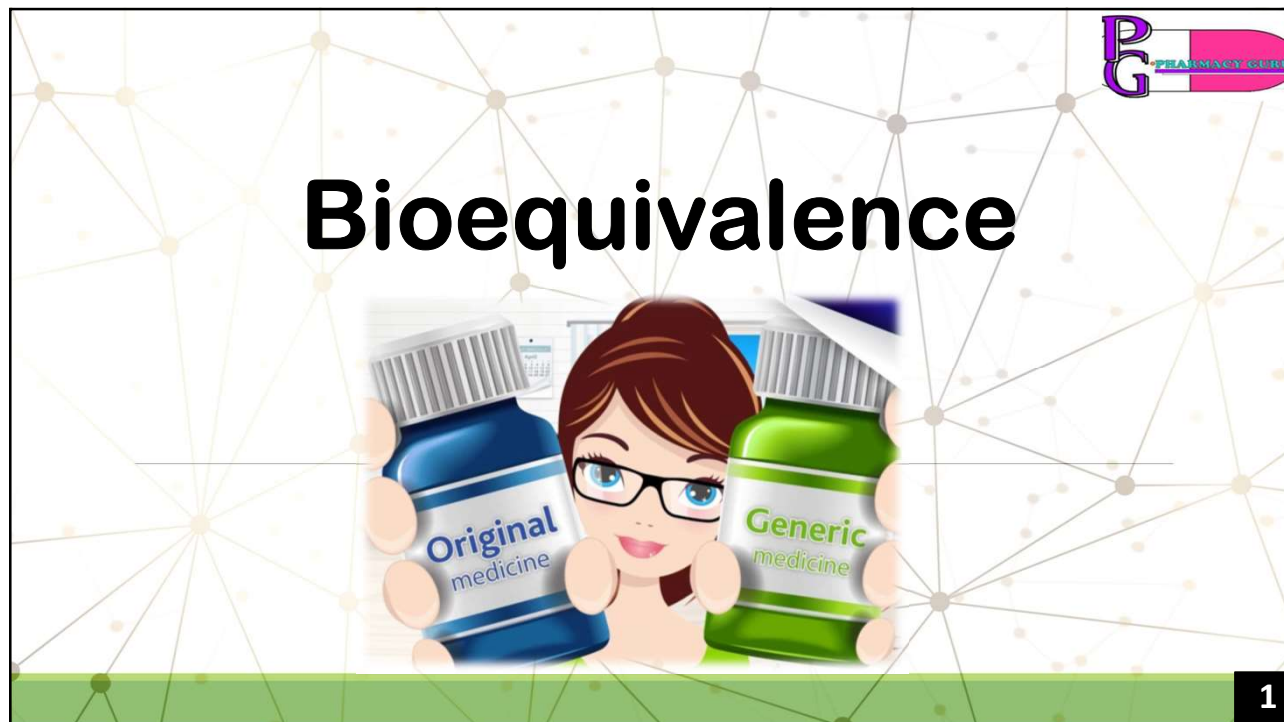




## นิยามศัพท์ที่ควรรู้

### 1. Bioavailability [ ชีวประสิทธิผลของยา ]

คือ อัตราเร็ว ( Rate ) และ ปริมาณ ( Extent ) ของตัวยาสำคัญที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ( Systemic circulation ) และกระจายไปถึงบริเวณที่ออกฤทธิ์ ( Site of action )

#### 1.1 Absolute bioavailability

$$F_{\text{absolute}} = \frac{\text{AUC of oral dosage form/oral dose}}{\text{AUC of IV dosage form/IV dose}}$$



#### 1.2 Relative bioavailability

$$F_{\text{absolute}} = \frac{\text{AUC for drug A (or dosage form A)}}{\text{AUC for drug B (or dosage form B)}}$$

$$= \frac{\text{AUC}_A / \text{Dose}_A}{\text{AUC}_B / \text{Dose}_B}$$



## นิยามศัพท์ที่ควรรู้

### 2. Bioequivalence [ชีวสมมูลของยา]

คือ ความเท่าเทียมกันของค่า **bioavailability** ของยาสามัญเปรียบเทียบกับยาต้นแบบภายใต้เงื่อนไขเดียวกัน

### 3. Pharmaceutical equivalence [ความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม]

คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม ต้องมี **ตัวยาสำคัญ รูปแบบ ขนาด และวิธีการบริหารยา** แบบเดียวกัน โดยเข้ามาตรฐานข้อกำหนดเหมือนกัน หรือเทียบเท่ากัน

NOTE

3



## นิยามศัพท์ที่ควรรู้

### 4. Pharmaceutical alternatives

ผลิตภัณฑ์จะเป็น pharmaceutical alternative เมื่อผลิตภัณฑ์นั้นมีโครงสร้างของส่วนออกฤทธิ์เหมือนกัน แต่



รูปแบบทางเคมีอาจแตกต่างกัน  
[เป็น Ester หรือเกลือต่างชนิดกัน]

รูปแบบยาแตกต่างกัน

ขนาดความแรงต่างกัน

4



นิยามศัพท์ที่ควรรู้

## 5. Therapeutic equivalence [ ความเท่าเทียมทางผลการรักษา ]

Pharmaceutical equivalence ( PE )

Bioequivalence ( BE )

≡ Interchangeable ( Switchable )

5

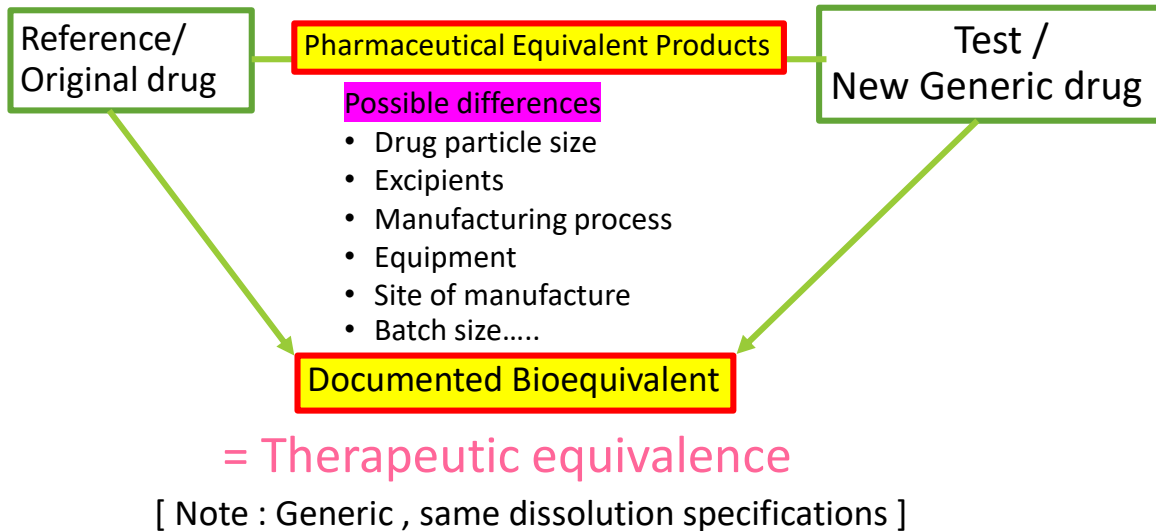


ทำไมต้องมีการศึกษาชีวสมมูล



6

## Generic ( Multisource) Pharmaceutical Product



7

## ผลิตภัณฑ์ยาที่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูล



1. ผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีตัวยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จัดเป็นทะเบียนยาใหม่  
[ New chemical entity ] ตั้งแต่ พ.ศ. 2535

**NOTE**

2. ผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่มีหลักฐานว่าให้ผลการรักษาไม่เท่าเทียมกับยาดั้งเดิม
3. ผลิตภัณฑ์ยาสามัญชนิดที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะพิเศษ  
[ Modified release dosage form ]
4. ผลิตภัณฑ์ยาสามัญซึ่งมีคุณสมบัติทาง physiochemical ที่อาจทำให้ Bioavailability เปลี่ยนแปลง

9



## ผลิตภัณฑ์ยาที่จำเป็นต้องทำการศึกษาชีวสมมูล

5. ผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่เป็นยาเดี่ยวหรือยาผสม ที่มีส่วนผสมที่อาจมีผลรบกวนการดูดซึมของตัวยา “Inert ingredient : API > 5:1 โดยน้ำหนัก”
6. ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ [ Narrow therapeutic Index ]
7. ยาที่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงว่า ตัวยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารในบริเวณเฉพาะเจาะจง หรือ ตัวยาถูกดูดซึมได้น้อย และการดูดซึมมีการแปรปรวนสูง
8. ยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ไม่สัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดยาที่ใช้  
[ Non-linear pharmacokinetics ]
9. ยาที่มีหลักฐานแน่ชัดว่ามีปัญหาด้าน Bioavailability
10. ยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับยาที่หลักฐานแน่ชัดว่ามีปัญหาด้าน Bioavailability

10



## ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล

1. IV Solution
2. IM or SC of aqueous solution
3. Oral solution [ Syrup , Elixir , Tincture ]
4. Powder for reconstitution to be solution for IV , IM , Oral
5. Gas
6. Aqueous solution of optic or ophthalmic product
7. Topical products prepared as aqueous solution [ยาที่ไม่หวังผลทาง Systemic ]
8. Aqueous solution for nebulizer inhalation
9. Tablets , Capsules , Oral suspensions of active substance ใน BCS Class I [ High solubility , High permeability ] และ High dissolution rate of dosage form

11



## Bioequivalence studies

| Method                                                                                                 | Sensitivity / Use                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1. Comparative pharmacokinetic studies in humans – PK measures such as AUC and $C_{max}$ ( $T_{max}$ ) | Generally regarded most sensitive $\pm 20\%$ (80 – 125 %) |
| 2. Comparative pharmacodynamic studies in humans e.g. lowered blood pressure in mmHg                   | Sensitivity may not be optimal / rarely used $\pm ?$      |
| 3. Comparative clinical trials<br>Evaluation of non-inferiority trials                                 | Rarely used for oral generics with systemic action        |
| 4. Comparative in vitro tests BCS Based biowaiver                                                      | Sensitive , rapid , inexpensive<br>Dissolution $\pm 10\%$ |

12

## ICH M9

### Harmonization of BCS – Based Biowaivers

13



## What is a “Biowaiver” ?

❖ Biowaiver = waive in vivo BE study  
= NOT waive BE study

❖ Biowaiver

- Provide regulatory relief without loss of drug product quality
- Product approved based on in vitro data
- Accelerate drug development & approval
- Lower the cost

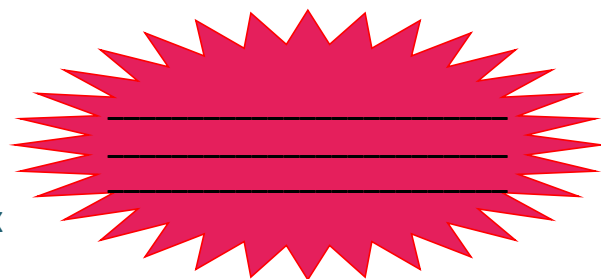
14



## What is a “Biowaiver” ?

❖ Biowaiver concepts : It applies to certain oral drug products  
Intended for immediate release

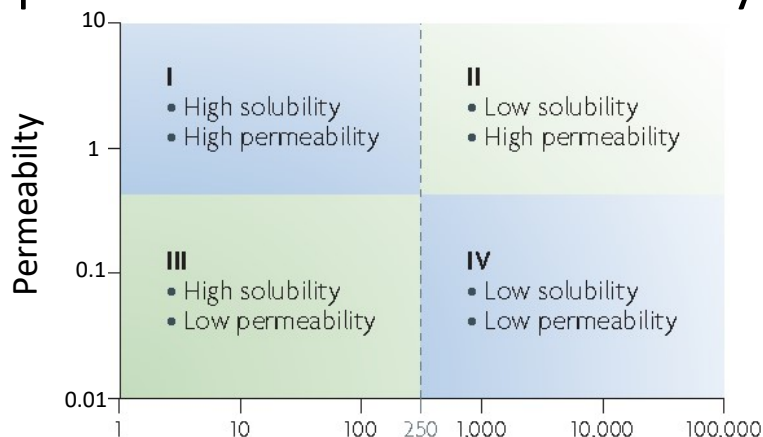
1. Solubility
2. Permeability
3. Dissolution
4. Excipients
5. Narrow therapeutic index
6. Therapeutic indication



15



## Biopharmaceutics Classification System



**Solubility** : Volume ( mL ) of water required to dissolve the highest dose strength at the lowest solubility over pH 1-8 range

16



## BCS – Biopharmaceutics Classification System for drug substance

### High Solubility

The highest dose is completely soluble in 250 mL or less of aqueous solution at pH 1.2 – 6.8 ( 37 °C )

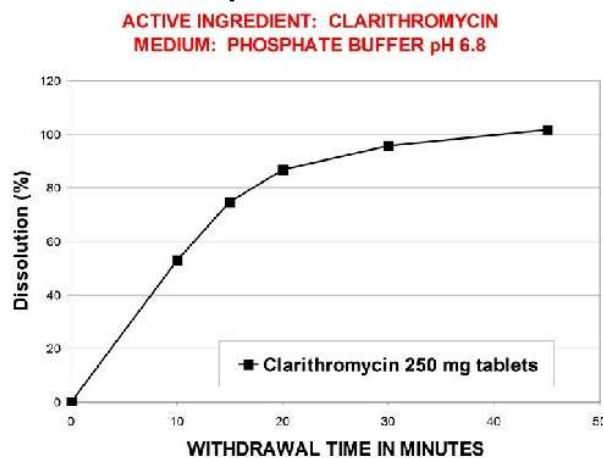
### High Permeability

Extent of absorption in humans is determined to be  $\geq 85$  % of an administered dose

17



## Typical dissolution profile



18



## BCS dissolution criteria

### Very rapid dissolution

Not less than **85%** of labeled amount are dissolved within **15** min in each of three buffers [ pH 1.2 , pH 4.5 acetate buffer , pH 6.8 phosphate buffer ]

### Rapid dissolution

Not less than **85%** of labeled amount are dissolved within **30** min in each of three buffers [ pH 1.2 , pH 4.5 acetate buffer , pH 6.8 phosphate buffer ]

**Not rapid**  $\leq 85\%$  of labeled amount are dissolved in **30** min

Demonstration of similarity of dissolution profiles between Test and Reference products

19

## EMA : Guideline on the investigation of Bioequivalence 2010



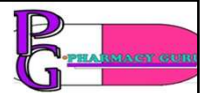
## APPENDIX III BCS – based Biowaiver

## BCS-based biowaivers are applicable for an immediate release drug product if

- The drug substance has been proven to exhibit high solubility and complete absorption ( **BCS class I** ) and
- Either **very rapid (  $\geq 85\%$  within 15 min )** or similarity **rapid (  $\geq 85\%$  within 30 min )** in vitro dissolution characteristics of the test and reference product has been demonstrated considering specific requirements and
- **Excipients** that might affect bioavailability are qualitatively and quantitatively the same. In general, the use of the same excipients in similar amounts is preferred.

20

## EMA : Guideline on the investigation of Bioequivalence 2010

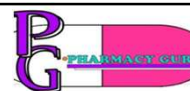


## APPENDIX III BCS – based Biowaiver

## BCS-based biowaivers are also applicable for an immediate release drug product if

- The **drug substance** has been proven to exhibit high solubility and limited absorption ( **BCS Class III** ) and **very rapid (  $\geq 85\%$  within 15 min ) in vitro dissolution** of the test and reference product has been demonstrated
- **Excipients** that might affect bioavailability are qualitatively and quantitatively the same and
- **Other excipients** are qualitatively the same and quantitatively very similar

21



## Evolution of BCS based Biowaivers

| Year | Scope                                   |                                |
|------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 1995 | Amidon et al                            | Concept paper                  |
| 2000 | US FDA First Guidance                   | BCS 1 adopted                  |
| 2001 | EMA, WHO                                | BCS 1 adopted                  |
| 2005 | ASEAN Guideline                         | BCS 1 adopted                  |
| 2006 | WHO Guideline                           | BCS 1 ,3 and 2 acidic          |
| 2010 | EMA revised                             | BCS 1 ,3 adopted               |
| 2015 | ASEAN revised                           | BCS 1                          |
| 2017 | FDA revised                             | BCS 1 ,3 adopted               |
| 2016 | ICH harmonization project               | Consensus scientific building  |
| 2019 | Adoption of an ICH Harmonized Guideline | Jun,2019                       |
| 2020 | ICH harmonization                       | Implementation on 31 July 2020 |

22

## Solubility specifications for



## BCS Classification : FDA , EMA , WHO and ICH

|                  | US FDA                                                                                        | EMA                                                      | WHO                                           | ICH                                                      |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Methods accepted | Shake – flask method                                                                          | Shake – flask method                                     | Not specification                             | Shake – flask or Alternate method                        |
| pH range         | pH 1-7.5<br>( $\text{pH} = \text{pK}_a$ , $\text{pH} = \text{pK}_a \pm 1$ ,<br>pH 1, pH 7.5 ) | pH 1.2 – 6.6<br>( pH 1.2 , 4.5 and 6.8 , $\text{pK}_a$ ) | pH 1.2 – 6.8                                  | pH 1.2 – 6.6<br>( pH 1.2 , 4.5 and 6.8 , $\text{pK}_a$ ) |
| Temperature (°C) | $37 \pm 1$                                                                                    | $37 \pm 1$                                               | $37 \pm 1$                                    | $37 \pm 1$                                               |
| Replications     | $\geq 3$                                                                                      | $\geq 2$ ; end pH should be verified                     | $\geq 3$                                      | $\geq 3$ , end pH should be verified                     |
| D/S ratio        | $\leq 250$ mL at highest strength                                                             | $\leq 250$ mL at highest single dose administration      | $\leq 250$ mL at highest strength in WHO list | $\leq 250$ mL at highest single dose or highest strength |

23



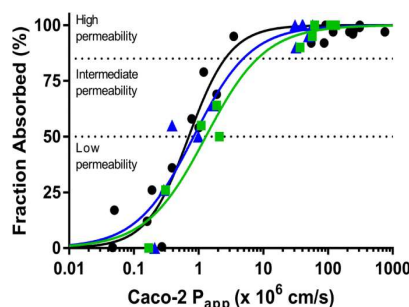
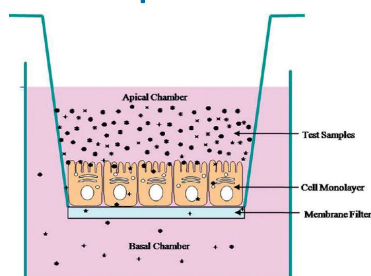
## Permeability specifications for BCS Classification : FDA , EMA , WHO and ICH

|                                | US FDA                                                                                                                                                                                             | EMA                                      | WHO                                                                                                                                                                              | ICH                                                                                   |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Highly Permeable               | ≥ 90 %                                                                                                                                                                                             | ≥ 85 %                                   | ≥ 85 %                                                                                                                                                                           | ≥ 85 %                                                                                |
| Accepted methods               | Mass balance absolute BA<br>Intestinal perfusion<br>( human )                                                                                                                                      | Mass balance absolute BA<br>( in human ) | Mass balance absolute BA<br>( in human )                                                                                                                                         | Mass balance absolute BA<br>( in human )                                              |
| Acceptable alternative methods | In vivo or in situ intestinal<br>perfusion in a suitable<br>animal model.<br>In vitro permeability<br>methode using excised<br>intestinal tissoes or<br>monolayers of suitable<br>epithelial cells | None                                     | In vivo intestinal perfusion<br>in humans.<br><br>In vitro permeation using<br>exercise human or animal<br>intestinal tissue ( only in<br>comparison to a reference<br>product ) | In vitro method using<br>Caco-2 cell.<br><br>In vivo in human<br>( Literature value ) |

24



## Examples of model drugs for permeability assay method validation



| Group                                       | Drug                      |
|---------------------------------------------|---------------------------|
| High Permeability<br>( fa ≥ 85% )           | Caffeine ,<br>Metoprolol  |
| Moderate Permeability<br>( fa = 50 – 84 % ) | Enalapril ,<br>Metformin  |
| Low Permeability<br>( fa < 50 % )           | Famolidine ,<br>Mannitol  |
| Zero Permeability                           | PEG 4000 ,<br>Inulin      |
| Efflux substrate                            | Paclitaxel ,<br>Quinidine |

25

## Summary of Guideline Content ( continued )

- A drug substance is considered highly permeable if  $\geq 85\%$  of the administered dose is absorbed.
- Supported by e.g.
  - ❖ The absolute bioavailability is  $\geq 85\%$
  - ❖  $\geq 85\%$  of the administered dose is recovered in urine and/or feces as absorbed drug material
  - ❖ Validated and standardized in vitro methods using Caco-2 cells
  - ❖ To be considered
    - Stability of the drug substance in the gastrointestinal tract
    - Human in vivo data from published literature may be acceptable

26

## Comparative dissolution testing

### Dissolution conditions ( study design )

| Apparatus            | Paddle, 50 ( 75 ) rpm or Basket 100 rpm                                                                                                         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dissolution media    | Three Pharmacopoeial buffers at least buffers :<br>pH 1.2 , 4.5 , 6.8<br>( Purified water may be used )<br><br>No organic solvent / surfactants |
| Volume of media      | 900 mL or less                                                                                                                                  |
| Temperature          | 37 °C $\pm$ 0.5 °C                                                                                                                              |
| Sampling points      | 10, 15, 20, 30, 45, (60, 120) min. (typical )<br>Apply filtration of samples                                                                    |
| Units ( individual ) | 12 for “ official ” studies                                                                                                                     |

27



## Dissolution specification

### Immediate release drug products

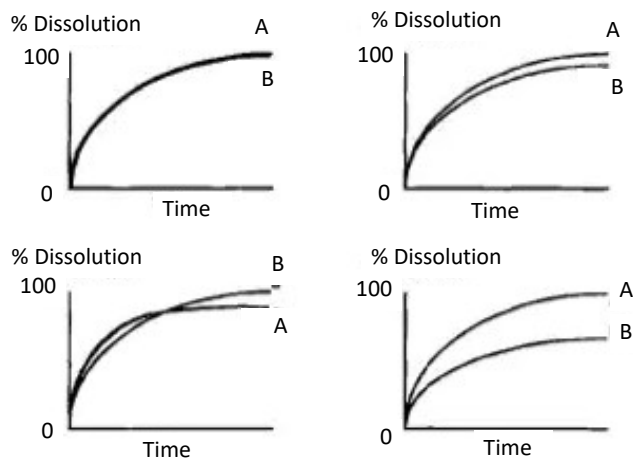
- Single point
  - For routine quality control test
  - Result is given as e.g.
  - > 80% (Q) in 30 minutes
- Two point
  - For routine quality control test
- Multi – point ( Profile )
  - Profile comparison for granting biowaiver
  - For accepting product “sameness” under scale up and post approval changes

28



## Dissolution Profile Comparison

Are These  
Profile  
Similar ?



29



## Comparative dissolution testing

### Profile similarity determination

1. If both the test and reference products show  $\geq 85\%$  dissolution within 15 minutes.

- The profiles are considered to be **similar**  
     **“ No calculations are required ”**
- If this not the case, apply point 2 ( next point )

2. Calculate the f2 value ( similarity factor ) :

- If  $f2 \geq 50$ 
  - ❖ The profiles are regarded similar
  - ❖ No decimal required (  $f2 = 49.51 \equiv 50$  )

30



## Comparative dissolution testing

### Similarity factor f2

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

- $n$  = number of time points
- $R_t$  = %API dissolved of reference product at time point  $x$
- $T_t$  = %API dissolved of test product at time point  $x$

- **Minimum of 3 time points** ( zero excluded )
- **Time points** should be the same for the two products
- **12 units** ( one / vessel ) for each batch ( for “office” purposes )
- **Only one measurement should be considered after the reference product has reached 85% dissolution ( or asymptote is reached )**
- **RSD** :  $\leq 20\%$  at early time point ( up to 10 minutes ) , &  
      $\leq 10\%$  at later time points

31



## Similarity of dissolution profile

การเปรียบเทียบความเหมือน หรือ ความแตกต่าง ของกราฟแสดงการละลาย

- Difference factor [f1] : ค่าเข้าใกล้ 0 จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
- Similarity factor [f2] : ค่าเข้าใกล้ 100 จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

$$f1 = \{ [S_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [S_{t=1}^n R_t] \} \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) S_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

32



## Typical time points

### Immediate release tablets ( capsules )

| Point | Time |
|-------|------|
| 1     | 10   |
| 2     | 15   |
| 3     | 20   |
| 4     | 30   |
| 5     | 45   |

Rationale:

#### 1. Condition 1

- $\geq 85\%$  dissolution of both products within 15 minutes
- 15 minutes time point thus **essential**

#### 2. Condition 2, for calculation of f2

- a **minimum of 3 points** are required
- Only **one measurement should be considered after 85% dissolution** ( both tablets )
- **20 minute time point thus first possible** one ( if 15 minute fails 1<sup>st</sup> condition )

33



## Example 1

### Determination of similarity of profiles

| Example 1-A  |                |                 |
|--------------|----------------|-----------------|
| Time (min)   | %API dissolved |                 |
|              | Tablet A (Ref) | Tablet B (Test) |
| 10           | 87             | 94              |
| 15           | 96             | 99              |
| 20           | 99             | 99              |
| 30           | 100            | 99              |
| 45           | 101            | 99              |
| 60           | 101            | 99              |
| f2 required? |                |                 |
| f2 ( n = ? ) |                |                 |

| Example 1-B  |                |                 |
|--------------|----------------|-----------------|
| Time (min)   | %API dissolved |                 |
|              | Tablet D (Ref) | Tablet E (Test) |
| 10           | 55             | 57              |
| 15           | 72             | 78              |
| 20           | 85             | 91              |
| 30           | 97             | 100             |
| 45           | 102            | 100             |
| 60           | 102            | 101             |
| f2 required? |                |                 |
| f2 ( n = ? ) |                |                 |

34



#### ICH M9 : BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM-BASE BIOWAIVERS



### Summary of Guideline Content ( continued )

- A drug product is eligible for a BCS – based biowaiver provided that :
  - ❖ The drug substance is a Class I or Class III drug
  - ❖ The drug product is an immediate – release oral dosage form with systemic action
  - ❖ The drug product is a dosage form that is pharmaceutically equivalent to the reference product
  - ❖ Criteria with respect to composition ( excipients ) and in vitro dissolution performance of the drug product should be fulfilled

35

## Summary of Guideline Content ( continued )

- Composition of drug product :
  - ❖ Excipient differences between the proposed test and the reference product should be assessed for their potential to affect in vivo absorption
  - ❖ For BCS Class I drugs, qualitative and quantitative differences in excipients are permitted, except for excipients that may affect absorption ,which should be qualitatively the same and quantitatively similar , i.e., within  $\pm 10.0\%$  of the amount of that excipient in the reference product
  - ❖ For BCS Class III drugs, all of the excipients should be qualitatively the same and quantitatively similar
  - ❖ Note : a table with allowable differences in excipients is included in the guideline

36

## Which data are required for a biowaiver ?

1. Solubility data for the API
2. Permeability data for the API
3. Dissolution data for the pharmaceutical product

37



## Which data are required for a biowaiver ?

### 4. Biowaiver -excipients

- Well established
- No interaction with the compound
- Should NOT alter GI motility and drug absorption kinetics ( sorbitol , mannitol , surfactant...)
- Excipient is :
  - Present in comparator or
  - Excipient is present in a number of drug products having registration in ICH country
  - In amount usual for dosage form

38



## Which data are required for a biowaiver ?

### 5. **No narrow therapeutic index**

### 6. Therapeutic indication –

**No critical use medicine**

**No oral cavity absorption**

39



## กรณีศึกษา BE โดยวิธี biowaiver

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_

40



## กรณีศึกษา BE โดยวิธี biowaiver สำหรับยาต่างความแรง

ยาที่มีผลการศึกษาชีวประสิทธิผลหรือชีวสมมูลในความแรงหนึ่งแล้ว เมื่อจะขอขึ้น

ทะเบียนที่ความแรงต่างกันสามารถขอยกเว้นการศึกษาในมนุษย์ได้โดยใช้ผลการเปรียบเทียบกราฟ

การละลายประกอบภายใต้เงื่อนไขต่อไปนี้ (6)

- ผลิตภัณฑ์ยาต้องผลิต โดยผู้ผลิต/สถานที่ผลิต/กระบวนการผลิตเดียวกัน
- มีชนิดของส่วนประกอบในตำรับเหมือนกัน ยกเว้นกลิ่นและสีที่ใช้
- มีรูปแบบและสัดส่วนของสารออกฤทธิ์ต่อสาร ไม่ออกฤทธิ์ (active ingredient/inactive ingredient) เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้เคยศึกษาชีวประสิทธิผลเปรียบเทียบกับยาต้นแบบมาแล้ว แต่มีความแรงต่างกัน เช่น ยาเม็ดความแรง 50 มิลลิกรัมมีส่วนประกอบอื่นๆในตำรับทุกตัวเป็นครึ่งหนึ่งของยาเม็ดความแรง 100 มิลลิกรัม เป็นต้น

41



## กรณีศึกษา BE โดยวิธี biowaiver สำหรับยาต่างความแรง

ยาที่มีผลการศึกษาชีวประสิทธิผลหรือชีวสมมูลในความแรงหนึ่งแล้ว เมื่อจะขอขึ้นทะเบียนที่ความแรงต่างกันสามารถขอยกเว้นการศึกษาในมนุษย์ได้โดยใช้ผลการเปรียบเทียบกราฟการละลายประกอบภายใต้เงื่อนไขต่อไปนี้ (6)

- มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลของขนาดความแรงหนึ่ง
- เกณฑ์จลนศาสตร์ของตัวยา มีความสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของยา (linear pharmacokinetics) ตลอดช่วงขนาดที่ให้ผลการรักษา
- กราฟแสดงการละลายของยาที่ความแรงอื่นๆ เมื่อเทียบกับความแรงของรุ่นที่ใช้ในการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์เหมือนกันภายใต้สภาวะเดียวกัน (similarity  $f_2 \geq 50$ )

42

## กรณีศึกษา BE โดยวิธี biowaiver สำหรับยาที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน [Variation]



1. ยจากผู้ผลิตเดียวกัน ที่มีการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับเพียงเล็กน้อย เช่น เปลี่ยนสี กลิ่น รส หรือเปลี่ยนส่วนผสมของสารไม่ออกฤทธิ์บางตัว โดยมีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) และความคงตัวของยาเหมือนกับสูตรตำรับเดิมที่ได้รับอนุมัติ และมีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลแล้ว กรณีที่มีการใช้สารไม่ออกฤทธิ์ชนิดใหม่ หรือใช้ในปริมาณมาก ควรมีข้อมูลสนับสนุนพร้อมกับข้อมูลอื่นๆ เช่น หน้าที่ของสารดังกล่าวในสูตรตำรับ กระบวนการผลิต และรายการเครื่องมือเครื่องจักร อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต

2. ยจากผู้ผลิตเดียวกันกับยาตำรับเดิมที่มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลแล้ว แต่มีการเปลี่ยนแปลงแหล่งผลิตวัตถุดิบที่เป็นตัวสำคัญ โดยมีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม ความคงตัวของยา และกราฟแสดงการละลาย

43

## กรณีศึกษา BE โดยวิธี biowaiver สำหรับยาที่มีการแก้ไข เปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน [Variation]



3. กรณีย้ายสถานที่ผลิต ต้องอยู่ภายใต้เงื่อนไขต่อไปนี้

- วัตถุดิบ สูตรตำรับ และข้อกำหนดคุณภาพมาตรฐานเหมือนกับยาที่เคยได้รับอนุมัติแล้ว
- กระบวนการผลิตเหมือนเดิม และผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง (process validation) แล้ว
- สถานที่ใหม่ผ่านการตรวจรับรองมาตรฐานการผลิตและควบคุมคุณภาพตามข้อกำหนด GMP แล้ว
- มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูลของยาตำรับเดิมที่ได้รับอนุมัติแล้ว

44

## กรณีศึกษา BE โดยวิธี biowaiver สำหรับยาที่มีการแก้ไข เปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน [Variation]



4. กรณีเปลี่ยนกระบวนการผลิต และ/หรือ เครื่องมือ/เครื่องจักรใหม่ ต้องอยู่ภายใต้เงื่อนไขต่อไปนี้:

- ยามีสูตรตำรับ สัดส่วน รูปแบบเหมือนเดิม และผู้ผลิตเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้เคยศึกษาชีวประสิทธิผล (bioavailability) เปรียบเทียบมาแล้ว
- สถานที่ผลิตคงเดิม และกระบวนการผลิตหรือเครื่องมือ/เครื่องจักรใหม่นั้น ได้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว
- ผลการศึกษากราฟแสดงการละลายเหมือนเดิม

45

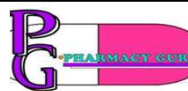
กรณีศึกษา BE โดยวิธี **biowaiver** สำหรับยาที่มีการแก้ไข  
เปลี่ยนแปลงภายหลังการอนุมัติทะเบียน [Variation]



5. เมื่อมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือได้ยืนยันว่า ผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยา  
ในหลอดทดลองมีความสัมพันธ์กับผลการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (in vitro-in vivo  
correlation – IVIVC) สามารถใช้การศึกษาการละลาย/การปลดปล่อยตัวยาในหลอด  
ทดลองแสดงถึงชีวสมมูลของยานั้นได้ (6, 13)

46

3B-11, โจทย์เพิ่มเติม 2 ข้อ



47