



# บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ...กลุ่มงานเภสัชกรรม...โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์...โทร.๐-๔๕๒๔-๔๙๗๓-๘๔ ต่อ.๑๓๖๘  
ที่ อบ.๐๐๓๒.๑๒๓ / ๒๓๕๓ วันที่ - 8 ก.ค. 2558

เรื่อง...รายงานการปรับปรุงร่างขอบเขตของงาน (TOR) และร่างเอกสารประกวดราคา ครั้งที่ ๑.....

เรียน ผู้ว่าราชการจังหวัดอุบลราชธานี

ตามที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ได้มีการเผยแพร่กำหนดร่างขอบเขตของงาน (TOR) และร่างเอกสารประกวดราคา สำหรับการจัดซื้อเวชภัณฑ์(ยา) กลุ่มยาโรคไต ชุดที่ ๔ จำนวน ๔ รายการ ประจำปีงบประมาณ ๒๕๕๘ บนเว็บไซต์ของกรมบัญชีกลางเป็นเวลา ๓ วัน เมื่อวันที่ ๒๙ มิถุนายน ๒๕๕๘ สิ้นสุดวันที่ ๓ กรกฎาคม ๒๕๕๘ แล้วนั้น ปรากฏว่ามีผู้ทักท้วงให้พิจารณาทบทวนคุณลักษณะเฉพาะของยา จำนวน ๑ รายการ ได้แก่ รายการที่ ๑ ชื่อยา Epoetin alfa 4,000 IU Injection (เอกสารแนบท้าย ๑) คณะกรรมการกำหนดร่างขอบเขตของงาน (TOR) และร่างเอกสารประกวดราคา ได้พิจารณาทบทวนแล้วเห็นว่า

**ประเด็นข้อที่ ๑** การกำหนดคุณลักษณะของยาสำเร็จรูป หัวข้อที่ ๕ Dimer and related substances of higher molecular mass (หรือ Aggregate protein)

โรงพยาบาลฯ ขอยืนยันการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาตามประกาศ เนื่องจากโรงพยาบาลฯ ได้กำหนดคุณสมบัติทางเทคนิคของยาสำเร็จรูปสอดคล้องกับข้อเท็จจริงทางวิชาการโดยอ้างอิงตามตำรายา British pharmacopoeia 2013 (เอกสารแนบท้าย ๒) ซึ่งระบุให้มีการตรวจ Dimer and related substances of higher molecular mass (หรือ Aggregate protein ในกรณีสูตรตำรับที่มีการเติม Human serum albumin) และการกำหนดดังกล่าว สามารถเกิดการแข่งขันในการจัดซื้อผลิตภัณฑ์

**ประเด็นข้อที่ ๒** คุณสมบัติทางเทคนิคของวัตถุุดิบ Erythropoietin concentrated solution หัวข้อที่ ๗ Bacterial Endotoxins ใน British pharmacopoeia ข้อกำหนดอยู่ที่ Not more than 20 IU in the volume that contains 100,000 IU of Erythropoietin ไม่ใช่ 10,000 IU of Erythropoietin

โรงพยาบาลฯ เห็นตามที่บริษัท บี.แอล.เอส.เทร็ดดิ้ง จำกัด ทักท้วง.

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา

(ลงชื่อ).....ประธานคณะกรรมการกำหนดร่างขอบเขตของงาน

(นางสาวผาณิต สุขโท)

(ลงชื่อ).....กรรมการ

(นางรัชณี บุตรราช)

(ลงชื่อ).....กรรมการ

(นางสาวพัชรี กาญจนวัฒน์)

เรียน ผู้ว่าราชการจังหวัดอุบลราชธานี

คณะกรรมการกำหนดร่างขอบเขตของงาน (TOR) และร่างเอกสารประกวดราคา สำหรับการ  
จัดซื้อเวชภัณฑ์ (ยา) กลุ่มยาโรคไต ชุดที่ ๔ จำนวน ๔ รายการ ประจำปีงบประมาณ ๒๕๕๘ ได้พิจารณายืนยัน  
คุณลักษณะเฉพาะของยารายการที่ ๑ ชื่อยา Epoetin alfa 4,000 IU Injection ในประเด็นข้อที่ ๑ และแก้ไข  
คุณลักษณะเฉพาะของยาตามที่ทักท้วงในประเด็นข้อที่ ๒ ดังที่ได้ประกาศเผยแพร่ไปแล้วนั้น รายละเอียดตามที่  
คณะกรรมการกำหนดร่างขอบเขตของงาน (TOR) และร่างเอกสารประกวดราคานำเสนอ

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา

๑

(นางอุษณีย์ กิตติวงศ์สุนทร)

หัวหน้าเจ้าหน้าที่พัสดุ

๑๕/๑๑

๑๕/๑๑

(นายชลิต ทองประยูร)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์  
ปฏิบัติราชการแทนผู้ว่าราชการจังหวัดอุบลราชธานี

13/๑๑

ตรวจ.....
ร่าง.....
พิมพ์/ทาบ.....

๑๓/๑๑

# บริษัท บี.เอ็ล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด

## B. L. H. TRADING CO., LTD.

สำนักงานใหญ่ : 27/2-3 ถนนวิภาวดี แขวงจตุจักร เขตจตุจักร กทม. 10330 โทรศัพท์ 0-2253-0178, 0-2656-1710 FAX. 0-2255-5585, 0-2655-1334  
สำนักงานสาขา : 979/110 หมู่ 12 ซอยอุดมสุข 37 ถนนสุขุมวิท 103 แขวงคลองจาก เขตพระโขนง กรุงเทพฯ 10260 โทรศัพท์ 0-2746-5438-9 FAX. 0-2398-2191

Customer Service โทรศัพท์ 0-2398-9424-8, 0-2746-6531-2 FAX. 0-2746-9402, 0-2398-9430  
โทรฟรี 1800-225301-2 FAX ฟรี 1800-225303 E-mail : service@bih.co.th

วันที่ 3 กรกฎาคม 2558

เรื่อง ขอเสนอแนะคุณสมบัติเฉพาะของยา Epoetin alfa 4000 IU Injection ตามร่างขอใบแจ้งของงาน (TOR) ประกวดราคาซื้อ  
เวชภัณฑ์ยาเลขที่ A39/2558 รายการที่ 1 ตามประกาศโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานี  
เรียน ประธานคณะกรรมการกำหนดค่าของขอใบแจ้งของงาน (TOR) ประกวดราคา  
อ้างถึง ประกาศจังหวัดอุบลราชธานี : ร่างขอใบแจ้งของงาน (TOR) การจัดซื้อเวชภัณฑ์ (ยา) กลุ่มยาโรคไต ชุดที่ 4 ของโรงพยาบาล  
สรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานี ประกาศวันที่ 29 มิถุนายน 2558  
สิ่งที่ส่งมาด้วย เอกสารอ้างอิงประกอบการพิจารณา

1. แนวทางการกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยากลุ่มชีววัตถุ สำนักบริหารการสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข  
หน้า 43-45

ตามที่ได้มีประกาศ ร่างขอใบแจ้งของงาน (TOR) ประกวดราคาซื้อเวชภัณฑ์ (ยา) ของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์  
จังหวัดอุบลราชธานี หัวข้อคุณสมบัติทางเทคนิคของยา Epoetin Alfa 4000 IU Injection นั้น

ข้าพเจ้า นายสุเทพ นามวงษ์สาราย ผู้รับมอบอำนาจของบริษัท บี.เอ็ล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด ในฐานะเป็นผู้มีส่วนได้เสียในการ  
จัดซื้อยาในครั้งนี้ ขอเสนอแนะประกาศที่กำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยา Epoetin Alfa 4000 IU Injection โดยมีรายละเอียดของ  
ข้อเสนอแนะ เพื่อท่านโปรดพิจารณาพบทวน ดังนี้

### คุณสมบัติทางเทคนิค

**หัวข้อที่ 5** Dimer and related substances of higher molecular mass (หรือ Aggregate protein)

### หลักการและเหตุผล

หากพิจารณาในเอกสารอ้างอิง แนวทางการกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยากลุ่มชีววัตถุ สำนักบริหารการสาธารณสุข  
กระทรวงสาธารณสุข ได้ระบุหัวข้อการตรวจดังกล่าวไว้ในหัวข้อการตรวจกักตุนที่ต้องแสดงในใบวิเคราะห์วัตถุคิบบของยา แต่ยังไม่  
ได้มีการกำหนดใน Finish Product (Recombinant human erythropoietin alfa 4000 IU injection)

ปัจจุบัน คำรับที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยส่วนใหญ่นั้น Finish Product มักเป็นสูตรตำรับที่ใช้ Human Serum Albumin  
(HSA) เป็น Protein Carrier หรือ Stabilizers ดังนั้น หากพิจารณาตามวิธีการวิเคราะห์ SEC สามารถวิเคราะห์ molecular mass ในช่วง  
20,000 – 200,000 Dalton ทำให้สูตรตำรับที่ประกอบด้วย HSA (MW 67,000 Dalton) ซึ่งจะตรวจสอบว่าเป็น higher molecular  
weight ได้ ทำให้อาจ fault positive ในการแปลผลที่ได้และในสูตรตำรับของผู้ผลิตแต่ละรายที่มี Human Serum Albumin (HSA)  
เป็น Protein Carrier หรือ Stabilizers ก็มีจำนวน HSA ในสัดส่วนที่ไม่เท่ากันซึ่งเป็นสูตรตำรับที่มีความเฉพาะของแต่ละราย  
นอกจากนี้การตรวจ Aggregate protein สำหรับตำรับที่มีการใช้ HSA นั้น ในปัจจุบันมีบริษัทที่ส่งตรวจเพียงน้อยรายหรืออาจจะไม่มี  
เลย ดังนั้นการกำหนดให้มีการตรวจ Dimer and related substances of higher molecular mass หรือ การตรวจ Aggregate protein ใน  
ยาสำเร็จรูปจึงไม่สอดคล้องกับข้อเท็จจริงทางวิชาการ และอาจเป็นการจำกัดจำนวนผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์นี้ให้เหลือ  
เพียงบริษัทที่สูตรตำรับประกอบด้วย Polysorbate-80 เป็น Protein Carrier หรือ Stabilizers ที่สามารถตรวจได้ หรือบางบริษัทที่มีการ  
ตรวจในหัวข้อนี้แล้ว ไม่เกินข้อกำหนดซึ่งน่าจะไม่มีที่ร้ายหรือไม่มีเลย

# บริษัท บี.เอ็ล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด

## B. L. H. TRADING CO., LTD.

สำนักงานใหญ่ : 27/2-3 ถนนวิภาวดี แขวงจตุจักร เขตปทุมวัน กทม. 10330 โทรศัพท์ 0-2253-0178, 0-2655-1710 FAX 0-2255-5585, 0-2655-1334  
สำนักงานสาขา : 979/110 หมู่ 12 ซอยอุดมสุข 37 ถนนสุขุมวิท 103 แขวงบางจาก เขตพระโขนง กรุงเทพฯ 10260 โทรศัพท์ 0-2746-5438-9 FAX 0-2398-2191

Customer Service โทรศัพท์ 0-2398-9424-8, 0-2746-6531-2 FAX 0-2748-9402, 0-2398-9430  
โทรฟรี 1800-225301-2 FAX ฟรี 1800-225303 E-mail : service@blh.co.th

การกำหนดดังกล่าวจึงเป็นการกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของยา ที่เกินกว่าที่ตำรับฟาร์มาโคเปีย ฉบับที่รัฐมนตรีประกาศ คือ ตำรับบริติชฟาร์มาโคเปีย ฉบับ ก.ศ.2011 เล่มที่ 1-5 และฉบับเพิ่มเติม

### เงื่อนไขอื่น ๆ

**หัวข้อที่ 3** คุณสมบัติทางเทคนิคของ Erythropoietin concentrated solution ข้อ 7 Bacterial endotoxins

### หลักการและเหตุผล

หากพิจารณาตาม British Pharmacopocia ในหัวข้อ Bacterial endotoxins แล้ว ข้อกำหนดจะอยู่ที่ Not more than 20 IU in the volume that contains 100,000 IU of Erythropoietin ไม่ใช่ 10,000 IU of Erythropoietin ซึ่งการกำหนดเกณฑ์กว้างเกินไปจะทำให้เกิดความเสียหายต่อผู้บริโภคได้

ดังนั้น ข้าพเจ้าในฐานะตัวแทนของบริษัทฯ และเป็นผู้มีส่วนได้เสียในการดำเนินการประกวดราคาซื้อเวชภัณฑ์ (ยา) ในครั้งนี้ จึงขอเรียนถึงเจตจำนงที่แท้จริงเพื่อให้ท่านโปรดพิจารณาข้อมูลที่น่าสนใจ เพื่อประกอบการตัดสินใจในการกำหนดคุณสมบัติเฉพาะของ ยา Epopetin Alfa 4000 IU Injection โดยมีข้อเสนอ ดังนี้

- ควรกำหนดวิธีการตรวจ Dimer and related substances of higher molecular mass ไว้เฉพาะในเอกสารการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบ (Raw Material)
- ปรับแก้เกณฑ์การวิเคราะห์ Bacterial endotoxins ในใบวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบ ให้ตรงตาม British pharmacopocia

ซึ่งการกำหนดดังกล่าวข้างต้นไม่สอดคล้องกับตำรับฟาร์มาโคเปีย ฉบับที่รัฐมนตรีประกาศ คือ ตำรับบริติชฟาร์มาโคเปีย ฉบับ ก.ศ.2011 เล่มที่ 1-5 และฉบับเพิ่มเติม ซึ่งอาจขัดต่อระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการพัสดุ พ.ศ.2535 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

การกำหนดคุณสมบัติที่เป็นไปตามหลักฐานทางวิชาการและข้อเท็จจริง จะเปิดโอกาสให้ผู้เข้าแข่งขันที่มีคุณสมบัติเหมาะสมเข้าร่วมแข่งขันได้มากมาย ซึ่งมีผลทำให้ทางโรงพยาบาลได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติตามความต้องการในการใช้งานในราคาที่ประหยัดงบประมาณได้มาก ซึ่งก็ยังประโยชน์สูงสุดต่อโรงพยาบาลฯ

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา

ด้วยความนับถือ

(ก.ศ.สุเทพ นาวงษ์สารณู)

ผู้รับมอบอำนาจ

บริษัท บี.เอ็ล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด

# บริษัท บี.แอล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด

## B. L. H. TRADING CO., LTD.

สำนักงานใหญ่ : 27/2-3 ถนนวิฑู แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กทม. 10330 โทรศัพท์ 0-2253-0178, 0-2655-1710 FAX. 0-2255-5585, 0-2335-13  
 สำนักงานสาขา : 979/110 หมู่ 12 ซอยอุดมสุข 37 ถนนสุขุมวิท 103 แขวงบางจาก เขตพระโขนง กรุงเทพฯ 10260 โทรศัพท์ 0-2746-5438-9 FAX. 0-2398-21

Customer Service โทรศัพท์ 0-2398-9424-8, 0-2746-6531-2 FAX. 0-2748-9402, 0-2398-9430

โทรฟรี 1800-225301-2 FAX ฟรี 1800-225303 E-mail : service@blh.co.th

หนังสือมอบอำนาจ

วันที่ 1 ตุลาคม 2557

โดยหนังสือฉบับนี้ ข้าพเจ้า บริษัท บี.แอล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด โดยนางลักษณา เขียวเจิม และ นายธีระพงศ์ บึงศรีวงศ์ กรรมการผู้มีอำนาจ สำนักงานตั้งอยู่เลขที่ 27/2-3 ถนนวิฑู แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร มีความประสงค์ขอมอบอำนาจเฉพาะที่เกี่ยวกับสินค้าและเวชภัณฑ์ของบริษัทฯ ให้แก่ นายสุเทพ นาวงษ์สำราญ หรือ นางทรงธินี สีวรวิวัฒน์ คนใดคนหนึ่งเป็นผู้มีอำนาจกระทำการดังต่อไปนี้ ในนามบริษัทฯ แทนข้าพเจ้า ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2557 จนถึงวันที่ 30 ธันวาคม 2558 หรือจนกว่าจะมีคำสั่งเปลี่ยนแปลง

1. ยื่นขอเสนอราคา ของประกวดราคา ของสอบราคาขายและเวชภัณฑ์
2. ลงนามในใบเสนอราคา ใบส่งของ ใบแจ้งหนี้ ใบกำกับภาษี ใบสั่งซื้อ รับรองเอกสาร ทำสัญญาซื้อขาย สัญญาจะซื้อขาย ลงนามในหนังสือยินยอมชำระค่าปรับ หนังสือยืนยันแลกเปลี่ยนยา แก๊สเอกสารต่างๆ เพิ่มเติมข้อความและแก้ไขข้อผิดพลาดในการทำนิติกรรม
3. เข้าเสนอราคา ตกลงราคา ต่อรองราคา ยินยอมราคา แก๊สฯ ลงนาม ในการเสนอราคา ประกวดราคา ประมูลราคา ด้วยวิธีการอิเล็กทรอนิกส์ และตกลงจนกระทำการอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการขายเวชภัณฑ์ของบริษัทฯ
4. ส่งข้อเสนอนำ วิจัยกรณี แสดงความคิดเห็น หรือ ได้แจ้ง ร่างประกาศ ประกาศ ผลการพิจารณา การเสนอราคา ประกวดราคา ประมูลราคา โดยวิธีการอื่นของหรือวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์
5. เก็บเงินค้ำประกันและเวชภัณฑ์ รับเงินค้ำประกันของ มีค้ำประกัน หนังสือค้ำประกันของ นสักรับประกันใบสั่งซื้อ
6. แจ้งความร้องทุกข์ต่อพนักงานสอบสวน
7. ขอรับสินค้าหรือพัสดุไปรษณีย์ภัณฑ์
8. แต่งตั้งผู้รับมอบอำนาจรอง หรือตั้งตัวแทนช่วง เพื่อกระทำการใด ๆ ที่ระบุข้างต้นคล้ายโดยร่างหนึ่ง หรือทั้งหมด

การใด ๆ ที่ผู้รับมอบอำนาจได้กระทำการไป ภายในขอบเขตแห่งหนังสือมอบอำนาจนี้ ให้ถือเสมือนว่าข้าพเจ้าได้กระทำการด้วยตนเองทุกประการ

เพื่อเป็นหลักฐาน จึงได้ลงลายมือชื่อและประทับตราบริษัทฯ ใช้เป็นสำคัญต่อหน้าพยาน

บริษัท บี.แอล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด

ลงชื่อ ..... ผู้มอบอำนาจ  
(นางลักษณา เขียวเจิม)

ลงชื่อ ..... ผู้มอบอำนาจ  
(นายธีระพงศ์ บึงศรีวงศ์)

ลงชื่อ ..... ผู้รับมอบอำนาจ  
(นายสุเทพ นาวงษ์สำราญ)

ลงชื่อ ..... ผู้รับมอบอำนาจ  
(นางทรงธินี สีวรวิวัฒน์)

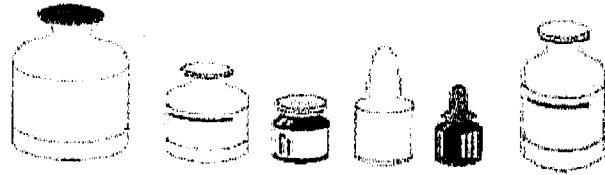
ลงชื่อ ..... พยาน  
(นางสาวสุศรี ทหาราตีพย์เจริญชัย)

ลงชื่อ ..... พยาน  
(นายชวเกียรติ พนัสธัมพร)

รับรองอำนาจถูกต้อง

บริษัท บี.แอล.เอช.เทรดดิ้ง จำกัด





แนวทางการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะ  
ยากลุ่มชีววัตถุ



สำนักบริหารการสาธารณสุข  
กระทรวงสาธารณสุข

**คุณลักษณะเฉพาะของยา**  
**Erythropoietin alpha..... iu injection or for injection**

ชื่อยา Erythropoietin alpha ..... iu injection or for injection

**คุณสมบัติทั่วไป**

1. กรณี solution เป็นสารละลายใส ไม่มีสี ปราศจากเชื้อ  
 กรณี lyophilized form เป็นผงยาสีขาวหรือขาวออกเหลืองอ่อน และหลังจากละลายด้วยตัวทำละลายแล้วได้สารละลายที่ใส ไม่มีสี
2. ประกอบด้วย recombinant erythropoietin alpha ..... iu
3. บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดหรือหลอดบรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) ปราศจากเชื้อ
4. ฉลากระบุ - ชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยาไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์ ฉลากบนภาชนะบรรจุหรือหลอดบรรจุยาพร้อมฉีดยา อย่างน้อยต้องระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันสิ้นอายุ และเลขที่ผลิต  
 - ชนิดของ erythropoietin ที่ใช้ว่า เป็นชนิด alpha

**คุณสมบัติทางเทคนิค**

- |                             |  |
|-----------------------------|--|
| 1. Erythropoietin identity  | <p>ต้องแสดงผลการตรวจอย่างน้อย 1 วิธี ใน 5 วิธี (อาจแสดงในใบวิเคราะห์ยาหรือใบวิเคราะห์วัตถุต้น) ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZE หรือ IEF</li> <li>- PAGE + immunoblotting</li> <li>- Peptide mapping / LC</li> <li>- N-terminal sequence analysis</li> <li>- HPLC</li> </ul>                    |
| 2. Assay                    |  |
| -Biological assay (Potency) | <p>ต้องแสดงผลการตรวจ Biological assay โดยวิธีใดวิธีหนึ่งอย่างน้อย 1 วิธี ใน 3 วิธี ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In polycythaemic mice (in vivo)</li> <li>- In normocythaemic mice (in vivo)</li> <li>- Immunoassay (in vitro)</li> </ul> <p>โดยมี potency อยู่ระหว่าง 80 - 125% ของฉลากระบุ</p> |

-และ HPLC (ถ้ามี)	กรณีมีผล HPLC แสดงปริมาณ erythropoietin ตามที่ระบุใน finished product specification
3. pH	ตรวจผ่านตามที่ระบุใน finished product specification
4. Bacterial endotoxins/ Pyrogens	ตรวจผ่านตามที่ระบุใน finished product specification
5. Sterility	sterile
6. Particulate matter	ตรวจผ่านตามที่ระบุใน finished product specification
7. Extractable volume (กรณีรูปแบบ solution)	ตรวจผ่านตามที่ระบุใน finished product specification

เงื่อนไขอื่น ๆ

1. เอกสารการได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทย และสำแดง (declare) แหล่งผลิต
  - 1.1 ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ทย.2 ทย.3 ทย.4 แล้วแต่กรณี)
    - 1.1.1 ในกรณีที่ผลิตในประเทศไทย (หมายถึง ทย.2)
    - 1.1.2 ในกรณีที่เป็นยานำเข้าเพื่อการแบ่งบรรจุ (หมายถึง ทย.3)
    - 1.1.3 ในกรณีที่เป็นยานำเข้าจากต่างประเทศ (หมายถึง ทย.4)
  - 1.2 ใบคำขอขึ้นทะเบียนยา ทย. 1 ของยาที่เสนอราคา พร้อมรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ (finished product specification) กรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไขเพิ่มเติม จะต้องแนบเอกสารขอแก้ไขมาพร้อม finished product specification
2. ในกรณีที่ผลิตในประเทศไทย ผู้ผลิตต้องมีสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของกระทรวงสาธารณสุข (GMP) ในหมวดยาที่เสนอมาย
 

ในกรณีที่เป็นการนำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตต้องมีสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาของประเทศผู้ผลิต หรือ Certificate of pharmaceutical products
3. เอกสารคุณลักษณะของยาที่เสนอราคา
  - 3.1 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิต (Certification of analysis) ในยาสูบที่ส่งเป็นตัวอย่าง
  - 3.2 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบ (Raw material) ของตัวยาสำคัญที่ใช้ในการผลิตยาสูบที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของผู้ผลิตยาและผู้ผลิตวัตถุดิบ



3.3 หัวข้อการตรวจสอบสำคัญที่ต้องแสดงในใบวิเคราะห์วัตถุต้นได้แก่

- แสดงผลการตรวจ residual host cell DNA และ residual host cell protein
- sialic acid
- dimer / related substances of higher molecular mass แสดงผลการตรวจ โดยวิธี SEC (Size-Exclusion Chromatography) หรือ HPSEC ไม่เกิน 2%

4. ตัวอย่างยา

4.1 ผู้เสนอราคา ต้องส่งตัวอย่างยาน้อย ..... หน่วยบรรจุภัณฑ์ ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติทั่วไปข้างต้น

5. การประกันคุณภาพยาที่ส่งมอบ

- 5.1 อายุของยาที่ส่งมอบต้องไม่น้อยกว่า ..... (เดือน / ปี แล้วแต่กรณี) นับจากวันส่งมอบ
- 5.2 ยาทุกงวดที่ส่งมอบ จะต้องส่งสำเนาภาพถ่ายใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ยารุ่นที่ส่งมอบของผู้ผลิตและใบวิเคราะห์วัตถุต้นของผู้ผลิตวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยารุ่นที่ส่งมอบ
- 5.3 ในกรณีที่หน่วยราชการทำการสุ่มตัวอย่างยาที่ส่งมอบเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ หน่วยราชการจะทำหนังสือร้องขอตัวอย่างยา โดยผู้ขายจะต้องส่งยาเพิ่มอีกตามจำนวนที่หน่วยราชการส่งตรวจวิเคราะห์และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพ ในกรณีที่พบว่า ยาไม่เป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะ หน่วยราชการขอสงวนสิทธิไม่รับพิจารณาการเสนอราคายาดังกล่าวของผู้ขายและ/หรือผู้ผลิตในครั้งต่อไป
- 5.4 ผู้ขายจะต้องปรับเปลี่ยนยาเมื่อยาใกล้หมดอายุ หรือเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพด้วยประการใดๆ ก่อนกำหนด
- 5.5 มีระบบการขนส่งแบบ cold chain system ที่ได้มาตรฐาน

6. เอกสารอื่นๆ

6.1 แสดงผลการศึกษา Long Term Stability ตลอดช่วงอายุของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้

## Erythropoietin Injection

General Notices.

### Action and use

Erythropoietin analogue.

### DEFINITION

Erythropoietin Injection is a sterile solution of Erythropoietin Concentrated Solution in a suitable liquid. It is either supplied as a ready-to-use solution or it is prepared by dissolving Erythropoietin for Injection in the liquid stated on the label.

### PRODUCTION

Where the product contains human serum albumin, it does not comply with the test for Dimers and related substances of higher molecular weight; however the manufacturing process is validated to show that aggregation does not occur.

*The injection complies with the requirements stated under Parenteral Preparations and, when supplied as a ready-to-use solution, with the following requirements.*

### CHARACTERISTICS

A clear, colourless solution virtually free from particles.

### IDENTIFICATION

A. It gives the appropriate response when examined using the conditions under Assay.

B. Carry out the method for *polyacrylamide gel electrophoresis*, Appendix III F, using slab gels 0.75 mm thick and about 16 cm square (or 7 cm × 8 cm) and 12% acrylamide as the resolving gel. For solution (1) concentrate or dilute, if necessary, the injection being examined to give a solution containing 2000 IU per mL in water and then add 1 volume of *SDS-PAGE sample buffer (concentrated)*. For solution (2) dissolve the contents of a vial of *erythropoietin EPBRP* in water to give a solution containing 3012 IU per mL and then add 1 volume of *SDS-PAGE sample buffer (concentrated)*. Solution (3) is a solution of pre-stained molecular weight markers suitable for calibrating SDS-polyacrylamide gels in the range of 10 to 70 kDa and suitable for the electrotransfer to an appropriate membrane. Boil solutions (1), (2) and (3) for 2 minutes. Apply 20 µL (or 15 µL for 7 cm × 8 cm slab gels) of the solutions separately to the surface of the gel in the following order: solution (2), solution (1), solution (3). At the end of the separation, remove the gel-cassette from the apparatus.

Immunoblotting is carried out as follows. Transfer the gel onto a membrane suitable for the immobilisation of proteins, using commercially available electrotransfer equipment and following the manufacturer's instructions. After electrotransfer, incubate the membrane in a neutral isotonic buffer containing a suitable blocking agent (for example, 50 g per litre of dried milk or 10% v/v foetal calf serum), for 1 to 2 hours, followed by incubation for 1 to 14 hours in the same blocking solution with a suitable dilution of either a polyclonal or monoclonal anti-erythropoietin antibody. Detect erythropoietin-bound antibody using a suitable enzyme or radiolabelled antibody (for example, an alkaline phosphatase-conjugated

The electrophoretogram obtained with solution (1) shows a single broad band corresponding in position and intensity to the single band seen in the electrophoretogram obtained with solution (2).

## TESTS

### Acidity or alkalinity

pH, 6.6 to 7.4, Appendix V L.

### Dimers and related substances of higher molecular weight

Use method A or method B.

A. Carry out the method for *size-exclusion chromatography*, Appendix III C, using the following solutions.

(1) Dilute the injection, if necessary, with the mobile phase to give a solution containing 1,000 IU of Erythropoietin per mL.

(2) Dilute 0.02 mL of solution (1) to 1 mL with the mobile phase.

(3) Prepare aggregated erythropoietin by heating a 0.1% w/v solution of *erythropoietin EPBRP* in *citrate buffered saline* for 14 days at 55°. Dilute 0.1 mL to 1 mL with the mobile phase.

## CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

(a) Use a stainless steel column (60 cm × 7.5 mm) packed with *hydrophilic silica gel for chromatography* of a grade suitable for fractionation of globular proteins in the molecular weight range of 20,000 to 200,000 (TSK G 3000 SW is suitable).

(b) Use isocratic elution and the mobile phase described below.

(c) Use a flow rate of 0.5 mL per minute.

(d) Use an ambient column temperature.

(e) Use fluorimetric detection with an excitation wavelength of 280 nm and an emission wavelength of 340 nm.

(f) Inject 100 µL of each solution.

(g) Allow the chromatography to proceed for a minimum of 1 hour.

### MOBILE PHASE

0.115% w/v of *anhydrous disodium hydrogen orthophosphate*, 0.02% w/v of *potassium dihydrogen orthophosphate* and 2.34% w/v of *sodium chloride* in water; if necessary, adjust to pH 7.4.

### SYSTEM SUITABILITY

The test is not valid unless:

in the chromatogram obtained with solution (3) aggregates are present, the *resolution factor* between the aggregate and monomer peaks is at least 0.8 and the relative standard deviation is less than 10%;

in the chromatogram obtained with solution (2) the area of the principal peak is 1.5 to 2.5% of the area of the principal peak in the chromatogram obtained with the solution (1).

Erythropoietin Injection should be protected from light.

## **LABELLING**

The label states the number of IU (Units) in a suitable dose-volume.

## **ERYTHROPOIETIN FOR INJECTION**

### **DEFINITION**

Erythropoietin for Injection is a freeze-dried, sterile preparation prepared from Erythropoietin Concentrated Solution. It is supplied in a sealed container.

*The contents of the sealed container comply with the requirements for Powders for Injections or Infusions stated under Parenteral Preparations and with the following requirements .*

### **IDENTIFICATION**

A. It gives the appropriate response when examined using the conditions under Assay.

B. Comply with Identification test B as described for Erythropoietin Injection. Prepare solution (1) by dissolving a quantity of Erythropoietin for Injection in *water* to contain 2000 IU per mL. Prepare solution (2) by dissolving the contents of a vial of *erythropoietin EPBRP* in *water* to give a solution containing 3012 IU per mL. Add 1 volume of *SDS-PAGE sample buffer (concentrated)* to each solution.

### **TESTS**

#### **Dimers and related substances of higher molecular weight**

Comply with the test described for the Erythropoietin Injection using the following solutions.

(1) Dissolve a quantity of the powder in the mobile phase to give a solution containing 1,000 IU of erythropoietin per mL.

(2) Dilute 0.02 mL of solution (1) to 1 mL with the mobile phase.

#### **Water**

Not more than 4.0% w/w, Appendix IX C, Method 1.

#### **Bacterial endotoxins**

Carry out the *test for bacterial endotoxins*, Appendix XIV C. The endotoxin limit concentration is less than 20 IU in a volume containing 10,000 IU of Erythropoietin.

### **ASSAY**

Carry out the Assay as described for the Erythropoietin Injection using the following solutions:

#### **A. In polycythaemic mice**

*Test solution (1)* 0.2 IU per mL in *phosphate-albumin buffered saline pH 7.2 R1* .

#### **B. In normocythaemic mice**

*Test solution (1)* 80 IU per mL in *phosphate-albumin buffered saline pH 7.2 R1* .

### **STORAGE**

Erythropoietin Injection prepared by dissolving the contents of a sealed container in the liquid stated on the label should be used immediately after preparation but, in any case, within the period recommended by the manufacturer when prepared and stored strictly in accordance with the manufacturer's instructions.

## **LABELLING**

The label of the sealed container states the number of IU (Units) contained in it.