftazidime pentahydrate with sodium carbonate for injection เป็น drug substance ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 3.2 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของ mixture of ceftazidime pentahydrate with sodium carbonate for injection ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

6) Ciprofloxacin injection

คำแนะนำสำหรับผู้นำ spec ไปใช้

คุณลักษณะเฉพาะของยาดังกล่าวข้างต้น อ้างอิงตามมาตรฐานตำรายา ซึ่งใช้ ciprofloxacin หรือ ciprofloxacin hydrochloride เป็น drug substance เท่านั้น กรณีที่ drug substance เป็นสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-product) เช่น ciprofloxacin lactate ซึ่งไม่ปรากฏในตำรายา ผู้ใช้ต้องกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยาในหัวข้อ 2.2 ส่วนประกอบ และหัวข้อ 3.2 หรือ 3.4 Drug substance specification ให้สอดคล้องเหมาะสม และควรกำหนดให้ผู้ขายแสดงเอกสารผลการตรวจวิเคราะห์วัตถุดิบที่เป็นสารตั้งต้นของสารกึ่งสำเร็จรูป (semi-product) ที่ได้มาตรฐานตามตำรายาฉบับเดียวกันกับ finished product

บทสรุป

ในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา คณะกรรมการหรือทีมที่มีหน้าที่จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาควรมีองค์ความรู้ด้านยาในหลายมิติ เพื่อให้สามารถกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาได้อย่างเหมาะสม อีกทั้งควรคำนึงถึงจำนวนผู้ขายในท้องตลาด ณ ขณะนั้นด้วย เพื่อป้องกันปัญหาการกีดกันทางการค้าโดยมิได้มีเจตนาหรือป้องกันปัญหาไม่มีผู้ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดจนทำให้ไม่สามารถจัดหาได้ แต่อย่างไรก็ตามสิ่งสำคัญที่มีอาจมองข้ามได้ นั่นคือคุณภาพของยาที่จัดซื้อ ซึ่งหมายถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ใช้นั่นเอง

5

ส่วนที่ 5: ภาคผนวก

สำเนา

คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๑๕๒๑/๒๕๕๗

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

อนุสนธิคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ ๔๗๕/๒๕๕๖ ลงวันที่ ๒๕ มีนาคม พ.ศ. ๒๕๕๖ เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ปฏิบัติงานที่ทำหน้าที่คัดเลือกและจัดหายาใช้เป็นเครื่องมือในการปฏิบัติงาน รวมถึงเป็นการพัฒนาศักยภาพของบุคลากรที่มีหน้าที่ในกระบวนการจัดซื้อจัดหาที่สามารถเข้าใจเกณฑ์มาตรฐานการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะ และสามารถกำหนดจัดทำคุณลักษณะของยาที่จะดำเนินการจัดซื้อจัดหาของหน่วยงานได้เอง

เพื่อให้การดำเนินงานมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น และสอดคล้องกับนโยบายและระเบียบกฎหมายเกณฑ์ที่มีการเปลี่ยนแปลง จึงยกเลิกคำสั่งฯ ข้างต้น และแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาชุดใหม่ ดังต่อไปนี้

ที่ปรึกษา

๑. รองปลัดกระทรวงสาธารณสุข ที่ได้รับมอบหมาย ที่ปรึกษา
๒. ผู้อำนวยการสำนักบริหารการสาธารณสุข ที่ปรึกษา
๓. นางสุขศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล ข้าราชการบำนาญ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ปรึกษา
๔. นายสมชัย วงศ์ทางประเสริฐ ข้าราชการบำนาญ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ที่ปรึกษา

คณะกรรมการ

๑. นายกิตติ	พิทักษ์นิตินันท์	สำนักบริหารการสาธารณสุข	ประธานคณะกรรมการ
๒. นายวิพิน	กาญจนการุณ	โรงพยาบาลบุรีรัมย์	รองประธานคณะกรรมการ
๓. นางสาวบุษบา	จินดาวิจักษณ์	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะกรรมการ
๔. นางสาวจิระพรรณ	จิตติคุณ	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะกรรมการ
๕. นายวิสิฐ	ตั้งเคียงศิริสิน	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร	คณะกรรมการ
๖. นายพรชัย	โรจนสิทธิศักดิ์	คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
๗. นายบดินทร์	ติวสุวรรณ	คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
๘. ผู้อำนวยการสำนักยาและวัตถุเสพติด		กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะกรรมการ
๙. นางสาวสุภาณี	ดวงธีรปรีชา	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะกรรมการ
๑๐. นางสาวบุญทริกา	บุญญาภิวัฒน์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะกรรมการ
๑๑. นายชัชชกุญช์	เตชะกิตติโรจน์	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	คณะกรรมการ
๑๒. นางสาวอิทธิพร	ดุมแก้ว	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	คณะกรรมการ
๑๓. นางบุญญาพร	ยิ่งเสรี	โรงพยาบาลลำปาง	คณะกรรมการ
๑๔. นายอำนวยการ	พฤกษ์ภาคภูมิ	โรงพยาบาลสมุทรสาคร	คณะกรรมการ

๑๕. นางสาวรัตน...

- ๒ -

๑๕.	นางสุรวิรัตน์	ตั้งสง่าศักดิ์ศรี	โรงพยาบาลหาดใหญ่	คณะกรรมการ
๑๖.	นางจันทิมา	โยธาทิพย์	โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี	คณะกรรมการ
๑๗.	นางนันทิยา	สหสุนทรวุฒิ	โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า	คณะกรรมการ
๑๘.	นางวีณา	พร้อมประเสริฐ	โรงพยาบาลราชวิถี	คณะกรรมการ
๑๙.	นางสาวอมรรัตน์	วิจิตรลีลา	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะกรรมการ
๒๐.	นางสาวภูมิใจ	อ่างแก้ว	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
๒๑.	นางรวิวรรณ	เพียรวิทยาพันธ์	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	คณะกรรมการ
๒๒.	นางสาวจินตนา	ตั้งสิณกุล	โรงพยาบาลขอนแก่น	คณะกรรมการ
๒๓.	นางสาววินัดดา	ชุตินรา	โรงพยาบาลอุดรธานี	คณะกรรมการ
๒๔.	นางสาวพัชรี	กาญจนวนวัฒน์	โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	คณะกรรมการ
๒๕.	นายวิวัฒน์	บุญมานพ	โรงพยาบาลสมุทรปราการ	คณะกรรมการ
๒๖.	นางภัทรอนงค์	จองศิริเลิศ	สำนักบริหารการสาธารณสุข	คณะกรรมการ
๒๗.	นางสาวพรพิมล	จันทร์คุณภาส	สำนักบริหารการสาธารณสุข	คณะกรรมการและเลขานุการ
๒๘.	นางสาวไพเราะ	บุญญะฤทธิ์	สำนักบริหารการสาธารณสุข	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
๒๙.	นางสุมาพร	ไทยเจริญ	โรงพยาบาลสระบุรี	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
๓๐.	นางปราณี	แสงธนู	โรงพยาบาลสมุทรสาคร	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
๓๑.	นางสาวนันทิยา	จุนธิระพงศ์	โรงพยาบาลบุรีรัมย์	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
๓๒.	นางสาวมนัสวี	จารุสาธิต	โรงพยาบาลพุทธชินราช	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
๓๓.	นางอาภรณ์	เกตุกราย	โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

ให้คณะกรรมการดังกล่าวมีบทบาทหน้าที่ ดังนี้

๑. จัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาที่มีความจำเป็น เพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการปฏิบัติงานในกระบวนการคัดเลือกและจัดซื้อจัดหาของหน่วยงานและหน่วยบริการสุขภาพ

๒. เผยแพร่เพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

๓. อื่นๆ ตามที่กระทรวงสาธารณสุขมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๙ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๗

ลงชื่อ วชิระ เพ็งจันทร์

(นายวชิระ เพ็งจันทร์)

รองปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปฏิบัติราชการแทน

ปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำเนาถูกต้อง

พรพิมล จันทร์คุณภาส

(นางสาวพรพิมล จันทร์คุณภาส)

เภสัชกรชำนาญการพิเศษ

เกษร / คัด

สำเนา

คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๑๘๙๘/๒๕๕๗

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา (เพิ่มเติม)

อนุสนธิคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ ๑๕๒๑/๒๕๕๗ ลงวันที่ ๒๙ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๗ เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ปฏิบัติงานที่ทำหน้าที่คัดเลือกยาและจัดหาใช้เป็นเครื่องมือในการปฏิบัติงาน รวมถึงเป็นการพัฒนาศักยภาพของบุคลากรที่มีหน้าที่ในกระบวนการจัดซื้อจัดหาให้สามารถเข้าใจเกณฑ์มาตรฐานการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะ และสามารถกำหนดจัดทำคุณลักษณะของยาที่จะดำเนินการจัดซื้อจัดหาของหน่วยงานได้เอง

เพื่อให้การดำเนินงานมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น จึงได้แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาเพิ่มเติม จำนวน ๒ ราย ดังต่อไปนี้

๑. นายวรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

๒. นางอินทิรา ช่อไชยกุล โรงพยาบาลลำปาง

โดยให้คณะกรรมการที่เพิ่มเติมนี้ มีบทบาทหน้าที่ตามคณะกรรมการตามคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ ๑๕๒๑/๒๕๕๗ ลงวันที่ ๒๙ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๗ ทุกประการ

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๓ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๗

ลงชื่อ

วชิระ เพ็งจันทร์

(นายวชิระ เพ็งจันทร์)

รองปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปฏิบัติราชการแทน

ปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำเนาถูกต้อง

พรพิมล จันทรคุณาภาส

(นางสาวพรพิมล จันทรคุณาภาส)

เภสัชกรชำนาญการพิเศษ

ปลดพร / คัด

สำเนา

คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๒๐๕๖/๒๕๕๘

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

ตามประกาศสำนักนายกรัฐมนตรี เรื่อง แนวทางปฏิบัติในการจัดหาพัสดุด้วยวิธีตลาดอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Market : e-market) และด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Bidding : e-bidding) ได้กำหนดให้วิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ส่วนราชการสามารถพิจารณาผู้ชนะการเสนอราคาโดยใช้หลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) เพื่อให้ผู้เสนอราคาที่เสนอพัสดุที่มีคุณภาพแต่ไม่ได้เสนอราคาต่ำสุดสามารถชนะการประกวดราคาทางอิเล็กทรอนิกส์ได้ ดังนั้น เพื่อให้การดำเนินการจัดซื้อยาและเวชภัณฑ์ที่มีค่าใช้จ่ายของกระทรวงสาธารณสุขมีประสิทธิภาพ ได้ยาและเวชภัณฑ์ที่มีค่าใช้จ่ายที่มีคุณภาพ กระทรวงสาธารณสุขจึงแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) ดังมีรายนามดังต่อไปนี้

๑. นายกิตติ กรรภิรมย์	ผู้อำนวยการสำนักบริหารการสาธารณสุข	ที่ปรึกษา
๒. นายกิตติ พิทักษ์นิตินันท์	นักวิชาการอาหารและยาทรงคุณวุฒิ	ประธาน
๓. นายสมชัย วงศ์ทางประเสริฐ		กรรมการ
๔. นายวิพิน กาญจนการุณ		กรรมการ
๕. นายสมบัติ ไรจน์ดำเกิงโชค	โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา	กรรมการ
๖. นายประทีน อังวัฒนากุล	โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า	กรรมการ
๗. นายดำรงเกียรติ ตั้งเจริญ	โรงพยาบาลอุดรธานี	กรรมการ
๘. นายวิวัฒน์ บุญยमानพ	โรงพยาบาลสมุทรปราการ	กรรมการ
๙. นายอำนาจ พงษ์ภาคภูมิ	โรงพยาบาลสมุทรสาคร	กรรมการ
๑๐. นายวิจารณ์ ศรีประสิทธิ์	โรงพยาบาลยะลา	กรรมการ
๑๑. นางสาวรัตน ตั้งสง่าศักดิ์ศรี	โรงพยาบาลหาดใหญ่	กรรมการ
๑๒. นางวิภาจรี นวลศิริ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	กรรมการ
๑๓. นางอมรรัตน์ วิจิตรลีลา	สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์	กรรมการ
๑๔. นางสาวภูมิใจ อ่างแก้ว	สถาบันประสาทวิทยา	กรรมการ
๑๕. นางภัทรอนงค์ จอจศิริเลิศ	สำนักบริหารการสาธารณสุข	กรรมการ
๑๖. นางสาวพรพิมล จันทรคุณภาส	สำนักบริหารการสาธารณสุข	กรรมการ
๑๗. นางสาวไพฑิพย์ เหลืองเรืองรอง	สำนักบริหารการสาธารณสุข	กรรมการ
๑๘. นางสาววรรณดดา ศรีสุพรรณ	สำนักบริหารการสาธารณสุข	กรรมการและเลขานุการ
๑๙. นางจันทิมา โยธาพิทักษ์	โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี	กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
๒๐. นางสาวมาพร ไทยเจริญ	โรงพยาบาลสระบุรี	กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

- ๒ -

ให้คณะกรรมการชุดนี้มีอำนาจหน้าที่ ดังนี้

๑. กำหนดกรอบแนวคิดหรือต้นแบบ (model) ในภาพรวม เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance)

๒. จัดทำแนวทางการประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) และเผยแพร่ให้โรงพยาบาลนำไปปรับใช้ในกระบวนการจัดซื้อจัดหายาและเวชภัณฑ์ที่มีใช้ยา

๓. อื่นๆ ตามที่กระทรวงสาธารณสุขมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๘

ลงชื่อ โสภณ เมฆธน

(นายโสภณ เมฆธน)

ปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำเนาถูกต้อง

วรรณิดา ศรีสุพรรณ

(นางสาววรรณิดา ศรีสุพรรณ)

เภสัชกรชำนาญการพิเศษ

ปณตพร / คัด

(สำเนา)

ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทาน
ที่ปลดปล่อยยาทันที

พ.ศ. 2550

โดยที่ในปัจจุบันการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (Biowaiver) มีแนวทางที่ยอมรับเป็นสากลตาม Biopharmaceutics Classification System (BCS) ซึ่งมีหลักการพิจารณาบนพื้นฐานของพารามิเตอร์ 2 ชนิด คือ ค่าการละลายในน้ำ และการซึมผ่านเซลล์ของตัวยาสำคัญ ร่วมกับการละลายของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งเป็นการพิจารณา 3 ปัจจัยหลักที่มีผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมของยาจากผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่มีคุณสมบัติของตัวยาสำคัญอยู่ใน BSC class I (High solubility, High Permeability) สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้

เพื่อให้การพิจารณายกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเป็นไปอย่างเหมาะสม เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาโดยความเห็นของคณะกรรมการยา ในการประชุมคณะกรรมการยา ครั้งที่ 1/2550 เมื่อวันที่ 9 มีนาคม 2550 ซึ่งมีมติเห็นชอบในหลักการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที (Immediate release solid oral dosage form) จึงวางระเบียบไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ 1 ระเบียบนี้ เรียกว่า “ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ สำหรับผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที พ.ศ. 2550”

ข้อ 2 ระเบียบนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันนี้เป็นต้นไป

ข้อ 3 การพิจารณายกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที ให้พิจารณาตามหลักเกณฑ์ดังนี้

(1) ตัวยาสำคัญมีค่าการละลายสูง (high solubility) และการซึมผ่านเซลล์สูง (high permeability) ตาม BCS กลุ่มที่ 1*

(2) ผลิตภัณฑ์ยา มีการละลายเร็ว (rapidly dissolving) หรือมีการละลายเร็วมาก (very rapidly dissolving)

(3) ไม่มีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ที่อาจมีผลต่อการดูดซึมของยา และส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญในสูตรตำรับเป็นสารที่มีการใช้อย่างกว้างขวางและไม่มีอันตรกิริยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญ กรณีที่มีการใช้ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญในปริมาณสูงมากกว่าปกติหรือเป็นสารชนิดใหม่เป็นสารประกอบในตำรับต้องส่งข้อมูลเพิ่มเติม

(4) ไม่เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index)

(5) ไม่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มีการดูดซึมในช่องปาก

(6) คุระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับจากการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์นั้นยอมรับได้ในทางสาธารณสุข โดยพิจารณาจากข้อบ่งชี้ และดัชนีการรักษาของยา

ข้อ 4 ผู้รับอนุญาตผลิต นำหรือส่งยาแผนปัจจุบัน ผู้ใดมีความประสงค์จะขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยาเดี่ยวรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีตามหลักเกณฑ์ในข้อ 3 ให้ผู้ยื่นเอกสารข้อมูลที่สนับสนุนว่าผลิตภัณฑ์นั้นเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อ 5 ผู้ขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลตามข้อ 4 ต้องยื่นเอกสารข้อมูลสนับสนุนของยาในแต่ละกรณีดังนี้

5.1 กรณีตัวยาสาคัญมีการละลายสูงให้ยื่นข้อมูลที่แสดงว่าตัวยาสาคัญในขนาดความแรงสูงสุดที่มีในท้องตลาดสำหรับยาแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีสามารถละลายได้ในตัวกลางการละลายปริมาตร 250 มิลลิลิตรหรือน้อยกว่า ในช่วง pH ตั้งแต่ 1 – 7.5 ที่อุณหภูมิ $37 \pm 1^\circ\text{C}$ อย่างน้อย 3 ค่า pH โดยต้องมีจำนวนสภาวะ pH มากพอที่จะได้ pH-solubility profile ที่ถูกต้อง จำนวนสภาวะ pH ที่จะต้องทำการศึกษการละลายนั้นสามารถหาได้โดยอาศัยลักษณะการแตกตัวของตัวยาสาคัญ (ionization characteristics) ตัวอย่างเช่น เมื่อ pKa ของตัวยาสาคัญเท่ากับ 3 – 5 ควรศึกษการละลายที่ $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ และ $\text{pH} = 1$ และ 7.5

5.2 กรณีตัวยาสาคัญมีการซึมผ่านเซลล์สูง ให้ยื่นข้อมูลที่แสดงว่าปริมาณการดูดซึมยาในคน (fraction absorbed) $\geq 85\%$ โดยวิธี mass balance หรือวิธีการศึกษา absolute bioavailability นอกจากนั้นอาจใช้วิธีการศึกษาการซึมผ่านทางลำไส้โดยวิธีที่เป็นทางเลือก ได้แก่ การศึกษา *in vivo* intestinal perfusion ในมนุษย์ หรือการศึกษา *in vitro* permeation โดยใช้เนื้อเยื่อลำไส้ที่ตัดออกมาของคนหรือสัตว์ ทั้งนี้เมื่อใช้วิธีที่เป็นทางเลือกจะต้องแสดงถึงความเหมาะสมของวิธีการ (Suitability of methodology) ที่ใช้ ด้วยรวมทั้งการวัดค่าการซึมผ่านเซลล์เทียบกับสารอ้างอิงที่ทราบว่ามีสัดส่วนการซึมผ่านน้อย 85% และอาจใช้วิธีทดสอบต่อไปนี้เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ การศึกษา *in vivo* or *in situ* intestinal perfusion ในสัตว์ทดลอง หรือ การศึกษา *in vitro* permeation โดยใช้ cultured epithelial monolayer แต่ไม่สามารถใช้เฉพาะการศึกษาในสัตว์ทดลองและ cell lines เท่านั้น เป็นข้อมูลสนับสนุน

5.3 กรณีผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายเร็ว ให้ยื่นข้อมูลแสดงการปลดปล่อยตัวยาสาคัญได้ไม่น้อยกว่า 85% ของปริมาณที่ระบุ (labeled amount) ภายในเวลา 30 นาที ซึ่งทำการทดสอบในตัวกลางการละลายที่ต่างกัน 3 ชนิด (เช่น pH 1.2, 4.5 และ 6.8)* ที่มีปริมาตรเท่ากับ 900 มิลลิลิตร โดยใช้ paddle apparatus ที่มีอัตราเร็ว 50 rpm หรือ 75 rpm หรือ basket apparatus อัตราเร็ว 100 rpm ที่อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ พร้อมข้อมูลเปรียบเทียบกราฟแสดงการละลาย (dissolution profile) ของผลิตภัณฑ์ยาสามัญว่าเหมือนกับของผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงโดยแสดง similarity factor (f_2) ≥ 50

* Proposal to Waive In Vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate Release. Solid Oral Dosage Forms (Annex8, WHO Technical Report Series No.937, 2006) Guidance for Industry : Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System, CDER, US FDA, August 2000

5.4 กรณีผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายเร็วมาก ให้ยื่นข้อมูลแสดงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของทั้งผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงได้ไม่น้อยกว่า 85% ของปริมาณที่ระบุ (labeled amount) ภายในเวลา 15 นาทีหรือน้อยกว่า ซึ่งทำการทดสอบในตัวกลางการละลายที่ต่างกัน 3 ชนิด (เช่น pH 1.2, 4.5 และ 6.8)* ที่มีปริมาตรเท่ากับ 900 มิลลิลิตร โดยใช้ paddle apparatus ที่มีอัตราเร็ว 50 rpm หรือ 75 rpm หรือ basket apparatus อัตราเร็ว 100 rpm ที่อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ผลิตภัณฑ์ทั้งสองจะถือว่าเทียบเท่ากันโดยไม่จำเป็นต้องเปรียบเทียบ similarity factor (f_2) และกราฟแสดงการละลาย

ข้อ 6 ในกรณีจำเป็นต้องมีวิธีการใดๆ เพื่อให้การปฏิบัติตามระเบียบนี้เป็นไปด้วยความเรียบร้อย ให้เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้กำหนดวิธีการนั้น

ประกาศ ณ วันที่ 15 สิงหาคม พ.ศ. 2550

ลงชื่อ ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล

(นายศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล)

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

แบบ ย.1 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

แบบ ย. ๓
FORM 1

ลงวันที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับทราบ

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

ประเภท | | หมายเลข | | ยานพาหนะ |
| | | | |

ใบอนุญาตเลขที่

๑. รายละเอียดของผู้ยื่นคำขอและผู้ผลิต

๑.๑ ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (ผู้รับอนุญาตผลิต หรือ ผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร)

ชื่อผู้รับอนุญาต

อยู่เลขที่ ต.อำเภอ/เขต จ.นนทบุรี

พ.จ. ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด ประเทศ โทรศัพท์/โทรสาร

๑.๒ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

ชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

อยู่เลขที่ ต.อำเภอ/เขต จ.นนทบุรี

พ.จ. ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด/เมือง ประเทศ

๑.๓ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ

ชื่อผู้แบ่งบรรจุ

อยู่เลขที่ ต.อำเภอ/เขต จ.นนทบุรี

พ.จ. ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด/เมือง ประเทศ

๑.๔ ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

ชื่อผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

อยู่เลขที่ ต.อำเภอ/เขต จ.นนทบุรี

พ.จ. ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต

จังหวัด/เมือง ประเทศ

แบบ ย. ๑ หน้า ๒
เลข ๖๖๖.....

๑.๕ รายละเอียดผู้ผลิตที่เกี่ยวข้อง

ชื่อและชื่อผู้

หน้าที่ยังสามารถไม่ขึ้นสมมติ

.....

.....

.....

.....

* ชื่อและชื่อผู้ผลิตที่เกี่ยวข้องในสำเนาใบแจ้งการขอขึ้นทะเบียน, การทำ registration, ผู้ผลิต bulk finished dosage form เป็นต้น

แบบ สป. ๕/พ.น. ๓
เลขที่รับที่.....

๒. รายละเอียดของผลิตภัณฑ์

๒.๑ ชื่อยา รูปแบบยา ความแรงและขนาดบรรจุ

ชื่อการค้า

รูปแบบยา

ความแรง

ขนาดบรรจุ

๒.๒ ลักษณะยา

๒.๓ จีเอ็มและปริมาณของตัวยาสำคัญและส่วนประกอบในตำรับยา

ชื่อสารบัญ/ชื่อวัตถุ	เอกสารอ้างอิง	ปริมาณต่อหน่วย (.....)
ตัวยาสำคัญ		
ส่วนประกอบ		

แบบ บ. ๑ หน้า ๕
เลขที่:

๓. ยาลูกอม

๔. หลักฐานการตั้งชื่อสูตรตำหนิและการจดแจ้ง

๔.๑. เราสารสำคัญ

๔.๒. เราสารสำคัญอื่นที่เกี่ยวข้อง

๔.๓. เราสารสำคัญอื่นที่เกี่ยวข้อง

๕. จุลินทรีย์และเชื้อโรคที่เกี่ยวข้อง

๖. หลักฐานการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาในเชิงพาณิชย์ อย่างน้อยต้องประกอบด้วย หลักฐานการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง หรือหลักฐานการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง

๗. หลักฐานอื่น ๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาขอ

(ลายมือชื่อ)ผู้รับอนุญาต

(.....) (ผู้รับรอง)

หมายเหตุ : (๑) ได้เตรียมการ ☒ ในที่นี้ ☐ จัดส่ง

(๒) กรณีเป็นทะเบียนตำหนิที่มีสิทธิหรือแบ่งบรรจุภายใต้การควบคุมของรัฐ ผู้ยื่นคำขอตามข้อ ๑.๖ ต้องเป็นผู้รับอนุญาตผลิตยา

(๓) กรณีเป็นทะเบียนตำหนิที่มีสิทธิหรือแบ่งบรรจุภายใต้การควบคุมของรัฐ ผู้ยื่นคำขอตามข้อ ๑.๖ ต้องเป็นผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งออก

(๔) ข้อมูลผลิตภัณฑ์ ๑.๑ - ๑.๔ ในใบแจ้งการขึ้นทะเบียนยาต้องมีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์

แบบ ย.2 ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

แบบ ย. ๒
FORM WA-2

ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผน.....

เลขทะเบียนฯ

ใบสำคัญฉบับนี้แสดงว่า

ชื่อยา

ตามแบบ ย.๑ เลขรับฯ

รูปแบบยา

ลักษณะยา

ยาเป็น <ผลิตภัณฑ์เภสัชภัณฑ์ หรือ น้ำหรือสิ่งยวดยานเภสัชภัณฑ์>

โดย <ผู้ได้รับอนุญาต>

เลขประจำตัว

ชื่อ

จังหวัด

ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

ชื่อผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

เลขประจำตัว

ชื่อ

จังหวัด

ได้รับขึ้นทะเบียนไว้แล้ว

เมื่อวันที่ เดือน พ.ศ.

ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยานี้มีอายุใช้ตลอดเวลาที่ได้รับ
อนุญาตผลิตหรือนำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร.....
พ.ต.ท.เจ้าหน้า

แบบ ย.3 คำขอใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

แบบ ย. ๓

FD-35 (Rev. 3-82)

เลขที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ.....ผู้รับคำขอ

คำขอใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ประเภท : ☐ ยาแผนโบราณ ☐ ยาแผนโบราณ

☐ นวัตกรรม ☐ แหล่งบรรจุ ☐ บำบัดหรือเสริมในราชอาณาจักร

- (๑) ขอรับใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ.....
ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาเลขที่.....
- (๒) จักรวรรดิ..... ใบอนุญาต.....
ชื่อผู้ดำเนินการ.....
- (๓) เหตุที่ขอใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา.....

ข้าพเจ้าได้แนบหลักฐานมาด้วยคือ

(๑) กรณีที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาสูญหาย ให้มีใบว่าแจ้งความขอใบรับรองที่หนังสือสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยานั้นสูญหายมาด้วย

(๒) กรณีที่ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาถูกทำลายโดยเหตุสำคัญ ให้แนบบใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยานั้นมาด้วย

(๓) สำเนาใบอนุญาตเลขที่..... หรือหนังสือขออนุญาตนำเข้าในราชอาณาจักร

(ลงมือชื่อ)

ผู้รับอนุญาต

(.....) (ตัวบรรจง)

แบบ ย.4 คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา เกี่ยวกับผู้รับอนุญาตและสถานที่ผลิตในต่างประเทศ

แบบ ย. ๔
Form M-4

เลขที่
 วันที่
 จังหวัด ผู้รับคำขอ

คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา
เกี่ยวกับผู้รับอนุญาตและสถานที่ผลิตในต่างประเทศ

.....
 ปี พ.ศ.
 วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า
 (ชื่อผู้รับอนุญาต)

ซึ่งมีผู้ดำเนินการ ชื่อ ได้รับอนุญาตให้
 [] ผลิตยา [] นำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร
 [] แยกบรรจุขึ้น [] บรรจุรวม

ตามใบอนุญาตเลขที่ ณ สถานที่ชื่อ
 หมายเลข ตราอา / ตระ.
 หมู่ที่ ตำบล / แขวง จังหวัด / เขต
 อำเภอ จังหวัด / เขต

ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ได้รับเข้าได้ขึ้นทะเบียนไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
 ในราวที่รับกับผู้รับอนุญาตโดยการสืบค้นใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

☒ (๑) การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบหรือวัตถุดิบของผู้รับอนุญาต
☐ (๒) การย้ายสถานที่ผลิตหรือสถานที่นำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร หรือสถานที่ผลิตในต่างประเทศ
☐ (๓) การเปลี่ยนแปลงแก้ไข หรือเพิ่มเติม ชื่อสถานที่ผลิต ชื่อสถานที่นำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร หรือชื่อสถานที่
 ผลิตในต่างประเทศ
☐ (๔) อื่น ๆ

ปรากฏรายละเอียดดังนี้

ข้าพเจ้าได้รับมอบหมายจากตัวชื่อ
 (๑) สำเนาใบอนุญาต
 (๒) ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือใบแทน
 (๓) เอกสารขึ้นทะเบียนหลักฐานเกี่ยวกับรายการที่ขอแก้ไขหรือเปลี่ยนแปลง

(ลงชื่อ) ผู้รับอนุญาต
 (.....) (ตำแหน่ง)
 (ลงชื่อ) ผู้กำกับปฏิบัติการ
 (.....) (ตำแหน่ง)

ขอสงวนสิทธิ์ในคำขอ พ.ศ.

แบบ ย.5 คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา

แบบ ย. ๕
- 01/01 ๒559-5

เลขที่.....
วันที่.....
ลงชื่อ..... ผู้รับสาร

คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา

ข้าพเจ้า..... ผู้รับอนุญาต/ผู้ดำเนินการ ตามใบรับอนุญาต

☐ กรณีขอแก้ไข
☐ แก้ไขข้อมูล

ใบอนุญาตเลขที่..... วิชาของ (บริษัท/ห้าง/ร้าน).....

จากนี้ไปขอแจ้งขอสงวนรายการในทะเบียนตำรับยาที่..... เลขทะเบียน.....

รายการขอแก้ไข.....

ข้าพเจ้าได้แนบเอกสารหรือหลักฐานตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนดพร้อมนี้ และขอรับรองว่าข้อมูลอื่นใดที่ไม่ได้ระบุไว้ในคำขอฉบับนี้ไม่มีเพิ่มเติมทุกประการและขอยกเลิกการดำเนินการในทะเบียนตำรับยาตั้งแต่บัดนี้ได้รับอนุญาตให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการดังกล่าวไปทะเบียนตำรับยา เว้นแต่จะนักงานเจ้าหน้าที่จะมีคำสั่งแก้ไขเฉพาะ

(ลายมือชื่อ)..... ผู้รับอนุญาต
(.....) (พิมพ์จริง)

(ลายมือชื่อ)..... ผู้รับสาร
(.....) (พิมพ์จริง)

ยื่นแบบคำขอพร้อมค่า..... (ดูฉบับ)

..... (ลายมือชื่อเจ้าหน้าที่)

คำสั่งพนักงานเจ้าหน้าที่

☐ ขาดเอกสาร

☐ ไม่อนุญาต เนื่องจาก.....

☐ คำชี้แจง.....

(ลายมือชื่อ)

ตำแหน่ง.....

พนักงานเจ้าหน้าที่

ลงวันที่.....

แบบ ย. ๕ หน้า ๒

รายละเอียดการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา

- การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแบบ ย. ๕ เลขที่ ชื่อยา.....
เลขทะเบียนที่.....

รายการที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

- ☐ ชื่อ
- ☐ เภสัชกรายชื่อ
- ☐ ขนาดบรรจุ
- ☐ จัดยา
- ☐ หักส่วนลด
- ☐ สูตรยา (สูตรยาของเภสัชกรที่ขอเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา)
- ☐ วัสดุเภสัชภัณฑ์และข้อกำหนดการผลิต (สูตรยาและข้อกำหนดการผลิต)
- ☐ อื่นๆ เช่น ระบุถึงสิทธิบัตร

- ขอแก้ไขทะเบียนเลขที่.....

รายละเอียดที่ได้รับ

เป็น

ในการขอแก้ไขทะเบียนเลขที่

☐ ตามแบบที่ระบุไว้☐ ตาม ASEAN Variation Guideline (AVG) ☐ MA ☐ MPA ☐ VPA☐ นอกเหนือจากที่กำหนดไว้ใน ASEAN Variation Guideline (AVG)☐ ตามแบบที่ระบุไว้

- เอกสารหลักฐาน

☐ สำเนาใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาหรือใบแทน☐ สำเนาใบอนุญาต☐ เอกสารสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง☐ เอกสารตาม AVG☐ กระดาษที่แนบมา AVG☐ ตามแบบที่ระบุไว้☐ รายละเอียดการแก้ไขเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา☐ รายละเอียดการแก้ไขทะเบียนเลขที่ของวัสดุเภสัชภัณฑ์และข้อกำหนดการผลิต☐ อื่นๆ





สำนักบริหารการสาธารณสุข
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข
กระทรวงสาธารณสุข