

แบบตรวจสอบการยื่นเอกสารด้วยตนเองสำหรับ คำขอพิจารณารายงานการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ แบบ BCS Class I (BCS Class I based biowaiver) สำหรับผลิตภัณฑ์รูปแบบของแข็ง ชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที	เลขรับที่..... วันที่ยื่นคำขอ.....
---	---

คำชี้แจง: แบบตรวจสอบความครบถ้วน สำหรับคำขอพิจารณารายงานการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ แบบ **BCS Class I** มีวัตถุประสงค์ในการจัดทำเพื่อให้ **ผู้ประกอบการ ระบุรายละเอียด รวมถึงเลขหน้า และตรวจสอบความครบถ้วนของเอกสารประกอบการพิจารณา** ตามระเบียบ และ/หรือหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งจะทำให้เกิดความรวดเร็วในการตรวจประเมินรายงานดังกล่าว **จึงขอความร่วมมือให้ผู้ประกอบการกรอกรายละเอียด และแนบข้อมูลให้ครบถ้วนตามแบบตรวจสอบนี้** สำนักยาจะพัฒนาการตรวจประเมินให้ตอบสนองความต้องการของภาคธุรกิจต่อไป

***แบบฟอร์มนี้อ้างอิงค่านิยมศัพท์ และปรับปรุงมาจาก

- i. F-D2-218 แบบตรวจรายงานการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลแบบ **BCS Class I** (00-28/12/58)
- ii. F-D2-219 แบบตรวจสอบความครบถ้วนคำขอพิจารณารายงานการศึกษาเปรียบเทียบการละลายในหลอดทดลอง (00-28/12/58)
- iii. แบบ ย.1 (Form MA-1 สำหรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา)
- iv. ข้อบกพร่องสำคัญของรายงานการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลแบบ **BCS class I** ที่นำไปสู่การไม่อนุญาตรายงานฯ
- v. ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ว่าด้วยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ สำหรับผลิตภัณฑ์ ยารูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที พ.ศ. 2550
- vi. คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา กอจควคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2552
- vii. ประกาศสำนักยา เรื่องการยื่นขออนุญาตขนาดรุ่นการผลิตนำร่องที่น้อยกว่า 100,000 หน่วย (ลงวันที่ 3 พฤษภาคม 2556)
- viii. แบบตรวจสอบการยื่นเอกสารด้วยตัวเองสำหรับคำขอการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญและยาสามัญใหม่ สำหรับคู่มือสำหรับประชาชน : การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญและยาสามัญใหม่***
- ix. *แบบตรวจสอบการยื่นเอกสารด้วยตนเองสำหรับคำขออนุมัติรายงานการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence report) ในคู่มือสำหรับประชาชน : การการยื่นเอกสารด้วยตนเองสำหรับคำขออนุมัติรายงานการศึกษาชีวสมมูล
- x. GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. European Medicines Agency, 2010)

ชื่อบริษัท (Name of applicant) ชื่อตัวยาสสำคัญ (Active Pharmaceutical Ingredients :API) เช่น Cefuroxime axetil XX mg eq. to Cefuroxime Y mg กรณีผลิตภัณฑ์ยาผสม ให้แจ้งข้อมูลแยกกันของวัตถุตั้งตัวยาสสำคัญแต่ละตัว***	<input type="checkbox"/> ผลิตภัณฑ์ยาเดี่ยว (Single drug products) <input type="checkbox"/> ผลิตภัณฑ์ยาผสม (Fixed combination drug products) <input type="checkbox"/> Tablet (Film-coated/.....) <input type="checkbox"/> Capsule (Hard/.....) <input type="checkbox"/> Others..... <input type="checkbox"/> ความแรง
รูปแบบยาและความแรง (Dosage form and strength)	

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
1. ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)					
1.1	หนังสือปะหน้า/หนังสือนำส่ง (Cover letter)				
1.2	หนังสือมอบอำนาจจากผู้รับอนุญาต (Letter of attorney)				
1.3	หนังสือรับรองของผู้ดำเนินการศึกษา (Investigator's declaration)				
1.4	หนังสือรับรองของผู้ให้ทุนการวิจัย (ถ้ามี) (Sponsor's declaration) (if available)				
1.5	หนังสือรับรองของผู้ผลิตว่า ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่จะจำหน่ายในประเทศไทย (Letter of confirmation for the sameness of the test product to the marketed product in Thailand)				
1.6	F-D2-121 คำรับรองการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และเงื่อนไขของสำนักยา				
1.7	สรุปย่อการศึกษา (Study synopsis) ให้จัดทำในรูปแบบตารางที่อ่านได้ง่าย และมีข้อมูล อย่างน้อย ดังต่อไปนี้ Study title, Objectives, Test & Reference or Comparator or Innovator product information,				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	Batch size, Batch number, Solubility results, Supportive evidences for Permeability, Excipients, Comparative dissolution profile, Supportive evidences for Therapeutic index, Drug products are not intended to be absorbed in oral cavity & Risk and benefit assessment				
1.8	สารบัญ (Table of content)				
1.9	หัวข้อเรื่องที่ทำการศึกษา (Study title)				
1.10	ชื่อและที่อยู่ผู้รับอนุญาต (Name and address of applicant)				
1.11	ชื่อและที่อยู่ผู้ให้ทุนการศึกษา(ถ้ามี) (Name and address of sponsor) (if available)				
1.12	ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต (Name and address of manufacturer)				
1.13	ชื่อและที่อยู่ผู้ดำเนินการศึกษา (Name and address of investigator)				
1.14	ชื่อและที่อยู่สถานที่ทำการศึกษา (Name and address of the laboratory)				
2. เอกสารสนับสนุนการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลฯ แบบ BCS Class I (Justification for the BCS Class I biowaiver)					
2.1	วัตถุประสงค์ (Objectives)				
2.2	บทนำ (Introduction / Overall summary for BCS Class I based biowaiver report) โปรดระบุรายละเอียดของ ภาพรวมสำหรับ รายงานการศึกษการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลฯ แบบ BCS Class I				
2.3	ข้อมูลตัวยาสำคัญ (API) 2.3.1 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical properties) โปรดระบุข้อมูล Appearance, CAS No., Chemical name (IUPAC), INN name, Hygroscopic, Stereo-isomer, Molecular formula*, Molecular structure*,Molecular weight, pKa, Specific optical rotation, Partition coefficient*, Polymorphism*, Crystalline forms*, Solubility*, Particle size* ***กรณีตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปเกลือ, hydrate หรือ solvates ต้องแสดงข้อมูล Molecular formula และ Molecular weight ของ free base หรือ anhydrous หรือ unsolvated เพิ่มเติม*** <u>พร้อมแสดงรายละเอียดว่า ตัวยาสำคัญที่เลือกใช้ นั้น แตกต่าง หรือ เหมือน ผลิตภัณฑ์อ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Reference or Comparator or Innovator product)</u>				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			☑ ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	2.3.2 ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต (Manufacturer) ที่อยู่ผู้ผลิตระบุประเทศด้วย***				
	2.3.3 Certificate of Analysis (COA) ของ API***				
	2.3.4 ดัชนีการรักษา (Therapeutic index) I. LD50/ED50 ≥ 2 เท่า โดยแหล่งข้อมูลมาจาก Species และ Route เดียวกัน (โปรดระบุ)..... II. Narrow Therapeutic index (NTI) drug lists จาก Regulatory Agencies (โปรดระบุ)..... III. อื่นๆ (โปรดระบุ).....				
2.4	การละลายของตัวยาสำคัญ (Solubility study) 2.4.1 ขนาดยาสูงสุดสำหรับการรับประทาน 1 ครั้ง (Highest single dose administered**) และขนาดยาสูงสุดที่มีการจำหน่ายในท้องตลาดทั่วโลก (Maximum dose strength that is marketed)				
	2.4.2 ข้อมูลความคงตัวของตัวยาสำคัญ ในช่วง <i>physiological pH 1.2 – 6.8</i> (ถ้ามี) (Stability of API in the physiological pH range from 1.2 – 6.8) (if available)				
	2.4.3 โครงร่างและวิธีการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ (Solubility study protocol and method of solubility determination) โปรดระบุดังนี้ i. วิธีการทดสอบอย่างละเอียด (Detailed study method) <u>Shake flask method</u> หรือ วิธีอื่นที่เทียบเท่า พร้อมเหตุผลสนับสนุน (โปรดระบุ)..... ii. สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ (Chemical & Instruments) iii. ชนิด ปริมาตร และ pH ของตัวกลางการละลาย (Type, volume and pH of medium) iv. การเตรียม standard solutions และ sample solutions (Preparations of standard and sample solutions) v. การควบคุม pH ของตัวกลางการละลาย ตลอดระยะเวลาที่ทดสอบ vi. การควบคุมอุณหภูมิ (temperature) ของตัวกลางการละลาย ที่ 37 ± 1 °C ตลอดระยะเวลาที่ทดสอบ vii. Chromatographic system เช่น Detector, flow rate, mobile phase, column เป็นต้น				
	2.4.4 วันที่ทำการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ (Solubility study date) โปรดระบุ i. วันที่บังคับใช้โครงร่างการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ (Effective date of study protocol)				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			☑ ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	ii. วันที่ทำการทดสอบการทดสอบการละลายของ ตัวยาสำคัญ (Solubility study date) iii. วันที่รายงานผลการทดสอบการละลายของ ตัวยาสำคัญ (Study report date)				
	2.4.5 <i>โครงการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ และรายงานผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Analytical method Validation/ verification protocol and report)</i>				
	2.4.6 <i>ผลการทดสอบและการอภิปรายผล (Results and discussion)</i> i. รายงานผลการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญฉบับสมบูรณ์ (Full report of solubility study) พร้อม การแสดงผลการทดสอบในรูปแบบตาราง เพื่อแสดงค่าการละลายของตัวยาสำคัญ ที่ทำการทดสอบในตัวอย่างการละลายแต่ละ pH และ แสดงการคำนวณ <u>maximum dose strength/solubility ratio</u> (โปรดดูตัวอย่างตารางแนบท้าย) ii. ข้อมูลดิบของผลการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ (Raw data of solubility study results) iii. กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง pH และ การละลายของตัวยาสำคัญ (pH solubility profile of the drug substance)				
	2.4.7 <i>สรุปผลการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ (Conclusion for solubility study)</i>				
2.5	<i>การซึมผ่านเซลล์ (Permeability)</i> 2.5.1 การดูดซึมยาในคน (Fraction absorption) มีค่า $\geq 85\%$: วิธี Mass balance หรือ การศึกษา Absolute bioavailability (Human mass balance studies and/or Human absolute bioavailability studies) (โปรดระบุ).....				
	2.5.2 <i>วิธีการศึกษาอื่นๆ ตามระเบียบที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี) (Supportive studies) (if available) (โปรดระบุ).....</i>				
2.6	<i>ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product information)</i>				
	2.6.1 General information, Uses & administration, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Adverse effects & Precautions				
	2.6.2 <i>ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (Test product)</i>				
	i. ชื่อการค้า (Trade name)				
	ii. ตัวยาสำคัญ (API)				
	iii. ความแรง (Strength)				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	iv. รูปแบบยา (Dosage form)				
	v. ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต (Name and address of manufacturer)				
	vi. ชื่อและที่อยู่ผู้นำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร (ถ้ามี) (Name and address of importer) (if available)				
	vii. รุ่นที่ผลิต (Batch number)				
	viii. วันที่ผลิต (Date of manufacture)				
	ix. วันหมดอายุ (Expiry date)				
	x. Batch size หากน้อยกว่า 100,000 หน่วย ต้องแนบเอกสารเพิ่มเติมตามเงื่อนไขและเอกสารที่ต้องยื่นประกอบการพิจารณา การผลิตนำร่อง (Pilot batch) ที่น้อยกว่า 100,000 หน่วย หรือหนังสืออนุมัติ ทั้งนี้ต้องแสดง Batch record ประกอบการพิจารณา				
	xi. ลักษณะยาและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Description and Composition of product)*** แสดงรายละเอียดรูปแบบ ลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา น้ำหนักหรือปริมาตรรวมต่อหน่วย แสดงชื่อและปริมาณตัวยาสำคัญ และปริมาณส่วนประกอบในตำรับยาต่อหน่วย ซึ่งต้องสอดคล้องกับสูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch formula)				
	x. สูตรยาต่อรุ่นการผลิต จำนวนผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตต่อรุ่นการผลิต ปริมาณที่ Overage และกระบวนการผลิต (Batch formula, Production batch and Manufacturing process)*** ***กรณีที่มีการ Overage : ข้อมูลใน Batch formula ให้แสดงปริมาณที่ Overage และแจ้ง % Overage พร้อมทั้งแสดงการคำนวณ Overage ให้ชัดเจน***				
	xi. Finish Product Specification (FPS)				
	xii. หนังสือรับรองการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ (COA of Test product)***				
	2.6.3 ผลิตภัณฑ์อ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ซึ่งใช้เป็นผลิตภัณฑ์ยาความแรงเปรียบเทียบ (Reference or Comparator or Innovator product that be selected for the Reference strength drug product)				
	i. ชื่อการค้า (Trade name)				
	ii. เลขทะเบียนตำรับยา (Drug Registration Number)				
	iii. ตัวยาสำคัญ (API)				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			☑ ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	iv. ความแรง (Strength)				
	v. รูปแบบยา (Dosage form)				
	vi. ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต (Name and address of manufacturer)				
	vii. ชื่อและที่อยู่ผู้นำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร (ถ้ามี) (Name and address of importer) (if available)				
	viii. รุ่นที่ผลิต (Batch number)				
	ix. วันที่ผลิต (Date of manufacture)				
	x. วันหมดอายุ (Expiry date)				
	xi. ลักษณะยาและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Description and Composition of product)*** แสดงรายละเอียดรูปแบบ ลักษณะเฉพาะของ ผลิตภัณฑ์ยา น้ำหนักหรือปริมาตรรวมต่อหน่วย แสดงชื่อ หน้าที่และปริมาณตัวยาสำคัญ และปริมาณ ส่วนประกอบในตำรับยาต่อหน่วย***				
	xii. หนังสือรับรองการวิเคราะห์ของยาอ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาดัชนีแบบ (COA of Reference or Comparator or Innovator product)				
	2.6.4 <u>ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ลักษณะยาและ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา ระหว่างผลิตภัณฑ์ยา ทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยา เปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาดัชนีแบบ (Comparison for Description and Composition of Test & Reference or Comparator or Innovator product</u> โดยแสดงรายละเอียดการเปรียบเทียบ <u>ตามหัวข้อใน แบบ ย.1 หน้า 3 (Page No. 3 of Form MA-1)</u> <u>สำหรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา พร้อมแสดงหน้าที่ของ ส่วนประกอบแต่ละตัวในตำรับยา</u>				
2.7	ข้อมูลส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ (Excipients) โปรดชี้แจงพร้อมเอกสารสนับสนุน ว่าส่วนประกอบ ตัวยาไม่สำคัญแต่ละตัว i. ไม่เป็นสารที่อาจมีผลต่อการดูดซึมยา ii. เป็นสารที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง iii. ไม่มีอันตรกิริยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา สำคัญ iv. ปริมาณที่ใช้ไม่สูงกว่าปกติ และ v. ไม่เป็นสารชนิดใหม่ *กรณีที่มีการใช้ส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ ในปริมาณสูง มากกว่าปกติหรือเป็นสารชนิดใหม่ เป็นส่วนประกอบในสูตรตำรับ ต้องส่งข้อมูลเพิ่มเติม*				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
2.8	ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีการวิเคราะห์ รายการ การทดสอบ วิธีการทดสอบ วิธีการวิเคราะห์ และเกณฑ์ที่ ใช้ในการพิจารณาการยอมรับผลิตภัณฑ์ยา (Specifications, Test method, Analytical procedure & Acceptance criteria or limit)*** ***ข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีการวิเคราะห์ ตามตำรายาที่รัฐมนตรี ประกาศเทียบเท่าหรือใหม่กว่า หรือ วิธีของผู้ผลิต (In-house method) หรือ ICH guidelines Q6A specification: Test procedures and Acceptance criteria for New substances and New drug products: Chemical substances***				
2.8.1 ปริมาณตัวยาสำคัญ ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และ ผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาด้านแบบ (Content of Active ingredient(s)/Potency of Test & Reference or Comparator or Innovator product) *ทดสอบภายใต้สภาวะทดสอบ (Condition) และห้องทดลองเดียวกัน*					
i. วิธีการวิเคราะห์ เกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาการ ยอมรับผลิตภัณฑ์ยา และผลการหาปริมาณตัวยาสำคัญ ของผลิตภัณฑ์ยา (Analytical method & procedure, Acceptance criteria or limit and Results) ***					
ii. รายงานวิธีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการ วิเคราะห์ (Analytical method Validation/Verification report for assay)***					
2.8.2 Uniformity of dosage unit ของผลิตภัณฑ์ยา ทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยา เปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาด้านแบบ (Uniformity of dosage unit For Test & Reference or Comparator or Innovator product) *ทดสอบภายใต้สภาวะทดสอบ (Condition) และห้องทดลองเดียวกัน*					
i. Weight variation แสดงวิธีการทดสอบ เกณฑ์ที่ใช้ ในการพิจารณาการยอมรับผลิตภัณฑ์ยา ผลการทดสอบ อภิปราย และสรุปผล (Weight variation method & procedure, Acceptance criteria or limit, Results Discussion and Conclusion) <u>หรือ</u>					
ii. Content uniformity แสดงวิธีการวิเคราะห์ เกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาการยอมรับผลิตภัณฑ์ยา ผลการวิเคราะห์ อภิปราย สรุปผล และรายงานวิธีการ ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ ฉบับสมบูรณ์ (Content uniformity method & procedure, Acceptance criteria or limit, Results Discussion and Conclusion including full report of Analytical method Validation/Verification)					

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			☑ ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	2.8.3 Dissolution Profile Comparison ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยาเปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Content of Active ingredient(s)/Potency of Test & Reference or Comparator or Innovator product) <i>*ทดสอบภายใต้สภาวะทดสอบ (Condition) และห้องทดลองเดียวกัน*</i>				
	i. บทนำ วัตถุประสงค์ รายละเอียดของ วิธีดำเนินการทดสอบการละลายของผลิตภัณฑ์ยา วิธีการวิเคราะห์ และเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาการยอมรับผลิตภัณฑ์ยา (Introduction, Objectives, Dissolution method & procedure & Acceptance criteria or limit)*** <i>*The recommended pH : 1.2, 4.5 & 6.8 (Ph.Eur. buffers Recommended & no surfactant; in case of gelatin capsules or tablets with gelatin coatings the use of enzymes may be acceptable) ± Other pH(s) with justification & Scientific supportive evidences*</i>				
	ii. สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ (Chemicals & Instruments)				
	iii. ตัวกลางการละลาย (Dissolution media) โปรตระบัพข้อมูล อย่างน้อย ดังต่อไปนี้ a. ส่วนประกอบและการเตรียมตัวกลางการละลาย (Compositions & Preparations) b. pH				
	c. อุณหภูมิ (Temperature) d. ปริมาตร (Volume) e. วิธีการกำจัดก๊าซ (Method of de-aeration) เป็นต้น				
	iv. จำนวนหน่วยของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ (Number of units) (โปรตระบัพ).....				
	v. โครงร่างการตรวจสอบรายงานวิธีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Protocol & Report for Analytical method Validation/Verification)				
	vi. ผลการศึกษ (Results) โดยรายงานผลการทดสอบการละลายของผลิตภัณฑ์ยา ในตัวกลางการละลายทั้งหมด ด้วยรูปแบบตารางแสดง a. ร้อยละของการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (% Drug release) แต่ละหน่วย/จุดเวลา b. ค่าเฉลี่ยร้อยละการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 12 หน่วย/จุดเวลา c. ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: SD) ของร้อยละการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 12 หน่วย/จุดเวลา				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
	<p>d. % CV หรือ RSD ของร้อยละการปลดปล่อยตัวยา สำคัญ 12 หน่วย/จุดเวลา</p> <p>e. กราฟแสดงการเปรียบเทียบผลการละลายของ ผลิตภัณฑ์ยาทดสอบและยาอ้างอิง (Comparative dissolution profiles)</p> <p>f. เปรียบเทียบความเหมือนกันระหว่างผลการละลาย ของผลิตภัณฑ์ยาทดสอบ และยาอ้างอิง หรือ ผลิตภัณฑ์ยา เปรียบเทียบ หรือ ผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ด้วยการแสดงการ คำนวณค่า similarity factor (f_2) หรือวิธีอื่นที่เหมาะสม พร้อมเหตุผลสนับสนุน</p> <p>g. การอภิปราย และสรุปผลการทดสอบการละลาย ของผลิตภัณฑ์ยา (Discussion and Conclusions)</p> <p>vii. ข้อมูลดิบของการทดสอบการละลายของ ผลิตภัณฑ์ยา (Raw data of Comparative dissolution profile)</p>				
2.9	หลักฐานแสดงว่า ผลิตภัณฑ์ยาไม่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ ออกแบบให้มีการดูดซึมในช่องปาก (Drug product are not intended to be absorbed in oral cavity)				
2.10	<p>ดุลความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ (Risk and benefit assessment) จากการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลนั้น ยอมรับได้ในทางสาธารณสุข โดยพิจารณาจากข้อบ่งใช้ และดัชนีการรักษาของยา ด้วยการอภิปรายในหัวข้อ ดังนี้</p> <p>i. กรณีเกิด Inferior bioavailability จะส่งผลอย่างไร ต่อประสิทธิภาพการรักษา โดยเฉพาะประเด็นของการเกิด drug resistance ซึ่งอาจนำไปสู่อันตรายของการใช้ยานี้ใน ข้อบ่งใช้ต่างๆ</p> <p>ii. กรณีเกิด Superior bioavailability ส่งผลอย่างไร ในส่วนของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และผลข้างเคียงที่อาจ เกิดขึ้นให้ชัดเจน (เป็นมติดังกล่าว)</p> <p>iii. เชื่อมโยงความสัมพันธ์ ระหว่างดุลความเสี่ยงและ ประโยชน์ที่ได้รับ ผลการทดสอบการละลายของตัวยา สำคัญ การซึมผ่านเซลล์ และผลการทดสอบการละลาย ของผลิตภัณฑ์ยา</p>				
2.11	<p>เอกสารอ้างอิง (References)</p> <p>โปรดแนบเอกสารอ้างอิง ที่มี highlight พร้อมแสดง crosslink กับข้อมูลในคำขอฯ ให้ครบถ้วนทุกหัวข้อ</p>				

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	
2.12	สรุปรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบ (โปรดระบุรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ให้ครบถ้วน)				
	รายการ	<input type="checkbox"/> Test product	<input type="checkbox"/> Reference or <input type="checkbox"/> Comparator or <input type="checkbox"/> Innovator product		
	<input type="checkbox"/> ตัวยาสำคัญ (API)				
	<input type="checkbox"/> ความแรง (Strength)				
	<input type="checkbox"/> รูปแบบยา (Dosage form)				
	<input type="checkbox"/> ชื่อการค้า (Trade name)				
	<input type="checkbox"/> เลขทะเบียนตำรับยา				
	<input type="checkbox"/> ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต				
	<input type="checkbox"/> ชื่อและที่อยู่ของผู้นำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร				
	<input type="checkbox"/> Batch number				
	<input type="checkbox"/> Batch size				
	<input type="checkbox"/> Manufactured date				
	<input type="checkbox"/> Expired date				
	<input type="checkbox"/> Certificate Of Analysis				
	<input type="checkbox"/> สูตรตำรับเหมือนกับที่จะนำมาขึ้นทะเบียนหรือไม่				
	<input type="checkbox"/> Content of Active ingredient(s) [% Label amount]				
	<input type="checkbox"/> Uniformity of dosage unit				
	<input type="checkbox"/> Weight variation หรือ				
	<input type="checkbox"/> Content uniformity				
	<input type="checkbox"/> Dissolution Profile Comparison (Comparative dissolution profile) ทดสอบทั้งหมดpH ระบุค่า f_2 หรือวิธีอื่นที่เหมาะสม ของแต่ละ pH ด้วย (ถ้ามี)				
	<input type="checkbox"/> pH 1.2				
	<input type="checkbox"/> pH 4.5.....				
	<input type="checkbox"/> pH 6.8.....				
	<input type="checkbox"/> pH				
	<input type="checkbox"/> pH.....				
<p>ข้าพเจ้า (ชื่อ-สกุล).....</p> <p>ในนามของผู้รับอนุญาต บริษัท/ สถาบันที่ทำการศึกษ.....</p> <p>ได้ตรวจสอบเอกสารว่าถูกต้อง และครบถ้วนตามประกาศ ข้อกำหนดและ/หรือ ข้อบังคับที่เกี่ยวข้องแล้ว</p> <p>ลงชื่อ..... ผู้รับอนุญาตบริษัท/ สถาบัน ที่ทำการศึกษา</p> <p>(.....)</p> <p>วันที่</p>					

ลำดับ (No.)	รายการเอกสาร (Document list)	หน้า Page(s)	สำหรับผู้ตรวจรับคำขอ For staff only		หมายเหตุ (Remarks)
			<input checked="" type="checkbox"/> ผลการตรวจรับคำขอ (Results)		
			มี (Yes)	ไม่มี (No)	

สรุปผลการตรวจรับคำขอ

ครบถ้วนและรับคำขอ

แก้ไข/ชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติม โปรดดู เอกสารบันทึกความบกพร่องและรายการเอกสารที่ต้องยื่นเพิ่มเติม

ลงนาม.....ผู้ตรวจรับคำขอ
(.....)

วันที่.....

ตัวอย่าง ตารางแสดงค่าการละลายของตัวยาสำคัญ (สามารถปรับเปลี่ยนได้ตามความเหมาะสม)

pH(s)	Initial pH	Adjusted pH	Individual concentration at saturation values	Mean (% CV or RSD)	Amount that can be dissolved in 250 ml (Maximum dose strength/Solubility Ratio)
pH 1.2	(replicate 1)	(replicate 1)	(replicate 1)		
	(replicate 2)	(replicate 2)	(replicate 2)		
	(replicate 3)	(replicate 3)	(replicate 3)		
Intermediate pH	(replicate 1)	(replicate 1)	(replicate 1)		
	(replicate 2)	(replicate 2)	(replicate 2)		
	(replicate 3)	(replicate 3)	(replicate 3)		
pH 4.5	(replicate 1)	(replicate 1)	(replicate 1)		
	(replicate 2)	(replicate 2)	(replicate 2)		
	(replicate 3)	(replicate 3)	(replicate 3)		
Intermediate pH	(replicate 1)	(replicate 1)	(replicate 1)		
	(replicate 2)	(replicate 2)	(replicate 2)		
	(replicate 3)	(replicate 3)	(replicate 3)		
pH 6.8	(replicate 1)	(replicate 1)	(replicate 1)		
	(replicate 2)	(replicate 2)	(replicate 2)		
	(replicate 3)	(replicate 3)	(replicate 3)		
Other pH (pH= pKa , pKa ± 1)	(replicate 1)	(replicate 1)	(replicate 1)		
	(replicate 2)	(replicate 2)	(replicate 2)		
	(replicate 3)	(replicate 3)	(replicate 3)		

Remark : Highest single dose administered= AA mg, Maximum dose strength that is marketed = AB mg