PHẦN VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT

BỘ Y TẾ

Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014 quy định việc đăng ký thuốc

PHỤ LỤC I
BỘ HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN (ACTD) VÀ CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT
(Ban hành kèm theo Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014)

(Tiếp theo Công báo số 11 + 12)

Bảng 1.1. Tóm tắt các nghiên cứu về sinh khả dụng

Mã số nghiên cứu	Mục tiêu nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Điều trị (liều, dạng bào chế, đường dùng) [Mã số sản phẩm]	Đối tượng nghiên cứu (số lượng (nam/nữ), phân loại, tuổi trung bình (giới hạn tuổi)	Các chỉ số trung bình (+/- độ lệch chuẩn)						Vị trí của báo cáo nghiên cứu
					Cmax (mg/L)	Tmax (giờ)	AUC* (mg/L x giờ)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (giờ)	Các chỉ số khác	
192 (Nhật)	Nghiên cứu pilot về sinh khả dụng tương đối so	Mở, ngẫu nhiên, bắt chéo, liều đơn	200mg, viên nén, uống	20 (10/10) Người tình nguyện khỏe	83 ± 21	1	217 ± 20		3,1		

	sánh sự hấp thu của lô viên nén 200mg với lô 200mg đối chứng	200mg	[17762] 200mg, viên nén, uống [19426]	mạnh 27 tuổi (20 - 35)	80 ± 32	0,5	223 ± 19		2,9		
195 (Nhật)	Nghiên cứu về sinh khả dụng tương đối của xx uống khi đói và sau khi ăn	Mở, ngẫu nhiên, chéo, liều đơn	200mg, viên nén, uống [19426]	30 (15/15) Người tình nguyện khỏe mạnh 32 tuổi (26 - 50)	83 ± 21 120 ± 30	1 2	217 ± 20 350 ± 40		3,1 2,9		

AUC*: AUC_{TAU} hoặc AUC_{inf}

Cmin**: sử dụng cho các nghiên cứu đa liều

Bảng 1.2. Tóm tắt các nghiên cứu về hòa tan in vitro

Mã số nghiên cứu	Mã sản phẩm/ Số lô	Dạng bào chế	Phương pháp thử nghiệm	Số đơn vị dùng	Thời gian thu thập kết quả Trung bình % hòa tan (giới hạn)			Vị trí của báo cáo nghiên cứu
1821	979-03	Viên nang 25mg	Sự hòa tan: bộ dụng cụ 2 (USP) Tốc độ quay: 50rpm Dung môi/Nhiệt độ: Nước 37°	12	10 42 (32 - 49)	20 71 (58 - 85)	30 (phút) 99 (96 - 100) (%)	

Bảng 2.1. Tóm tắt nghiên cứu dược động học tương tác thuốc - thuốc về dược động học

NC/ Đề cương số (nước)	Mã sản phẩm/ số lô (NME)	Mục tiêu nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng đối tượng tham gia/ hoàn tất nghiên cứu (Nam/Nữ)	Người tình nguyện khỏe mạnh/Bệnh nhân[1] (Tuổi: trung bình, khoảng giới hạn)	Trị liệu		Trung bình các thông số dược động học (%CV) của thuốc NC					Trung bình tỷ lệ khoảng tin cậy		Vị trí
						Thuốc NC	Thuốc tương tác	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	Độ thanh thải/kg	Cmax	AUC	

1. Người tình nguyện khỏe mạnh = HV (Healthy Volunteers), Bệnh nhân = BN

2. Tỷ lệ giữa khoảng tin cậy của nhóm dùng thuốc nghiên cứu và nhóm sử dụng thuốc tương tác/giả dược.

Bảng 3.1. Mô tả các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả và an toàn

Mã số nghiên cứu	Số lượng trung tâm NC, địa điểm NC	Thời điểm bắt đầu NC Tình trạng tuyển đối tượng NC, ngày Số lượng đối tượng NC đã tuyển được/ số lượng đối tượng NC cần phải có	Thiết kế NC Kiểu chứng	Thuốc NC và thuốc chứng Liều, đường dùng Chế độ liều	Mục tiêu nghiên cứu	Số lượng đối tượng NC theo mục tiêu Số đối tượng tham gia NC/số đối tượng hoàn tất NC	Thời gian NC	Giới (Nam/ Nữ) Tuổi trung vị (giới hạn)	Chẩn đoán Tiêu chuẩn chấp nhận bệnh nhân	Các tiêu chí nghiên cứu chính

Bảng 3.2. Kết quả của nghiên cứu về hiệu quả

Nghiên cứu	Mục tiêu điều trị	Số lượng đối tượng tham gia/ hoàn tất nghiên cứu	Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình			Tiêu chí NC chính Sự khác nhau về HA tâm trương giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu ở tuần 40	Phương pháp thống kê Giá trị p	Các tiêu chí NC phụ	Các nhận xét khác
			Khi bắt đầu NC	20 tuần	40 tuần			% bình thường hóa ** (phân tích ITT)	

** Định nghĩa về % bình thường hóa (normalised)

Bảng 4.1. Mức độ sử dụng thuốc của đối tượng nghiên cứu qua liều trung bình hàng ngày và thời gian sử dụng thuốc sử dụng đường tĩnh mạch

N = Ngày kết thúc nghiên cứu:

Thời gian (tuần)	Liều trung bình hàng ngày (mg)							
	0 - 5mg	5 - 10mg	10 - 20mg	20 - 30mg	30 - 50mg	> 50mg	Tổng liều	Phần trăm
0 - 1								
1 - 2								
2 - 4								
4 - 12								
12 - 24								
24 - 48								
48 - 96								
> 96								
Tổng thời gian								
Phần trăm								

Có thể sử dụng các bảng tương tự để trình bày về liều trung vị, phương thức liều và liều tối đa hoặc liều sử dụng lâu nhất. Có thể dùng cùng bảng như vậy để gộp các nghiên cứu và phân nhóm theo tuổi, giới, chủng tộc, bệnh đồng thời, thuốc dùng đồng thời hoặc sự kết hợp các yếu tố này.

Liều dùng có thể tính theo mg/kg, mg/m^2, hoặc dưới dạng nồng độ trong huyết tương nếu có dữ liệu này.

Bảng 4.2. Các đặc điểm về nhân khẩu học của bệnh nhân trong các nghiên cứu có đối chứng Ngày kết thúc nghiên cứu			
	Nhóm điều trị		
	Thuốc nghiên cứu N =	Giả dược N =	Thuốc đối chứng có hoạt tính N =
Tuổi Trung bình ± độ lệch chuẩn Giới hạn **Nhóm** < 18 18 - 40 40 - 64 65 - 75 > 75			
Giới Nữ Nam			
Chủng tộc Châu Á Người da đen Người da trắng Các chủng tộc khác			
Các yếu tố khác			

Bảng 4.3. Tần suất các biến cố ngoại ý qua tổng hợp các dữ liệu từ các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và đối chứng với thuốc có hoạt tính

Hệ cơ quan/ biến cố ngoại ý	**Thuốc nghiên cứu**			**Giả dược**	**Chất đối chứng có hoạt tính 1**	**Chất đối chứng có hoạt tính 2**	
	Tất cả các liều n = 1685	**10mg n = 968**	**20mg n = 717**	**n = 425**	**20mg n = 653**	**50mg n = 334**	**100mg n = 546**
Tổng thể							
Chóng mặt							
...							
Tim mạch							
Hạ HA thế đứng							
...							
Tiêu hóa							
Táo bón							

Bảng 4.4. Tần suất các biến cố ngoại ý của từng nghiên cứu								
	Tần suất biến cố ngoại ý của các nhóm điều trị được báo cáo							
Hệ cơ quan/ biến cố ngoại ý	**Nghiên cứu 95-0403**			**Nghiên cứu 96-0011**		**Nghiên cứu 97-0007**		**Nghiên cứu 98-0102s**
	Thuốc x 60mg bid N = 104	**Thuốc x 30mg bid N = 102**	**Giả dược N = 100**	**Thuốc x 60mg bid N = 500**	**Giả dược n = 495**	**Thuốc x 60mg bid N = 200**	**Thuốc y 100mg qd N = 200**	**Thuốc x 60mg bid N = 800**
Tổng thể								
Chóng mặt								
...								
Tim mạch								
Hạ HA thế đứng								
...								
Tiêu hóa								
Táo bón								

Bảng 4.5. Đối tượng rút khỏi nghiên cứu[1]: Nghiên cứu có đối chứng
Ngày kết thúc nghiên cứu:

Nghiên cứu		**Tổng số bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu**				**Lý do rút khỏi nghiên cứu**			**Số lượng bệnh nhân được đưa vào dữ liệu về hiệu quả**
		Tổng số	Nữ/nam	Tuổi > 65	Chủng tộc (xác định nhóm) ///	Biến cố ngoại ý N (%)	Không hiệu quả N (%)	Các lý do khác N (%)	N (%)
Nghiên cứu	Thuốc X	N (%)	N (%)/ N (%)	N (%)	N (%)/N (%)/ N (%)				
XXX	Giả dược								
Nghiên cứu	Thuốc X								
AAA	Chất đối chứng A								
Nghiên cứu	Thuốc X								
BBB	Chất đối chứng B								
Nghiên cứu	Thuốc X								
CCC	Chất đối chứng C								
Tất cả NC									

Ghi chú: Dữ liệu về đối tượng rút khỏi nghiên cứu có thể chia nhóm theo liều dùng nếu như thấy hữu ích.

[1] Đối tượng rút khỏi nghiên cứu là tất cả các đối tượng nghiên cứu đã được tuyển vào nghiên cứu nhưng không hoàn tất đợt điều trị theo kế hoạch (kể cả các đối tượng ngưng thuốc hoặc chuyển sang trị liệu khác sớm hơn dự kiến và/hoặc không được theo dõi).

Bảng 4.6. Danh sách các bệnh nhân tử vong										
Trị liệu: thuốc nghiên cứu						**Ngày kết thúc nghiên cứu**				
NC/ nguồn khác[1]	**Trung tâm**	**Mã số bệnh nhân**	**Tuổi**	**Giới**	**Thời gian sử dụng thuốc (ngày)**	**Chẩn đoán**	**Nguyên nhân tử vong**	**Các thuốc sử dụng khác**	**Các bệnh lý khác**	**Vị trị của bản mô tả chi tiết**

[1] PM = tử vong ghi nhận được sau khi đưa thuốc ra thị trường

Danh sách này nên bao gồm tất cả các bệnh nhân tử vong trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc ghi nhận được từ các nguồn khác như thông tin sau khi đưa thuốc ra thị truờng. Đối với các hồ sơ điện tử cần cung cấp đường kết nối vào bản tường thuật tóm tắt về tử vong hoặc các tài liệu khác về biến cố này.

Cần có chú thích ở cuối trang mô tả nguyên tắc đưa các trường hợp tử vong vào trong bảng, ví dụ tất cả các trường hợp tử vong xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc hoặc cho đến 30 ngày sau khi ngưng thuốc và cũng có thể bao gồm các trường hợp tử vong xảy ra trễ hơn nhưng do biến cố ngoại ý đã xuất hiện trong quá trình sử dụng thuốc hoặc trong vòng 30 ngày của quá trình theo dõi. Các nguyên tắc khác cũng có thể thích hợp.

Cũng cần cung cấp bảng danh sách các bệnh nhân sử dụng giả dược hoặc các thuốc đối chứng có hoạt tính.

Phần D. Bảng danh sách tất cả các nghiên cứu lâm sàng

Cần trình bày một bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng và các thông tin liên quan. Đối với từng nghiên cứu, bảng liệt kê thường trình bày những thông tin đã được xác định trong bảng 1 của hướng dẫn này. Có thể thêm các thông tin khác vào bảng nếu cơ sở đăng ký thấy hữu ích. Trình tự liệt kê các nghiên cứu nên theo trình tự mô tả trong phần E: Báo Cáo Nghiên Cứu Lâm Sàng.

Bảng 1. Danh sách các nghiên cứu lâm sàng

Loại nghiên cứu	Mã số nghiên cứu	Vị trí của báo cáo nghiên cứu	Mục tiêu nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu và kiểu kiểm chứng	Sản phẩm nghiên cứu; phác đồ liều; đường dùng	Số lượng đối tượng nghiên cứu	Người khỏe mạnh hoặc chẩn đoán của bệnh nhân	Thời gian điều trị	Tình trạng của nghiên cứu; loại báo cáo
NC khả dụng sinh học	001	Vol 3, phần 1.1, trang 183	Sinh khả dụng tuyệt đối: IV so với viên nén	Thiết kế chéo (cross-over)	Viên nén, 50mg, liều đơn, uống, 10mg IV	20	Người khỏe mạnh	Liều đơn	NC đã hoàn tất; báo cáo tóm tắt
NC tương đương sinh học									
NC dược động học									
NC dược lực học									
NC hiệu quả									

Phần E. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng

Mở Đầu

Đối với các nước thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu trong phần này có thể không quy định đối với sản phẩm chứa hoạt chất mới (NCE), sản phẩm công nghệ sinh học và những sản phẩm có thay đổi lớn nếu các sản phẩm gốc đã được đăng ký và cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Do đó, nếu như cơ quan quản lý nào yêu cầu báo cáo nghiên cứu cụ thể nào thì có thể yêu cầu nộp tài liệu cần thiết đó. Hướng dẫn ICH E3 có các chỉ dẫn về bố cục các báo cáo nghiên cứu lâm sàng, các dữ liệu lâm sàng khác và tài liệu tham khảo trong hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) cho đăng ký dược phẩm dùng cho người. Trong trường hợp này, cơ sở đăng ký sẽ nộp hồ sơ ở phần A, B, C, D và F.

Bố cục của các báo cáo lâm sàng và các thông tin liên quan

A. Mục lục các báo cáo nghiên cứu lâm sàng

B. Bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng

C. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng

1. Báo cáo nghiên cứu sinh dược học

1.1. Báo cáo nghiên cứu sinh khả dụng (BA)

1.2. Báo cáo nghiên cứu so sánh sinh khả dụng (BA) và tương đương sinh học (BE)

1.3. Báo cáo nghiên cứu tương quan *in vitro - in vivo*

1.4. Báo cáo các phương pháp phân tích sinh học và phân tích sử dụng cho các nghiên cứu ở người

2. Báo cáo các nghiên cứu liên quan đến dược động học (PK) sử dụng nguyên liệu sinh học từ người

2.1. Các báo cáo nghiên cứu sự gắn kết với protein huyết tương

2.2. Các báo cáo nghiên cứu chuyển hóa ở gan và tương tác thuốc

2.3. Các báo cáo nghiên cứu sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người khác

3. Báo cáo các nghiên cứu về dược động học (PK) trên người

3.1. Các báo cáo nghiên cứu về PK và sự dung nạp ban đầu trên người khỏe mạnh

3.2. Các báo cáo nghiên cứu về PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân.

3.3. Các báo cáo nghiên cứu về PK trên dân số

4. Các báo cáo nghiên cứu về dược lực học (PD) trên người

4.1. Các báo cáo nghiên cứu về PD và PK/PD trên người khỏe mạnh

4.2. Các báo cáo nghiên cứu về PD và PK/PD trên bệnh nhân

5. Các báo cáo nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn

5.1. Báo cáo các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng liên quan đến chỉ định đề nghị

5.2. Báo cáo các nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng

5.3. Báo cáo phân tích các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu, bao gồm tất cả các phân tích tích hợp chính thức (formal integrated analysis), phân tích gộp (meta-analysis) và phân tích bắc cầu (bridging analysis)

5.4. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng khác

6. Báo cáo các kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

7. Mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách các bệnh nhân

Hướng dẫn về bố cục các báo cáo nghiên cứu lâm sàng và các thông tin Có liên quan

Hướng dẫn này khuyến nghị cách bố cục cụ thể để trình bày các báo cáo nghiên cứu lâm sàng và các thông tin có liên quan nhằm đơn giản hóa việc chuẩn bị và thẩm định các hồ sơ tài liệu và đảm bảo chúng đầy đủ. Vị trí của một báo cáo phải được xác định bởi mục tiêu chủ yếu của nghiên cứu. Mỗi báo cáo nghiên cứu chỉ nên xuất hiện ở một phần. Nếu nghiên cứu có nhiều mục tiêu, thì cần nêu tham chiếu chéo ở các phần khác nhau.

Cần có lời chú giải ví dụ "không áp dụng" hoặc "không có nghiên cứu" khi không có báo cáo hoặc thông tin nào cho 1 phần hay mục nào đó.

A. Mục lục các báo cáo nghiên cứu

Cần có mục lục cho tất cả các báo cáo nghiên cứu.

B. Bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng

Cần có bảng liệt kê tất cả các nghiên cứu lâm sàng và thông tin có liên quan. Với mỗi nghiên cứu, bảng liệt kê thường chỉ nêu các thông tin đã được xác định ở bảng 1 của hướng dẫn này. Những thông tin khác có thể đưa vào trong bảng này nếu cơ sở đăng ký thấy hữu ích. Trình tự các báo cáo được liệt kê cần thực hiện theo trình tự nêu ở phần C dưới đây. Nếu trình bày theo thứ tự khác thì cần có chú thích và giải thích ở phần giới thiệu của bảng.

C. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng

1. Các báo nghiên cứu sinh dược học

Các nghiên cứu sinh khả dụng (BA) đánh giá tỷ lệ và mức độ phóng thích hoạt chất từ sản phẩm thuốc. Các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học có thể dùng các tiêu chí dược động học, dược lực học, lâm sàng hoặc tiêu chí hòa tan *in vitro*, và có thể là nghiên cứu đơn liều hay đa liều. Nếu như mục tiêu chủ yếu của nghiên cứu là đánh giá dược động học của thuốc, nhưng bao gồm cả những thông tin về sinh khả dụng thì báo cáo nghiên cứu này nên được trình bày trong mục 3.1 và nêu tham chiếu trong các phần 1.1 và/hoặc 1.2.

1.1. Các báo cáo nghiên cứu về sinh khả dụng

Các báo cáo nghiên cứu về sinh khả dụng trong phần này cần bao gồm: 1/các nghiên cứu so sánh độ phóng thích dược chất và tỷ lệ dược chất trong tuần hoàn toàn thân của dạng bào chế rắn dùng đường uống, và sự có mặt trong tuần hoàn toàn thân của dược chất dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc là dạng bào chế lỏng dùng đường uống, 2/các nghiên cứu về tỷ lệ thành phần của thuốc và 3/các nghiên cứu về tác động của thức ăn.

1.2. Các báo cáo nghiên cứu so sánh sinh khả dụng và tương đương sinh học

Các nghiên cứu trong phần này so sánh tỷ lệ và mức độ phóng thích dược chất từ các sản phẩm thuốc tương tự nhau (ví dụ viên nén so với viên nén, viên nén so với viên nang). Các nghiên cứu so sánh sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học có thể bao gồm các so sánh giữa: 1) sản phẩm thuốc dùng trong các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của thuốc và sản phẩm thuốc dự kiến đưa ra thị trường, 2) sản phẩm thuốc dùng trong các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của thuốc và sản phẩm thuốc được sử dụng trong các lô nghiên cứu độ ổn định và 3) các sản phẩm thuốc tương tự của các nhà sản xuất khác nhau.

1.3. Các báo cáo nghiên cứu tương quan in vitro-in vivo

Cần trình bày các nghiên cứu độ hoà tan *in vitro* cung cấp thông tin về sinh khả dụng, kể cả các nghiên cứu nhằm đánh giá tương quan giữa các dữ liệu *in vitro* với các dữ liệu *in vivo* trong mục 1.3.

Các báo cáo về thử nghiệm hòa tan *in vitro* dùng để kiểm tra chất lượng lô sản phẩm và/hoặc để xuất lô thì trình bày trong phần hồ sơ chất lượng của ACTD.

1.4. Các báo cáo về phương pháp phân tích sinh học và phân tích dùng trong các nghiên cứu trên người

Thường thì nên cung cấp các phương pháp phân tích sinh học và/hoặc phân tích sử dụng trong các nghiên cứu sinh dược học hoặc các nghiên cứu độ hòa tan *in vitro* trong từng báo cáo nghiên cứu riêng rẻ. Khi một phương pháp được sử dụng trong nhiều nghiên cứu, thì nên trình bày một lần phương pháp này và kết quả thẩm định phương pháp ở trong mục 1.4. và đưa tham chiếu vào từng báo cáo nghiên cứu thích hợp.

2. Các báo cáo nghiên cứu liên quan đến sinh dược học sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người

Nguyên liệu sinh học từ người là một thuật ngữ dùng để chỉ các protein, tế bào, mô và các mẫu sinh học khác có nguồn gốc từ con người dùng trong các nghiên cứu *in vitro* hoặc ex vivo nhằm đánh giá các đặc tính dược động học của dược chất. Ví dụ các tế bào kết tràng người được nuôi cấy dùng để đánh giá khả năng thấm qua màng sinh học và các quá trình vận chuyển, albumin người dùng để đánh giá sự gắn kết với protein huyết tương. Đặc biệt quan trọng là việc sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người như các tế bào gan và/hoặc các vi lạp thể (microsome) của gan để nghiên cứu các đường chuyển hóa và đánh giá tương tác giữa các thuốc trong quá trình chuyển hóa này.

Các nghiên cứu có sử dụng nguyên liệu sinh học từ người để đánh giá những đặc tính khác (ví dụ như độ vô trùng hay dược lực học) không nên trình bày trong phần các báo cáo nghiên cứu lâm sàng, mà nên trình bày trong phần nghiên cứu tiền lâm sàng (Phần III).

2.1. Các báo cáo nghiên cứu về sự gắn kết với protein huyết tương

Cần cung cấp các báo cáo nghiên cứu về sự gắn kết với protein ex vivo ở phần này.

Cần cung cấp các dữ liệu về sự gắn kết với protein từ các nghiên cứu PK trong máu và/hoặc huyết tương trong mục 3.

2.2. Các báo cáo nghiên cứu chuyển hóa ở gan và tương tác thuốc

Các báo cáo nghiên cứu về chuyển hóa ở gan và tương tác thuốc trong chuyển hóa sử dụng các mô gan cần được trình bày ở phần này.

2.3. Các nghiên cứu sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người khác

Trong phần này cần trình bày các báo cáo nghiên cứu sử dụng các nguyên liệu sinh học từ người khác.

3. Các báo cáo nghiên cứu dược động học (PK) trên người

Việc đánh giá PK của một thuốc trên người khỏe mạnh và/hoặc bệnh nhân được coi là hết sức quan trọng trong việc thiết kế một chiến lược xác định liều lượng và các bước chuẩn liều, trong tiên đoán các tác động của các thuốc dùng đồng thời, trong việc diễn giải những khác biệt về dược lực học quan sát được. Những đánh giá này nên gồm mô tả vận mệnh của thuốc trong cơ thể theo thời gian, tập trung vào việc xác định nồng độ tối đa trong huyết tương (nồng độ đỉnh), diện tích dưới đường cong, sự thanh thải, và sự tích lũy thuốc chưa chuyển hóa và chất chuyển hóa của nó, đặc biệt là những chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý. Các nghiên cứu PK cần có báo cáo trình bày trong mục 3.1 và 3.2, nhìn chung được thiết kế để: (1) đo lường nồng độ thuốc và chất chuyển hóa trong huyết tương theo thời gian, (2) đo lường nồng độ thuốc và chất chuyển hóa trong nước tiểu hoặc trong phân khi phép đo lường này là cần thiết hoặc có ích, và/hoặc (3) đo lường sự gắn kết của thuốc và chất chuyển hóa với hồng cầu hoặc protein.

Đôi khi, các nghiên cứu PK có thể bao gồm phép đo lường sự phân bố của thuốc trong các mô khác, các cơ quan khác hoặc dịch khác của cơ thể (như hoạt dịch hoặc dịch não tủy), và kết quả của các nghiên cứu về sự phân bố trong mô này cần được đưa vào trong mục 3.1 đến 3.2, nếu thích hợp. Những nghiên cứu này cần xác định đặc tính PK của thuốc và cung cấp các thông tin về sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của một thuốc và bất kỳ chất chuyển hóa nào ở người khỏe mạnh và/hoặc bệnh nhân. Cần đặc biệt quan tâm đến các nghiên cứu về sự cân bằng khối lượng và những thay đổi trong PK liên quan đến liều lượng (ví dụ xác định tỷ lệ liều lượng) hoặc thời gian (ví dụ do sự cảm ứng men hoặc sự hình thành kháng thể) và nên đưa vào mục 3.1 và hoặc 3.2. Ngoài việc mô tả PK trung bình ở những bệnh nhân và người tình nguyện khỏe mạnh, các nghiên cứu PK còn cần mô tả khoảng biến thiên ở các cá thể.

3.1. Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên người khỏe mạnh

Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên người khỏe mạnh nên được đưa vào phần này.

3.2. Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân

Các báo cáo nghiên cứu PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân nên được đưa vào phần này.

3.3. Các báo cáo nghiên cứu PK trên dân số

Các báo cáo nghiên cứu PK trên dân số dựa trên các mẫu rải rác thu được qua các thử nghiệm lâm sàng, kể cả các thử nghiệm đánh giá hiệu quả và tính an toàn cần được đưa vào phần này.

4. Các báo cáo nghiên cứu dược lực học (PD) trên người

Các báo cáo nghiên cứu có mục tiêu chủ yếu là xác định tác dụng dược lực học của một sản phẩm thuốc trên người nên được trình bày trong phần này. Tuy nhiên, các báo cáo về các nghiên cứu với mục tiêu chủ yếu là xác lập hiệu quả hoặc thu thập các dữ liệu về an toàn thì nên được trình bày trong mục 5.

Phần này nên trình bày các báo cáo về 1) các nghiên cứu về đặc tính dược lý đã biết hoặc được cho là có liên quan đến các tác dụng lâm sàng mong đợi (các dấu hiệu sinh học), 2) các nghiên cứu ngắn hạn về tác dụng lâm sàng chính, và 3) các nghiên cứu dược lực học về các đặc tính khác không liên quan đến tác dụng lâm sàng mong đợi. Vì mối quan hệ định lượng giữa các tác dụng dược lý này với liều dùng và/hoặc nồng độ thuốc và chất chuyển hóa trong huyết tương thường rất được quan tâm, cho nên các thông tin về dược lực học thường đươc thu thập trong các nghiên cứu về đáp ứng với liều dùng, hoặc cùng với các thông tin về nồng độ thuốc trong các nghiên cứu dược động học (các nghiên cứu đáp ứng - nồng độ hoặc nghiên cứu dược động học/dược lực học). Mối quan hệ giữa tác dụng dược động học và dược lực học không thu được từ các nghiên cứu kiểm soát chặt chẽ thường được đánh giá bằng phương pháp thích hợp và dùng làm cho cơ sở cho việc thiết kế các nghiên cứu tiếp theo về liều - đáp ứng, hoặc trong một số trường hợp dùng để diễn giải sự khác nhau về nồng độ trong các nhóm dân số.

Các nghiên cứu xác định liều lượng, dược lực học và/hoặc dược động - dược lực học có thể tiến hành trên những người khỏe mạnh và/hoặc bệnh nhân, và cũng có thể kết hợp trong các nghiên cứu đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong một chỉ định lâm sàng. Các báo cáo về các nghiên cứu xác định liều lượng, dược lực học và/hoặc dược động - dược lực học tiến hành trên người khỏe mạnh nên trình bày trong mục 4.1, và các báo cáo của các nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân nên trình bày trong mục 4.2.

Trong một số trường hợp, những thông tin về dược lực học ngắn hạn, xác định liều và/hoặc dược động - dược lực học có được từ các nghiên cứu dược lực học

tiến hành trên bệnh nhân sẽ cung cấp các số liệu đóng góp vào việc đánh giá hiệu quả, có thể vì chúng cho thấy một tác dụng trên một dấu hiệu thay thế chấp nhận được (ví dụ: huyết áp) hoặc trên một tiêu chí về lợi ích lâm sàng (ví dụ: giảm đau). Tương tự như vậy, một nghiên cứu dược lực học có thể bao gồm các thông tin về an toàn lâm sàng quan trọng. Khi những nghiên cứu này được dùng làm một phần minh họa cho hiệu quả và tính an toàn, thì chúng được coi là các nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn nên được trình bày trong mục 5, chứ không phải là mục 4.

4.1. Các báo cáo nghiên cứu dược lực học và dược động/dược lực học trên người khỏe mạnh

Các nghiên cứu dược lực học và/hoặc dược động/dược lực học có mục đích phi điều trị trên người khỏe mạnh cần được trình bày ở phần này.

4.2. Các báo cáo nghiên cứu dược lực học và dược động/dược lực học trên bệnh nhân

Các báo cáo nghiên cứu dược lực học và dược động/dược lực học trên bệnh nhân cần được trình bày trong phần này.

5. Các báo cáo nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn

Phần này nên có các báo cáo của tất cả các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả và/hoặc tính an toàn đã tiến hành với thuốc, được thực hiện bởi cơ sở tài trợ hay có được bằng cách nào đó, bao gồm tất cả các nghiên cứu đã hoàn thành và các nghiên cứu đang tiến hành trên thuốc đó cho các chỉ định đề nghị hoặc không đề nghị phê duyệt. Báo cáo nghiên cứu cần cung cấp các chi tiết thích hợp với nghiên cứu và nêu rõ vai trò của chúng. Hướng dẫn ICH E3 mô tả nội dung một báo cáo nghiên cứu đầy đủ để đưa ra các bằng chứng về cả tính an toàn và hiệu quả. Có thể cung cấp báo cáo tóm tắt cho một số nghiên cứu (xem ICH E3 và các hướng dẫn riêng của từng nước).

Trong mục 5, các nghiên cứu nên được bố cục theo thiết kế (có đối chứng, không có đối chứng) và trong số các nghiên cứu có đối chứng thì trình bày theo dạng đối chứng. Trong mỗi phần, các nghiên cứu nên được phân nhóm nhỏ hơn theo loại nghiên cứu có báo cáo đầy đủ hoặc báo cáo tóm tắt (ICH E3), trong đó các nghiên cứu có báo cáo đầy đủ trình bày trước. Các báo cáo đã công bố mà không có hoặc chỉ có rất giới hạn dữ liệu bổ sung cho các báo cáo của cơ sở tài trợ thì nên được trình bày cuối cùng trong phần này.

Trong trường hợp hồ sơ nộp xin đăng ký nhiều chỉ định, thì các báo cáo phải được bố cục gồm nhiều mục 5 riêng cho mỗi chỉ định. Trong trường hợp đó, nếu một nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng chỉ liên quan đến một trong những chỉ định đăng ký, thì nó nên được trình bày trong tiểu mục thích hợp ở mục 5; nếu một nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng liên quan đến nhiều chỉ định thì báo cáo nghiên cứu nên được đưa vào trong mục 5 phù hợp nhất và nêu tham chiếu khi cần ở các mục khác, ví dụ mục 5A, mục 5B.

5.1. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng có đối chứng liên quan đến chỉ định đăng ký

Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng có đối chứng cần được xắp xếp theo dạng đối chứng:

o Đối chứng với giả dược (placebo) (có thể bao gồm các nhóm chứng khác, ví dụ như nhóm so sánh dùng thuốc có hoạt lực hoặc các liều dùng khác)

o Đối chứng với nhóm không điều trị

o Liều - đáp ứng (không dùng placebo)

o Chất đối chứng có hoạt tính (không dùng placebo)

o Đối chứng với nghiên cứu khác (đã thực hiện), bất kể có điều trị hay không.

Trong mỗi dạng đối chứng, để thích hợp với việc đánh giá tác dụng của thuốc, các nghiên cứu cần được bố cục theo thời gian điều trị. Các nghiên cứu về các chỉ định khác ngoài các chỉ định đăng ký, nhưng có hỗ trợ cho hiệu quả và cách dùng dự kiến thì cũng nên trình bày ở mục 5.1.

Một nghiên cứu dược lực học đóng góp bằng chứng về hiệu quả thì nó nên được đưa vào mục 5.1. Thứ tự mà các nghiên cứu này được tiến hành không liên quan đến việc trình bày chúng. Vì thế, các thử nghiệm có đối chứng với placebo dù ở giai đoạn nào của nghiên cứu cũng nên được trình bày trong mục 5.1. Các nghiên cứu về tính an toàn có đối chứng kể cả các nghiên cứu trong các điều kiện không liên quan đến mục đích của việc xin đăng ký, cũng phải được báo cáo trong mục 5.1.

5.2. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng

Các báo cáo nghiên cứu của các nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng (ví dụ các báo cáo từ các nghiên cứu an toàn mở) cần được đưa vào phần này. Nó bao gồm cả các nghiên cứu trong những điều kiện không liên quan đến mục đích xin phép lưu hành.

5.3. Các báo cáo phân tích dữ liệu có được từ nhiều nghiên cứu

Nhiều vấn đề lâm sàng trong một hồ sơ đăng ký có thể được đề cập đến bằng việc phân tích các dữ liệu có được từ nhiều nghiên cứu. Kết quả của việc phân tích như vậy nhìn chung có thể tóm tắt trong các tài liệu tóm tắt lâm sàng, nhưng việc mô tả và trình bày chi tiết các kết quả phân tích đó lại được coi là cực kỳ quan trọng giúp cho việc diễn giải kết quả phân tích. Khi các phân tích đó gồm quá nhiều chi tiết không thể tóm lược vào trong một tài liệu tóm tắt, thì chúng cần phải được trình bày trong một báo cáo riêng. Những báo cáo như vậy cần được trình bày ở mục 5.3. Ví dụ về các báo cáo trong phần này gồm: một báo cáo về một phân tích gộp (meta-analysis) chính thức hoặc một phân tích thăm dò hiệu quả trên diện rộng nhằm xác định một ước đoán tổng thể về mức hiệu quả trên tất cả bệnh nhân và/hoặc trong một nhóm dân số đặc biệt, và một báo cáo phân tích tích hợp

(integrated analysis) về tính an toàn trong đó đánh giá những yếu tố ví dụ như cơ sở dữ liệu về tính an toàn đã đầy đủ hay chưa, ước đoán tỷ lệ biến cố ngoại ý, và độ an toàn đối với những thay đổi, ví dụ thay đổi về liều dùng, về nhân khẩu học, và về các thuốc dùng đồng thời.

5.4. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng khác

Phần này có thể bao gồm:

- Các báo cáo phân tích tạm thời về các nghiên cứu liên quan đến chỉ định đăng ký.

- Các báo cáo từ các nghiên cứu có đối chứng về tính an toàn chưa trình bày ở những phần khác.

- Các báo cáo các nghiên cứu có hoặc không có đối chứng không liên quan đến chỉ định đăng ký.

- Các báo cáo đã công bố về các kinh nghiệm lâm sàng của sản phẩm thuốc này mà chưa được đưa vào mục 5.1. Tuy nhiên, khi các tài liệu khoa học có giá trị quan trọng trong việc minh họa hoặc là chứng minh về hiệu quả, thì chúng cần phải được trình bày trong phần 5.1.

- Các báo cáo về các nghiên cứu đang tiến hành.

6. Báo cáo về những kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Đối với những sản phẩm hiện đang được lưu hành, thì trong mục 6 cần trình bày các báo cáo tóm tắt những kinh nghiệm thu thập được trong quá trình lưu hành thuốc (kể cả những ghi nhận đáng chú ý về an toàn).

7. Mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách dữ liệu của từng bệnh nhân

Các mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách dữ liệu của từng bệnh nhân như mô tả trong Phụ lục 16.3 và 16.4 trong hướng dẫn báo cáo nghiên cứu lâm sàng của ICH khi được nộp thì phải để ở phần này, theo thứ tự như các báo cáo nghiên cứu lâm sàng và chú dẫn theo nghiên cứu.

Bảng 1. Danh sách các nghiên cứu lâm sàng

Loại nghiên cứu	Mã số nghiên cứu	Vị trí của báo cáo nghiên cứu	Mục tiêu nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu và kiểu đối chứng	Sản phẩm nghiên cứu; phác đồ liều; đường dùng	Số lượng đối tượng nghiên cứu	Người khỏe mạnh hoặc chẩn đoán của bệnh nhân	Thời gian điều trị	Tình trạng của nghiên cứu; loại báo cáo
NC sinh khả dụng (BA)	001	Vol 3, phần 1.1, trang 183	Sinh khả dụng tuyệt đối: IV so với viên nén	Thiết kế chéo (cross-over)	Viên nén, 50mg, liều đơn, uống, 10mg IV	20	Người khỏe mạnh	Liều đơn	NC đã hoàn tất; báo cáo tóm tắt
NC tương đương sinh học (BE)									
NC dược động học (PK)									
NC dược lực học (PD)									
NC hiệu quả									

Phần F. Danh mục các tài liệu tham khảo chủ yếu

Phần này cần trình bày danh mục các tài liệu tham khảo, bao gồm các bài báo quan trọng đã công bố, biên bản các cuộc họp chính thức hoặc các hướng dẫn hay các thông báo về quản lý khác. Trong đó bao gồm tất cả các tài liệu tham khảo trích dẫn trong phần tổng quan lâm sàng và các tài liệu tham khảo trích dẫn trong phần tóm tắt lâm sàng hay trong từng báo cáo kỹ thuật có trong phần báo cáo nghiên cứu lâm sàng. Điểm cuối cùng cần lưu ý là phải có bản chụp các tài liệu tham khảo đó để trình nộp khi có yêu cầu.

DANH MỤC KIỂM TRA PHẦN TÀI LIỆU LÂM SÀNG TRONG ACTD THEO PHÂN LOẠI ĐĂNG KÝ THUỐC

(Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN - ACTD về đăng ký thuốc)

PHẦN IV. TÀI LIỆU LÂM SÀNG	NCE	BIOTECH	MaV			MiV	GP
			RT	ST/P	IND		
Phần A. Mục lục	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
Phần B. Tổng quan lâm sàng 1. Cơ sở phát triển sản phẩm 2. Tổng quan về Sinh dược học 3. Tổng quan về Dược lý lâm sàng 4. Tổng quan về Hiệu quả 5. Tổng quan về An toàn 6. Kết luận về Lợi ích và Nguy cơ	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
Phần C. Tóm tắt lâm sàng **1. Tóm tắt các nghiên cứu về sinh dược học và phương pháp phân tích** 1.1 Cơ sở nghiên cứu và tổng quan 1.2 Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ 1.3 So sánh và phân tích kết quả xuyên suốt các nghiên cứu Phụ lục 1	✓	✓	✓	✓	✓	-	-

PHẦN IV. TÀI LIỆU LÂM SÀNG	NCE	BIOTECH	MaV			MiV	GP
			RT	ST/P	IND		
Phần C. Tóm tắt lâm sàng (tiếp theo)							
2. Tóm tắt các nghiên cứu về dược lý lâm sàng							
2.1 Cơ sở nghiên cứu và tổng quan							
2.2 Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ							
2.3 So sánh và phân tích kết quả xuyên suốt các nghiên cứu							
2.4 Các nghiên cứu đặc biệt							
Phụ lục 2							
3. Tóm tắt về hiệu quả lâm sàng							
3.1 Cơ sở nghiên cứu và tổng quan về hiệu quả lâm sàng							
3.2 Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ							
3.3 So sánh và phân tích kết quả xuyên suốt các nghiên cứu							
3.4 Phân tích các thông tin lâm sàng liên quan đến các khuyến cáo về liều dùng							
3.5 Sự duy trì hiệu quả và/hoặc sự lờn thuốc							
Phụ lục 3							

PHẦN IV. TÀI LIỆU LÂM SÀNG	NCE	BIOTECH	MaV			MiV	GP
			RT	ST/P	IND		
Phần C. Tóm tắt lâm sàng (tiếp theo) **4. Tóm tắt về tính an toàn lâm sàng** 4.1 Mức độ sử dụng thuốc 4.2 Biến cố ngoại ý 4.3 Đánh giá kết quả xét nghiệm 4.4 Dấu hiệu sinh tồn, triệu chứng thực thể và các ghi nhận khác liên quan đến tính an toàn 4.5 Sự an toàn đối với các nhóm bệnh nhân đặc biệt và các tình huống đặc biệt Phụ lục 4 **5. Bản tóm tắt các nghiên cứu riêng lẻ**							
Phần D. Bảng danh sách tất cả các nghiên cứu lâm sàng	✓	✓	✓	✓	✓	-	-

PHẦN IV. TÀI LIỆU LÂM SÀNG	NCE	BIOTECH	MaV			MiV	GP
			RT	ST/P	IND		
Phần E. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
1. Báo cáo các nghiên cứu sinh dược học							
Báo cáo nghiên cứu sinh khả dụng (BA)							
Báo cáo nghiên cứu so sánh sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học (BE)							
Báo cáo nghiên cứu tương quan *in vitro-in vivo*							
Báo cáo các phương pháp phân tích sinh học và phương pháp phân tích sử dụng cho các nghiên cứu ở người							
2. Báo cáo các nghiên cứu liên quan đến dược động học (PK) sử dụng nguyên liệu sinh học từ người							
Báo cáo nghiên cứu sự gắn kết với protein huyết tương							
Báo cáo nghiên cứu sự chuyển hóa ở gan và tương tác thuốc							
Báo cáo các nghiên cứu sử dụng nguyên liệu sinh học từ người khác							

PHẦN IV. TÀI LIỆU LÂM SÀNG	NCE	BIOTECH	MaV			MiV	GP
			RT	ST/P	IND		
Phần E. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng							
3. Báo cáo các nghiên cứu về dược động học (PK) trên người							
Báo cáo nghiên cứu về PK và sự dung nạp ban đầu trên người khỏe mạnh							
Báo cáo nghiên cứu về PK và sự dung nạp ban đầu trên bệnh nhân							
Báo cáo nghiên cứu PK trên dân số							
4. Báo cáo các nghiên cứu về dược lực học (PD) trên người							
Báo cáo nghiên cứu về PK và PK/PD trên người khỏe mạnh							
Báo cáo nghiên cứu về PK và PK/PD trên bệnh nhân							

PHẦN IV. TÀI LIỆU LÂM SÀNG	NCE	BIOTECH	MaV			MiV	GP
			RT	ST/P	IND		
Phần E. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng **5. Báo cáo các nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn** Báo cáo các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng liên quan đến chỉ định đề nghị Báo cáo các nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng Báo cáo phân tích các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu, bao gồm tất cả các phân tích tích hợp (integrated analysis), phân tích gộp (meta-analysis) và phân tích bắc cầu (bridging analysis) chính thức Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng khác **6. Báo cáo các kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường** **7. Mẫu báo cáo dữ liệu và danh sách các bệnh nhân**							
Phần F. Danh mục các tài liệu tham khảo chủ yếu	✓	✓	✓	✓	✓	-	-

PHẦN II
CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT CỦA ASEAN VÀ CÁC THUẬT NGỮ TRONG HỒ SƠ KỸ THUẬT

I. Hướng dẫn nghiên cứu độ ổn định của thuốc.

II. Hướng dẫn thẩm định quy trình sản xuất.

III. Hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích.

IV. Hướng dẫn nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học.

V. Các thuật ngữ dùng trong hồ sơ kỹ thuật.

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

1.1. Độ ổn định là nhân tố quan trọng có ảnh hưởng đến chất lượng, an toàn hiệu quả của thành phẩm thuốc. Thuốc kém ổn định có thể dẫn tới sự thay đổi các đặc tính vật lý (như độ cứng, tốc độ hòa tan, sự tách pha...) cũng như hóa học (sự tạo thành các chất phân hủy có hoạt tính mạnh). Sự kém ổn định về mặt vi sinh của thành phẩm thuốc vô khuẩn có thể dẫn tới các rủi ro.

1.2. Về nguyên tắc, thử nghiệm độ ổn định nên được thực hiện ở các điều kiện khắc nghiệt hơn là ở các điều kiện ít khắc nghiệt để đảm bảo sai số thừa ưu tiên cho hiệu quả điều trị thuốc trên bệnh nhân và để tăng xác suất phát hiện chất hay công thức bào chế có vấn đề về độ ổn định.

1.3. Mục tiêu của nghiên cứu độ ổn định là xác định tuổi thọ, đó là khoảng thời gian bảo quản ở một điều kiện xác định mà trong khoảng thời gian đó thành phẩm thuốc vẫn đạt tiêu chuẩn chất lượng đã được thiết lập.

1.4. Nghiên cứu độ ổn định bao gồm một chuỗi các thử nghiệm để đảm bảo độ ổn định của một thành phẩm thuốc, đó là khả năng duy trì các tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm thuốc được đóng gói trong bao bì phù hợp cho thành phẩm đó và bảo quản ở điều kiện đã thiết lập trong một khoảng thời gian xác định.

1.5. Điều kiện chung cho thử nghiệm độ ổn định dài hạn ở khu vực ASEAN là điều kiện Vùng IVB (nhiệt độ 30°C, độ ẩm tương đối 75%).

2. MỤC TIÊU

Hướng dẫn này đưa ra những gợi ý tổng quát cho nghiên cứu độ ổn định đối với các thành phẩm thuốc, tuy vậy vẫn có sự linh hoạt trong những hoàn cảnh thực tế khác nhau, có xem xét đến tính khoa học đặc thù và các đặc tính của các thành phẩm được đánh giá. Hướng dẫn này cũng có thể sử dụng để ước lượng tuổi thọ dựa trên các số liệu độ ổn định thu được từ nghiên cứu.

3. PHẠM VI

Hướng dẫn này đưa ra những thông tin phải có trong hồ sơ đăng ký lưu hành các thành phẩm thuốc ở các nước ASEAN, bao gồm cả các mẫu quy trình nghiên cứu độ ổn định, mẫu báo cáo, thiết kế rút gọn và việc ngoại suy số liệu, và ví dụ về các loại, độ dày, hệ số thấm của vật liệu bao gói đã được nêu trong các phụ lục.

Hướng dẫn này được áp dụng cho các thành phẩm thuốc chứa dược chất mới (New Chemical entity - NCE), các thuốc generics và các thuốc có sự thay đổi trong quá trình lưu hành (thay đổi lớn MaV và thay đổi nhỏ MiV) mà không áp dụng cho vắc xin, sinh phẩm và các thành phẩm thuốc chứa vitamin và muối khoáng.

4. THIẾT KẾ

4.1. Tổng quát

Việc thiết kế nghiên cứu độ ổn định cho các thành phẩm thuốc cần dựa trên kiến thức về bản chất và các tính chất của dược chất và dạng bào chế.

4.2. Thử nghiệm độ ổn định đối với ánh sáng

Thử nghiệm độ ổn định đối với ánh sáng cần được thực hiện tối thiểu với một lô đầu tiên của thành phẩm thuốc nếu thích hợp. Những điều kiện chuẩn trong thử nghiệm độ ổn định đối với ánh sáng được mô tả trong ICH Q1B.

4.3. Lựa chọn lô thử

Vào thời điểm nộp hồ sơ đăng ký, phải cung cấp các dữ liệu thử độ ổn định trên các lô thuốc có cùng một công thức bào chế và cùng dạng bào chế trong hệ thống bao bì đóng gói như dự kiến lưu hành trên thị trường.

- Đối với NCE, phải cung cấp các dữ liệu độ ổn định của ít nhất ba lô đầu tiên.

- Đối với thuốc Generics và các thay đổi, có thể áp dụng những lựa chọn sau:

• Đối với các dạng bào chế quy ước (ví dụ: dạng thuốc rắn giải phóng ngay, dung dịch) và khi các dược chất là các chất bền vững, thì có thể chấp nhận số liệu độ ổn định thu được từ nghiên cứu thực hiện tối thiểu trên hai lô ở quy mô thử nghiệm (pilot).

• Đối với các dạng bào chế đặc biệt (ví dụ các dạng thuốc giải phóng kéo dài) hoặc đối với các dược chất không bền vững, thì dữ liệu về độ ổn định phải được thu thập trên ba lô đầu tiên. Hai trong số ba lô đó ít nhất cũng phải ở quy mô thử nghiệm, lô thứ ba có thể ở quy mô nhỏ hơn, nếu có giải trình.

- Quy trình sản xuất đã áp dụng cho những lô đầu tiên phải là quy trình sẽ áp dụng cho các lô sản xuất ở quy mô công nghiệp và phải cho ra sản phẩm có cùng chất lượng và đạt cùng tiêu chuẩn chất lượng như sản phẩm dự định lưu hành.

- Nếu có thể, các lô thành phẩm thuốc nên được sản xuất từ các lô nguyên liệu dược chất khác nhau.

- Các nghiên cứu độ ổn định phải được thực hiện trên mỗi hàm lượng và mỗi loại cỡ đóng gói của thành phẩm thuốc, trừ khi áp dụng thiết kế phân cực (ô trống) hoặc ma trận.

Có thể cung cấp các dữ liệu hỗ trợ khác.

4.4. Tiêu chuẩn chất lượng (Chỉ tiêu thử nghiệm)

i. Tiêu chuẩn chất lượng là danh sách các chỉ tiêu chất lượng, với quy trình phân tích kèm theo và các mức chất lượng bao gồm cả các mức chất lượng khác nhau giữa tiêu chuẩn chất lượng khi xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng khi lưu hành.

ii. Mức chất lượng khi lưu hành nên xây dựng dựa trên việc xem xét tất cả các thông tin độ ổn định có sẵn. Sự khác nhau giữa mức chất lượng khi xuất xưởng và khi lưu hành có thể được điều chỉnh một cách hợp lý dựa trên đánh giá về độ ổn định và các biến đổi quan sát được trong quá trình bảo quản. Bất kỳ sự khác nhau nào giữa mức chất lượng khi xuất xưởng và khi lưu hành của hàm lượng chất kháng vi sinh vật phải được chứng minh bằng mối tương quan đã được thẩm định giữa hàm lượng hóa học và hiệu quả bảo quản trong công thức bào chế cuối cùng (trừ nồng độ chất kháng vi sinh vật) dự định thương mại hóa thu được từ quá trình phát triển sản phẩm. Hiệu quả của chất kháng vi sinh vật (bên cạnh hàm lượng chất kháng vi sinh vật) nên được đánh giá trên một lô đầu tiên của thành phẩm thuốc tại thời điểm hết hạn dùng đề xuất nhằm mục đích thẩm tra, không phụ thuộc vào việc có sự khác nhau giữa mức chất lượng khi xuất xưởng và khi lưu hành của hàm lượng chất kháng vi sinh vật hay không.

4.5. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

i. Nghiên cứu độ ổn định phải bao gồm việc đánh giá các đặc tính của thành phẩm thuốc dễ biến đổi trong quá trình bảo quản và có thể ảnh hưởng đến chất lượng, độ an toàn và/hoặc hiệu quả. Các phép thử, nếu phù hợp, phải bao gồm các đặc tính vật lý, hóa học, sinh học, vi sinh học, hàm lượng chất bảo quản (ví dụ chất chống oxy hóa, chất kháng vi sinh vật) và các phép thử chức năng (ví dụ với hệ cung cấp thuốc). Quy trình phân tích phải được thẩm định đầy đủ và biểu thị được độ ổn định theo hướng dẫn của ASEAN về thẩm định phương pháp phân tích. Việc có phải lặp lại phép thử hay không và lặp lại ở mức độ nào sẽ phụ thuộc vào các kết quả từ các nghiên cứu thẩm định.

ii. Nhìn chung, đối với tất cả các dạng bào chế, cần phải đánh giá: tính chất, hàm lượng và các sản phẩm phân hủy. Với các thuốc Generic, mức chất lượng đối với sản phẩm phân hủy tối thiểu phải đáp ứng yêu cầu của dược điển. Danh sách các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá dưới đây cho mỗi dạng bào chế được xem như là gợi ý về các loại phép thử nên thực hiện trong nghiên cứu độ ổn định. Danh mục các phép thử đối với mỗi dạng bào chế không hẳn là đã đầy đủ và cũng không có nghĩa là mọi phép thử đã liệt kê đều phải đưa vào quy trình theo dõi độ ổn định đối với mỗi thành phẩm thuốc cụ thể (ví dụ: phép thử về mùi chỉ nên tiến hành khi cần thiết và phải xem xét đến tính an toàn cho người phân tích).

1. Viên nén

Viên nén cần được đánh giá về hình thức viên, mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ hòa tan (hoặc độ rã, nếu có bàn luận), hàm lượng nước và độ cứng/độ bở.

2. Viên nang

Nang gelatin cứng cần được đánh giá về hình thức (kể cả sự rạn nứt), màu sắc, mùi của thành phần chứa trong nang, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ hòa tan, hàm lượng nước và giới hạn vi sinh vật.

Phép thử đối với nang mềm gelatin cần bao gồm các đánh giá về hình thức nang, màu sắc, mùi của thành phần chứa trong nang, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ hòa tan, giới hạn vi sinh vật, pH, độ rò rỉ, và sự hình thành màng. Thêm vào đó, cần kiểm tra sự kết tủa hay vẩn đục của thuốc đóng trong nang.

3. Nhũ tương

Nhũ tương cần được đánh giá về hình thức (kể cả sự tách pha), màu sắc, mùi, định lượng, các sản phẩm phân hủy, pH, độ nhớt, giới hạn vi sinh vật, hàm lượng chất bảo quản, kích thước trung bình và sự phân bố của giọt nhũ tương.

4. Dung dịch và hỗn dịch uống

Dung dịch và hỗn dịch uống cần được đánh giá về hình thức (kể cả sự hình thành kết tủa, độ trong của dung dịch), màu sắc, mùi, định lượng, các sản phẩm phân hủy, pH, độ nhớt, giới hạn vi sinh vật và hàm lượng chất bảo quản.

Thêm vào đó, đối với hỗn dịch, cần đánh giá khả năng tái phân tán, các tính chất lưu biến, kích thước trung bình và sự phân bố của các tiểu phân. Sau khi bảo quản, mẫu của các hỗn dịch cần được chuẩn bị cho việc định lượng theo chỉ dẫn ghi trên nhãn (chẳng hạn như lắc kỹ trước khi tiến hành định lượng).

5. Bột pha thành dịch lỏng khi uống

Bột pha thành dịch lỏng khi uống cần được đánh giá về hình thức, màu sắc, mùi, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ ẩm, và thời gian pha thành dịch lỏng.

Các sản phẩm đã pha thành dịch lỏng (dung dịch và hỗn dịch) cần được đánh giá các chỉ tiêu chất lượng như đã nêu ở mục Dung dịch và hỗn dịch uống sau khi pha lại như đã ghi trên nhãn trong thời gian sử dụng tối đa đã được ấn định.

6. Thuốc hít có van định liều và thuốc phun mù qua mũi

Thuốc hít có van định liều và thuốc phun mù qua mũi cần được đánh giá về hình thức (bao gồm chất chứa bên trong, bình/ống chứa thuốc, van và các thành phần của nó), màu sắc, vị, định lượng, các sản phẩm phân hủy, định lượng đồng dung môi (nếu có dùng), độ đồng đều hàm lượng phân liều, số lần ấn van một bình thuốc theo ghi trên nhãn đạt được độ đồng đều hàm lượng phân liều, phân bố kích thước tiểu phân khí lực học, đánh giá bằng kính hiển vi, hàm lượng nước, tốc độ rò rỉ, giới hạn vi sinh vật, sự phân phối thuốc của van (khối lượng thuốc được phun ra), các chất chiết/chất thôi ra từ các thành phần làm bằng chất dẻo và cao su. Các mẫu thành phẩm thử nghiệm cần được đặt cả theo hướng thẳng đứng và hướng lật ngược/nằm ngang.

Đối với thuốc phun mù dạng hỗn dịch, hình thức các bộ phận của van và chất chứa trong bình cần được đánh giá bằng kính hiển vi đối với các tiểu phân lớn và sự thay đổi hình thái bề mặt tiểu phân dược chất, mức độ kết tụ, sự hình thành tinh thể, cũng như tiểu phân lạ.

Những tiểu phân đó có thể gây tắc van hoặc làm cho sự phân liều không lặp lại. Sự ăn mòn mặt trong bình chứa hoặc sự thoái hóa của vòng đệm có thể ảnh hưởng không tốt đến thành phẩm thuốc.

7. Thuốc xịt mũi: Dung dịch và hỗn dịch

Dung dịch hay hỗn dịch thuốc xịt mũi có gắn bơm định liều cần được đánh giá về hình thức, màu sắc, độ trong đối với dung dịch, định lượng, các sản phẩm phân hủy, hàm lượng chất bảo quản và chất chống oxy hóa, giới hạn vi sinh vật, pH, tiểu phân lạ, độ đồng nhất về hàm lượng dược chất mỗi lần xịt, số lần xịt đạt sự đồng nhất về lượng xịt ra của một đơn vị đóng gói, sự phân bố kích thước giọt và/hoặc tiểu phân, sự giảm khối lượng, sự phân phối của bơm, soi kính hiển vi (đối với hỗn dịch), kích thước tiểu phân lạ, các chất chiết/chất thôi ra từ các thành phần của bao bì, nắp, bơm bằng chất dẻo và cao su.

8. Các thành phẩm thuốc dùng tại chỗ, tai và thuốc nhãn khoa

Nhóm này bao gồm các thuốc mỡ, kem, lotion, bột nhão, gel, dung dịch và thuốc phun mù không phân liều dùng trên da. Các thành phẩm thuốc dùng tại chỗ cần được đánh giá về hình thức, độ trong, màu sắc, độ đồng nhất, mùi, pH, khả năng phân tán lại (đối với lotion), độ đặc, độ nhớt, phân bố kích thước tiểu phân (đối với hỗn dịch, khi có thể), định lượng, các sản phẩm phân hủy, nồng độ chất bảo quản và chất chống oxy hóa (nếu có), giới hạn vi sinh vật/độ vô khuẩn và giảm khối lượng (khi thích hợp).

Việc đánh giá đối với các thành phẩm thuốc nhãn khoa hoặc thuốc dùng tại tai (như kem, thuốc mỡ, dung dịch và hỗn dịch) cần tiến hành thêm các chỉ tiêu sau: độ vô khuẩn, tiểu phân lạ và các chất thôi từ đồ bao gói.

Việc đánh giá các thuốc phun mù không phân liều dùng tại chỗ cần bao gồm các chỉ tiêu: hình thức, định lượng, các sản phẩm phân hủy, áp suất, sự giảm khối lượng, khối lượng thực được phun ra, tốc độ phun, giới hạn vi sinh vật, kiểu xịt, hàm lượng nước, và phân bố kích thước tiểu phân (đối với hỗn dịch)

9. Thuốc đặt

Thuốc đặt cần được đánh giá về hình thức, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân hủy, kích thước tiểu phân, khoảng nhiệt độ biến dạng, độ hòa tan (ở 37°C) và giới hạn vi sinh vật.

10. Thuốc tiêm thể tích nhỏ (Small Volume Parenterals, SVPs)

Thuốc tiêm thể tích nhỏ bao gồm một loạt các thành phẩm tiêm như thuốc tiêm, bột thuốc để pha tiêm, hỗn dịch tiêm và nhũ tương tiêm. Mẫu thuốc cần được lưu trữ ở các vị trí khác nhau như thẳng, lộn ngược, nằm ngang.

Thành phẩm thuốc tiêm cần được đánh giá về hình thức, độ trong, màu sắc, định lượng, hàm lượng chất bảo quản (nếu có), các sản phẩm phân hủy, tiểu phân lạ, pH, độ vô khuẩn và chất gây sốt/nội độc tố.

Thành phẩm bột pha tiêm cần được đánh giá về hình thức, màu sắc, thời gian pha lại, và hàm lượng nước. Độ ổn định của các thành phẩm thuốc sau khi pha theo như hướng dẫn trên nhãn cũng cần được đánh giá. Những chỉ tiêu chất lượng

đặc trưng cần được kiểm tra vào những thời điểm thích hợp trong thời hạn sử dụng tối đa đã được ấn định của thành phẩm đã pha lại, được bảo quản đúng điều kiện đã ghi trên nhãn, nên bao gồm: hình thức, độ trong, mùi, màu sắc, pH, định lượng (hoạt lực), chất bảo quản (nếu có), các sản phẩm phân hủy/khối kết tủa, độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố và tiểu phân lạ.

Ngoài các chỉ tiêu chất lượng như đã nêu ở mục thuốc tiêm và thuốc bột để pha tiêm, khi nghiên cứu độ ổn định đối với hỗn dịch thuốc tiêm và thuốc để pha hỗn dịch tiêm cần theo dõi thêm: phân bố kích thước tiểu phân, khả năng phân tán lại và tính chất lưu biến.

Khi nghiên cứu độ ổn định của các thành phẩm nhũ tương thuốc tiêm, ngoài các chỉ tiêu chất lượng như đã nêu đối với thuốc tiêm, cần tiến hành theo dõi thêm: sự tách pha, độ nhớt, kích thước giọt trung bình và sự phân bố của pha phân tán.

11. Thuốc tiêm thể tích lớn (Large Volume Parenterals, LVPs)

Thuốc tiêm thể tích lớn cần được đánh giá về hình thức, màu sắc, định lượng, hàm lượng chất bảo quản (nếu có), các sản phẩm phân hủy, kích thước tiểu phân, pH, độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố, độ trong và thể tích.

12. Hợp dịch thuốc

Đối với bất kỳ thành phẩm thuốc nào hoặc chất pha loãng nào định dùng để thêm vào thành phẩm thuốc khác rất có thể xảy ra tương kỵ. Trong những trường hợp như vậy, thành phẩm thuốc đã ghi nhãn là được dùng bằng cách thêm vào thành phẩm thuốc khác (như thuốc tiêm, dung dịch xông hít) cần phải đánh giá về độ ổn định và mức độ tương hợp trong hợp dịch với các thành phẩm thuốc khác hoặc với chất pha loãng cả khi để theo chiều thẳng đứng và chiều lật ngược/nằm ngang, nếu được cảnh báo.

Quy trình thử độ ổn định với các thử nghiệm thích hợp cần được tiến hành vào các thời điểm 0, 6 đến 8 và 24 giờ hoặc phù hợp với khoảng thời gian sử dụng đã dự kiến ở nhiệt độ bảo quản/sử dụng đã nêu. Các phép thử cần thực hiện là hình thức, màu sắc, độ trong, định lượng, sản phẩm phân hủy, pH, kích thước tiểu phân, tương tác với bao bì/nắp đậy/dụng cụ và độ vô khuẩn. Cũng có thể đưa ra số liệu hỗ trợ thích hợp thay cho việc đánh giá về sự phân hủy bởi ánh sáng.

13. Miếng dán dùng qua da

Đối với các sản phẩm dán trực tiếp vào da với mục đích khuếch tán liên tục dược chất vào trong da qua lớp biểu bì, các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá gồm hình thức, định lượng, sản phẩm phân hủy, tốc độ giải phóng *in vitro*, độ rò rỉ, giới hạn vi sinh vật/độ vô khuẩn, lực tháo và dính, và tốc độ giải phóng thuốc.

14. Các sản phẩm đông khô

Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá gồm hình thức của cả thành phẩm đông khô và sản phẩm thuốc pha lại, định lượng, sản phẩm phân hủy, pH, hàm lượng nước và tốc độ tạo thành dung dịch.

iii. Chất lượng về mặt vi sinh của các dạng bào chế vô khuẩn đa liều và các dạng bào chế không vô khuẩn nên được kiểm soát. Các thử nghiệm nên được thực hiện ít

nhất tại thời điểm bắt đầu và kết thúc của tuổi thọ. Các thử nghiệm này thường được tiến hành như là một phần của kế hoạch phát triển sản phẩm, ví dụ, trong nghiên cứu độ ổn định của lô đầu tiên. Chúng không nhất thiết phải được lặp lại trong các nghiên cứu độ ổn định sau này trừ khi có sự thay đổi ảnh hưởng đến trạng thái vi sinh. Không nhất thiết là mọi thử nghiệm được liệt kê phải được thực hiện tại mỗi thời điểm. Điều này được áp dụng cụ thể cho phép thử độ vô khuẩn: hầu hết các sản phẩm vô khuẩn có thể thực hiện phép thử này tại thời điểm đầu và cuối của chu kỳ nghiên cứu độ ổn định. Phép thử chất gây sốt và nội độc tố vi khuẩn có thể chỉ cần thực hiện tại thời điểm xuất xưởng. Các dạng bào chế vô khuẩn có chứa các nguyên liệu khô (bột hay sản phẩm đông khô) và dung dịch đóng trong ống thủy tinh hàn kín có thể không cần thêm phép thử vi sinh ngoài thời điểm khởi đầu. Mức độ nhiễm vi sinh vật ở dạng thuốc lỏng đóng trong bao bì thủy tinh có nắp bằng chất dẻo hay trong bao bì bằng chất dẻo nên được đánh giá ít nhất tại thời điểm đầu và cuối của chu kỳ nghiên cứu độ ổn định; nếu dữ liệu nghiên cứu dài hạn cung cấp cho cơ quan có thẩm quyền về việc đăng ký thuốc không bao phủ đến hết hạn dùng của sản phẩm thì mức độ nhiễm vi sinh vật tại thời điểm cuối cùng phải được cung cấp. (WHO 2009, Annex 2, p. 124)

iv. Hướng của sản phẩm khi bảo quản (đúng chiều hay ngược chiều) có thể phải xem xét trong đề cương khi có sự thay đổi trong hệ thống bao bì đóng gói.

4.6. Tần số thử nghiệm

Khi nghiên cứu dài hạn, tần số thử nghiệm phải đủ để thiết lập tính ổn định của thành phẩm thuốc. Tần số thử nghiệm ở điều kiện bảo quản dài hạn thông thường là 3 tháng một lần trong năm đầu tiên và 6 tháng một lần trong năm thứ 2, và một năm một lần cho các năm sau đó cho đến hết tuổi thọ đề xuất.

Ở điều kiện cấp tốc, tối thiểu là 3 thời điểm, kể cả thời điểm đầu và thời điểm kết thúc (chẳng hạn: 0, 3, và 6 tháng) đối với thời gian thử nghiệm là 6 tháng. Trong trường hợp (dựa trên kinh nghiệm phát triển sản phẩm) các kết quả nghiên cứu cấp tốc cho thấy có sự biến đổi đáng kể của các chỉ tiêu theo dõi, cần thực hiện thêm thử nghiệm bằng cách thêm một số mẫu ở thời điểm kết thúc hoặc bằng cách thêm thời điểm thứ tư vào thiết kế nghiên cứu.

Các thiết kế rút gọn, như thiết kế ma trận hoặc phân cực, trong đó tần số thử nghiệm được giảm đi hoặc không nhất nhiết phải kết hợp tất cả các yếu tố trong thử nghiệm, có thể được áp dụng, nếu phù hợp; xem Phụ lục 5.3.

Điều kiện bảo quản	Các thành phẩm	Tần số thử nghiệm
Điều kiện dài hạn (Real time)	NCE, Generics và các thay đổi (MaV và MiV)	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng, hàng năm cho đến hết hạn dùng đề xuất
Cấp tốc (Accelerated)	NCE, Generics, và các thay đổi (MaV và MiV)	0, 3, và 6 tháng

Ghi chú: NCE: New chemical entity (thuốc hóa dược mới); MaV: Major Variation (thay đổi lớn); MiV: Minor Variation (thay đổi nhỏ).

4.7. Điều kiện bảo quản

4.7.1. Trường hợp chung

i. Nói chung, một thành phẩm thuốc phải được đánh giá ở những điều kiện bảo quản (với sự dao động thích hợp) cho phép đánh giá tính ổn định với nhiệt và nếu có thể, độ nhạy cảm với ẩm hoặc khả năng mất dung môi của thành phẩm. Các điều kiện bảo quản và thời gian nghiên cứu đã chọn phải phù hợp việc bảo quản, chuyên chở và sử dụng sau này (ví dụ sau khi pha lại hoặc sau khi pha loãng như hướng dẫn ghi trên nhãn).

ii. Nghiên cứu độ ổn định được thực hiện ở điều kiện bảo quản như sau:

Loại bao bì/nghiên cứu	Điều kiện bảo quản
Dài hạn (cho các thành phẩm chứa trong bao bì sơ cấp bán thấm hơi nước)	Nhiệt độ 30°C ± 2°C, Độ ẩm tương đối 75% ± 5%
Dài hạn (cho các thành phẩm chứa trong bao bì không thấm hơi nước)	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Không cần chỉ rõ độ ẩm tương đối
Nghiên cứu cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%
Nghiên cứu khắc nghiệt*	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5% Hoặc tại các điều kiện khắc nghiệt hơn

* Nghiên cứu khắc nghiệt là cần thiết để thẩm định phương pháp phân tích, xây dựng công thức bào chế, xác định và kiểm soát các chất phân hủy có thể có trong nghiên cứu độ ổn định.

iii. Nghiên cứu ở điều kiện dài hạn phải được tiếp tục theo dõi với tần số thử nghiệm thích hợp trong khoảng thời gian tối thiểu bằng với hạn dùng.

iv. Có thể sử dụng số liệu thu được từ điều kiện bảo quản cấp tốc để đánh giá ảnh hưởng của việc tiếp xúc của thuốc trong thời gian ngắn với điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản đã ghi trên nhãn (chẳng hạn điều kiện có thể xảy ra khi chuyên chở thuốc).

v. Nếu các số liệu trong hồ sơ đăng ký thuốc thu được từ các nghiên cứu ở các điều kiện ít khắc nghiệt hơn điều kiện yêu cầu (ví dụ nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 65%) thì cần phải bổ sung thêm các số liệu thích hợp để tiến hành các đánh giá khoa học phù hợp. Các yếu tố cần cân nhắc sẽ bao gồm:

1. Có quan sát thấy sự không ổn định nào không;

2. Có cung cấp các dữ liệu ở điều kiện cấp tốc không;

3. Có cần thiết dùng bao bì có khả năng bảo vệ tốt hơn không.

Có thể thêm một hướng dẫn trên nhãn như "Bảo quản dưới 30°C và tránh ẩm" nếu thích hợp.

vi. Các số liệu thu thập thêm trong thời gian xem xét cấp đăng ký phải được trình lên cơ quan có thẩm quyền nếu được yêu cầu.

vii. Các điều kiện bảo quản khác có thể được phép nếu có lý do chính đáng, ví dụ như các trường hợp dưới đây:

- Các thành phẩm thuốc nhạy cảm với nhiệt phải được bảo quản ở điều kiện nhiệt độ thấp hơn và nhiệt độ đó chính là nhiệt độ bảo quản dài hạn được chọn lựa.

* Đối với thành phẩm thuốc có các thành phần dược chất kém bền và các công thức không thích hợp cho việc nghiên cứu thực nghiệm khi bảo quản ở nhiệt độ nâng cao (ví dụ các thuốc đặt) thì cần nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện dài hạn trong thời gian dài hơn.

- Cần xem xét đặc biệt đối với các thành phẩm có biến đổi về vật lý hoặc thậm chí cả về hóa học ở điều kiện nhiệt độ bảo quản thấp hơn, ví dụ như hỗn dịch hoặc nhũ tương có thể lắng cặn hoặc tách kem, dầu và các thành phẩm bán rắn có thể có độ nhớt tăng cao.

* Khi áp dụng điều kiện nhiệt độ thấp hơn, thì thử nghiệm cấp tốc trong 6 tháng phải được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ bảo quản thực đã chọn tối thiểu là 15°C (và điều kiện về độ ẩm tương đối phù hợp với nhiệt độ đó). Ví dụ, Một thành phẩm được bảo quản dài hạn trong tủ lạnh, thì thử nghiệm cấp tốc phải được thực hiện ở nhiệt độ 25°C ± 2°C, độ ẩm tương đối là 60% ± 5%. Các điều kiện thực của thử nghiệm đã lựa chọn phải được phản ánh trên nhãn và tuổi thọ (ngày hết hạn).

4.7.2. Đối với các thành phẩm thuốc đựng trong bao bì không thấm hơi nước

i. Các loại bao bì thường được xem là không thấm hơi nước gồm ống thủy tinh, vỉ nhôm/nhôm, polyethylen có tỷ trọng lớn (High Density Polyethylene, HDPE) hoặc chai thủy tinh có nắp bằng kim loại hay HDPE.

ii. Mức độ nhạy cảm với ẩm hay khả năng mất dung môi không phải là vấn đề lớn với các thành phẩm đựng trong bao bì không thấm đóng vai trò như một hàng rào ngăn cản sự thấm hơi ẩm hay sự mất dung môi. Vì vậy nghiên cứu độ ổn định cho các thành phẩm đựng trong bao bì không thấm có thể được thực hiện ở điều kiện độ ẩm bất kỳ (trong phòng hay có kiểm soát). (WHO 2009, p.100)

4.7.3. Đối với các thành phẩm thuốc đựng trong bao bì bán thấm (dung môi là nước)

i. Đối với các sản phẩm có dung môi là nước đựng trong bao bì bán thấm, nên đánh giá khả năng mất nước bên cạnh các chỉ tiêu vật lý, hóa học, sinh học và vi sinh trong nghiên cứu độ ổn định. Đánh giá này có thể được thực hiện dưới điều kiện độ ẩm tương đối thấp, như bàn luận dưới đây. Phải chứng minh được rằng các sản phẩm có dung môi là nước đựng trong bao bì bán thấm có thể chịu được môi trường có độ ẩm tương đối thấp.

Loại nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Thời gian nghiên cứu tối thiểu phải thực hiện trong hồ sơ
Dài hạn	30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	12 tháng
Cấp tốc	40°C ± 2°C/không quá 25% RH	6 tháng

ii. Các sản phẩm đáp ứng các điều kiện nghiên cứu cả dài hạn và cấp tốc như đã chỉ ra trong bảng trên thì bao bì bán thấm chứa sản phẩm đó coi như đã được chứng minh là đạt yêu cầu.

iii. Việc mất đi 5% hoặc hơn lượng nước so với lượng ban đầu được xem là có ý nghĩa đối với một sản phẩm đựng trong bao bì bán thấm sau khi bảo quản trong khoảng thời gian tương đương 3 tháng ở điều kiện nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối không quá 25%. Tuy nhiên, với bao bì có thể tích nhỏ (không quá 1 ml) hay các sản phẩm đơn liều, việc mất đi 5% lượng nước hoặc hơn sau khi bảo quản trong khoảng thời gian tương đương 3 tháng ở điều kiện nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối không quá 25% có thể được bỏ qua, nếu phù hợp.

iv. Một cách tiếp cận thay thế cho nghiên cứu ở độ ẩm tương đối thấp như đã đề xuất trong bảng trên (cả nghiên cứu dài hạn và cấp tốc) là thực hiện nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện độ ẩm tương đối cao hơn rồi suy ra lượng nước mất đi ở điều kiện độ ẩm tương đối thấp bằng tính toán. Điều này có thể thực hiện được bằng cách xác định bằng thực nghiệm hệ số thấm cho hệ thống bao bì hoặc, như ví dụ dưới, sử dụng tỷ lệ tính toán của tốc độ mất nước giữa hai điều kiện độ ẩm ở cùng một nhiệt độ. Hệ số thấm của một hệ thống bao bì có thể xác định bằng thực nghiệm ở tình huống xấu nhất (chẳng hạn, nồng độ loãng nhất trong một dãy các nồng độ) của thành phẩm xin đăng ký.

• Ví dụ về cách tiếp cận xác định lượng nước mất đi:

- Với sản phẩm được đựng trong hệ thống bao bì, với kích cỡ và lượng xác định, một cách tiếp cận phù hợp để tính toán tốc độ mất nước ở độ tương đối ẩm thấp là nhân tốc độ mất nước đo được ở độ ẩm tương đối thay thế ở cùng một nhiệt độ cho tỷ lệ tốc độ mất nước được biểu diễn ở bảng dưới. Tính tuyến tính của tốc độ mất nước tại độ ẩm tương đối thay thế trong thời gian bảo quản cần được chứng minh.

- Ví dụ, tại nhiệt độ cho trước, chẳng hạn 40°C, tốc độ tính toán của lượng nước mất đi trong quá trình bảo quản ở độ ẩm tương đối không quá 25% là tốc độ mất nước đo được ở độ ẩm tương đối 75% nhân với 3 là tỷ lệ tốc độ mất nước tương ứng.

Điều kiện độ ẩm thấp	**Điều kiện thay thế**	**Tỷ lệ tốc độ mất nước**	**Tính toán**
30°C/35% RH	30°C/75% RH	2,6	(100-35)/(100-75)
40°C/≤ 25% RH	40°C/75% RH	3,0	(100-25)/(100-75)

Tỷ lệ tốc độ mất nước chính xác tại các điều kiện có độ ẩm tương đối khác với bảng trên có thể được sử dụng. (WHO 2009 p.100-102)

v. Các cách tiếp cận tương đương khác có thể được phát triển và báo cáo cho các sản phẩm có dung môi khác nước.

4.7.4. Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản trong tủ lạnh

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 5°C ± 3°C	12 tháng	Tối thiểu 3 lô
Cấp tốc	Nhiệt độ 25°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 60% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 3 lô

Nếu thành phẩm thuốc được đóng gói trong bao bì bán thấm, phải cung cấp thông tin phù hợp để đánh giá mức độ mất nước. Các số liệu theo dõi khi bảo quản lạnh cần được đánh giá theo mục đánh giá của hướng dẫn này, trừ các trường hợp được ghi rõ dưới đây.

4.7.5. Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký
Dài hạn	-20°C ± 5°C	12 tháng

Đối với các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh, nên dựa trên các dữ liệu ở điều kiện thực và bảo quản dài hạn để xác định tuổi thọ. Do không có số liệu ở điều kiện bảo quản cấp tốc đối với các thành phẩm thuốc dự định bảo quản đông lạnh, thử nghiệm trên một lô ở một nhiệt độ nâng cao (ví dụ 5°C ± 3°C hoặc 25°C ± 2°C) trong một khoảng thời gian thích hợp cần được thực hiện để chỉ rõ ảnh hưởng của việc chuyên chở ngắn hạn trong những điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản đã ghi trên nhãn.

4.7.6. Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản dưới -20°C

Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản dưới -20°C cần được xem xét theo từng trường hợp cụ thể.

4.7.7. Thuốc hóa dược mới (NCE)

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	12 tháng	Tối thiểu 3
Cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 3

4.7.8. Thuốc Generics

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế quy ước và dược chất bền vững
		12 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế quy ước và dược chất bền vững
			Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững

4.7.9. Thay đổi áp dụng đối với thuốc đã có số đăng ký (thay đổi lớn (MaV) và thay đổi nhỏ (MiV)

Khi thuốc đã được cấp số đăng ký, cần tiến hành thêm các nghiên cứu độ ổn định khi có sự thay đổi có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc (xem Phụ lục II - Các thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác áp dụng đối với thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành).

Thay đổi lớn (MaV)

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế quy ước và dược chất bền vững
			Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế quy ước và dược chất bền vững
			Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững

Thay đổi nhỏ (MiV)

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	3 tháng*	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế quy ước và dược chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	3 tháng*	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế quy ước và dược chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững

* Ví dụ: thay một tá dược bằng một tá dược tương đương, thay đổi thành phần (về lượng hay loại) vật liệu bao bì sơ cấp, thay đổi cỡ lô thành phẩm, thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thành phẩm, thay đổi tá dược màu hoặc mùi trong thành phẩm, thay đổi khối lượng màng bao viên nén hoặc thay đổi khối lượng vỏ nang và bất kỳ thay đổi nhỏ khác được đề cập trong Phụ lục II - Các thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác áp dụng đối với thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành.

(WHO Expert Committee on Specifications forPharmaceutical Preparations, Annex 6: Guidance on Variations to a Prequalified Product Dossier, WHO Technical Report Series No. 943, 2007)

4.8. Độ ổn định trong khi sử dụng thuốc

i. Mục đích của việc nghiên cứu độ ổn định trong khi sử dụng thuốc là nhằm cung cấp thông tin cho việc ghi nhãn, điều kiện bảo quản và thời gian sử dụng của các thành phẩm đa liều sau khi mở, pha lại hoặc pha loãng dung dịch, ví dụ như thuốc tiêm kháng sinh được cung cấp dưới dạng bột để pha lại.

ii. Nghiên cứu nên được thiết kế sao cho mô phỏng giống nhất cách sử dụng của thành phẩm thuốc trong thực tế, chú ý đến thể tích đóng của bao bì và bất kỳ sự pha loãng hoặc pha lại nào trước khi sử dụng. Tại những thời điểm tương đương với thời điểm sử dụng thuốc trong thực tế, một lượng thuốc thích hợp nên được lấy ra khỏi thành phẩm bằng phương pháp thường được sử dụng và mô tả trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

iii. Đặc tính vật lý, hóa học và vi sinh của thành phẩm thuốc nhạy cảm với sự thay đổi trong quá trình bảo quản nên được kiểm soát cho đến hết hạn dùng trong khi sử dụng thuốc. Nếu có thể, các phép thử nên được thực hiện tại thời điểm giữa

và cuối của hạn dùng trong khi sử dụng thuốc (khi lượng thuốc cuối cùng còn trong đồ bao gói). Các chỉ tiêu đặc biệt, ví dụ như chất bảo quản (cả hàm lượng và hiệu lực) đối với dạng thuốc lỏng và bán rắn, cũng cần được nghiên cứu.

iv. Nghiên cứu nên được thực hiên trên tối thiểu 2 lô, với cỡ lô tối thiểu là pilot. Ít nhất một trong các lô này nên được lựa chọn tại thời điểm cuối hạn dùng của nó. Nếu kết quả chưa có sẵn, một lô nên thử tại thời điểm cuối trước khi nộp dữ liệu nghiên cứu độ ổn định.

v. Nghiên cứu này nên được thực hiện trên thành phẩm pha loãng hoặc pha lại của lô đầu tiên trong suốt thời hạn sử dụng đề xuất như là một phần của các nghiên cứu độ ổn định tại thời điểm đầu và thời điểm cuối của hạn dùng hoặc thời điểm cuối trước khi nộp dữ liệu nghiên cứu độ ổn định (khi dữ liệu nghiên cứu dài hạn chưa có sẵn).

vi. Nói chung, nghiên cứu này không cần lặp lại trên các lô cam kết. (WHO 2009, p. 105 - 106).

4.9. Hệ thống bao bì đóng gói

i. Thử nghiệm độ ổn định phải tiến hành đối với dạng bào chế đã đóng gói trong bao bì dự kiến sẽ lưu hành trên thị trường (bao gồm cả bao bì thứ cấp và nhãn bao bì). Bất kỳ các nghiên cứu nào đã tiến hành trên sản phẩm không đóng trong bao bì trực tiếp hoặc trong các vật liệu bao bì khác lần lượt được xem là một phần của thử nghiệm khắc nghiệt của dạng bào chế hoặc như là các thông tin hỗ trợ.

ii. Các thông số yêu cầu để phân loại vật liệu bao bì là bán thấm hay không thấm phụ thuộc vào tính chất vật liệu làm bao bì như độ dày, hệ số thấm và các thông số liên quan khác. Sự thích hợp của vật liệu làm bao bì cho một sản phẩm đặc biệt được xác định bởi tính chất của sản phẩm. Một ví dụ về loại, độ dày và hệ số thấm của vật liệu làm bao bì được trình bày trong Phụ lục 5.4.

iii. Khi sử dụng bao bì thấm ẩm để đóng gói, cần phải cân nhắc độ ổn định của chất đựng bên trong dưới điều kiện độ ẩm cao.

iv. Độ ẩm có thể có các ảnh hưởng không mong muốn đến độ ổn định hóa học (ví dụ một số kháng sinh có thể bị thủy phân) và độ ổn định vật lý (ví dụ tốc độ hòa tan có thể thay đổi).

v. Cần chú ý đến khả năng thấm khác nhau của các loại vật liệu bao bì khác nhau, từ đó cần phải cụ thể hóa các thông số như độ dày của vật liệu và hệ số thấm. Nên có bàn luận thích hợp ở mục P2 Phát triển dược phẩm và P7 Hệ thống bao bì trong Hồ sơ ACTD.

vi. Ảnh hưởng của độ ẩm cao lên dạng bào chế rắn đóng gói trong bao bì có khả năng thấm ẩm phải được chứng minh bằng số liệu.

4.10. Đánh giá

Cần có một phương pháp hệ thống trong việc trình bày và đánh giá thông tin về độ ổn định, các thông tin cần có là kết quả từ các thử nghiệm vật lý, hóa học và

vi sinh, bao gồm cả các chỉ tiêu đặc thù của từng dạng bào chế (ví dụ tốc độ hòa tan đối với các dạng thuốc rắn dùng đường uống).

Mục đích của nghiên cứu độ ổn định là dựa trên thử nghiệm tối thiểu với 2 hoặc 3 lô thành phẩm thuốc (xem mục 4.7. Điều kiện bảo quản) để xác lập tuổi thọ và ghi hướng dẫn bảo quản trên nhãn áp dụng cho tất cả các lô thành phẩm thuốc sau này được sản xuất và đóng gói dưới những điều kiện tương tự như các lô thử. Mức độ sai khác giữa các lô có ảnh hưởng đến mức độ tin cậy rằng một lô sản phẩm tương lai sẽ vẫn đạt các tiêu chuẩn chất lượng trong suốt hạn dùng của sản phẩm.

Các nghiên cứu đơn yếu tố so với đa yếu tố và nghiên cứu thiết kế đầy đủ so với thiết kế rút gọn có cùng khái niệm cơ bản trong việc đánh giá số liệu độ ổn định. Đánh giá số liệu từ các nghiên cứu độ ổn định và sử dụng các số liệu hỗ trợ nếu cần để xác định các chỉ tiêu chất lượng trọng yếu có thể ảnh hưởng tới chất lượng và hiệu quả của thành phẩm thuốc. Mỗi một chỉ tiêu cần đánh giá một cách vừa riêng biệt vừa tổng thể để ước lượng tuổi thọ. Tuổi thọ đề xuất của thành phẩm không được vượt quá tuổi thọ ước lượng tính theo từng chỉ tiêu đơn lẻ.

Cây quyết định ở Phụ lục 5.5 phác họa các bước đánh giá dữ liệu độ ổn định, khi nào thì thực hiện ngoại suy và mức độ ngoại suy là bao nhiêu có thể được xem xét cho tuổi thọ đề xuất. Phụ lục 5.6 cung cấp (1) thông tin làm thế nào để phân tích dữ liệu nghiên cứu dài hạn cho các chỉ tiêu định lượng thích hợp từ một thiết kế nghiên cứu đa yếu tố, đầy đủ hay rút gọn, (2) thông tin làm thế nào để sử dụng phân tích hồi quy để ước lượng tuổi thọ và (3) ví dụ các phân tích thống kê để kiểm định tính hợp nhất của dữ liệu từ các lô khác nhau hoặc các yếu tố khác nhau. Hướng dẫn bổ sung có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo được liệt kê. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.2)

Nói chung, các chỉ tiêu hóa học định lượng được (ví dụ như hàm lượng, các sản phẩm phân hủy, hàm lượng chất bảo quản) đối với một thành phẩm thuốc có thể được giả định là biến đổi theo phương trình động học bậc 0 trong suốt thời gian bảo quản dài hạn. Vì vậy, các dữ liệu này tuân theo hồi quy tuyến tính. Mặc dù động học của một số chỉ tiêu định lượng khác (ví dụ: pH, độ hòa tan) nói chung không được rõ nhưng vẫn có thể áp dụng cùng loại phân tích thống kê, nếu phù hợp. Dữ liệu của các chỉ tiêu định tính và vi sinh không phù hợp với phép phân tích thống kê này.

Các gợi ý về phân tích thống kê trong hướng dẫn này không ngụ ý rằng sử dụng đánh giá thống kê là bắt buộc trong khi nó có thể được biện luận là không cần thiết. Tuy nhiên, phân tích thống kê có thể hữu ích trong hỗ trợ tính toán ngoại suy tuổi thọ trong một vài trường hợp và có thể được yêu cầu để thẩm tra tuổi thọ đề xuất trong các trường hợp khác. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.2)

4.10.1. Trình bày dữ liệu

Dữ liệu cho tất cả các chỉ tiêu nên được trình bày dưới định dạng phù hợp (ví dụ như bảng, biểu đồ, mô tả) và việc đánh giá dữ liệu này nên được gắn kèm

trong hồ sơ đăng ký. Giá trị của các chỉ tiêu định lượng tại tất cả các thời điểm nên được báo cáo dưới dạng số liệu đo đếm được (ví dụ như hàm lượng tính theo phần trăm so với hàm lượng trên nhãn). Nếu một phân tích thống kê được thực hiện, phương pháp sử dụng và các giả thiết của mô hình nên được chỉ rõ và bàn luận. Bảng tóm tắt các kết quả phân tích thống kê và/hoặc biểu đồ biểu diễn dữ liệu nghiên cứu dài hạn nên được gắn kèm. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.3)

4.10.2. Ngoại suy dữ liệu

Thực tế của việc ngoại suy là sử dụng một tập dữ liệu đã biết để suy ra thông tin về tập dữ liệu tương lai. Phương pháp ngoại suy giới hạn được sử dụng để suy rộng chu kỳ tái kiểm hay tuổi thọ có thể được đề xuất trong hồ sơ đăng ký vượt quá phạm vi quan sát của dữ liệu nghiên cứu dài hạn có sẵn, đặc biệt khi không có sự biến đổi có ý nghĩa quan sát được ở điều kiện cấp tốc. Khi ngoại suy phải luôn xem xét đến tình huống xấu nhất có thể xảy ra tại thời điểm xuất xưởng.

Việc ngoại suy dữ liệu độ ổn định sử dụng giả thiết rằng mô hình biến đổi tương tự sẽ tiếp tục được áp dụng tại các thời điểm sau khoảng thời gian của dữ liệu dài hạn có sẵn. Sau đó, việc sử dụng ngoại suy sẽ được bàn luận ở các khía cạnh, ví dụ, cơ chế của quá trình phân hủy là gì, mức độ phù hợp của các mô hình toán học và sự tồn tại của các dữ liệu hỗ trợ có liên quan.

Tính đúng của giả thiết mô hình biến đổi sẽ quyết định rằng việc ngoại suy dựa trên dữ liệu dài hạn có sẵn có đáng tin cậy hay không. Ví dụ, khi ước lượng một đường thẳng hay đường cong hồi quy với dữ liệu có sẵn, dữ liệu tự nó cung cấp một kiểm định tính đúng của giả thiết mô hình biến đổi, và phương pháp thống kê có thể được sử dụng để kiểm định mức độ phù hợp của dữ liệu với đường thẳng hay đường cong giả thiết. Không có một kiểm định nội tại có sẵn nằm ngoài phạm vi dữ liệu quan sát được. Vì vậy, tuổi thọ được tính trên cơ sở ngoại suy luôn luôn cần được thẩm tra bằng dữ liệu độ ổn định dài hạn bổ sung ngay khi dữ liệu có sẵn. Cần chú ý đưa vào trong đề cương nghiên cứu thời điểm tương ứng với tuổi thọ ngoại suy của lô cam kết.

Nếu dữ liệu dài hạn được hỗ trợ bởi những kết quả từ những nghiên cứu cấp tốc, tuổi thọ có thể được suy rộng vượt quá thời điểm cuối cùng của nghiên cứu dài hạn. Tuổi thọ ngoại suy có thể tới gấp đôi, nhưng không vượt quá 12 tháng so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn, phụ thuộc vào sự biến đổi theo thời gian, mức độ dao động của dữ liệu quan sát được, điều kiện bảo quản đề xuất và mức độ phân tích thống kê đã thực hiện.

4.10.3. Đánh giá dữ liệu cho việc ước lượng tuổi thọ của thành phẩm thuốc dự định bảo quản ở nhiệt độ phòng

Với thành phẩm thuốc dự định bảo quản ở nhiệt độ phòng, việc đánh giá nên bắt đầu khi có bất kỳ sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc và tiếp tục theo xu hướng và sự dao động của dữ liệu dài hạn. Nên phác họa các trường hợp phù hợp cho việc ngoại suy tuổi thọ vượt quá khoảng thời gian của dữ liệu nghiên cứu dài hạn. Cây quyết định ở Phụ lục 5.5 có thể được sử dụng như công cụ hỗ trợ.

4.10.3.1. Không có sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc

Khi không có sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc, tuổi thọ phụ thuộc vào bản chất của dữ liệu dài hạn và cấp tốc. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.3)

a) Dữ liệu dài hạn và cấp tốc ít biến đổi hoặc không biến đổi theo thời gian và ít hoặc không dao động

Khi dữ liệu dài hạn và cấp tốc của một chỉ tiêu chất lượng ít biến đổi hoặc không biến đổi theo thời gian và ít hoặc không dao động, thì có thể rõ ràng rằng thành phẩm thuốc giữ được các chỉ tiêu chất lượng nằm trong mức chất lượng trong suốt tuổi thọ đề xuất. Trong trường hợp này, thường không cần thiết phải thực hiện phân tích thống kê mà nên có những bàn luận cho việc bỏ qua. Bàn luận có thể bao gồm cơ chế của sự phân hủy hoặc không có sự phân hủy, sự liên quan của dữ liệu cấp tốc, cân bằng khối, và/hoặc dữ liệu hỗ trợ khác.

b) Dữ liệu dài hạn hoặc cấp tốc biến đổi theo thời gian và/hoặc có dao động

Nếu dữ liệu dài hạn hoặc cấp tốc của một chỉ tiêu chất lượng biến đổi theo thời gian và/hoặc dao động theo một yếu tố hoặc giữa các yếu tố, phân tích thống kê dữ liệu dài hạn có thể hữu ích để thiết lập tuổi thọ. Khi có sự khác nhau ở độ ổn định quan sát được giữa các lô hoặc giữa các yếu tố khác (ví dụ như hàm lượng, kích cỡ bao bì và/hoặc lượng thuốc đóng gói) hoặc sự kết của các yếu tố (ví dụ như hàm lượng theo kích cỡ bao bì và/hoặc lượng thuốc đóng gói) mà ngăn cản sự hợp nhất dữ liệu, tuổi thọ đề xuất không nên vượt quá thời hạn ngắn nhất được rút ra từ bất kỳ lô, yếu tố khác hoặc sự kết hợp các yếu tố nào. Nói một cách khác, khi sự khác nhau chắc chắn là do một yếu tố cụ thể (như hàm lượng), tuổi thọ khác nhau có thể xuất hiện ở các mức khác nhau của yếu tố đó (như hàm lượng khác nhau). Nên có các bàn luận để chỉ ra nguyên nhân của sự khác nhau và ý nghĩa chung của sự khác nhau đó đối với thành phẩm thuốc. Sự ngoại suy vượt quá khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn có thể được đề xuất; tuy nhiên, mức độ ngoại suy sẽ phụ thuộc vào dữ liệu nghiên cứu dài hạn của chỉ tiêu chất lượng có thể đem phân tích thống kê được hay không.

• Dữ liệu không thể đem phân tích thống kê

Khi dữ liệu nghiên cứu dài hạn không thể đem phân tích thống kê, nhưng các dữ liệu hỗ trợ liên quan được cung cấp, tuổi thọ đề xuất có thể gấp tới 1,5 lần, nhưng không vượt quá 6 tháng, so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn. Dữ liệu có liên quan hỗ trợ dữ liệu nghiên cứ dài hạn thu được từ các lô dùng để phát triển thành phẩm gồm (1) dữ liệu từ công thức bào chế có liên quan chặt chẽ, (2) dữ liệu từ lô có quy mô sản xuất nhỏ hơn, hoặc (3) dữ liệu từ lô được đóng gói trong hệ thống bao bì tương tự với lô đầu tiên dùng để nghiên cứu độ ổn định.

• Dữ liệu có thể đem phân tích thống kê

Khi dữ liệu nghiên cứu dài hạn có thể đem phân tích thống kê nhưng phân tích thống kê không được thực hiện, mức độ ngoại suy sẽ tương tự như khi dữ liệu

không thể đem phân tích thống kê. Tuy nhiên, nếu phân tích thống kê được thực hiện, có thể hợp lý nếu đề xuất tuổi thọ tới gấp đôi, nhưng không vượt quá 12 tháng, so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn, khi đề xuất được củng cố bằng kết quả phân tích và dữ liệu hỗ trợ có liên quan.

4.10.3.2. Biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc

Nếu có "biến đổi có ý nghĩa" xảy ra trong trong vòng 3 đến 6 tháng khi thử nghiệm ở điều kiện cấp tốc, thì tuổi thọ đề xuất nên dựa trên các số liệu thu được khi bảo quản ở điều kiện dài hạn.

Biến đổi có ý nghĩa

Nói chung, "biến đổi có ý nghĩa" đối với một thành phẩm thuốc được định nghĩa như sau:

1. Hàm lượng giảm 5% so với giá trị ban đầu hoặc vượt quá mức chất lượng;

2. Có bất kỳ sản phẩm phân hủy nào đó vượt quá mức chất lượng;

3. Không đạt các chỉ tiêu về hình thức, tính chất vật lý và các thử nghiệm chức năng (ví dụ như màu sắc, tách pha, khả năng tái phân tán, đóng bánh, độ cứng, phân phối liều mỗi lần xịt), tuy nhiên, một vài biến đổi về tính chất vật lý (ví dụ như thuốc đặt bị mềm, kem bị chảy) có thể gặp ở điều kiện cấp tốc thì được xem như là bình thường đối với các dạng bào chế này;

4. Không đạt mức chất lượng pH;

5. Không đạt giới hạn về độ hòa tan đối với 12 đơn vị phân liều (nang cứng hoặc viên nén).

Nếu "biến đổi đáng kể" xảy ra trong vòng 3 tháng đầu của thử nghiệm ở điều kiện bảo quản cấp tốc, thì cần có sự bàn luận để chỉ rõ ảnh hưởng của việc tiếp xúc ngắn hạn với những điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản đã ghi trên nhãn, ví dụ như trong khi chuyên chở bằng hoặc bốc dỡ. Nếu phù hợp, thì việc bàn luận này có thể được làm rõ hơn bằng cách thử nghiệm thêm trên một lô thành phẩm trong khoảng thời gian dưới 3 tháng nhưng với tần số thử nghiệm lớn hơn bình thường. Không cần tiếp tục thử nghiệm thành phẩm thuốc đến hết 6 tháng khi mà "biến đổi có ý nghĩa" đã xuất hiện trong vòng 3 tháng đầu tiên.

Cách làm này có thể áp dụng cho các thành phẩm thuốc như thuốc mỡ, kem hoặc thuốc đặt là những thành phẩm không thể thử nghiệm ở điều kiện cấp tốc và chỉ yêu cầu thử nghiệm ở điều kiện dài hạn.

* Ghi chú: Những biến đổi vật lý sau có thể xảy ra ở điều kiện cấp tốc và không được xem là biến đổi có ý nghĩa với thuốc bảo quản ở điều kiện dài hạn nếu không có các biến đổi khác kèm theo:

a) Sự mềm ra của thuốc đặt được thiết kế để nóng chảy ở 37°C, nếu điểm chảy được chứng minh rõ ràng;

b) Không đạt giới hạn độ hòa tan với 12 viên nang cứng gelatin hoặc viên nén được bao bằng tá dược tạo gel nếu chắc chắn rằng sự tạo liên kết chéo gây ra sự không đạt này.

Tuy nhiên, sự tách pha xuất hiện ở một dạng bào chế bán rắn tại điều kiện cấp tốc, thử nghiệm ở điều kiện dài hạn nên được thực hiện. Ảnh hưởng của sự tương tác nên được xem xét để chắc chắn rằng không có sự biến đổi có ý nghĩa khác.

4.10.4. Đánh giá dữ liệu để ước lượng tuổi thọ của thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản ở nhiệt độ dưới nhiệt độ phòng

4.10.4.1. Thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản trong tủ lạnh

Dữ liệu từ thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản trong tủ lạnh nên được đánh giá theo các nguyên tắc tương tự như đã mô tả ở mục 4.10.3 cho thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản ở nhiệt độ phòng, ngoại trừ các lưu ý dưới đây. Cây quyết định ở Phụ lục 5.5 có thể được sử dụng như công cụ hỗ trợ.

a) Không có sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc

Khi không có sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc, việc ngoại suy tuổi thọ vượt quá thời gian nghiên cứu dài hạn có thể được đề xuất dựa trên các nguyên tắc phác họa ở mục 4.10.3, ngoại trừ mức độ ngoại suy sẽ bị giới hạn hơn.

Nếu dữ liệu dài hạn và cấp tốc cho thấy ít có sự biến đổi theo thời gian và ít dao động, tuổi thọ đề xuất có thể gấp tới 1,5 lần, nhưng không vượt quá 6 tháng, so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn mà thông thường không cần phân tích thống kê hỗ trợ.

Nếu dữ liệu dài hạn và cấp tốc cho thấy sự biến đổi theo thời gian và/hoặc dao động, tuổi thọ đề xuất có thể vượt tới 3 tháng so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn nếu (1) dữ liệu dài hạn có thể đem phân tích thống kê nhưng phân tích thống kê không được thực hiện, hoặc (2) dữ liệu dài hạn không thể đem phân tích thống kê nhưng dữ liệu hỗ trợ có liên quan được cung cấp.

Nếu dữ liệu dài hạn và cấp tốc cho thấy sự biến đổi theo thời gian và/hoặc dao động, tuổi thọ đề xuất có thể gấp tới 1,5 lần, nhưng không vượt quá 6 tháng, so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn nếu (1) dữ liệu dài hạn có thể đem phân tích thống kê nhưng phân tích thống kê được thực hiện, hoặc (2) dữ liệu dài hạn không thể đem phân tích thống kê nhưng dữ liệu hỗ trợ có liên quan được cung cấp, và (3) đề xuất được củng cố bằng kết quả phân tích và dữ liệu hỗ trợ có liên quan.

b) Biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc

Nếu biến đổi có ý nghĩa xuất hiện giữa 3 và 6 tháng của thử nghiệm ở điều kiện cấp tốc, nên dựa trên dữ liệu dài hạn để đề xuất tuổi thọ. Việc ngoại suy được xem xét là không phù hợp. Hơn nữa, tuổi thọ ngắn hơn khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn có thể được xem xét. Nếu dữ liệu dài hạn có sự dao động, nên thẩm tra tuổi thọ đề xuất bằng phân tích thống kê.

Nếu biến đổi có ý nghĩa xuất hiện trong 3 tháng đầu của thử nghiệm ở điều kiện cấp tốc, nên dựa trên dữ liệu dài hạn để đề xuất tuổi thọ. Việc ngoại suy được xem xét là không phù hợp. Tuổi thọ ngắn hơn khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn có thể được xem xét. Nếu dữ liệu dài hạn có sự dao động, nên thẩm tra tuổi thọ đề xuất bằng phân tích thống kê. Hơn nữa, nên có sự bàn luận để chỉ rõ ảnh hưởng của việc tiếp xúc ngắn hạn với những điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản đã ghi trên nhãn (ví dụ như trong khi chuyên chở bằng hoặc bốc dỡ). Bàn luận này nên được hỗ trợ, nếu phù hợp, bằng thử nghiệm tiếp theo trên một lô thành phẩm ở điều kiện cấp tốc trong thời gian ngắn hơn 3 tháng.

4.10.4.2. Thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh

Với thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh, nên dựa trên dữ liệu dài hạn để xác định tuổi thọ. Khi không tiến hành thử nghiệm cấp tốc cho thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh, thử nghiệm một lô ở điều kiện nhiệt độ nâng cao (ví dụ như $5^oC \pm 3^oC$ or $25^oC \pm 2^oC$) trong một khoảng thời gian phù hợp nên được thực hiện để chỉ rõ ảnh hưởng của việc tiếp xúc ngắn hạn với những điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản đã ghi trên nhãn (ví dụ như trong khi chuyên chở bằng hoặc bốc dỡ).

4.10.4.3. Thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản dưới -20°C

Với thuốc dự kiến bảo quản dưới -20°C, nên dựa trên dữ liệu dài hạn để xác định tuổi thọ và nên đánh giá theo từng trường hợp cụ thể. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.4-7)

4.10.5. Các phương pháp thống kê tổng quát

Nếu có thể, nên sử dụng một phương pháp thống kê thích hợp để phân tích dữ liệu độ ổn định dài hạn của lô đầu tiên trong hồ sơ đăng ký gốc. Mục đích của phân tích này là để thiết lập, với mức độ tin cậy cao, tuổi thọ mà ở đó các chỉ tiêu định lượng sẽ duy trì trong mức chất lượng cho các lô được sản xuất, đóng gói và bảo quản ở các điều kiện tương tự trong tương lai. Phương pháp tương tự có thể được áp dụng đối với các lô cam kết để thẩm tra hoặc suy rộng tuổi thọ đã được chấp nhận ban đầu.

Trong trường hợp phân tích thống kê được thực hiện để đánh giá dữ liệu dài hạn do có sự biến đổi theo thời gian và/hoặc dao động, phương pháp thống kê tương tự nên được sử dụng cho các lô cam kết để thẩm tra hoặc suy rộng tuổi thọ đã được chấp nhận ban đầu. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.7)

Phân tích hồi quy được xem xét là cách tiếp cận phù hợp để đánh giá dữ liệu độ ổn định của các chỉ tiêu định lượng và để thiết lập tuổi thọ. Bản chất mối quan hệ giữa một chỉ tiêu chất lượng và thời gian sẽ quyết định có nên chuyển đổi dữ liệu trước khi phân tích hồi quy hay không. Thông thường, mối quan hệ có thể được biểu diễn bởi một hàm số tuyến tính hoặc phi tuyến trên thang số học hoặc logarit. Đôi khi hồi quy phi tuyến có thể được mong đợi là phản ánh chính xác hơn mối quan hệ thực sự.

Một cách tiếp cận hợp lý để ước lượng tuổi thọ là phân tích các chỉ tiêu định lượng để xác định thời điểm sớm nhất mà ở đó giới hạn khoảng tin cậy 95% của giá trị trung bình quanh đường hồi quy giao với đường biểu diễn mức chất lượng đề xuất.

Với một chỉ tiêu có xu hướng giảm theo thời gian, cận dưới của giới hạn khoảng tin cậy 95% nên được so sánh với mức chất lượng. Với một chỉ tiêu có xu hướng tăng theo thời gian, cận trên của giới hạn khoảng tin cậy 95% nên được so sánh với mức chất lượng. Với một chỉ tiêu có thể tăng lẫn giảm theo thời gian, hoặc xu hướng biến đổi của nó là chưa rõ, cả hai cận của giới hạn khoảng tin cậy 95% nên được tính và so sánh với cận trên và cận dưới của mức chất lượng.

Nếu kết quả phân tích cho thấy sự dao động giữa các lô là nhỏ, thì nên hợp nhất các dữ liệu để ước lượng chung. Điều này có thể được thực hiện trước tiên bằng cách áp dụng các kiểm định thống kê thích hợp (ví dụ giá trị p đối với mức ý nghĩa để bác bỏ giả thiết lớn hơn 0,25) đối với độ dốc của đường thẳng hồi quy và giá trị cắt trục tung tại thời điểm 0 cho các lô riêng rẽ. Nếu việc hợp nhất các dữ liệu của một vài lô là không thích hợp, thì tuổi thọ chung cần dựa trên thời gian tối thiểu mà một lô có thể được mong đợi là vẫn đạt mức chất lượng. Bất kỳ sự đánh giá nào cũng nên xem xét không chỉ chỉ tiêu hàm lượng mà còn cả chỉ tiêu các sản phẩm phân hủy và các chỉ tiêu thích hợp khác.

Phương pháp tính thống kê dùng để phân tích dữ liệu phải phù hợp với thiết kế nghiên cứu độ ổn định để đưa ra một kết luận thống kê có giá trị cho việc ước lượng tuổi thọ. Phương pháp đã mô tả trên có thể được sử dụng để ước lượng tuổi thọ cho một lô đơn lẻ hoặc cho nhiều lô hợp nhất hợp sau khi đánh giá bằng một kiểm định thống kê thích hợp. Các ví dụ về các phương pháp thống kê để phân tích dữ liệu độ ổn định từ thiết kế nghiên cứu được trình bày ở Phụ lục 5.6. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.7)

4.11. Cam kết về độ ổn định

4.11.1. Khi dữ liệu về độ ổn định ở điều kiện dài hạn của các lô đầu tiên chưa đạt đủ thời gian của tuổi thọ đề xuất được phê duyệt tại thời điểm cấp phép lưu hành, cần có một cam kết tiếp tục nghiên cứu độ ổn định sau khi được cấp phép lưu hành để xác định tuổi thọ một cách chắc chắn.

4.11.2. Nếu trong hồ sơ đăng ký đã có các số liệu về độ ổn định ở điều kiện dài hạn của số lô sản xuất ít nhất bằng số lô tối thiểu theo quy định mà bao quát được tuổi thọ dự định, thì cam kết sau khi được cấp phép lưu hành được xem là không cần thiết. Ngược lại, thì một trong số những cam kết sau cần phải làm:

a) Nếu trong hồ sơ đăng ký đã có các số liệu nghiên cứu độ ổn định của số lô sản xuất ít nhất bằng số lô tối thiểu theo quy định, cần cam kết tiếp tục các nghiên cứu dài hạn đến hết tuổi thọ đề xuất và các nghiên cứu cấp tốc trong 6 tháng;

b) Nếu trong hồ sơ đăng ký đã có các số liệu nghiên cứu độ ổn định của ít hơn 3 lô sản xuất, cần cam kết tiếp tục nghiên cứu ở điều kiện thực trong tuổi thọ đề xuất và nghiên cứu cấp tốc trong 6 tháng, cam kết có thêm các lô sản xuất để có đủ ít nhất là số lô tối thiểu theo quy định, thực hiện nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện dài hạn đến hết tuổi thọ đề xuất và nghiên cứu cấp tốc trong 6 tháng trên các lô này;

c) Nếu trong hồ sơ đăng ký không có các số liệu về độ ổn định của các lô sản xuất, cần cam kết thực hiện nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện dài hạn đến hết tuổi thọ đề xuất và nghiên cứu cấp tốc trong 6 tháng trên 3 lô sản xuất đầu tiên.

Đề cương nghiên cứu độ ổn định áp dụng cho các lô cam kết phải giống như đã thực hiện đối với các lô đầu tiên, trừ khi có những biện luận có tính khoa học.

4.11.3. Nếu báo cáo nghiên cứu độ ổn định đã nộp được thực hiện ở những điều kiện khác và không chứng minh được rằng thành phẩm thuốc vẫn đạt các chỉ tiêu chấp nhận được nêu ra trong hướng dẫn này, cơ sở đăng ký phải nộp cam kết và đề cương nghiên cứu về độ ổn định sau khi được cấp phép lưu hành. Trong những trường hợp như vậy, phải cân nhắc các lựa chọn sau đây: (1) rút ngắn tuổi thọ, (2) dùng hệ thống bao bì đóng gói có khả năng bảo vệ tốt hơn hoặc (3) đưa thêm các chú ý trên nhãn.

4.11.4. Nghiên cứu độ ổn định sau khi cấp phép lưu hành có thể được thực hiện ở bất kỳ nước thành viên nào thuộc ASEAN, nước xuất xứ hoặc bất kỳ nước nào có điều kiện bảo quản như đã yêu cầu.

4.12. Cách ghi điều kiện bảo quản

Cách ghi điều kiện bảo quản trên nhãn phải theo đúng yêu cầu của quốc gia/ khu vực có liên quan. Điều kiện bảo quản phải dựa trên đánh giá về độ ổn định của thành phẩm thuốc. Nếu có thể, nên đưa ra chỉ dẫn cụ thể, đặc biệt là đối với các thành phẩm thuốc không bảo quản được ở điều kiện đông lạnh. Nên tránh dùng các thuật ngữ như "điều kiện phòng" hoặc "nhiệt độ phòng".

Phải có sự liên quan trực tiếp giữa điều kiện bảo quản ghi nhãn với các đặc tính về độ ổn định đã được chứng minh của thành phẩm thuốc.

Điều kiện bảo quản (nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm) được nêu ra phải dựa trên các yêu cầu liên quan của quốc gia/khu vực hoặc tuân theo đề xuất dưới đây. Khoảng biến đổi phải dựa trên đánh giá về độ ổn định của thành phẩm thuốc.

Bảng 1

Đề xuất ghi nhãn cho thành phẩm thuốc

Điều kiện nghiên cứu mà ở đó độ ổn định của thành phẩm thuốc đã được chứng minh	**Đề xuất ghi nhãn[a]**
30°C/75% RH (dài hạn) 40°C/75% RH (cấp tốc)	"Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C"
5°C ± 3°C	"Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C)"
-20°C ± 5°C	"Bảo quản đông lạnh"

[a] Trong quá trình bảo quản, vận chuyển và phân phối thành phẩm thuốc, phải giám sát việc thực hiện Thực hành tốt phân phối thuốc hiện hành (GDP).

Nếu điều kiện nghiên cứu khác với bảng trên, đề xuất điều kiện bảo quản trên nhãn cần được chứng minh bằng các nghiên cứu độ ổn định hỗ trợ.

Về nguyên tắc, thành phẩm thuốc nên được đóng trong bao bì đảm bảo độ ổn định và bảo vệ thuốc khỏi sự biến chất. Không nên sử dụng việc trình bày điều kiện bảo quản để bù đắp cho sự chưa hợp lý hay chưa hoàn chỉnh của việc đóng gói. Các điều kiện bảo quản bổ sung trên nhãn có thể được áp dụng trong các trường hợp kết quả nghiên cứu độ ổn định chứng minh được ảnh hưởng của các yếu tố được liệt kê ở bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Các điều kiện bảo quản bổ sung trên nhãn khi kết quả nghiên cứu độ ổn định chứng minh được các yếu tố ảnh hưởng.

Các yếu tố ảnh hưởng	**Điều kiện bảo quản bổ sung trên nhãn tương ứng**
Thành phẩm thuốc không thể bảo quản trong tủ lạnh	"Không bảo quản trong tủ lạnh hoặc đông lạnh"[a]
Thành phẩm thuốc không thể bảo quản đông lạnh	"Không bảo quản đông lạnh"[a]
Thành phẩm thuốc nhạy cảm với ánh sáng	"Tránh ánh sáng"
Thành phẩm thuốc không thể bảo quản ở nhiệt độ cao, ví dụ như thuốc đặt	"Không bảo quản và vận chuyển ở nhiệt độ trên 30°C"
Thành phẩm thuốc dễ hút ẩm	"Bảo quản ở điều kiện khô ráo"

[a] Phụ thuộc vào dạng bào chế và đặc tính của thành phẩm thuốc mà có thể có nguy cơ thuốc bị biến chất do các biến đổi vật lý khi bảo quản ở nhiệt độ thấp, ví dụ như dạng thuốc lỏng hoặc bán rắn. Nhiệt độ thấp còn có thể ảnh hưởng đến đồ bao gói trong một vài trường hợp. Các điều kiện bảo quản bổ sung có thể cần thiết khi xem xét đến các khả năng này. (WHO, 2009, Appendix 3, p. 128-129)

1. Các cụm từ như "điều kiện phòng" hoặc "nhiệt độ phòng" không được chấp nhận.

2. Phải ghi các yêu cầu như hạn dùng và điều kiện bảo quản sau khi mở nắp, sau khi pha loãng hoặc sau khi pha lại thành dung dịch, nếu có. Ví dụ, thuốc tiêm kháng sinh hoặc hỗn dịch được bào chế ở dạng bột pha lại.

5. PHỤ LỤC

5.1. Đề cương nghiên cứu độ ổn định (ví dụ)

5.1.1. VIÊN NÉN PARACETAMOL 500 mg ÉP TRONG VỈ PVC (10 viên)

1. Mục đích

Để đánh giá độ ổn định của sản phẩm do việc nâng quy mô từ nghiên cứu và phát triển sang quy mô sản xuất.

2. Thiết kế nghiên cứu

Sản phẩm được ép trong vỉ PVC và được bảo quản theo điều kiện bảo quản được nêu trong hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.1. Nguyên liệu thử

- Màng dính (push - through foil):

Màng nhôm dày 20 µm, mặt trong phủ keo dính nhiệt, mặt ngoài phủ PVC (8g/m^2), cứng, mặt ngoài sáng ánh thiếc bạc.

- Màng tạo hình:

Màng PVC dày 250 µm.

Lô số	Kiểu đóng gói	Điều kiện/thời hạn bảo quản
001	Vỉ PVC	Điều kiện dài hạn (60 tháng); Cấp tốc (6 tháng)
002	Vỉ PVC	Điều kiện dài hạn (60 tháng); Cấp tốc (6 tháng)
003	Vỉ PVC	Điều kiện dài hạn (60 tháng); Cấp tốc (6 tháng)

2.2. Kế hoạch thử nghiệm

2.2.1. Điều kiện bảo quản và khoảng thời gian lấy mẫu

Viên nén paracetamol được đưa vào ép vỉ PVC, 10 vỉ được đựng trong một hộp giấy carton và bảo quản ở các điều kiện sau:

Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian lấy mẫu
Bảo quản ở điều kiện dài hạn Nhiệt độ 30°C, độ ẩm tương đối 75%	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 tháng
Cấp tốc Nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối 75%	0, 1, 3, 6 tháng

Thời gian biểu chi tiết được đính kèm.

2.2.2. Thử nghiệm và tiêu chuẩn thử

Phòng đảm bảo chất lượng/kiểm tra chất lượng chịu trách nhiệm bảo quản và thử nghiệm mẫu tuân theo điều kiện bảo quản và phương pháp thử đã được thẩm định.

Các mẫu được lấy ra khỏi nơi bảo quản trước ngày thử như đã ghi trong thời gian biểu và để ở 5°C cho đến khi phân tích.

Công việc phân tích phải được tiến hành không muộn hơn 4 tuần kể từ khi lấy mẫu ra khỏi nơi bảo quản.

Quy trình thử: Số XXXX. Các thông số được thử nghiệm là:

a) Thử nghiệm vật lý

- Tính chất

- Khối lượng trung bình

- Độ hòa tan
- Thời gian rã
- Độ cứng
- Độ bở
- Hàm lượng nước

b) Hàm lượng paracetamol

c) Sản phẩm phân hủy: p-aminophenol

3. Số lượng mẫu thử (của một lô/một điều kiện bảo quản)

Nghiên cứu cấp tốc:

- Hình thức:	0 viên*
- Hàm lượng nước:	10 viên
- Thời gian rã:	6 viên
- Độ hòa tan:	6 viên
- Hàm lượng và tạp chất:	10 viên
- Độ cứng:	10 viên
- Độ bở:	50 viên

* Việc quan sát được thực hiện trên các viên dùng thử các tiêu chuẩn khác

Tổng số viên cho 1 lần thử = 92 viên (làm tròn thành 100 viên)

Số thử nghiệm: 4 lần

Số lượng cần dùng:

= 4 x 100 viên

= 400 viên

= 40 vỉ x 10 viên

= 4 hộp

Nghiên cứu dài hạn:

- Hình thức:	0 viên*
- Hàm lượng nước:	10 viên
- Thời gian rã:	6 viên
- Độ hòa tan:	6 viên
- Hàm lượng và tạp chất:	10 viên
- Độ cứng:	10 viên
- Độ bở:	50 viên

* Việc quan sát được thực hiện trên các viên dùng thử các tiêu chuẩn khác

Tổng số viên cho 1 lần thử = 92 viên (làm tròn thành 100 viên)

Số thử nghiệm: 9 lần

Số lượng cần dùng:

= 9 x 100 viên

= 900 viên

= 90 vỉ x 10 viên

= 9 hộp

Tổng số thuốc cần cho cả 2 thử nghiệm cần = 4 hộp + 9 hộp =

= 13 hộp x 10 vỉ

4. Nội dung báo cáo

1. Người chịu trách nhiệm

2. Tóm tắt

3. Mục đích

4. Nguyên liệu thử

5. Thành phần

6. Đóng gói

7. Điều kiện bảo quản và thời gian biểu của quá trình thử

8. Quy trình phân tích

9. Chuẩn đối chiếu

10. Kết quả:

10.1. Độ ổn định vật lý

10.2. Độ ổn định hóa học

10.2.1. Độ ổn định trong điều kiện bảo quản dài hạn

10.2.2. Độ ổn định trong điều kiện bảo quản cấp tốc

11. Bàn luận/kết luận:

12. Kết quả thử ở dạng bảng

Người xét duyệt	Người kiểm tra	Người soạn thảo

5.1.2. THỜI GIAN BIỂU NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH

Viên nén paracetamol 500 mg

Ngày 02.7.1997

Bảo quản		Thời gian biểu		
Thời điểm	**Điều kiện**	**Lô số 001**	**Lô số 002**	**Lô số 003**
Bắt đầu	Cấp tốc	02.07.1997	09.07.1997	16.07.1997
	Dài hạn	04.07.1997	12.07.1997	18.07.1997
1 tháng	Cấp tốc	02.08.1997	09.08.1997	16.08.1997
3 tháng	Cấp tốc	02.10.1997	09.10.1997	16.10.1997
	Dài hạn	04.10.1998	12.10.1997	18.10.1997
6 tháng	Cấp tốc	02.01.1998	09.01.1998	16.01.1998
	Dài hạn	04.01.1998	12.01.1998	18.01.1998
9 tháng	Dài hạn	04.04.1998	12.04.1998	18.04.1998
12 tháng	Dài hạn	04.07.1998	12.07.1998	18.07.1998
18 tháng	Dài hạn	04.01.1999	12.01.1999	18.01.1999
24 tháng	Dài hạn	04.07.1999	12.07.1999	18.07.1999
36 tháng	Dài hạn	04.07.2000	12.07.2000	18.07.2000
48 tháng	Dài hạn	04.07.2001	12.07.2001	18.07.2001
60 tháng	Dài hạn	04.07.2002	12.07.2002	18.07.2002

Ghi chú:

Cấp tốc: Nhiệt độ 40°C ± 2°C/độ ẩm tương đối 75% ± 5%

Điều kiện dài hạn: Nhiệt độ 30°C ± 2°C/độ ẩm tương đối 75% ± 5%

Người xét duyệt Người kiểm tra Người soạn thảo

5.2. Mẫu báo cáo (ví dụ)

THÀNH PHẨM THUỐC: **VIÊN NÉN PARACETAMOL**

HÀM LƯỢNG: 500 mg Ngày 23/7/02

Hồ sơ số: XXXX Trang: 1/20

Loại nghiên cứu: Độ ổn định trước và sau khi lưu hành

Mục tiêu: Độ ổn định của thành phẩm thuốc được bảo quản ở điều kiện dài hạn và điều kiện cấp tốc

Thời gian nghiên cứu: 60 tháng

Đóng gói: Ép vỉ PVC

Xuất xứ: MMM Ltd, Jakarta, Indonesia

Đơn vị nghiên cứu độ ổn định: Phòng nghiên cứu và phát triển

John Doe

Đảm bảo chất lượng: Tom Smith

---

1. Chịu trách nhiệm

Người chịu trách nhiệm	Phòng/Địa điểm	Chịu trách nhiệm
John Doe	Nghiên cứu và phát triển	Phép thử vật lý và hóa học
John Doe	Nghiên cứu và phát triển	Phép thử vi sinh

2. Tóm tắt

Báo cáo này trình bày số liệu về độ ổn định của viên nén paracetamol 500 mg được bảo quản tới 60 tháng trong bao bì đóng gói sơ cấp như đã lưu hành trên thị trường.

Mọi biến đổi có liên quan đến bảo quản xảy ra trong sản phẩm cuối cùng đã được theo dõi bằng các phép thử kiểm tra độ ổn định chuyên biệt. Thiết kế thử nghiệm được dựa trên đặc tính ổn định của dược chất paracetamol và những yêu cầu cụ thể của dạng bào chế.

Tuổi thọ:

Thành phẩm có tuổi thọ 5 năm.

Hướng dẫn bảo quản:

Thành phẩm không có nhãn ghi hướng dẫn bảo quản.

3. Mục tiêu

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá độ ổn định của viên nén paracetamol 500 mg được bảo quản ở điều kiện dài hạn và điều kiện cấp tốc. Các mẫu thuốc được lật ngược để thuốc chắc chắn tiếp xúc với hệ thống bao bì đóng gói.

4. Vật liệu thử

Thông tin chi tiết về các lô đem thử nghiệm độ ổn định được liệt kê trong bảng sau:

4.1. Nguyên liệu

Nguyên liệu	Số lô			Nguồn gốc
	001	002	003	
Paracetamol	Ghi chú: DC	.....	.....	.....
Lactose monohydrat	.....	.....	.....	.....
Tinh bột ngô	.....	.....	.....	.....
Tinh bột ngô thủy phân	.....	.....	.....	.....
Talc	.....	.....	.....	.....
Silic dioxyd keo khan (Aerosil 200)	.....	.....	.....	.....
Magnesi stearat	.....	.....	.....	.....

4.2. Thành phẩm

Hàm lượng	Lô số	Sản xuất		Quy mô	Cỡ lô (viên)
		Ngày sản xuất	Nơi sản xuất		
500 mg/viên	001	02.07.1997	Jakarta	Sản xuất	280000
500 mg/viên	002	09.07.1997	Jakarta	Sản xuất	280000
500 mg/viên	003	16.07.1997	Jakarta	Sản xuất	280000

5. Thành phần

1 viên nén paracetamol có chứa:

Thành phần	Khối lượng (mg)	Nguồn gốc
Paracetamol	500,00	.....
Lactose monohydrat	79,00	.....
Tinh bột ngô	65,50	.....
Tinh bột ngô thủy phân	5,00	.....
Talc	3,00	.....
Silic dioxyd keo khan (Aerosil 200)	2,00	.....
Magnesi stearat	0,50	.....
Tổng cộng	655,00	

6. Đóng gói

Các thử nghiệm về độ ổn định đối với các lô thuốc đã nêu trên được đóng gói trong bao bì sơ cấp như sau:

Thuốc được ép trong vỉ PVC gồm các lớp sau:

- Màng dính: Màng nhôm dày 20 µm, mặt trong được phủ keo dính nhiệt, mặt ngoài phủ PVC (8 g/m^2), cứng, mặt ngoài sáng ánh thiếc bạc.
- Màng tạo hình: Màng PVC dày 250 µm.

7. Điều kiện bảo quản và các thời điểm thử

Các mẫu thuốc khác nhau của các thành phẩm thuốc đã được đóng gói đã được thử theo lịch trình sau đây:

Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian thử (tháng)										
	0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-

8. Quy trình phân tích

Các phép thử độ ổn định của viên nén paracetamol đã được tiến hành theo phương pháp thử của USP.

Trong quá trình thử nghiệm về độ ổn định, các chỉ tiêu chính để đánh giá độ ổn định được ghi ở bảng dưới đây:

Chỉ tiêu thử	Phương pháp thử	Giới hạn
Độ cứng	USP	≥ 70 N
Độ bở	USP	≤ 2%
Sản phẩm phân hủy • p-aminophenol	USP	≤ 0,005%
Độ nhiễm khuẩn	USP	Tổng cộng ≤ 10^2 khuẩn lạc *E. coli:* không có
Hàm lượng (Sắc ký lỏng)	USP	95,0 - 105,0%

Chú ý: Như đã đề cập ở mục 2.1.2, 3.1 và 3.2, cần thêm thử nghiệm thời gian rã và độ hòa tan.

9. Chuẩn đối chiếu

Đã dùng paracetamol chuẩn theo USP hàm lượng 99,5%.

10. Kết quả

Các kết quả thử được trình bày trong các bảng kèm theo.

10.1. Độ ổn định vật lý

Nghiên cứu độ ổn định vật lý của viên nén paracetamol 500 mg đã chứng tỏ viên nén không bị biến đổi sau 60 tháng bảo quản ở nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 75% và sau 6 tháng trong điều kiện cấp tốc ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%.

Hình thức viên không có biến đổi gì đáng kể.

10.2. Độ ổn định hóa học

Độ ổn định ở điều kiện dài hạn

Bảo quản sau 60 tháng ở nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 75% không có ảnh hưởng gì đáng kể lên tính ổn định hóa học của thành phẩm thuốc. Riêng chỉ tiêu "tạp chất hữu cơ" chỉ có sự biến đổi rất nhỏ. Nồng độ p-aminophenol dưới 0,005%.

Hàm lượng paracetamol đã không thay đổi đáng kể sau khi bảo quản ở điều kiện dài hạn trong 60 tháng so với hàm lượng ban đầu của các lô.

Độ ổn định ở điều kiện cấp tốc

Bảo quản ở điều kiện cấp tốc trong 6 tháng không ảnh hưởng đến độ ổn định hóa học.

Hàm lượng paracetamol đã không thay đổi đáng kể so với giá trị ban đầu của các lô.

11. Bàn luận/kết luận

Bảo quản ở điều kiện thử nghiệm dài hạn không làm thay đổi kết quả định lượng paracetamol. Không nhận thấy có biến đổi đáng kể nào về độ ổn định vật lý và hóa học. Vì các dữ liệu thử nghiệm dài hạn và cấp tốc cho thấy sự thay đổi rất nhỏ hoặc không thay đổi theo thời gian và sự dao động rất thấp nên việc phân tích thống kê được xem là không cần thiết.

Tuổi thọ:

Căn cứ vào các số liệu về kết quả nghiên cứu đã xác định được tuổi thọ của thành phẩm là 5 năm.

Hướng dẫn bảo quản:

Thành phẩm có thể được ghi nhãn "Bảo quản dưới 30°C".

Tóm tắt kết quả nghiên cứu độ ổn định

Bảng 1

Thành phẩm: ***Paracetamol*** ***Lô số: 001***
Hàm lượng: ***500 mg/viên nén***
Đóng gói: ***Vỉ bấm PVC***

Bảo quản		Hình thức	Độ cứng (N)	Độ bở (%)	Hàm lượng: paracetamol 500 mg	Sản phẩm phân hủy	Giới hạn vi sinh vật
Thời gian (tháng)	Điều kiện					p-aminophenol (%)	
Chỉ tiêu		Viên nén màu trắng, hình trụ dẹt	≥ 70 N	≤ 2%	95,0 - 105,0%	≤ 0,005%	Tổng số ≤ 10^2 CFU ***E. coli:*** **không có**
Ban đầu		Đạt	80	1	98,8	0,001	Đạt
3	Nhiệt độ	Đạt	80	1	101,4	0,002	Đạt
6	30°C ± 2°C	Đạt	85	0,5	98,3	0,004	Đạt
9	Độ ẩm tương đối	Đạt	90	0,5	99,6	0,001	Đạt
12	70% ± 5%	Đạt	85	1	98,9	0,003	Đạt
18		Đạt	97	1	99,0	0,003	Đạt
24		Đạt	94	0,5	98,9	0,004	Đạt
36		Đạt	87	1	99,1	0,002	Đạt
48		Đạt	98	1	99,5	0,001	Đạt
60		Đạt	93	0,5	99,3	0,001	
3	Nhiệt độ	Đạt	96	0,5	100,05	0,004	Đạt
6	40°C ± 2°C	Đạt	80	0,5	99,6	0,004	Đạt
	Độ ẩm tương đối						
	70% ± 5%						

Chú ý: - Cần thêm dữ liệu về thời gian rã hoặc độ hòa tan cho mỗi lô
- Với lô 002 và 003, các kết quả nghiên cứu được báo cáo theo cùng mẫu như lô 001.

5.3. Thiết kế rút gọn (phân cực và ma trận)

Một thiết kế nghiên cứu đầy đủ là một thiết kế mà trong đó ở các mẫu thử có sự kết hợp của tất cả các yếu tố được thử nghiệm ở tất cả các thời điểm. Một thiết kế rút gọn là một thiết kế mà trong đó ở các mẫu thử không có sự kết hợp của tất cả các yếu tố tại tất cả các thời điểm thử nghiệm. Một thiết kế rút gọn có thể là sự thay thế thích hợp cho một thiết kế đầy đủ khi có nhiều yếu tố cần xem xét. Bất kỳ một thiết kế rút gọn nào cũng cần có đủ khả năng để ước lượng tuổi thọ. Trước khi xem xét một thiết kế rút gọn, các giả thiết cần được đánh giá và lý giải. Cần xem xét nguy cơ phải thiết lập một tuổi thọ ngắn hơn tuổi thọ được xác định từ thiết kế đầy đủ vì lượng dữ liệu thu được bị giảm đi.

Trong khi thực hiện một nghiên cứu theo thiết kế rút gọn, việc chuyển đổi thành thử nghiệm đầy đủ hoặc thành một thiết kế rút gọn ít hơn có thể được xem xét nếu đưa ra được các lý giải và các nguyên tắc của thiết kế đầy đủ hoặc thiết kế rút gọn được tuân theo. Tuy nhiên, việc điều chỉnh đúng phải được thực hiện bằng phân tích thống kê, để giải thích cho việc tăng cỡ mẫu thử do sự thay đổi. Khi thay đổi thiết kế, thử nghiệm đầy đủ hoặc thử nghiệm rút gọn ít hơn phải cần được tiến hành ở tất cả các thời điểm còn lại của nghiên cứu độ ổn định.

Khả năng áp dụng thiết kế rút gọn

Thiết kế rút gọn có thể được áp dụng để nghiên cứu độ ổn định của hầu hết các loại thành phẩm thuốc, mặc dù vậy việc lý giải thêm phải được đưa ra đối với một vài hệ cung cấp thuốc phức tạp mà ở đó có thể có nhiều tương tác giữa thuốc - dụng cụ cung cấp thuốc.

Thiết kế phân cực

Thiết kế phân cực là thiết kế về một lịch trình độ ổn định trong đó chỉ những mẫu ở về các cực của các yếu tố thiết kế nào đó (ví dụ như hàm lượng, cỡ bao bì và/hoặc lượng đóng) được thử nghiệm tại tất cả các thời điểm như trong thiết kế đầy đủ. Thiết kế giả thiết rằng độ ổn định của bất kỳ hàm lượng trung gian nào được đại diện bởi độ ổn định của các cực thử.

Ví dụ về thiết kế:

Bảng 1 là một ví dụ về thiết kế phân cực. Thí dụ này được dựa trên một thành phẩm có 3 loại hàm lượng và 3 cỡ bao bì (P1, P2 và P3). Trong ví dụ này, 2 cỡ bao bì bằng polyethylen tỷ trọng cao có dung tích 15 ml (P1) và 500 ml (P3) đại diện cho 2 cực. Các lô đối với mỗi kết hợp đã chọn cần được thử nghiệm tại mỗi một thời điểm giống như thiết kế đầy đủ.

Bảng 1. Thí dụ về một thiết kế phân cực

Hàm lượng		50 mg			75 mg			100 mg		
Lô		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kích cỡ bao bì	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Chú thích: T là mẫu được thử

Thiết kế phân cực giả thiết rằng độ ổn định với hàm lượng hoặc kích cỡ trung gian được biểu diễn thông qua độ ổn định ở các cực thiết kế. Nếu phân tích thống kê chỉ ra rằng độ ổn định với hàm lượng hoặc kích cỡ ở các cực thiết kế là khác nhau thì độ ổn định với hàm lượng hoặc kích cỡ trung gian không được xem là ổn định hơn cực kém ổn định nhất. Ví dụ, nếu P1 trong thiết kế phân cực ở trên kém ổn định hơn P3 thì tuổi thọ với P2 không được vượt quá P1. Sự nội suy giữa P1 và P3 là không được xem xét. (ICH Q1E 6 Feb 03, p.13)

Thiết kế ma trận

Là thiết kế cho một chương trình nghiên cứu độ ổn định trong đó chỉ có một nhóm mẫu được chọn trong tổng số mẫu có sự kết hợp tất cả các yếu tố sẽ được thử nghiệm tại một thời điểm xác định. Ở thời điểm kế tiếp, một nhóm mẫu khác có sự kết hợp tất cả các yếu tố sẽ được thử nghiệm. Thiết kế giả định rằng tại từng thời điểm thử nghiệm, độ ổn định của mỗi nhóm mẫu đã được thử nghiệm sẽ đại diện cho độ ổn định của toàn bộ mẫu. Các yếu tố khác nhau giữa các mẫu của cùng một thành phẩm thuốc phải được xác định, ví dụ khác nhau về lô sản xuất, hàm lượng, cỡ đóng gói của cùng hệ thống bao bì đóng gói, và trong một số trường hợp, có thể khác hệ thống bao bì đóng gói.

Khi hệ bao bì thứ cấp có tác động đến độ ổn định của thành phẩm thuốc thì thiết kế ma trận có thể được thực hiện chéo giữa các hệ bao bì. Mỗi điều kiện bảo quản phải được xử lý riêng bằng thiết kế ma trận riêng của nó. Thiết kế ma trận không được thực hiện chéo giữa các thuộc tính thử. Tuy nhiên, những thiết kế ma trận thay thế khác cho các thuộc tính thử khác nhau có thể áp dụng nếu được chứng minh.

Các ví dụ về thiết kế:

Các ví dụ về thiết kế ma trận dựa trên thời điểm đối với một sản phẩm có hai hàm lượng (S1 và S2) như trình bày ở bảng 2. Thuật ngữ "rút gọn một nửa" và "rút gọn một phần ba" nói đến chiến lược rút gọn áp dụng đầu tiên với thiết kế nghiên cứu đầy đủ. Ví dụ, rút gọn một nửa là loại đi 1 trong 2 thời điểm từ thiết kế nghiên cứu đầy đủ và rút gọn 1/3 bớt đi 1 trong 3 thời điểm. Trong các ví dụ trình bày ở bảng 2, sự rút gọn ở đây ít hơn một nửa và 1/3 vì bao gồm thử nghiệm đủ ở một

vài thời điểm như thời điểm bắt đầu, thời điểm 12 tháng và thời điểm kết thúc. Chính vì thế sự rút gọn ở đây ít hơn 1/2 (24/48) và 1/3 (16/48) thực tế rút gọn tương ứng là 15/48 và 10/48.

Bảng 2. Các ví dụ về thiết kế ma trận dựa trên thời điểm cho một sản phẩm có hai hàm lượng

"Rút gọn một nửa"

Thời điểm (tháng)			0	3	6	9	12	18	24	36
Hàm lượng	S1	Lô 1	T	T		T	T		T	T
		Lô 2	T	T		T	T	T		T
		Lô 3	T		T		T	T		T
	S2	Lô 1	T		T		T		T	T
		Lô 2	T	T		T	T	T		T
		Lô 3	T		T		T		T	T

T là mẫu được thử

"Rút gọn một phần ba"

Thời điểm (tháng)			0	3	6	9	12	18	24	36
Hàm lượng	S1	Lô 1	T	T		T	T		T	T
		Lô 2	T	T	T		T	T		T
		Lô 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	Lô 1	T		T	T	T	T	T	T
		Lô 2	T	T		T	T		T	T
		Lô 3	T	T	T		T	T		T

T là mẫu được thử

Chi tiết hơn được mô tả trong ICH Q1D.

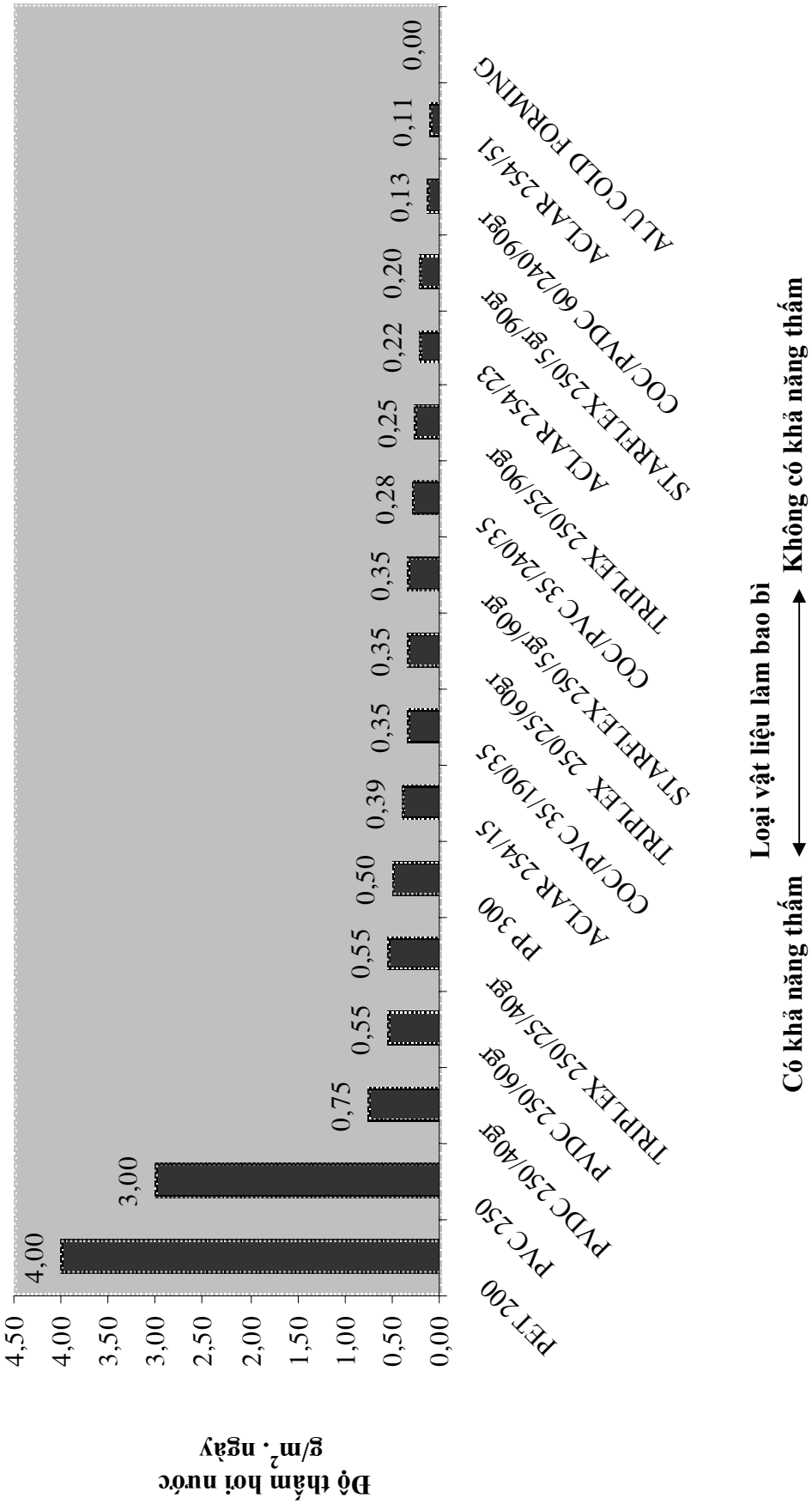
5.4. Ví dụ về kiểu, độ dày và hệ số thấm của vật liệu làm bao bì trình bày trong bảng 1 và khả năng thấm hơi nước của các loại vật liệu bao bì khác nhau được trình bày trong hình 1

Bảng 1. Ví dụ về kiểu, độ dày và hệ số thấm của vật liệu làm bao bì

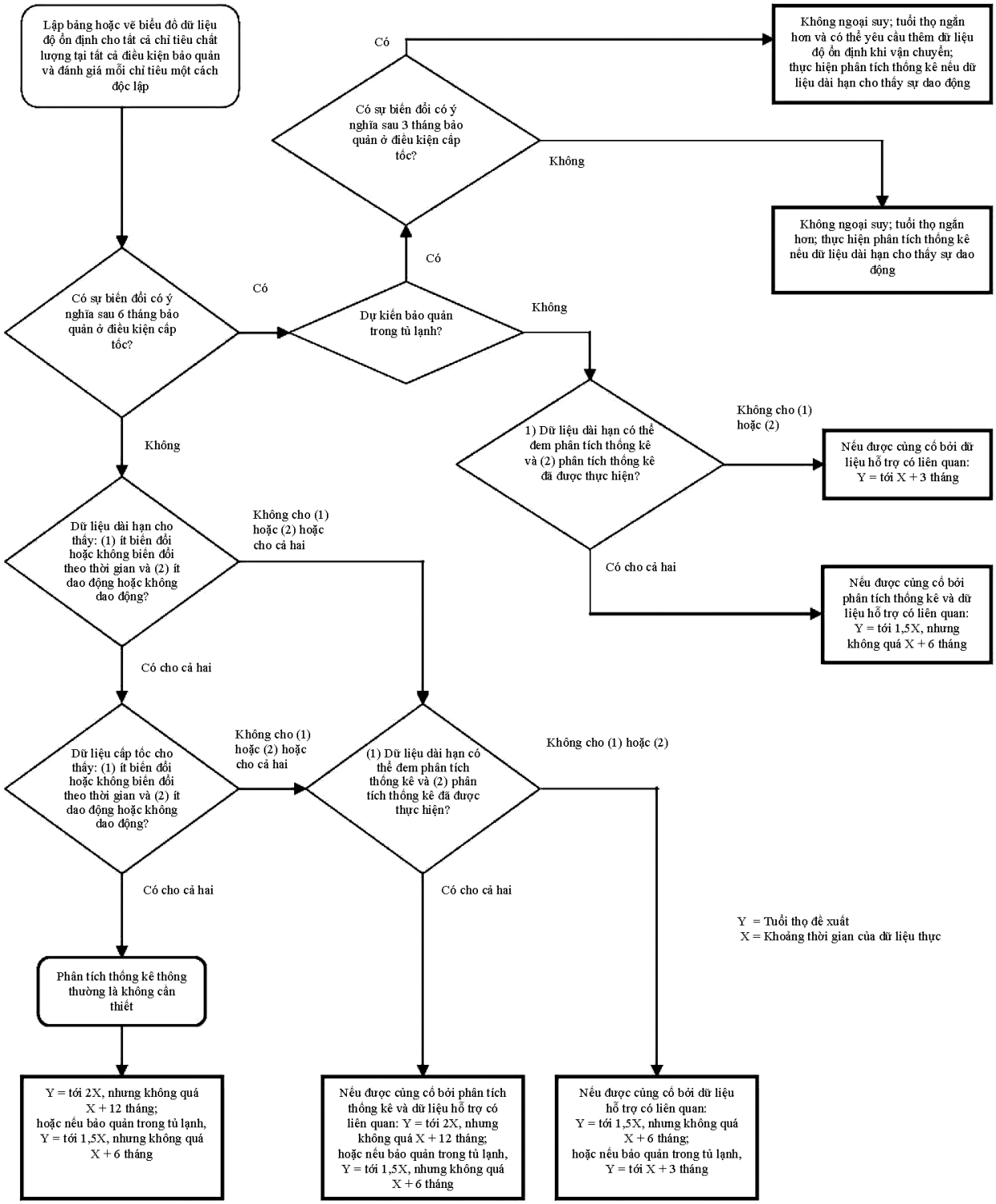
TT	Vật liệu	Độ dày	Độ dày thường dùng (µm)	Tiêu chuẩn về khả năng thấm		Khả năng chịu nhiệt
				Ở 23°C/ 85% RH (g/m².ngày)	Ở 38°C/ 90% RH (g/m².ngày)	
1	**PVC** (Polivinyl clorid)	250 µm	200-250 µm	1,6-1,8	3,0-3,2	Tốt
2	**Duplex (PVC + PVDC)** **PVC** (Polivinyl clorid) **PVDC** (Polivinyliden clorid)		270 µm			Tốt/ Xuất sắc
		200- 250 µm				
		5 µm cho bề rộng 10g/m² (40-60-80 g/m²)	40 g/m²	0,15	0,6	
			60 g/m²	0,1	0,4	
			80 g/m²	0,05	0,3	
3	**Triplex (PVC + PE + PVDC)** **PVC** (Polivinyl clorid) **PE** (Polyethylen) **PVDC** (Polivinyliden clorid)		300 µm			Tốt/ Xuất sắc (tùy theo độ dày)
		200-250 µm				
		25 µm				
		5 µm cho bề rộng 10 g/m² (40-60-90 g/m²)	40 g/m²	0,12	0,55	
			60 g/m²	0,06	0,35	
			90 g/m²	0,02	0,2	
4	**Starflex (PVC + TE + PVDC)** **PVC** (Polivinyl clorid) **TE** (Thermolast) **PVDC** (Polivinyliden clorid)		Tối đa 300 µm			Tốt/ Xuất sắc (tùy theo độ dày)
		200 -250 µm				
		Trải rộng TE (bao phủ) 5 g/m²				
		5 µm cho bề rộng 10 g/m² (60-90-120 g/m²)	60 g/m²	0,06	0,35	
			90 g/m²	0,03	0,2	
			120 g/m²	0,01	0,15	
5	**PVC + ACLAR** **PVC** (Polivinyl clorid) **ACLAR** (Polyfluor carbonat)		270 µm			Xuất sắc
		200-250 µm				
		15-23-51 µm	15 g/m²	-	0,39	
			23 g/m²	-	0,22	
			51 g/m²	-	0,11	

TT	Vật liệu	Độ dày	Độ dày thường dùng (µm)	Tiêu chuẩn về khả năng thấm		Khả năng chịu nhiệt
				Ở 23°C/ 85% RH (g/m².ngày)	Ở 38°C/ 90% RH (g/m².ngày)	
6	**PVC/PE/ACLAR** **PVC** (Polivinyl clorid) **PE** (Polyethylen) **ACLAR** (Polyfluor carbonat)		280 µm			Xuất sắc
		200-250 µm				
		25 µm				
		15-51 µm	15 µm	-	< 0.32	
			51 µm	-	< 0.11	
7	**Aluminum Cold Forming** **Nhôm** **PVC cứng** **OPA**		130 µm	-	0	Xuất sắc
		40-45 µm		-	-	
		60 µm		-	-	
		25 µm		-	-	
8	**Màng nhôm luyện cứng (màng che phủ** **Vỉ nhôm cho màng PVC** - Nhôm - PVC **Vỉ nhôm cho màng PVC-PVDC** - Nhôm - PVDC		20 µm	-	-	
				-	-	
		20 µm		-	-	
		tối thiểu 7g/m²		-	-	
			30 µm	-	-	
		20 µm		-	-	
		15 g/m²		-	-	
9	**Màng nhôm luyện mềm** - Nhôm - PVDC		40 µm	-	-	
		30 µm				
		15 g/m²				

Hình 1. Độ thấm hơi nước của một số loại vật liệu làm bao bì (Phương pháp ASTM F1249, 38°C/độ ẩm tương đối 90%)



5.5. Cây quyết định để đánh giá dữ liệu nhằm ước lượng tuổi thọ của thành phẩm thuốc (trừ thành phẩm bảo quản đông lạnh)



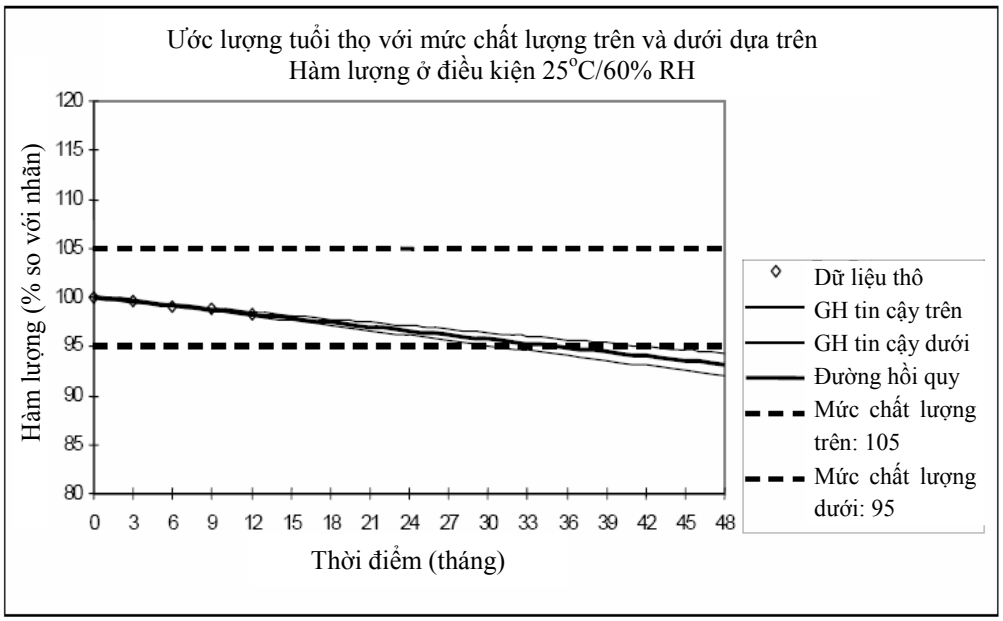
5.6. Ví dụ về các phương pháp thống kê để phân tích dữ liệu độ ổn định

Hồi quy tuyến tính, kiểm định tính hợp nhất và mô hình hóa thống kê được mô tả dưới dây là các ví dụ về các phương pháp và quy trình thống kê có thể được sử dụng trong phân tích dữ liệu độ ổn định với loại dữ liệu có thể đem phân tích như các chỉ tiêu định lượng với các mức chất lượng đề xuất.

Phân tích dữ liệu cho một lô

Nói chung, mối liên hệ giữa một vài chỉ tiêu định lượng và thời gian được giả thiết là tuyến tính[1]. Hình 1 biểu diễn đường hồi quy của hàm lượng của một thành phẩm thuốc có mức chất lượng trên và dưới lần lượt là 105% và 95% so với hàm lượng trên nhãn, với dữ liệu dài hạn 12 tháng và tuổi thọ đề xuất là 24 tháng. Trong ví dụ này, giới hạn tin cậy 95% về hai phía của giá trị trung bình được sử dụng vì chưa rõ hàm lượng sẽ giảm hay tăng theo thời gian (ví dụ như trong trường hợp thành phẩm có dung môi nước đóng trong bao bì bán thấm). Đường biểu diễn giới hạn tin cậy dưới cắt đường biểu diễn cận dưới của mức chất lượng ở thời điểm 30 tháng, trong khi đó đường biểu diễn giới hạn tin cậy trên không cắt đường biểu diễn cận trên của mức chất lượng tại các thời điểm trở về sau. Vì vậy, tuổi thọ đề xuất 24 tháng có thể được hỗ trợ bởi phân tích thống kê dữ liệu hàm lượng theo các hướng dẫn được ghi ở mục 4.10.1 và 4.10.2.

Hình 1

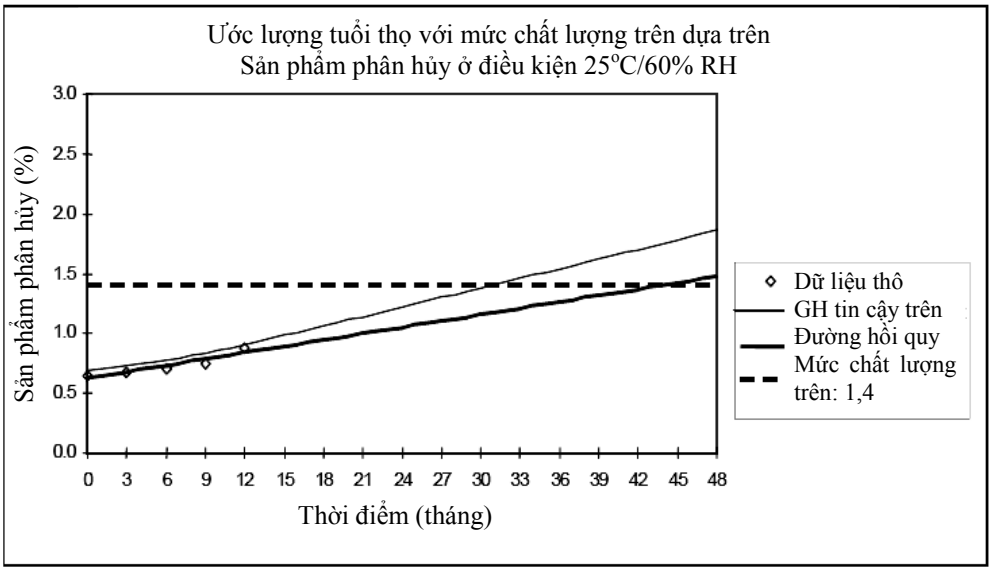


Khi dữ liệu cho một chỉ tiêu chỉ có một mức chất lượng trên hoặc dưới được phân tích, giới hạn tin cậy 95% về một phía tương ứng được sử dụng. Hình 2 biểu diễn đường hồi quy của một sản phẩm phân hủy trong một thành phẩm thuốc có dữ liệu dài hạn 12 tháng và hạn dùng đề xuất 24 tháng, trong khi mức chất lượng là không quá 1,4%. Đường biểu diễn giới hạn tin cậy 95% về phía trên của giá trị

trung bình cắt đường biểu diễn mức chất lượng ở thời điểm 31 tháng. Vì vậy, tuổi thọ đề xuất 24 tháng có thể được hỗ trợ bởi phân tích thống kê dữ liệu sản phẩm phân hủy theo các hướng dẫn được ghi ở mục 4.10.1 và 4.10.2.

Nếu phương pháp trên được sử dụng, giá trị trung bình của chỉ tiêu định lượng (ví dụ như hàm lượng, các sản phẩm phân hủy) có thể được mong đợi là sẽ nằm trong mức chất lượng cho đến hết tuổi thọ với độ tin cậy 95%.

Hình 2



6. THUẬT NGỮ

Thử nghiệm cấp tốc (Accelerated testing)

Thử nghiệm được thiết kế để tăng tốc độ phân hủy hóa học hoặc biến đổi vật lý của một dược chất hoặc một thành phẩm thuốc bằng cách sử dụng điều kiện bảo quản khắc nghiệt như là một phần của các nghiên cứu độ ổn định chính thức. (Dữ liệu thu được từ các thử nghiệm này cùng với các thử nghiệm độ ổn định dài hạn có thể được sử dụng để đánh giá các ảnh hưởng hóa học ở điều kiện không cấp tốc trong thời gian dài hơn và để đánh giá tác động của việc tiếp xúc ngắn hạn với những điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản ghi trên nhãn, chẳng hạn điều kiện có thể xảy ra khi chuyên chở. Các kết quả thu được từ nghiên cứu thử nghiệm cấp tốc không phải lúc nào cũng dự đoán được những biến đổi vật lý; xem thêm độ ổn định và các thuật ngữ có liên quan.)

Lô (Batch)

Một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói hay thành phẩm được xử lý trong một quy trình đơn lẻ hay một loạt các quy trình sao cho nó được mong đợi là đồng nhất. Đôi khi cần thiết để chia một lô thành một số mẻ nhỏ, mà những mẻ này cùng nhau tạo thành một lô đồng nhất cuối cùng. Trong trường hợp thành phẩm có tiệt khuẩn ở giai đoạn cuối, cỡ lô được xác định bởi dung lượng của

nồi hấp. Trong sản xuất liên tục, lô phải tương ứng với một tỷ lệ xác định trước của quá trình sản xuất, được đặc trưng bởi độ đồng nhất dự kiến của nó. Cỡ lô có thể được định nghĩa cả theo một lượng xác định lẫn một lượng được sản xuất trong một khoảng thời gian xác định. (WHO, 2009, p.109)

Thiết kế phân cực (Bracketing)

Thiết kế cho một chương trình nghiên cứu độ ổn định trong đó chỉ những mẫu thử ở về các cực của các yếu tố thiết kế nào đó (ví dụ như hàm lượng, cỡ đóng gói) sẽ được thử nghiệm tại tất cả các thời điểm như trong thiết kế đầy đủ. (Thiết kế giả định rằng độ ổn định của các mức trung gian sẽ được đại diện bởi độ ổn định của các cực thử. Khi một dãy các hàm lượng được thử nghiệm, thiết kế phân cực được áp dụng nếu hàm lượng các chất giống nhau hoặc thành phần công thức gần như nhau [ví dụ như đối với một dãy viên nén được dập với những khối lượng khác nhau từ một loại cốm cơ bản tương tự nhau hoặc một dãy viên nang được đóng với các khối lượng khác nhau từ cùng thành phần cơ bản vào các cỡ vỏ nang khác nhau]. Thiết kế ô trống cũng có thể được dùng cho các cỡ bao bì khác nhau hoặc các lượng đóng gói khác nhau trong cùng hệ thống bao bì đóng gói).

Vùng khí hậu (Climatic zones)

Vùng khí hậu	Định nghĩa	Điều kiện nghiên cứu dài hạn
I	Khí hậu ôn đới	21°C/45% RH
II	Khí hậu Địa trung hải và cận nhiệt đới	25°C/60% RH
III	Khí hậu nóng và khô	30°C/35% RH
IVA	Khí hậu nóng và ẩm	30°C/65% RH
IVB	Khí hậu nóng và rất ẩm	30°C/75% RH

Lô cam kết (Commitment batches)

Lô sản xuất của một dược chất hay một thành phẩm thuốc mà trên những lô này, các nghiên cứu độ ổn định được bắt đầu thực hiện hoặc hoàn thiện sau khi được cấp phép theo một cam kết trong hồ sơ đăng ký.

Hệ thống bao bì đóng gói (Container closure system)

Tất cả các thành phần đóng gói dùng để chứa đựng và bảo vệ dạng bào chế. Hệ thống bao gồm bao bì sơ cấp và bao bì thứ cấp (nếu bao bì thứ cấp với mục đích bảo vệ thêm cho thành phẩm thuốc). Thuật ngữ hệ thống bao gói (packaging system) tương đương với hệ thống bao bì đóng gói (container closure system).

Dạng bào chế (Dosage form)

Một dạng thành phẩm thuốc (ví dụ viên nén, viên nang, dung dịch, kem) có chứa dược chất, thường được phối hợp, nhưng không nhất thiết, với các tá dược.

Thành phẩm thuốc/Dược phẩm (Drug product/Pharmaceutical product)

Bất kỳ thành phẩm nào được dùng cho người với mục đích làm thay đổi hoặc thăm dò các hệ sinh lý hoặc các tình trạng bệnh lý vì lợi ích của người dùng.

Dược chất (Drug substance)

Dược chất chưa được pha chế mà sau đó có thể kết hợp với các tá dược để tạo ra dạng bào chế (Xem thêm Dược chất trong phần thuật ngữ của ACTD Quality).

Tá dược (Excipient)

Một thành phần được chủ định thêm vào dược chất mà không có các tác dụng dược lý ở lượng sử dụng.

Ngày hết hạn (Expire date)

Ngày được ghi trên bao bì của thành phẩm thuốc mà trước ngày này thành phẩm vẫn đạt tiêu chuẩn chất lượng trong suốt hạn dùng đã được phê duyệt nếu được bảo quản trong các điều kiện đã định. (Sau ngày hết hạn, sẽ không có gì đảm bảo là thành phẩm vẫn còn đạt các chỉ tiêu chất lượng đã được phê duyệt và do đó thành phẩm có thể không thích hợp và không nên sử dụng).

Nghiên cứu độ ổn định chính thức (Formal stability studies)

Nghiên cứu dài hạn hoặc cấp tốc được thực hiện trên các lô ban đầu và/hoặc các lô cam kết theo đề cương nghiên cứu độ ổn định đã viết để thiết lập hoặc xác nhận tuổi thọ của thành phẩm thuốc.

Bao bì không thấm (Impermeable containers)

Bao bì đóng vai trò như một hàng rào vĩnh viễn ngăn cản các chất khí hoặc dung môi, ví dụ như tuýp nhôm hàn kín đựng thuốc bán rắn, ống thủy tinh hàn kín đựng dung dịch hoặc vỉ nhôm/nhôm cho dạng bào chế rắn.

Thử nghiệm dài hạn (Long term testing)

Thử nghiệm độ ổn định được thực hiện dưới điều kiện bảo quản gợi ý trong chu kỳ tái kiểm hoặc hạn dùng đề xuất (hay phê duyệt) để ghi nhãn.

Thay đổi lớn (Major variations)

Thay đổi đối với một thành phẩm thuốc đã được cấp phép lưu hành ảnh hưởng đến một hoặc một số điểm sau:

- Đường dùng,
- Hàm lượng, liều dùng,
- Chỉ định,
- Hoặc những điểm không nằm trong định nghĩa thay đổi nhỏ.

(Hồ sơ xin phép cho các thay đổi lớn thường phải có các dữ liệu cần thiết về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của công thức mới do các thay đổi mang lại).

Cân bằng khối (Mass balance)

Quá trình cộng gộp kết quả xác định hàm lượng và lượng các sản phẩm phân hủy để thấy được độ xấp xỉ của giá trị này với 100% giá trị ban đầu, có xem xét đến sai số của quy trình phân tích.

Thiết kế ma trận (Matrixing)

Thiết kế cho một chương trình nghiên cứu độ ổn định trong đó chỉ có một nhóm mẫu được chọn trong tổng số mẫu có sự kết hợp tất cả các yếu tố sẽ được thử nghiệm ở một thời điểm xác định. (Ở một thời điểm kế tiếp, một nhóm mẫu khác có sự tổ hợp tất cả yếu tố sẽ được thử nghiệm. Thiết kế giả định rằng tại từng thời điểm thử nghiệm, độ ổn định của mỗi nhóm mẫu đã được thử sẽ đại diện cho độ ổn định của toàn bộ mẫu. Sự khác nhau giữa các mẫu của cùng một thành phẩm thuốc phải đại diện cho, ví dụ: sự khác nhau về lô sản xuất, hàm lượng, cỡ đóng gói của cùng hệ thống bao bì đóng gói, và trong một số trường hợp, có thể là sự khác hệ thống bao bì đóng gói).

Thay đổi nhỏ (Minor variations)

Thay đổi đối với một thành phẩm thuốc đã được cấp phép lưu hành không ảnh hưởng tới một hoặc một số điểm sau:

- Đường dùng,
- Hàm lượng, liều dùng,
- Chỉ định, và
- Dược chất

(Hồ sơ xin phép cho các thay đổi nhỏ thường phải có các dữ liệu cần thiết để chứng minh chất lượng của công thức mới do các thay đổi mang lại)

Lô ở quy mô thử nghiệm (Pilot scale batch)

Một lô dược chất hoặc thành phẩm thuốc được sản xuất bởi một quy trình đại diện và mô phỏng cho quy trình áp dụng ở quy mô sản xuất. (Với các dạng thuốc rắn dùng đường uống, quy mô thử nghiệm thông thường tối thiểu phải bằng 1/10 quy mô sản xuất hoặc 100.000 viên nén hoặc viên nang, tùy theo số lượng nào lớn hơn trừ khi có giải trình khác).

Lô đầu tiên (Primary batch)

Lô dược chất hoặc thành phẩm thuốc được dùng trong nghiên cứu độ ổn định mà các số liệu về độ ổn định của nghiên cứu này được cung cấp trong hồ sơ đăng ký lần lượt với mục đích thiết lập chu kỳ tái kiểm hoặc tuổi thọ.

Với thành phẩm thuốc, hai trong số ba lô ít nhất phải là lô ở quy mô thử nghiệm và lô thứ ba có thể nhỏ hơn nếu lô này đại diện cho các bước sản xuất trọng yếu. Tuy nhiên, một lô đầu tiên có thể là lô sản xuất.

Lô sản xuất (Production batch)

Lô thành phẩm thuốc được sản xuất ở quy mô sản xuất bằng cách sử dụng các thiết bị sản xuất trong cơ sở sản xuất như mô tả trong hồ sơ đăng ký.

Bao bì bán thấm (Semi-impermeable containers)

Bao bì cho phép dung môi, thường là nước đi qua, trong khi ngăn cản sự mất chất hòa tan. Cơ chế của việc vận chuyển dung môi là hấp thụ lên một bề mặt bao bì, khuếch tán vào chất liệu làm bao bì và thoát ra bề mặt kia. Sự vận chuyển là do gradient áp suất riêng. Các ví dụ về bao bì bán thấm bao gồm các túi nhựa và túi bán cứng bằng polyethylen tỷ trọng thấp (LDPE) dùng cho thuốc tiêm truyền thể tích lớn (LVPs) và ống tiêm, chai và lọ thuốc tiêm bằng LDPE.

Tuổi thọ (Shelf-life, expiration dating period)

Khoảng thời gian một thành phẩm thuốc vẫn đạt các tiêu chuẩn chất lượng đã được phê duyệt khi được bảo quản ở điều kiện ghi trên nhãn bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng (Specifications)

Danh mục các phép thử, còn gọi là các quy trình phân tích và các mức chất lượng được biểu thị dưới dạng các giới hạn, các khoảng bằng số hoặc các hình thức khác cho các phép thử được mô tả.

(Tiêu chuẩn chất lượng thiết lập ra tập hợp các tiêu chuẩn mà một dược chất, thành phẩm thuốc hoặc nguyên liệu ở các giai đoạn của quá trình sản xuất phải đáp ứng để được xem là chấp nhận được cho mục đích sử dụng. "Đạt tiêu chuẩn chất lượng" có nghĩa là dược chất hoặc thành phẩm thuốc, khi được thử nghiệm theo các quy trình phân tích, đạt các mức chất lượng cho phép. Các chỉ tiêu chất lượng là các tiêu chuẩn chất lượng trọng yếu do nhà sản xuất đề nghị và chứng minh, và được các cơ quan quản lý phê duyệt).

Tiêu chuẩn chất lượng - Xuất xưởng (Specification - Release)

Tiêu chuẩn chất lượng quyết định sự phù hợp của một thành phẩm thuốc tại thời điểm xuất xưởng của thành phẩm đó (xem thêm Tiêu chuẩn chất lượng).

Tiêu chuẩn chất lượng - Tuổi thọ/lưu hành (Specification - Shelf life)

Tiêu chuẩn chất lượng quyết định sự thích hợp của một dược chất trong suốt chu kỳ tái kiểm hoặc tiêu chuẩn chất lượng của một thành phẩm thuốc trong suốt tuổi thọ của nó.

Độ ổn định (Stability)

Khả năng một dược chất hoặc một thành phẩm thuốc duy trì được các đặc tính của nó ở những giới hạn đã định trong suốt tuổi thọ. (Các tính chất hóa học, vật lý, vi sinh và sinh dược phải được xem xét).

Nghiên cứu độ ổn định (Stability studies)

Nghiên cứu ở điều kiện dài hạn và cấp tốc (và trung gian) trên các lô đầu tiên và/hoặc lô cam kết theo một chương trình thử nghiệm độ ổn định để thiết lập hoặc khẳng định chu kỳ tái kiểm của một dược chất hoặc tuổi thọ của một thành phẩm thuốc.

Dung sai điều kiện bảo quản (Storage condition tolerances)

Các thay đổi chấp nhận được về nhiệt độ và độ ẩm tương đối của các thiết bị bảo quản trong các nghiên cứu độ ổn định chính thức (Thiết bị phải có khả năng điều chỉnh được điều kiện bảo quản trong giới hạn được nêu ra trong các hướng dẫn hiện hành có liên quan. Nhiệt độ và độ ẩm thực - khi được điều chỉnh - phải được giám sát trong suốt quá trình bảo quản của thử nghiệm độ ổn định. Những biến động trong thời gian ngắn do mở cửa thiết bị bảo quản được chấp nhận vì không thể tránh được. Ảnh hưởng của việc sai lệch do hỏng thiết bị phải được ghi nhận và báo cáo nếu có ảnh hưởng đến các kết quả độ ổn định. Các sai lệch vượt quá các dung sai đã đưa ra trong thời gian hơn 24 giờ phải được mô tả trong báo cáo nghiên cứu và đánh giá ảnh hưởng của chúng).

Thử nghiệm khắc nghiệt - Thành phẩm (Stress testing - Drug product)

Các nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của điều kiện khắc nghiệt lên thành phẩm thuốc. (Các nghiên cứu này bao gồm thử nghiệm độ ổn định với ánh sáng - xem ICH Q1B - và thử nghiệm đặc thù cho các thành phẩm nhất định, ví dụ như khí dung định liều, kem, nhũ dịch, dung dịch nước đông lạnh).

Thử nghiệm khắc nghiệt - Dược chất (Stress testing - Drug substance)

Các nghiên cứu được tiến hành để làm rõ độ ổn định thực chất của một dược chất. Thử nghiệm này là một phần của chiến lược phát triển và thông thường được tiến hành ở các điều kiện khắc nghiệt hơn điều kiện dùng trong thử nghiệm cấp tốc.

Số liệu hỗ trợ (Supporting data)

Các số liệu, không phải là số liệu thu được từ nghiên cứu độ ổn định chính thức, mà là các số liệu hỗ trợ cho các quy trình phân tích, chu kỳ tái kiểm dự kiến hoặc tuổi thọ, và các điều kiện bảo quản ghi trên nhãn (Các số liệu này bao gồm (1) Số liệu độ ổn định của các lô dược chất ở giai đoạn tổng hợp đầu, lô nguyên liệu ở quy mô nhỏ, các công thức nghiên cứu không có ý định lưu hành trên thị trường và các công thức có liên quan, thành phẩm được trình bày trong dạng bao bì đóng gói khác với loại lưu hành trên thị trường; (2) Các thông tin liên quan đến các kết quả thử nghiệm trên các loại bao bì; và (3) Các cơ sở khoa học khác).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substance and Related Finished Product (Draft), February 2002, The European Agency for The Evaluation of Medicinal Product (EMEA)

2. ICH Q1A (R2) Guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Product, February 2003 and its annexes (Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Producsts, Q1C Stability Testing : Requirements for New Dosage Forms, Q1D Bracetting and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1E Evaluation for Stability Data, Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV).

3. Guidelines for Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well Established Drug Substances in Conventional Dosage Form, WHO Technical Report Series No. 863, 1996.

5. Carstensen, J.T., "Stability and Dating of Solid Dosage Forms," *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley-Interscience, 182-185, 1977.

6. Ruberg, S.J. and Stegeman, J.W., "Pooling Data for Stability Studies: Testing the Equality of Batch Degradation Slopes," *Biometrics*, 47:1059-1069, 1991.

7. Ruberg, S.J. and Hsu, J.C, "Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies," *Technometrics*, 34:465-472, 1992.

8. Shao, J. and Chow, S.C., "Statistical Inference in Stability Analysis," *Biometrics*, 50:753-763, 1994.

9. Murphy, J.R. and Weisman, D., "Using Random Slopes for Estimating Shelf-life," *Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section*, 196-200, 1990.

10. Yoshioka, S., Aso, Y, and Kojima, S., "Assessment of Shelf-life Equivalence of Pharmaceutical Products," *Chem. Pharm. Bull.*, 49:1482-1484, 1997.

11. Chen, J.J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf-life Estimation for Multifactor Stability Studies," *Drug Inf. Journal*, 31:573-587, 1997.

12. Fairweather, W., Lin, T.D., and Kelly, R., "Regulatory, Design, and Analysis Aspects of Complex Stability Studies," *J. Pharm. Sci*., 84 (11): 1322 - 1326, 1995.

13. WHO Expert Committe on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 2: Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products, WHO Technical Report Series No. 953, 2009.

14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 6: Guidance on Variations to a Prequalified Product Dossier, WHO Technical Report Series No. 943, 2007.

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ TÀI LIỆU THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT TRONG HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

1. MỞ ĐẦU

Thẩm định quy trình là một biện pháp nhằm đảm bảo quá trình sản xuất có khả năng tạo ra một cách đồng nhất thành phẩm có chất lượng đạt yêu cầu. Thẩm định là việc cung cấp chứng cứ trên hồ sơ rằng các bước then chốt trong quá trình sản xuất có tính đồng nhất và có khả năng tái lặp. Một quy trình sản xuất đã thẩm định là một quy trình đã được chứng minh là đảm bảo được những yêu cầu đặt ra.

Thuật ngữ "thẩm định" áp dụng cho bước xác minh cuối cùng ở quy mô sản xuất. Thông thường tối thiểu ba lô sản xuất liên tiếp phải được thẩm định đạt yêu cầu trước khi đưa sản phẩm ra lưu hành trên thị trường.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

Hướng dẫn này nhằm đưa ra các quy định về quản lý đối với thẩm định quy trình sản xuất áp dụng trong đăng ký thuốc và hướng dẫn các cơ sở đăng ký thuốc trong việc chuẩn bị hồ sơ. Các yêu cầu trong hướng dẫn này không điều chỉnh việc sản xuất các hoạt chất và các nguyên liệu ban đầu mà nhằm áp dụng cho các số liệu thu được để đánh giá hoặc thẩm định quy trình sản xuất thành phẩm. Đối với sản phẩm công nghệ sinh học và sản phẩm có nguồn gốc sinh học, có thể yêu cầu nhiều dữ liệu hơn.

3. CÁC YÊU CẦU VỀ DỮ LIỆU

Phương án 1: Hồ sơ được nộp bao gồm báo cáo thẩm định (xem nội dung mẫu báo cáo thẩm định) trên 3 lô liên tiếp đạt yêu cầu.

Phương án 2: Trong trường hợp không nộp được số liệu thẩm định trên 3 lô liên tiếp đạt yêu cầu tại thời điểm nộp hồ sơ đăng ký, thay vào đó có thể nộp những tài liệu sau cho cơ quan quản lý dược để xin lưu hành sản phẩm:

Những tài liệu cần thiết gồm:

a) Báo cáo quá trình phát triển sản phẩm

b) Báo cáo thẩm định trên một lô thử nghiệm (pilot) hoặc kế hoạch thẩm định.

Thêm vào đó, cơ sở xin đăng ký cần phải đáp ứng những cam kết tối thiểu sau:

• Đảm bảo rằng chỉ đưa sản phẩm ra thị trường khi đã tiến hành thẩm định thành công trên 3 lô sản xuất liên tiếp.

• Nộp báo cáo cho cơ quan quản lý dược trong thời hạn đã định - hoặc cung cấp cho cơ quan quản lý dược những thông tin có được từ các nghiên cứu này để cơ quan quản lý đánh giá sau lưu hành tuân theo quy trình quốc gia.

Phương án 3: Với những sản phẩm đã được duyệt bởi cơ quan của nước tham chiếu, cơ sở đăng ký cần nộp bản cam kết đảm bảo sự giống nhau giữa hồ sơ tiền

chấp nhận nộp tại cơ quan quản lý nước tham chiếu và hồ sơ cung cấp cho cơ quan Quản Lý Dược để đánh giá. Trong những trường hợp khi tài liệu thẩm định quy trình không nằm trong hồ sơ đã được duyệt, cơ quan quản lý Dược có thể yêu cầu báo cáo kết quả thẩm định hoặc kế hoạch thẩm định. Đồng thời, cơ sở đăng ký phải cam kết thẩm định thành công 3 lô sản xuất liên tiếp trước khi đưa sản phẩm ra thị trường và sẽ nộp báo cáo khi cơ quan quản lý Dược yêu cầu.

4. NỘI DUNG CỦA PHÁT TRIỂN DƯỢC HỌC

Nội dung báo cáo của quá trình phát triển sản phẩm cần nêu ra được những điểm sau:

a) Giải thích việc lựa chọn dạng bào chế

b) Lựa chọn các thành phần của thuốc (hoạt chất và tá dược)

• Cân nhắc về khả năng tương thích

• Các đặc tính lý hóa.

c) Công thức sản phẩm

• Sử dụng lượng đóng dư

• Ảnh hưởng của pH và các thông số khác

• Ảnh hưởng của chất chống oxi hóa, dung môi, chất tạo phức chelate, loại/nồng độ của chất kháng khuẩn...

• Độ ổn định, đồng nhất và khả năng lặp lại của các lô.

d) Lựa chọn quy trình sản xuất, bao gồm quy trình tiệt khuẩn.

e) Lựa chọn nguyên liệu bao bì đóng gói

• Độ kín của bao bì

• Khả năng thấm nước và rò rỉ.

Báo cáo phát triển dược học để xác định rằng dạng bào chế chọn lọc, công thức đề nghị phù hợp với mục đích dự kiến nêu trong hồ sơ đăng ký. Báo cáo này cũng nên xác định công thức và các vấn đề sản xuất quan trọng để tạo khả năng đồng nhất và tái lặp lô mẻ cho việc theo dõi thường quy. Báo cáo phát triển dược học (và báo cáo lô thử nghiệm nếu có) nên nêu ra mối liên hệ với kế hoạch thẩm định dự kiến cho việc sản xuất các lô ở quy mô sản xuất.

5. NỘI DUNG KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH

Kế hoạch thẩm định quy trình vạch ra các bước chính thức thẩm định quy trình được tiến hành trên các lô ở quy mô sản xuất. Trong đó cần có những thông tin sau:

a) Bản mô tả ngắn gọn quy trình sản xuất trình bày dưới dạng bản vẽ hoặc sơ đồ.

b) Bản tóm tắt các bước quan trọng, những biến số cần kiểm soát và lý giải về việc lựa chọn chúng;

c) Tiêu chuẩn của thành phẩm (tiêu chuẩn xuất xưởng)

d) Phương pháp phân tích chi tiết (tham khảo trong hồ sơ)

e) Kiểm soát trong quy trình sản xuất và các chỉ tiêu chấp nhận.

f) Những phép thử bổ sung dự định tiến hành (có các chỉ tiêu chấp nhận và thẩm định quy trình phân tích thích hợp);

g) Kế hoạch lấy mẫu - lấy ở đâu, khi nào và bằng cách nào.

h) Chi tiết cách ghi lại và đánh giá kết quả.

i) Khung thời gian dự kiến tiến hành thẩm định

6. NỘI DUNG CỦA BÁO CÁO THẨM ĐỊNH

Báo cáo cần có các thông tin dưới đây:

a) Phần tóm tắt

b) Phần giới thiệu

c) Những lô dùng trong thẩm định

d) Máy móc thiết bị dùng trong sản xuất

e) Các bước sản xuất quan trọng và các tham số

f) Chỉ tiêu chấp nhận.

g) Kế hoạch lấy mẫu

h) Bảng tổng hợp kết quả thử nghiệm

i) Kiểm nghiệm lô

j) Đánh giá số liệu, trong đó có phép phân tích thống kê trong kiểm nghiệm.

k) Đánh giá số liệu, so sánh với chỉ tiêu chấp nhận.

l) Bàn luận về độ lệch và kết quả nằm ngoài tiêu chuẩn

m) Kết luận và các khuyến nghị

7. GHI CHÚ VỀ THẨM ĐỊNH HỒI CỨU VÀ THẨM ĐỊNH ĐỒNG THỜI

7.1. Thẩm định hồi cứu

Đối với những sản phẩm đã được đưa ra thị trường từ trước, có thể tiến hành thẩm định hồi cứu. Thẩm định hồi cứu gồm có phân tích khuynh hướng (sử dụng biểu đồ…) của các số liệu đã có trong quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng (ví dụ các kết quả định lượng, thử độ hòa tan, pH, tỷ trọng, vv…). Cần có phân tích dữ liệu từ 10 - 20 lô sản phẩm được sản xuất với cùng quy trình sản xuất ổn định để chứng minh quy trình sản xuất được kiểm soát và "có đủ năng lực". Năng lực (Cpk) đạt điểm 1.0, 1.3 hoặc 2.0 thể hiện 3, 4, 6 sigma tương ứng. Việc đo lường Cp hoặc Cpk được chấp nhận là một phương pháp thống kê dùng trong phân tích việc kiểm soát quy trình.

7.2. Thẩm định đồng thời

Trong trường hợp các thuốc hiếm, khi số lượng lô sản xuất mỗi năm dự kiến là ít, thì có thể chấp nhận thẩm định đồng thời. Cơ sở đăng ký cần phải được Cơ Quan Quản Lý Dược đồng ý trước khi nộp hồ sơ đăng ký bất kỳ sản phẩm nào có sử dụng phương pháp thẩm định đồng thời.

8. KIỂM SOÁT THAY ĐỔI

Quy trình nhằm quản lý, lập kế hoạch và lập hồ sơ tài liệu những thay đổi dự kiến trong quy trình sản xuất. Cần có đủ dữ liệu làm bằng chứng cho thấy quy trình sửa đổi vẫn đảm bảo sản phẩm đạt chất lượng như mong muốn và theo đúng tiêu chuẩn đã được duyệt.

Các thay đổi nhỏ trong các quy trình thao tác chuẩn, môi trường, trang thiết bị vv... không cần phải xin phép cơ quan quản lý nếu như được chứng minh là không ảnh hưởng tới chất lượng thành phẩm.

Những dạng thay đổi khác có ảnh hưởng rõ rệt tới chất lượng thành phẩm cần có sự đồng ý của cơ quan quản lý trước khi thay đổi. Những thay đổi này bao gồm thay đổi quy trình (ví dụ thời gian trộn, nhiệt độ sấy, quy trình tiệt trùng), thay đổi về trang thiết bị liên quan đến thiết kế và thông số hoạt động khác nhau. Cơ sở đăng ký cần nộp các dữ liệu hỗ trợ thích hợp cho những thay đổi này.

9. CÁC VÍ DỤ VỀ CÁC THÔNG SỐ BIẾN THIÊN CẦN KIỂM SOÁT VÀ CÁC CHỈ TIÊU CỦA PHÉP THỬ TRONG SẢN XUẤT CÁC DẠNG BÀO CHẾ THÔNG THƯỜNG

Sổ tay vận dụng GMP của ASEAN cho các ví dụ về các chỉ tiêu cần kiểm tra và các đặc trưng của phép thử áp dụng trong sản xuất những dạng bào chế thông thường.

10. MỤC LỤC TÀI LIỆU THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT

Phụ lục 1 là một biểu mẫu mà cơ sở đăng ký cần điền đầy đủ để kiểm tra.

11. THUẬT NGỮ

Phụ lục 2 đưa ra định nghĩa các thuật ngữ dùng trong hướng dẫn.

(Xem tiếp Công báo số 15 + 16)

VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN

Địa chỉ:	Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội
Điện thoại liên hệ:	
- Nội dung:	080.44417; Fax: 080.44517
- Phát hành:	080.48543
Email:	congbao@chinhphu.vn
Website:	http://congbao.chinhphu.vn
In tại:	Xí nghiệp Bản đồ 1- Bộ Quốc phòng

Giá: 10.000 đồng