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

(Tiếp theo Công báo số 13 + 14)

PHỤ LỤC 1
MỤC LỤC TÀI LIỆU THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT

I. Những tài liệu được nộp (đánh dấu vào ô tài liệu nộp):

Tài liệu	Đánh dấu	Tài liệu kèm theo	Trang
a) Báo cáo phát triển dược học	☐		
b) Kế hoạch thẩm định	☐		
c) Báo cáo thẩm định			
- Lô thử nghiệm	☐		
- 3 (ba) lô sản xuất	☐		

II. Chi tiết về thẩm định

a) Cơ sở sản xuất mà tại đó tiến hành thẩm định quy trình:

Số TT	Tên Nhà sản xuất	Nước

b) Dạng thẩm định:

☐ Hồi cứu
☐ Tiên lượng
☐ Đồng thời
☐ Dạng khác, yêu cầu nêu rõ:_____

c) Số lô được thẩm định: _____

d) Chi tiết các lô:

Số lô	Cỡ lô	Dạng lô (sản xuất/thử nghiệm/thực nghiệm)

PHỤ LỤC 2
GIẢI THÍCH THUẬT NGỮ

Thẩm định đồng thời

Thẩm định tiến hành trong quá trình sản xuất thường quy các sản phẩm lưu hành.

Thành phẩm

Sản phẩm đã trải qua tất cả các công đoạn sản xuất và kiểm tra chất lượng, kể cả công đoạn đóng gói cuối cùng và dán nhãn.

Lô quy mô sản xuất

Các lô này có cỡ lô sẽ được sản xuất thường quy để lưu hành.

Lô thử nghiệm

Những lô này có thể được dùng trong giai đoạn phát triển hoặc tối ưu hóa. Cỡ lô thử nghiệm tối thiểu phải bằng 10% lô ở quy mô sản xuất công nghiệp. Đối với dạng bào chế rắn dùng đường uống, cỡ lô này ít nhất phải bằng 10% lô quy mô sản xuất công nghiệp hoặc 100.000 đơn vị tùy cỡ nào lớn hơn, trường hợp khác phải được giải trình.

Lô sản xuất

Một lô dược chất hoặc thành phẩm thuốc được sản xuất ở quy mô sản xuất bằng cách sử dụng các trang thiết bị sản xuất tại cơ sở sản xuất như mô tả trong hồ sơ đăng ký.

Thẩm định tiên lượng

Việc thiết lập các bằng chứng bằng văn bản về một quy trình sản xuất, quy trình thao tác, hệ thống, thiết bị hoặc cơ chế dùng trong sản xuất dựa trên một đề cương thẩm định có trước.

Thẩm định hồi cứu

Là việc thẩm định quy trình sản xuất một sản phẩm đã được bán trên thị trường dựa trên dữ liệu tích lũy được khi sản xuất, thử nghiệm, kiểm nghiệm.

PHỤ LỤC III
CÁC BIẾN SỐ CẦN KIỂM SOÁT VÀ CÁC CHỈ TIÊU ĐẶC TRƯNG TRONG SẢN XUẤT NHỮNG DẠNG BÀO CHẾ THÔNG THƯỜNG

A. VIÊN NÉN

Các biến số cần kiểm tra

1. Kích thước tiểu phân dược chất
2. Tỉ trọng thô của dược chất/tá dược
3. Tải trọng bột trong máy làm cốm
4. Khối lượng và nồng độ tá dược dính
5. Tốc độ trộn và thời gian trộn
6. Độ ẩm của hạt
7. Điều kiện nghiền
8. Thời gian trộn tá dược trơn
9. Lực dập viên
10. Tốc độ phun dịch bao

Các chỉ tiêu đặc trưng

1. Sự phân bố kích thước tiểu phân
2. Tỉ trọng khối bột khi các tiểu phân sắp xếp tự nhiên, và khi các tiểu phân xếp đặt khít bằng cách gõ nhẹ
3. Tính chất trơn chảy của khối bột hay hạt
4. Độ mài mòn, độ cứng, độ dày của viên
5. Sự chênh lệch khối lượng viên
6. Độ đồng đều hàm lượng
7. Hàm lượng ẩm
8. Định lượng
9. Độ tan rã và độ hòa tan
10. Dung môi tồn dư
11. Hình thức cảm quan của viên

B. VIÊN NANG

Hầu hết các thông số của quy trình sản xuất viên nén được áp dụng cho sản xuất viên nang. Ngoài ra một số thông số sau đây cần được cân nhắc trong khi thẩm định các sản phẩm nang mềm.

C. NANG MỀM GELATIN

Các biến số cần kiểm tra

1. Tốc độ quay của vòng đai khuôn
2. Nhiệt độ của gelatin
3. Độ dầy của màng gelatin
4. Nhiệt độ và độ ẩm của khu vực chế biến
5. Thao tác in trên nang
6. Sấy khô sơ cấp và thứ cấp

Các chỉ tiêu đặc trưng

1. Hình thức cảm quan/màu sắc
2. Khối lượng thuốc đóng trong nang
3. Khối lượng vỏ nang
4. Độ dày vỏ nang
5. Định lượng
6. Độ đồng đều hàm lượng
7. Độ hòa tan (nếu cần)
8. Hàm lượng ẩm
9. Thử nghiệm sự rò rỉ của vỏ nang

D. CÁC THUỐC NƯỚC HOẶC BỘT ĐỂ PHA UỐNG

Các chỉ tiêu đặc trưng:

1. Hình thức cảm quan, màu, mùi vị
2. pH và SG
3. Thể tích lấy ra
4. Tốc độ lắng
5. Định lượng và tạp chất/chất gây phân hủy
6. Độ đồng đều hàm lượng
7. Đánh giá độ nhớt
8. So sánh độ nhớt và độ hòa tan
9. Tác dụng chất bảo quản
10. Giới hạn vi sinh
11. Độ ổn định của hỗn dịch
12. Sự phân bố tiểu phân

Đối với sản phẩm pha trước khi sử dụng:

1. Khả năng đóng dư
2. Thời gian hoàn nguyên/khả năng tái khuếch tán

E. DẠNG THUỐC THỂ CHẤT MỀM NHƯ CREAM DÙNG ĐỂ UỐNG

Các biến số cần kiểm tra:

1. Nhiệt độ
2. Thời gian chảy lỏng
3. Kiểu lọc hoặc kích thước lỗ lọc
4. Thời gian trộn
5. Tốc độ khuấy
6. Áp suất không khí
7. Tốc độ máy đồng nhất hóa
8. Thời gian làm đồng nhất

Các chỉ tiêu đặc trưng:

1. Hình thức cảm quan (ví dụ: độ trong)
2. Nhiễm vi sinh
3. Độ nhớt
4. Tạp chất
5. Điểm nhỏ giọt
6. Độ đồng đều hàm lượng
7. Độ đồng đều khối lượng đóng chai
8. pH thô

F. THUỐC PHUN MÙ

Các biến số cần kiểm tra:

1. Thứ tự cho thêm nguyên liệu
2. Tốc độ cho thêm
3. Phương pháp thêm
4. Điều kiện trộn
5. Thời gian và tốc độ trộn
6. Nhiệt độ của lô thuốc
7. Điều kiện phòng sản xuất
8. Tốc độ dây truyền sản xuất
9. Áp lực đóng hơi đẩy vào bình

Các chỉ tiêu đặc trưng

1. Tốc độ xịt

2. Hàm lượng ẩm (nếu cần)

3. Độ đồng đều hàm lượng của liều thuốc xịt ra

4. Sự phân bố kích thước tiểu phân

5. Khối lượng/thể tích đóng lọ

6. Thể tích/khối lượng chất đẩy đóng vào bình thuốc

7. Khả năng bơm xịt

8. Lượng khí dung có thể xịt được ra

9. Độ đồng nhất của hỗn dịch/dung dịch

10. Tiểu phân

11. Số liều xịt của 1 hộp xịt

12. Độ nhiễm khuẩn

13. Định lượng hàm lượng thuốc

14. Tạp chất và sản phẩm phân hủy

G. THUỐC TIÊM TRUYỀN

Các sản phẩm này có thể được tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm, nhiệt khô, lọc, khí và ion hóa. Phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm được ưa dùng hơn các phương pháp khác. Cần có giải trình về phương pháp sử dụng.

Dù sản phẩm được tiệt trùng bằng phương pháp tiệt trùng ở công đoạn cuối hay bằng quy trình đóng chai vô trùng, thì phải thẩm định hiệu quả của quy trình tiệt trùng.

Báo cáo thẩm định cần có các thông tin tối thiểu như sau:

1. Mô tả sản phẩm thuốc và hệ bao bì nắp nút

2. Quá trình tiệt khuẩn

1. Các thao tác quan trọng

2. Hệ thống chỉ thị sinh học và hóa học

3. Thẩm định sinh học bao gồm cả thử nghiệm nội độc tố vi khuẩn

4. Kiểm soát quá trình, ví dụ như thời gian phơi nhiễm, thời gian đun nóng, nhiệt độ và áp suất, các nghiên cứu về phân bố nhiệt và thấm nhiệt.

5. Độ nhiễm khuẩn

6. Độ nguyên vẹn của nắp nút, bao bì.

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN
VỀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH

Được trích dẫn theo hướng dẫn của ICH (International Conference on Harmonisation):

- ICH Q2A: Thẩm định phương pháp phân tích: Định nghĩa và thuật ngữ, ngày 27 tháng 10 năm 1994

- ICH Q2B: Thẩm định quy trình phân tích: Phương pháp luận, ngày 06 tháng 11 năm 1996.

MỤC LỤC

1. Giải thích các thuật ngữ

2. Giới thiệu

3. Các loại quy trình phân tích cần thẩm định

4. Các chỉ tiêu trong thẩm định quy trình phân tích

- **4.1. Tính đặc hiệu (Specificity)**
- **4.2. Tính tuyến tính (Linearity)**
- **4.3. Khoảng xác định (Range)**
- **4.4. Độ đúng (Accuracy)**
- **4.5. Độ chính xác (Precision)**
- **4.6. Giới hạn phát hiện (Detection Limit = DL)**
- **4.7. Giới hạn định lượng (Quantitation Limit = QL)**
- **4.8. Độ thô (Robustness)**
- **4.9. Kiểm tra tính thích hợp của hệ thống (System Suitability Testing)**

1. GIẢI THÍCH CÁC THUẬT NGỮ

1.1. Quy trình phân tích (Analytical Procedure)

Quy trình phân tích chỉ ra cách tiến hành phân tích, trong đó mô tả chi tiết các bước cần thiết để thực hiện từng phép thử phân tích. Quy trình có thể bao gồm cách pha mẫu thử, mẫu chuẩn và thuốc thử, cách sử dụng thiết bị, cách thiết lập đường chuẩn, sử dụng công thức để tính kết quả..... nhưng không chỉ giới hạn ở những phần này.

1.2. Tính đặc hiệu (Specificity)

Tính đặc hiệu là khả năng đánh giá chắc chắn một chất phân tích khi có mặt các thành phần khác có thể có trong mẫu thử. Thông thường các thành phần này gồm các tạp chất, sản phẩm phân hủy, chất nền... Một quy trình phân tích kém đặc hiệu có thể được bổ trợ bằng một hoặc nhiều quy trình phân tích khác. Định nghĩa này có liên quan đến các phép thử sau:

+ Định tính là để khẳng định sự có mặt của chất phân tích.

+ Thử tinh khiết là để khẳng định tất cả các quy trình phân tích cho phép xác định chính xác hàm lượng tạp chất trong chất phân tích ví dụ như phép thử tạp chất liên quan, kim loại nặng, hàm lượng của dung môi tồn dư...

+ Định lượng (hàm lượng hoặc hoạt lực) là đưa ra kết quả chính xác về hàm lượng hoặc hoạt lực của chất phân tích trong mẫu thử.

1.3. Độ đúng (Accuracy)

Độ đúng của một quy trình phân tích biểu diễn sự đồng nhất giữa giá trị tìm thấy với giá trị thực hoặc giá trị đối chiếu được chấp nhận. Đôi khi khái niệm này còn gọi là độ xác thực (trueness).

1.4. Độ chính xác (Precision)

Độ chính xác của một quy trình phân tích diễn tả sự thống nhất (mức độ phân tán) kết quả giữa một loạt phép đo từ nhiều lần lấy mẫu trên cùng một mẫu thử đồng nhất dưới những điều kiện mô tả. Độ chính xác có thể chia thành 3 cấp: độ lặp lại, độ chính xác trung gian và độ tái lặp. Độ chính xác nên được thử trên một mẫu thử thực, đồng nhất. Tuy nhiên, nếu không có mẫu đồng nhất thì có thể dùng mẫu tự tạo hoặc một dung dịch mẫu thử. Độ chính xác thường được biểu thị dưới dạng độ dao động, độ lệch chuẩn hoặc hệ số độ dao động của một loạt phép đo.

1.4.1. Độ lặp lại (Repeatability)

Độ lặp lại diễn tả độ chính xác của một quy trình phân tích trong cùng điều kiện thí nghiệm trong khoảng thời gian ngắn. Độ lặp lại còn được gọi là độ chính xác trong cùng điều kiện định lượng.

1.4.2. Độ chính xác trung gian (Intermediate precision)

Độ chính xác trung gian diễn tả mức dao động của kết quả trong cùng một phòng thí nghiệm được thực hiện ở các ngày khác nhau, kiểm nghiệm viên khác nhau và thiết bị khác nhau.

1.4.3. Độ tái lặp (Reproducibility)

Độ tái lặp diễn tả độ chính xác giữa các phòng thí nghiệm (Các nghiên cứu phối hợp giữa các phòng thí nghiệm thường được áp dụng để tiêu chuẩn hóa phương pháp).

1.5. Giới hạn phát hiện (Detection Limit)

Giới hạn phát hiện của một quy trình phân tích là lượng nhỏ nhất của chất phân tích trong mẫu thử có thể phát hiện được nhưng không nhất thiết để có thể định lượng được.

1.6. Giới hạn định lượng (Quantitation Limit)

Giới hạn định lượng của một quy trình phân tích là lượng nhỏ nhất của chất phân tích trong mẫu thử để có thể định lượng được với độ đúng và độ chính xác thích hợp. Giới hạn định lượng là một thông số của phép định lượng các chất có nồng độ thấp trong mẫu thử, đặc biệt thường được dùng để xác định tạp chất và/hoặc sản phẩm phân huỷ.

1.7. Tính tuyến tính (Linearity)

Tính tuyến tính của một quy trình phân tích diễn tả kết quả phân tích thu được tỷ lệ với nồng độ (trong khoảng nhất định) của chất phân tích trong mẫu thử.

1.8. Khoảng xác định (range)

Khoảng xác định của một quy trình phân tích là khoảng cách giữa nồng độ trên và dưới của chất phân tích trong mẫu thử (bao gồm cả các nồng độ này), trong khoảng nông độ này, quy trình phân tích đã được chứng minh đáp ứng độ chính xác, độ đúng và tính tuyến tính.

1.9. Độ thô (Robustness)

Độ thô của quy trình phân tích nhằm đánh giá khả năng duy trì của quy trình phân tích không bị ảnh hưởng bởi những biến đổi nhỏ nhưng có tính chủ định trong các thông số của phương pháp và chỉ ra mức tin cậy của quy trình trong điều kiện sử dụng bình thường.

2. GIỚI THIỆU

Việc thẩm định quy trình phân tích là nhằm chứng minh quy trình đó có phù hợp với mục đích ứng dụng không.

Bản hướng dẫn này đưa ra các các hướng dẫn và gợi ý cho việc đánh giá các quy trình phân tích dùng trong hồ sơ đăng ký thuốc ở khu vực ASEAN. Tài liệu này chủ yếu được trích dẫn từ hai bản hướng dẫn của ICH "Q2A: Thẩm định phương pháp phân tích: Định nghĩa và thuật ngữ, ngày 27 tháng 10 năm 1994" và "Q2B: Thẩm định quy trình phân tích: Phương pháp luận, ngày 06 tháng 11 năm 1996". Hệ phương pháp áp dụng cho các chế phẩm sinh học và công nghệ sinh học có thể khác so với các chế phẩm hóa học.

Tất cả các số liệu liên quan thu được trong quá trình thẩm định và các công thức được sử dụng để tính toán các đại lượng đặc trưng của việc thẩm định cần được đưa ra và thảo luận. Các chất đối chiếu được sử dụng trong quá trình thẩm định cần phải được đánh giá rõ ràng và kèm theo tài liệu về độ tinh khiết. Mức độ tinh khiết phụ thuộc vào mục đích sử dụng.

Trong thực tế, thường có thể phác thảo công việc thực nghiệm nhằm xem xét tiến hành đánh giá một cách thích hợp đồng thời nhiều thuộc tính để đưa ra những hiểu biết về khả năng của một quy trình phân tích, ví dụ: tính đặc hiệu, tuyến tính, khoảng xác định, độ đúng và độ chính xác. Những phương pháp phân tích theo dược điển không yêu cầu thẩm định những tính phù hợp của chúng phải được kiểm chứng lại ở điều kiện sử dụng thực tế.

Theo yêu cầu của ASEAN: tất cả các dữ liệu liên quan đến các chỉ tiêu thẩm định cùng với các chỉ tiêu chấp nhận tương ứng phải nộp cho cơ quan quản lý dược phẩm.

3. CÁC LOẠI QUY TRÌNH PHÂN TÍCH CẦN THẨM ĐỊNH

Thẩm định quy trình phân tích liên quan đến 4 loại quy trình chung sau đây:

+ Định tính

+ Định lượng hàm lượng các tạp chất

+ Phép thử giới hạn tạp chất

+ Định lượng các hoạt chất trong mẫu nguyên liệu hoặc thành phẩm thuốc hoặc một hay nhiều thành phần được chọn khác trong thành phẩm thuốc.

Sau đây là mô tả ngắn gọn các loại phép thử được đề cập trong tài liệu này:

- Định tính: nhằm để khẳng định sự có mặt của các chất phân tích trong mẫu thử. Thông thường được thực hiện bằng cách so sánh các kết quả phân tích (ví dụ như: phổ đồ, đáp ứng sắc ký, phản ứng hóa học, vv....) của mẫu thử với chất chuẩn.

- Phép thử tạp chất: có thể là định lượng hoặc thử giới hạn tạp chất trong mẫu thử, nhưng đều nhằm mục đích phản ánh chính xác mức độ tinh khiết của mẫu thử. So với phép thử giới hạn tạp chất thì phép thử định lượng tạp chất còn yêu cầu thêm một số chỉ tiêu thẩm định khác.

- Định lượng: nhằm mục đích đo lượng chất phân tích có mặt trong mẫu thử. Trong tài liệu này, định lượng được hiểu là phép đo hàm lượng một hoặc nhiều thành phần chính của dược chất. Đối với thành phẩm thuốc, những chỉ tiêu thẩm định tương tự cũng được áp dụng khi định lượng các hoạt chất hoặc một hay nhiều thành phần được lựa chọn khác. Các chỉ tiêu thẩm định này cũng có thể áp dụng cho các phép định lượng liên quan đến các quy trình phân tích khác (ví dụ thử độ hòa tan).

Mục đích của quy trình phân tích phải được hiểu rõ ràng vì điều này sẽ quyết định những chỉ tiêu cần được đánh giá. Danh mục sau đây chỉ ra các chỉ tiêu điển hình trong thẩm định cần được xem xét:

Độ đúng

Độ chính xác

Độ lặp lại

Độ chính xác trung gian

Độ tái lặp

Tính đặc hiệu

Giới hạn phát hiện (DL)

Giới hạn định lượng (QL)

Tính tuyến tính

Khoảng xác định

Độ thô

Các chỉ tiêu thẩm định này đã được định nghĩa trong phần giải thích các thuật ngữ. Bảng dưới đây liệt kê các chỉ tiêu được xem là quan trọng nhất cho việc thẩm định các loại quy trình phân tích khác nhau. Danh mục này được xem là điển hình đối với các quy trình phân tích đã nêu, tuy nhiên các trường hợp ngoại lệ phải được giải quyết theo từng trường hợp cụ thể. Cần chú ý rằng độ thô không được liệt kê trong bảng dưới đây nhưng cần được xem xét đến ở các giai đoạn thích hợp trong quá trình phát triển quy trình phân tích.

Ngoài ra việc thẩm định lại quy trình phân tích có thể cần thiết trong các trường hợp dưới đây:

- Thay đổi trong khâu tổng hợp dược chất.

- Thay đổi thành phần của thành phẩm.

- Thay đổi quy trình phân tích.

Mức độ thẩm định lại được yêu cầu tùy thuộc vào bản chất của sự thay đổi. Một số thay đổi khác cũng có thể yêu cầu phải thẩm định lại.

Loại quy trình phân tích Các chỉ tiêu	Định tính	Xác định tạp chất		Định lượng: - Độ hòa tan - Hàm lượng/ hoạt lực
		Định lượng	Thử giới hạn	
- Độ đúng	-	+	-	+
- Độ chính xác				
+ Độ lặp lại	-	+	-	+
+ Độ chính xác trung gian	-	+(1)	-	+(1)
- Tính đặc hiệu (2)	+	+	+	+
- Giới hạn phát hiện (LOD)	-	-(3)	+	-
- Giới hạn định lượng (LOQ)	-	+	-	-
- Tính tuyến tính	-	+	-	+
- Khoảng xác định	-	+	-	+

Dấu - nhằm chỉ các chỉ tiêu này thông thường không cần phải đánh giá.

Dấu + nhằm chỉ các chỉ tiêu này cần phải đánh giá

(1) trong tường hợp đã tiến hành kiểm tra độ tái lặp thì độ chính xác trung gian không cần phải xem xét.

(2) một quy trình phân tích kém đặc hiệu có thể được bổ trợ bằng một hay nhiều quy trình phân tích hỗ trợ khác.

(3) có thể cần trong một số trường hợp.

4. CÁC CHỈ TIÊU TRONG THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH

4.1. Tính đặc hiệu

Việc xác định tính đặc hiệu cần thiết được tiến hành trong khi thẩm định các phép thử định tính, xác định tạp chất và định lượng. Quy trình dùng để xác định tính đặc hiệu phụ thuộc vào mục tiêu đã định của quy trình phân tích. Không phải lúc nào cũng xác định được một quy trình phân tích đặc hiệu cho một chất phân tích nhất định (phân biệt hoàn toàn). Trong trường hợp này, cần thiết phải kết hợp hai hay nhiều quy trình phân tích để đạt được mức độ đặc hiệu cần thiết.

4.1.1. Định tính

Những phép thử định tính phù hợp là phép thử có thể phân biệt được các hợp chất có cấu trúc tương tự cùng có mặt trong mẫu thử. Khả năng phân biệt của một quy trình định tính có thể được khẳng định bằng kết quả dương tính của mẫu có chứa chất phân tích (có thể bằng cách so sánh với chất đối chiếu đã biết) kết hợp với kết quả âm tính của mẫu thử không chứa chất phân tích. Thêm vào đó, phép thử định tính này có thể được áp dụng cho các chất có cấu trúc tương tự hoặc gần

với với cấu trúc của chất phân tích để chứng tỏ phép thử định tính không cho kết quả dương tính với các chất này. Việc lựa chọn xem chất nào có khả năng lẫn vào mẫu phân tích cần dựa trên những đánh giá khoa học kết hợp cân nhắc xem chúng có khả năng có mặt không.

4.1.2. Định lượng và thử tạp chất

Đối với quy trình sắc ký, các sắc ký đồ đại diện nên được sử dụng để chứng minh tính đặc hiệu và từng thành phần riêng biệt phải được ghi lại rõ ràng. Với những kỹ thuật phân tách khác cũng cần phải có những ghi chép tương tự. Giới hạn của phân tách trong sắc ký cần phải được xem xét ở mức độ phù hợp. Đối với giới hạn của phân tách trong sắc ký, chia tách quan trọng, tính đặc hiệu có thể được chứng minh bằng độ phân giải của hai thành phần được rửa giải gần nhau nhất. Trong trường hợp sử dụng phép định lượng không đặc hiệu, thì cần dùng các quy trình phân tích hỗ trợ khác để chứng minh tính đặc hiệu của chúng, ví dụ nếu dùng phương pháp chuẩn độ thể tích để định lượng các nguyên liệu khi xuất xưởng, thì có thể kết hợp phép định lượng này với phép thử tạp chất thích hợp. Cách đánh giá đều giống nhau đối với cả phép định lượng và thử tạp chất bao gồm:

4.1.2.1. Những tạp chất sẵn có

Đối với phép định lượng, cần phải chứng minh phương pháp đã dùng phân biệt được chất cần phân tích khi có mặt của tạp chất và/hoặc các tá dược; trong thực tế, có thể thực hiện bằng cách thêm một lượng thích hợp tạp chất và/hoặc tá dược vào mẫu ban đầu cần định lượng (nguyên liệu hoặc thành phẩm) và chứng minh rằng kết quả định lượng không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của tạp chất và/hoặc tá dược (bằng cách so sánh với kết quả định lượng trên mẫu không thêm tạp chất và/hoặc tá dược).

Đối với phép thử tạp chất, sự phân biệt này có thể được thiết lập bằng cách thêm vào nguyên liệu hoặc thành phẩm một lượng thích hợp các tạp chất và chứng minh rằng từng tạp chất riêng biệt này được tách riêng rẽ ra khỏi nhau và/hoặc ra khỏi các thành phần khác có trong mẫu.

4.1.2.2. Những tạp chất không có sẵn

Nếu không có tạp chất hoặc sản phẩm phân hủy chuẩn, tính đặc hiệu có thể được chứng minh bằng cách so sánh kết quả phân tích trên mẫu thử có chứa tạp chất hoặc các sản phẩm phân hủy bằng quy trình phân tích đã xây dựng với kết quả phân tích trên mẫu thử có chứa tạp chất hoặc chất phân hủy bằng quy trình chính thống khác ví dụ như phương pháp dược điển hoặc quy trình phân tích khác đã được thẩm định (quy trình độc lập). Nếu cần, thì bao gồm cả so sánh trên mẫu được lưu trữ ở các điều kiện khắc nghiệt có liên quan như: ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm, thủy phân bằng acid/kiềm và oxi hóa.

- Để định lượng cần so sánh hai kết quả

- Để thử tạp chất cần so sánh các hồ sơ tạp chất đã thu được.

Các phép thử độ tinh khiết của đỉnh cũng rất hữu ích để chỉ ra rằng đỉnh sắc ký của chất phân tích không chứa nhiều hơn một thành phần (ví dụ phép thử độ tinh khiết bằng detector dãy di-ốt, detector khối phổ).

4.2. Tính tuyến tính

Cần đánh giá mối tương quan tuyến tính trong khoảng xác định (xem mục 4.3) của quy trình phân tích. Tuyến tính có thể thực hiện trực tiếp trên mẫu chuẩn (bằng cách pha loãng dung dịch chuẩn gốc) và/hoặc cân riêng biệt các hỗn hợp tự tạo chứa các thành phần dược chất dựa trên quy trình đã đặt ra. Cách sau có thể được dùng để nghiên cứu khoảng phân tích. Tính tuyến tính được đánh giá bằng cách quan sát đồ thị của tín hiệu ứng với nồng độ hoặc hàm lượng của chất phân tích. Nếu có tương quan tuyến tính thì kết quả thử phải được đánh giá bằng phương pháp thống kê thích hợp, ví dụ bằng cách tính đường hồi quy dựa vào phương pháp bình phương tối thiểu. Trong một số trường hợp, để có được mối tương quan tuyến tính giữa định lượng và nồng độ của mẫu thử, các số liệu phân tích thu được cần phải qua một bước biến đổi toán học trước khi phân tích hồi quy. Các số liệu từ đường hồi quy có thể giúp đưa ra ước lượng toán học về mức độ tuyến tính. Cần phải đưa ra hệ số tương quan, giao điểm với trục tung, độ dốc của đường hồi quy và tổng hiệu các bình phương. Đồ thị của các số liệu cũng cần được đưa ra. Thêm vào đó, việc phân tích độ lệch khỏi đường hồi quy của các điểm dữ liệu thực tế cũng hữu ích cho việc đánh giá độ tuyến tính.

Một số quy trình phân tích như định lượng miễn dịch không thể hiện tính tuyến tính sau bất kỳ phép biến đổi nào. Trong trường hợp này, cần có một hàm thích hợp để biểu thị mối liên quan giữa đáp ứng thu được với nồng độ (lượng) chất phân tích trong mẫu.

Để xác định tính tuyến tính cần tiến hành ít nhất 5 nồng độ. Trong những trường hợp khác, cần nêu rõ lí do.

4.3. Khoảng xác định

Khoảng xác định thường được lấy từ những nghiên cứu tính tuyến tính và phụ thuộc vào việc ứng dụng dự định của quy trình. Khoảng xác định được thiết lập bởi việc khẳng định quy trình phân tích đã xây dựng có tính tuyến tính, độ đúng và độ chính xác chấp nhận được khi áp dụng để định lượng mẫu thử chứa chất phân tích với hàm lượng nằm trong khoảng hoặc ở 2 cực (cực đại và cực tiểu) của khoảng xác định của quy trình phân tích.

Sau đây là các khoảng xác định tối thiểu cần được cân nhắc:

- Để định lượng nguyên liệu hoặc thành phẩm thuốc: Thường từ 80 - 120% của nồng độ thử.

- Đối với độ đồng đều hàm lượng: Trong khoảng từ 70 - 130% nồng độ thử trừ trường hợp do bản chất của dạng bào chế (ví dụ ống hít định liều) thì cần khoảng xác định thích hợp rộng hơn.

- Để thử độ hòa tan: ± 20% khoảng quy định trong tiêu chuẩn, ví dụ nếu tiêu chuẩn yêu cầu cho chế phẩm giải phóng hoạt chất có kiểm soát là phải giải phóng hoạt chất trên một khoảng từ 20% sau 1 giờ đến 90% sau 24 giờ thì khoảng được đánh giá là từ 0% đến 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

- Để xác định tạp chất: Từ giới hạn cho phép của một tạp chất[1] đến 120% của tiêu chuẩn; đối với các tạp chất đã biết có độc tính bất thường hoặc sinh ra độc tính hoặc có tác dụng dược lý không mong muốn thì giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) của tạp chất phải tương ứng với giới hạn mà tạp chất đó cần được kiểm soát.

Ghi chú: Để thẩm định quy trình thử tạp chất được tiến hành trong phát triển sản phẩm có thể cần thiết phải cân nhắc khoảng xác định xung quanh một giới hạn đã được gợi ý.

Nếu định lượng và phép thử tinh khiết được thực hiện đồng thời trên cùng một phép thử và chỉ sử dụng một chuẩn 100% thì tính tuyến tính cần phải phủ toàn bộ khoảng xác định từ giới hạn cho phép tạp chất[1] đến 120% của tiêu chuẩn định lượng.

[1] tham khảo trong chương "Reporting Impurity Content of Batches" trong hướng dẫn của ICH: Các tạp chất trong dược chất mới và các tạp chất trong thành phẩm thuốc mới.

4.4. Độ đúng

Độ đúng cần được thiết lập trong khoảng phân tích xác định của quy trình phân tích.

4.4.1. Định lượng

4.4.1.1. Nguyên liệu

Một số phương pháp xác định độ đúng:

a) Áp dụng quy trình phân tích đối với chất phân tích đã biết rõ độ tinh khiết (ví dụ chất đối chiếu)

b) So sánh các kết quả của quy trình phân tích được đề xuất với kết quả của quy trình phân tích chính thống có độ đúng đã được công bố và/hoặc đã được xác định (quy trình độc lập xem mục 4.1.2)

c) Độ đúng có thể được suy ra một khi độ chính xác, tính tuyến tính và tính đặc hiệu đã được thiết lập.

4.4.1.2. Thành phẩm thuốc

Một số phương pháp xác định độ đúng:

a) Áp dụng quy trình phân tích đối với hỗn hợp mẫu tự tạo chứa các thành phần của thành phẩm thuốc mà trong đó có một lượng đã biết trước các dược chất cần phân tích được thêm vào;

b) Trong trường hợp không có đầy đủ các thành phần để làm mẫu tự tạo thì có thể chấp nhận cho thêm một lượng đã biết của chất cần phân tích vào chế phẩm hoặc so sánh kết quả thu được với một quy trình chính thống thứ hai có độ đúng đã được công bố và/hoặc đã được xác định (quy trình độc lập xem mục 4.1.2);

c) Độ đúng có thể được suy ra một khi độ chính xác, tính tuyến tính và tính đặc hiệu đã được thiết lập.

4.4.2. Tạp chất (định lượng)

Độ đúng phải được tiến hành trên các mẫu thử (nguyên liệu hoặc thành phẩm thuốc) đã được thêm một lượng tạp chuẩn đã biết. Trong trường hợp không có tạp và/hoặc sản phẩm phân hủy chuẩn thì có thể chấp nhận so sánh kết quả thu được với một quy trình độc lập (xem mục 4.1.2). Hệ số đáp ứng của hoạt chất cũng có thể được sử dụng.

Trong mọi trường hợp, cần phải xác định rõ từng tạp chất hoặc tổng các tạp chất được tính như thế nào so với chất phân tích chính (ví dụ khối lượng/khối lượng hoặc phần trăm diện tích).

4.4.3. Các dữ liệu cần có

Độ đúng phải được tính dựa trên tối thiểu 9 lần định lượng trên ít nhất 3 mức nồng độ khác nhau trong khoảng nồng độ đã được xác định của quy trình phân tích (ví dụ 3 nồng độ, mỗi nồng độ được tiến hành 3 lần).

Độ đúng được biểu thị dưới dạng phần trăm tìm thấy của chất phân tích trước đã biết được thêm vào mẫu thử hoặc độ lệch giữa giá trị trung bình đo được và giá trị thực cùng với khoảng tin cậy.

4.5. Độ chính xác

Thẩm định các phép thử định lượng và các phép thử xác định hàm lượng tạp chất cần xác định độ chính xác.

4.5.1. Độ lặp lại. (Repeatability)

Độ lặp lại có thể được đánh giá trên kết quả của:

a) Tối thiểu 9 lần định lượng trong khoảng nồng độ đã được xác định của quy trình

(ví dụ 3 nồng độ, mỗi nồng độ được tiến hành 3 lần) hoặc

b) Tối thiểu 6 lần định lượng ở nồng độ thử 100%.

4.5.2. Độ chính xác trung gian (Intermediate Precision)

Việc xác định độ chính xác trung gian phụ thuộc vào tình hình cụ thể đối với từng quy trình phân tích được áp dụng. Cơ sở đăng ký cần chỉ ra ảnh hưởng của

các biến cố ngẫu nhiên đến độ chính xác của quy trình phân tích. Những thay đổi điển hình cần xem xét bao gồm: ngày phân tích, kiểm nghiệm viên, thiết bị, v.v.... Thực tế không cần phải nghiên cứu những ảnh hưởng này một cách riêng rẽ. Khuyến khích sử dụng thiết kế thực nghiệm (ma trận).

4.5.3. Độ tái lặp (Reproducibility).

Độ tái lặp được xác định bằng cách so sánh kết quả giữa các phòng thí nghiệm. Độ tái lặp được tiến hành đánh giá trong trường hợp tiêu chuẩn hóa quy trình phân tích ví dụ như đối với các quy trình trong dược điển. Những số liệu này không nằm trong hồ sơ đăng ký thuốc.

4.5.4. Dữ liệu cần có

Độ chính xác của mỗi một quy trình cần phải đưa ra các dữ liệu sau: Độ lệch chuẩn (standart deviation), độ lệch chuẩn tương đối (Relative standart deviation hay hệ số biến thiên = coefficient of variation) và khoảng tin cậy.

4.6. Giới hạn phát hiện (Detection Limit= DL)

Phương pháp xác định giới hạn phát hiện tùy thuộc vào quy trình phân tích là phương pháp phân tích dụng cụ hay không dụng cụ. Ngoài các phương pháp nêu ra ở dưới đây, các phương pháp khác cũng có thể được chấp nhận để xác định giới hạn phát hiện.

4.6.1. Dựa vào quan sát

Phương pháp này thường dùng cho phương pháp phân tích không dụng cụ, nhưng cũng có thể dùng cho các phương pháp phân tích dụng cụ.

Giới hạn phát hiện được xác định bằng phân tích mẫu thử có chất phân tích đã biết nồng độ và xác định nồng độ tối thiểu mà tại đó có thể đọc được đáp ứng của chất phân tích.

4.6.2. Dựa vào tỉ lệ đáp ứng so với nhiễu

Phương pháp này chỉ có thể áp dụng cho những phương pháp phân tích có nhiễu đường nền.

Việc xác định tỉ lệ đáp ứng trên nhiễu được tiến hành bằng cách so sánh đáp ứng đo được trên mẫu thử có nồng độ chất phân tích thấp đã biết với đáp ứng của mẫu trắng và từ đó tính được nồng độ tối thiểu của chất phân tích có thể phát hiện được. Tỷ lệ đáp ứng trên nhiễu nằm giữa 3:1 hoặc 2:1 thường được chấp nhận để thiết lập giới hạn phát hiện.

4.6.3. Dựa vào độ lệch chuẩn của đáp ứng và độ dốc

Giới hạn phát hiện (DL) có thể được tính như sau:

$$DL = \frac{3{,}3\,\sigma}{S}$$

Trong đó: σ là độ lệch chuẩn của đáp ứng
S là độ dốc của đường chuẩn

độ dốc S có thể được tính dựa vào đường chuẩn của chất phân tích. Có thể xác định S theo nhiều cách khác , ví dụ như:

4.6.3.1. Dựa vào độ lệch chuẩn của mẫu trắng

Tiến hành một số lượng thích hợp các phân tích trên mẫu trắng, đo đáp ứng nền và tính độ lệch chuẩn của các đáp ứng này.

4.6.3.2. Dựa vào đường chuẩn

Dựa vào đường chuẩn đặc trưng của mẫu thử có chứa chất phân tích có nồng độ nằm trong khoảng DL. Số dư độ lệch chuẩn của đường hồi quy hoặc độ lệch chuẩn của giá trị giao điểm với trục tung của đường hồi quy có thể được sử dụng như là độ lệch chuẩn.

4.6.4. Các dữ liệu cần có

Cần đưa ra giới hạn phát hiện (DL) và cách xác định giới hạn phát hiện. Nếu DL được xác định dựa vào quan sát hoặc dựa vào tỷ lệ đáp ứng trên nhiễu thì cần đưa ra các sắc ký đồ có liên quan. Trong trường hợp ước tính giá trị DL bằng tính toán hoặc bằng ngoại suy thì sau đó những ước tính này cần được đánh giá bằng cách phân tích độc lập một số lượng mẫu thử thích hợp có nồng độ đã biết gần với giới hạn phát hiện hoặc bằng giới hạn phát hiện.

4.7. Giới hạn định lượng (Quantitation Limit = QL)

Phương pháp xác định giới hạn định lượng (QL) tùy thuộc vào quy trình phân tích là phương pháp phân tích dụng cụ hay không dụng cụ. Ngoài các phương pháp nêu ra ở dưới đây, các phương pháp khác cũng có thể được chấp nhận để xác định giới hạn định lượng.

4.7.1. Dựa vào quan sát

Phương pháp này thường dùng cho phương pháp phân tích không dụng cụ, nhưng cũng có thể dùng cho các phương pháp phân tích dụng cụ.

Giới hạn định lượng (QL) thường được xác định bằng phân tích mẫu thử có chất phân tích đã biết nồng độ và xác định nồng độ tối thiểu mà tại đó có thể định lượng được chất cần phân tích với độ đúng và độ chính xác có thể chấp nhận được.

4.7.2. Dựa vào tỉ lệ đáp ứng so với nhiễu

Phương pháp này chỉ dùng cho những phương pháp phân tích có thấy được sự nhiễu đường nền.

Việc xác định tỉ lệ đáp ứng trên nhiễu được tiến hành bằng cách so sánh đáp ứng đo được trên mẫu thử có nồng độ chất phân tích thấp đã biết so với đáp ứng của mẫu trắng và xác định nồng độ tối thiểu của chất phân tích có thể định lượng được. Tỷ lệ đáp ứng trên nhiễu thông thường là 10:1

4.7.3. Dựa vào độ lệch chuẩn của đáp ứng và độ dốc

Giới hạn định lượng (QL) có thể được tính như sau:

$$QL = \frac{10\ s}{S}$$

Trong đó: s là độ lệch chuẩn của đáp ứng

S là độ dốc của đường chuẩn

Độ dốc S có thể được tính dựa vào đường chuẩn của chất phân tích. Cũng có thể được tính theo nhiều cách khác ví dụ như:

4.7.3.1. Dựa vào độ lệch chuẩn của mẫu trắng

Tiến hành một số lượng thích hợp các phân tích trên mẫu trắng, đo dao động của đáp ứng nền và tính độ lệch chuẩn của các đáp ứng này.

4.7.3.2. Dựa vào đường chuẩn

Xây dựng đường chuẩn đặc trưng của mẫu thử có chứa chất phân tích có nồng độ nằm gần trong khoảng QL. Số dư độ lệch chuẩn của đường hồi quy hoặc độ lệch chuẩn của các giá trị giao điểm với trục tung của đường hồi quy có thể được sử dụng như là độ lệch chuẩn.

4.7.4. Các dữ liệu cần có

Cần đưa ra giới hạn định lượng (QL) và cách xác định giới hạn định lượng. Giới hạn này sau đó cần được đánh giá bằng cách phân tích một số lượng mẫu thử thích hợp có nồng độ đã biết gần với giới hạn định lượng hoặc bằng giới hạn định lượng.

4.8. Độ thô (Robustness)

Việc đánh giá độ thô cần được xem xét trong giai đoạn phát triển phương pháp và tùy thuộc vào loại quy trình phân tích đang nghiên cứu. Độ thô chỉ ra được mức độ tin cậy của phương pháp khi có những thay đổi nhỏ có chủ định của các thông số của phương pháp. Nếu những phép đo nhạy cảm với những thay đổi điều kiện phân tích, thì điều kiện phân tích cần được kiểm soát thích hợp hoặc chỉ dẫn những điểm cần lưu ý trong quá trình phân tích. Kết quả đánh giá độ thô là kết quả đánh giá dãy các thông số phản ánh tính thích hợp của hệ thống (ví dụ phép thử độ phân giải) phải được thiết lập để đảm bảo duy trì được tính hiệu lực của quy trình phân tích bất kỳ khi nào sử dụng. Những ví dụ của các biến đổi thường gặp trong phân tích là:

- tính ổn định của các dung dịch phân tích
- thời gian chiết

Trong trường hợp sắc ký lỏng, các biến đổi thường gặp là:

- Ảnh hưởng của sự thay đổi pH trong pha động
- Ảnh hưởng của sự thay đổi thành phần trong pha động

- Các cột khác nhau (do nhà cung cấp và/hoặc lô khác nhau)
- Nhiệt độ
- Tốc độ dòng

Trong trường hợp sắc ký khí, các biến đổi thường gặp là:

- Các cột khác nhau (do nhà cung cấp và/hoặc lô khác nhau)
- Nhiệt độ
- Tốc độ dòng

4.9. Phép thử tính thích hợp của hệ thống

Kiểm tra tính tương thích hệ thống là một phần không thể tách rời trong nhiều quy trình phân tích. Đánh giá tính thích hợp của hệ thống là những phép thử nhằm đánh giá tính thích hợp của toàn hệ thống phân tích được cấu thành bởi các yếu tố như máy móc thiết bị, hệ thống điện, cách tiến hành phân tích và mẫu thử. Các thông số của phép thử tính tương thích của hệ thống được thiết lập cho từng quy trình riêng biệt phụ thuộc vào loại quy trình được thẩm định. Các thông số này đặc biệt quan trọng trong các phương pháp sắc ký, xem các dược điển để có thêm thông tin.

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN
THỰC HIỆN NGHIÊN CỨU
SINH KHẢ DỤNG VÀ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

MỤC LỤC

1. GIỚI THIỆU

2. CÁC KHÁI NIỆM

2.1. Tương đương bào chế (pharmaceutical equivalence)

2.2. Thế phẩm bào chế (pharmaceutical alternatives)

2.3. Sinh khả dụng (bioavailability = BA = SKD)

2.4. Tương đương sinh học (bioequivalence = BE = TĐSH)

2.5. Dược phẩm tương đồng (esentially similar products)

2.6. Tương đương trị liệu (therapeutic equivalence)

3. THIẾT KẾ VÀ THỰC HIỆN NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu

3.2. Người tình nguyện

3.2.1. Lựa chọn người tình nguyện

3.2.2. Tiêu chuẩn hóa nghiên cứu

3.2.3. Sử dụng bệnh nhân

3.2.4. Kiểu hình có tính di truyền

3.3. Các trường hợp đặc biệt được nghiên cứu

3.4. Phân tích hóa học

3.5. Thuốc thử và thuốc đối chiếu

3.6. Phân tích dữ liệu

3.6.1. Phân tích thống kê

3.6.2. Khoảng chấp nhận đối với các thông số dược động học.

3.6.3. Xử lý những sai lệch so với kế hoạch nghiên cứu.

3.6.4. Ghi chú về tương đương sinh học cá thể và dân số

3.7. Độ hòa tan in vitro bổ sung cho nghiên cứu tương đương sinh học

3.8. Báo cáo kết quả

4. ÁP DỤNG CHO DƯỢC PHẨM CHỨA DƯỢC CHẤT MỚI

4.1. Sinh khả dụng

4.2. Tương đương sinh học

5. ÁP DỤNG CHO DƯỢC PHẨM CHỨA DƯỢC CHẤT ĐƯỢC PHÉP DÙNG LÀM THUỐC

5.1. Nghiên cứu TĐSH

5.1.1. Những dạng thuốc uống phóng thích nhanh có tác dụng toàn thân.

5.1.2. Dung dịch uống

5.1.3. Dạng phóng thích nhanh không dùng uống có tác dụng toàn thân

5.1.4. Dạng thuốc phóng thích biến đổi và dạng *hấp thu qua da*

5.1.5. Các chế phẩm phối hợp với tỷ lệ cố định

5.1.6. Dung dịch tiêm

5.1.7. Các loại khí

5.1.8. Sản phẩm dùng tại chỗ

5.2. Thử nghiệm độ hòa tan in vitro

5.3. Trường hợp có thay đổi

5.4. Tỷ lệ liều trong các dạng thuốc uống phóng thích nhanh

5.5. Sinh khả dụng vượt trội (Suprabioavailability).

1. GIỚI THIỆU

Để tạo được tác động trị liệu tối ưu, dược chất phải được đưa tới nơi tác động với nồng độ có hiệu lực và duy trì trong khoảng thời gian mong muốn. Để có thể dự đoán chính xác hiệu quả trị liệu của thuốc, cần xác định các đặc tính về hiệu năng của dạng bào chế chứa dược chất đó.

Trong quá khứ, những tai biến xảy ra trong điều trị liên quan tới sự khác biệt về sinh khả dụng (đó là trường hợp digoxin, phenytoin, primidon) là bằng chứng cho thấy cần thiết phải xác định hiệu năng của dạng thuốc trong việc chuyển giao dược chất từ dạng bào chế tới tuần hoàn chung và tới nơi tác động. Do đó, sinh khả dụng của dược chất trong mỗi dạng thuốc cần phải được xác định rõ và có thể tái tạo. Đặc biệt trường hợp chế phẩm chứa cùng dược chất sẽ được sử dụng thay cho thuốc phát minh của nó. Trong trường hợp đó, sản phẩm phải tạo hiệu quả trị liệu giống nhau trong lâm sàng. Nói chung, đánh giá điều này bằng các nghiên cứu lâm sàng thì rất khó khăn và phức tạp.

So sánh hiệu năng trị liệu của 2 dược phẩm chứa cùng loại dược chất là cách cơ bản để đánh giá khả năng thay thế thuốc phát minh bằng bất kỳ thuốc tương đồng nào khác. Người ta cho rằng, trong cùng một đối tượng, nếu nồng độ của thuốc trong huyết tương không khác nhau, thì nồng độ ở nơi tác động sẻ tương tự và vì thế sẽ cho hiệu quả tương tự nhau, các dữ liệu dược động học thay vì kết quả trị liệu có thể được dùng để thiết lập sự tương đương: tương đương sinh học.

Mục tiêu của hướng dẫn này là xác định, đối với các chế phẩm tác dụng toàn thân, khi nào cần nghiên cứu sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học và thiết lập các yêu cầu về thiết kế, thực hiện và đánh giá các nghiên cứu này. Đồng thời, xem xét dự kiến khả năng sử dụng nghiên cứu in vitro thay thế cho nghiên cứu in vivo mà phải dựa vào các thông số dược động học.

Hướng dẫn này nên được sử dụng với sự tham khảo thêm các hướng dẫn khác và các quy định hiện tại cũng như trong tương lai của ASEAN, EU và ICH, đặc biệt về:

- Nghiên cứu dược động học trên người
- Các dạng thuốc uống phóng thích biến đổi và dạng hấp thu qua da: phần I (Đánh giá dược động học và lâm sàng)
- Các dạng thuốc uống phóng thích biến đổi và dạng hấp thu qua da: phần II (chất lượng)
- Nghiên cứu các dược chất bất đối.
- Các chế phẩm phối hợp với tỷ lệ cố định.
- Những yêu cầu lâm sàng cho những chế phẩm tác dụng tại chỗ, dùng tại chỗ có chứa các thành phần đã biết.

- Nghiên cứu tương tác thuốc.

- Nghiên cứu phát triển dạng bào chế.

- Hướng dẫn thẩm định quy trình sản xuất theo ASEAN (Process Validation Guidelines).

- Sản xuất các dạng thuốc (Manufacture of the Finished Dosage Form).

- Hướng dẫn thẩm định phương pháp phân tích của ASEAN (ASEAN Analytical Validation Guidelines).

- Bố cục và nội dung của báo cáo nghiên cứu lâm sàng - Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH topic E3).

- Thực hành lâm sàng tốt (GCP): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (ICH topic E6).

- Xem xét tổng quát cho các thử nghiệm lâm sàng - General Considerations for Clinical Trials (ICH topic E8).

- Nguyên tắc thống kê trong thử nghiệm lâm sàng - Statistical Principles for Clinical Trials (ICH topic E9).

- Lựa chọn nhóm đối chứng trong thử nghiệm lâm sàng - Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH topic El 0).

- Tài liệu kỹ thuật chung của Asean - ASEAN Common Technical Document.

- Dược phẩm đa nguồn gốc (thuốc generic): Hướng dẫn về yêu cầu đăng ký để thiết lập khả năng thay thế lẫn nhau (WHO) - *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to establish Interchangeability (WHO).*

Với các dược phẩm không nhằm hấp thu vào tuần hoàn chung, không thể áp dụng phương pháp đánh giá bằng sinh khả dụng toàn thân thông thường. Trong các trường hợp này, có thể xác định sự sẵn sàng tại chỗ, nếu cần bằng những đo lường có tính định lượng phản ánh sự có mặt của hoạt chất tại nơi tác động bằng phương pháp được lựa chọn đặc biệt (xem mục 5.1.8). Trong trường hợp này, cũng như các trường hợp khác, cần phải có phương pháp thay thế như dùng phương pháp đánh giá hiệu quả dược lực. Ngoài ra, khi có yêu cầu đặc biệt đối với các loại sản phẩm khác nhau, những ngoại lệ hợp lý sẽ được đề cập.

Hướng dẫn này không áp dụng cho các sản phẩm sinh học.

2. CÁC KHÁI NIỆM

2.1. Tương đương bào chế (pharmaceutical equivalence): những dược phẩm được coi là tương đương bào chế nếu những thuốc này chứa cùng một lượng của cùng loại dược chất trong cùng dạng bào chế và đạt một mức tiêu chuẩn giống nhau hoặc tương đương.

Tương đương bào chế không đủ để bảo đảm TĐSH, vì sự khác biệt về tá dược và/hoặc quy trình sản xuất có thể làm cho độ hòa tan/hấp thu khác nhau (nhanh hay chậm hơn)

2.2. Thế phẩm bào chế (pharmaceutical alternatives): Những chế phẩm được coi là thế phẩm bào chế nếu chứa nhóm có hoạt tính giống nhau nhưng khác nhau về dạng hóa học (base, muối hay ester...) hoặc khác nhau về dạng thuốc hay hàm lượng.

2.3. Sinh khả dụng (bioavailability = BA = SKD): là đặc tính biểu thị tốc độ và mức độ hấp thu của một dược chất hoặc nhóm có tác dụng vào tuần hoàn chung và sẵn sàng ở nơi tác động.

Trong phần lớn các trường hợp dược chất có tác dụng toàn thân, có thể thêm một định nghĩa thực tiễn hơn khi lưu ý đến thực tế là dược chất trong tuần hoàn chung sẽ trao đổi với dược chất ở nơi tác động.

Sinh khả dụng được hiểu là mức độ và tốc độ của dược chất hoặc nhóm có tác dụng của dược chất được chuyển giao từ dạng thuốc và sẵn có ở tuần hoàn chung.

Cần phân biệt giữa "*sinh khả dụng tuyệt đối*" của một dạng bào chế khi so sánh với sinh khả dụng được xem là 100% của thuốc tiêm tĩnh mạch (ví dụ dung dịch uống so với thuốc tiêm tĩnh mạch), và *"sinh khả dụng tương đối"* khi so với một dạng khác cùng đường dùng hoặc khác đường dùng nhưng không phải là đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ viên nén so với dung dịch dùng uống)

2.4. Tương đương sinh học (bioequivalence = BE = TĐSH): hai dược phẩm là TĐSH nếu chúng là những chế phẩm *tương đương bào chế* hoặc là những *thế phẩm bào chế* có SKD tương tự sau khi dùng cùng một liều thuốc. Với mức sinh khả dụng tương tự như thế hiệu quả trị liệu của chúng (bao gồm cả hiệu lực và an toàn) sẽ cơ bản giống nhau.

Thay thế cho những nghiên cứu SKD truyền thống dùng phương pháp đo các thông số dược động để đánh giá TĐSH, những loại nghiên cứu khác cũng có thể được thực hiện, ví dụ nghiên cứu lâm sàng hoặc hiệu quả dược lực trên người, nghiên cứu dùng mô hình động vật hoặc nghiên cứu in vitro khi những phương pháp này được chứng minh phù hợp và/hoặc được thẩm định.

2.5. Thuốc tương đồng (thuốc phiên bản): một chế phẩm tương đồng so với một dược phẩm gốc khi nó thỏa mãn tiêu chuẩn là có cùng số lượng và loại dược chất trong thành phần, cùng dạng bào chế và là tương đương sinh học trừ khi có bằng chứng khoa học chứng tỏ nó khác với sản phẩm gốc về tính an toàn và hiệu quả.

Mở rộng hơn, người ta cho rằng với các chế phẩm phóng thích tức nhanh, khái niệm tương đồng cũng áp dụng cho những dạng thuốc uống khác nhau (viên nén và nang) có chứa cùng dược chất.

Nhu cầu nghiên cứu sinh khả dụng so sánh để chứng tỏ tương đương sinh học được xác định trong mục 5.1. Nguyên nhân về sự khác nhau đối với các chế phẩm tương đồng là do sử dụng những tá dược và phương pháp bào chế khác nhau, hệ quả là có thể gây ảnh hưởng đến độ an toàn và hiệu quả của chế phẩm. Nghiên cứu TĐSH là phương cách được chấp nhận rộng rãi để chứng tỏ rằng sự khác nhau này không có ảnh hưởng gì đến tính năng của chế phẩm về mặt tốc độ và mức độ hấp thu đối với các dạng thuốc phóng thích tức thì. Các tá dược cũng được mong muốn là không có ảnh hưởng gì hoặc sự sử dụng an toàn của chúng được đảm bảo bằng các khuyến cáo thích hợp ghi trên nhãn và không gây ảnh hưởng gì đến quá trình phóng thích cũng như hấp thu dược chất.

Một chế phẩm tương đồng có thể được dùng thay cho chế phẩm phát minh. Một chế phẩm phát minh là một thuốc đã được lưu hành với đầy đủ tài liệu, bao gồm tài liệu về hóa học, sinh học, dược học, độc tính - dược lý và các dữ liệu lâm sàng. Một chế phẩm đối chứng phải là một chế phẩm phát minh (xem phần 3.5). Nếu thuốc phát minh không sẵn có trên thị trường nước nghiên cứu, có thể dùng một thuốc tương đương đã được phê duyệt thay thế.

2.6. Tương đương trị liệu (therapeutic equivalence): Một dược phẩm được coi là tương đương trị liệu với một chế phẩm khác nếu chứa dược chất hoặc nhóm có tác dụng trị liệu giống nhau và trên lâm sàng, thể hiện hiệu lực và độ an toàn giống như chế phẩm đó trong phạm vi hiệu lực và độ an toàn được công nhận.

Trên thực tế, nói chung xác định TĐSH là phương pháp thích hợp nhất để chứng minh sự tương đương trị liệu của 2 dược phẩm tương đương bào chế hoặc thế phẩm bào chế với điều kiện chỉ chứa các tá dược thông thường không ảnh hưởng đến độ an toàn và hiệu lực, đáp ứng yêu cầu ghi nhãn của các tá dược.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp khi mức độ hấp thu tương tự nhưng tốc độ hấp thu khác nhau, sản phẩm vẫn có thể được coi là tương đương trị liệu nếu sự khác nhau này không liên quan tới điều trị. Khi cần thiết, có thể thực hiện một NC lâm sàng để chứng minh rằng sự khác nhau về tốc độ hấp thu không liên quan đến tác dụng điều trị.

3. THIẾT KẾ VÀ THỰC HIỆN NGHIÊN CỨU

Các phần dưới đây đưa ra những yêu cầu về thiết kế và thực hiện nghiên cứu sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học. Giả thiết rằng người nghiên cứu có hiểu biết về lý thuyết dược động học đặc biệt là nghiên cứu sinh khả dụng. Thiết kế nghiên cứu phải dựa trên những kiến thức hợp lý về dược lực học và/hoặc dược động học của dược chất nghiên cứu. Để có cơ sở dược động học cho các nghiên cứu này, cần tham khảo tài liệu khuyến cáo về "Nghiên cứu dược động học trên người". Thiết kế và thực hiện nghiên cứu nên tuân theo các quy định của ICH/EU về Thực hành lâm sàng tốt (GCP), và phải được thông qua một Hội đồng Đạo đức.

Nghiên cứu phải luôn tôn trọng và quan tâm đặc biệt đến quyền tham dự, sự an toàn và lợi ích cho tất cả người tình nguyện (NTN)

Một nghiên cứu tương đương sinh học về cơ bản là nghiên cứu sinh khả dụng so sánh được thiết kế để thiết lập sư tương đương của thuốc thử và thuốc đối chứng. Các phần dưới đây chủ yếu áp dụng cho nghiên cứu tương đương sinh học. Vì nghiên cứu sinh khả dụng về bản chất cũng là so sánh, nên các hướng dẫn dưới đây với những điều chỉnh cần thiết cho phù hợp với mục tiêu của từng nghiên cứu cụ thể cũng áp dụng cho loại nghiên cứu này. Khi cần thiết, các hướng dẫn đặc biệt về nghiên cứu sinh khả dụng sẽ được cung cấp.

Có thể sử dụng phương pháp luận của các nghiên cứu tương đương sinh học để đánh giá sự khác nhau giữa các thông số dược động học trong nghiên cứu dược động học như tương tác thuốc - thuốc hoặc thuốc - thức ăn hoặc để đánh giá sự khác nhau giữa các chủng tộc người. Trong trường hợp này nên theo các hướng dẫn có liên quan, và việc lựa chọn người tình nguyện, thiết kế và phân tích thống kê nên được thay đổi cho phù hợp.

3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu nên được thiết kế sao cho có thể phân biệt được ảnh hưởng của công thức thuốc với các ảnh hưởng khác. Nếu cần so sánh 2 chế phẩm, thiết kế chéo, 2 trình tự, 2 giai đoạn được xem là lựa chọn tốt nhất.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định, với điều kiện nghiên cứu và phương pháp phân tích thống kê phù hợp, khoa học, có thể thực hiện thiết kế song song khi dược chất có thời gian bán thải rất dài và thiết kế lặp lại khi sự phân bố dược chất có độ biến thiên cao.

Nói chung, chỉ cần thực hiện nghiên cứu liều đơn là đủ, nhưng một số trường hợp cần nghiên cứu ở trạng thái ổn định (steady - state).

- Có thể yêu cầu, ví dụ trong trường hợp:

o Dược động học phụ thuộc liều hoặc thời gian;

o Một vài chế phẩm phóng thích biến đổi (bổ sung cho các nghiên cứu liều đơn)

- Có thể xem xét:

o Nếu không thể xác định được nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng liều đơn do độ nhạy của phương pháp không đáp ứng;

o Nếu nồng độ thuốc trong huyết tương của mỗi cá thể dễ biến thiên hoặc không ổn định làm hạn chế khả năng đánh giá tương đương sinh học khi nghiên cứu ở cỡ liều đơn và sự biến thiên này sẽ giảm ở trạng thái ổn định.

Trong các nghiên cứu ở trạng thái ổn định như thế, cách dùng thuốc nên theo chế độ liều thường dùng đã khuyến cáo.

Số người tình nguyện yêu cầu được xác định dựa vào:

a) biến thiên do sai số liên quan tới các tính chất cơ bản được ước tính từ thí nghiệm thăm dò (pilot), từ các nghiên cứu trước hoặc các tài liệu đã công bố;

b) Mức ý nghĩa thống kê mong muốn;

c) Độ lệch mong muốn so với thuốc đối chứng phù hợp với tương đương sinh học (delta, tức là phần trăm sai khác so với 100%) và

d) Hiệu lực thống kê yêu cầu.

Các tiêu chuẩn lâm sàng và phân tích được áp dụng cũng có thể ảnh hưởng tới số người tình nguyện được xác định bằng thống kê. Tuy nhiên, nói chung số lượng tối thiểu người tình nguyện không nên nhỏ hơn 12, trừ khi được thuyết minh hợp lý.

Giai đoạn rửa giải (thời gian nghỉ giữa 2 giai đoạn - washout)

Thời gian giữa 2 thời kỳ dùng thuốc phải đủ dài để liều đã dùng ở thời kỳ trước được thải loại hết trước khi dùng liều sau (thời gian đủ để thải loại hết). Trong các nghiên cứu ở trạng thái ổn định, thời gian thải loại của liều cuối cùng dùng trước đó có thể chồng lên quá trình tích lũy (build - up) của liều thứ 2, miễn là thời kỳ tích lũy đủ dài (ít nhất là dài gấp 3 lần thời gian bán thải).

Lấy mẫu

Thời điểm và khoảng thời gian lấy mẫu phải được lập sao cho có thể ước lượng được Cmax và bao phủ đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian đủ để có thể ước lượng chính xác mức độ hấp thu. Nói chung, điều này có thể đạt được nếu giá trị AUC tính từ các số liệu đo được ít nhất bằng 80% của giá trị AUC ngoại suy tới vô cùng. Nếu cần phải ước tính chính xác thời gian bán thải, cần lấy ít nhất 3 - 4 mẫu trong đoạn logarit tuyến tính của pha thải trừ.

Với hầu hết các thuốc, chỉ 12 - 18 mẫu là đủ, ví dụ 1 điểm lúc thời gian bằng 0, 2 điểm trước C_{max}, 4 - 5 điểm xung quanh C_{max}, và 7 - 8 điểm trong pha thải trừ. Tuy nhiên, khi thời gian bán thải của thuốc nguyên thủy hoặc hoạt chất quá dài, nên lấy mẫu máu trong ít nhất 72 giờ.

Để nghiên cứu sinh khả dụng ở trạng thái ổn định khi biết có sự khác nhau giữa các liều buổi sáng và tối hoặc đêm, (có nghĩa là nếu biết được nhịp thời gian trong ngày có ảnh hưởng tới sinh khả dụng), nên lấy mẫu theo chu kỳ trọn 24 giờ.

Với các thuốc có thời gian bán thải dài, có thể ước tính sinh khả dụng tương đối bằng cách sử dụng một phần AUC khi khoảng thời gian lấy mẫu được thuyết minh hợp lý. Trong trường hợp này thời gian lấy mẫu nên đủ để đảm bảo so sánh quá trình hấp thu.

3.2. Người tình nguyện

3.2.1. Lựa chọn người tình nguyện

Người tình nguyện trong các nghiên cứu tương đương sinh học được chọn sao cho có thể hạn chế đến mức tối thiểu sự biến thiên và cho phép phát hiện được sự khác biệt giữa các dược phẩm. Do đó, người tình nguyện khỏe mạnh thường được chọn cho nghiên cứu. Các tiêu chuẩn chấp nhận và loại bỏ phải được nêu rõ ràng trong đề cương.

Người tình nguyện có thể thuộc cả hai giới, tuy nhiên nên lưu ý tới rủi ro đối với phụ nữ có tiềm năng mang thai trong từng trường hợp cụ thể.

Nói chung, nên chọn người tình nguyện trong độ tuổi từ 18 - 55, có khả năng viết bản cam kết và cân nặng trong khoảng trung bình tính theo bảng giá trị BMI được chấp nhận là 18 - 30. Thông thường chỉ số BMI cho người châu Á là 18 - 25. Người tình nguyện cần được kiểm tra lâm sàng, xem xét tiền sử bệnh, và các xét nghiệm toàn diện. Tùy thuộc vào nhóm điều trị và thông tin an toàn của thuốc, có thể phải thực hiện những kiểm tra y tế đặc biệt trước, trong và sau khi hoàn thành nghiên cứu. Tốt nhất là chọn người tình nguyện không hút thuốc và không có tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy. Nếu tuyển cả người nghiện thuốc trung bình (dưới 10 điếu thuốc/1 ngày), nên ghi rõ những người này là có nghiện thuốc lá và nên có bàn luận về kết quả nghiên cứu.

3.2.2. Tiêu chuẩn hóa nghiên cứu

Điều kiện thử nghiệm nên được tiêu chuẩn hóa để giảm tối thiểu sự khác biệt do tất cả yếu tố liên quan trừ các yếu tố về thuộc về mẫu thuốc thử nghiệm. Vì thế, chế độ ăn, đồ uống và hoạt động thể lực cần được tiêu chuẩn hóa. Người tình nguyện phải nhịn đói ít nhất trong đêm trước khi dùng thuốc. Nếu có các khuyến cáo đặc biệt liên quan sử dụng thực phẩm hoặc tương tác với thực phẩm thì nghiên cứu phải được thiết kế một cách phù hợp.

Thời gian ăn trong ngày nên được xác định rõ và thể tích của nước uống nên hằng định (ít nhất 150ml), vì lượng nước uống sẽ ảnh hưởng nhiều tới việc vận chuyển dạng thuốc uống qua dạ dày. Tất cả các bữa ăn và đồ uống sau khi dùng thuốc cũng nên được tiêu chuẩn hóa về thực đơn cũng như thời gian dùng suốt trong thời kỳ lấy mẫu.

Trước và trong mỗi pha nghiên cứu, (1) người tình nguyện được uống nước theo nhu cầu, nhưng không được uống trong vòng 1 tiếng trước và sau khi uống thuốc; (2) có thể uống nước ấm hoặc nước hoa quả sau khi dùng thuốc 3 tiếng; (3) bữa ăn tiêu chuẩn của mỗi giai đoạn nghiên cứu có thể được dùng nhưng không sớm hơn 4 giờ sau khi dùng thuốc.

Liều thử nghiệm là 1 đơn vị tương ứng với hàm lượng cao nhất được đưa ra thị trường hoặc liều thường dùng trong lâm sàng. Trường hợp không thể định lượng do nồng độ trong huyết tương quá thấp, có thể dùng liều cao hơn nhưng không được vượt quá mức liều tối đa ghi trên nhãn.

Tuy nhiên, nếu các tác dụng phụ quá lớn hoặc quá nhiều nguy cơ, được phép dùng mức liều thấp hơn.

Người tình nguyện không nên uống các thuốc khác trong khoảng thời gian phù hợp trước và trong khi nghiên cứu, và nên kiêng các loại thức ăn và đồ uống có ảnh hưởng tới tuần hoàn, tiêu hóa, chức năng gan, thận (ví dụ thức uống có cồn hoặc có chứa xanthine hoặc loại nước hoa quả nào đó). Khi sinh khả dụng của dược chất từ chế phẩm phụ thuộc vào thời gian vận chuyển qua đường tiêu hóa và lưu lượng máu tại khu vực, cần tiêu chuẩn hóa hành động và hoạt động thể lực của NTN.

3.2.3. Sử dụng bệnh nhân

Nếu dược chất nghiên cứu được biết là có tác dụng phụ và tác dụng dược lý hoặc có nguy cơ được coi là không an toàn cho người tình nguyện khỏe mạnh, nên nghiên cứu trên bệnh nhân với sự thận trọng và giám sát phù hợp. Trong trường hợp này người nghiên cứu phải nêu rõ lý do thay thế.

3.2.4. Kiểu hình có tính di truyền

Nên xem xét kiểu hình và/hoặc kiểu gen của người tình nguyện trong các nghiên cứu khảo sát sâu về sinh khả dụng và trong tất cả các nghiên cứu dùng thiết kế song song. Có thể lưu ý trong nghiên cứu chéo (ví dụ tương đương sinh học, tỷ lệ liều, nghiên cứu tương tác thức ăn v...v...) vì sự an toàn và các lý do dược động học. Nếu một thuốc được biết là tùy thuộc vào đa hình thái có tính di truyền, nghiên cứu có thể được thực hiện với những nhóm người tình nguyện có kiểu hình hoặc kiểu gen có hình thái phù hợp.

3.3. Các trường hợp đặc biệt được nghiên cứu

Trong hầu hết các trường hợp, sự đánh khá sinh khả dụng và tương đương sinh học sẽ dựa trên xác định nồng độ của hợp chất nguyên thủy *(thuốc mẹ)*. Tuy nhiên, đôi khi có thể phải xác định chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc không có hoạt tính thay cho việc xác định thuốc nguyên thủy, do việc xác định chất chuyển hóa có thể đánh giá được mức độ thuốc hấp thu dễ dàng hơn. Ví dụ khi nồng độ của dược chất trong mẫu dịch sinh học quá thấp không thể đo chính xác được (khó khăn chủ yếu là ở phương pháp phân tích, sản phẩm không bền trong dịch sinh học hoặc thời gian bán thải của thuốc nguyên thủy quá ngắn), hệ quả làm tăng đáng kể mức biến thiên.

Đánh giá tương đương sinh học dựa trên chất chuyển hóa cần được thuyết minh trong từng trường hợp, và nên chú ý rằng mục đích của nghiên cứu tương đương sinh học là nhằm so sánh hiệu năng của thuốc thử và thuốc đối chứng trong

cơ thể sống (in vivo). Đặc biệt, nếu chất chuyển hóa cũng đóng góp đáng kể vào hoạt tính của dược chất và hệ thống dược động học không tuyến tính, cần phải đo nồng độ của cả thuốc nguyên thủy lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương và đánh giá riêng từng loại.

Trong các nghiên cứu sinh khả dụng, hình dạng và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian thường được sử dụng nhiều nhất để xác định mức độ và tốc độ hấp thu. Có thể sử dụng các số liệu bài tiết qua nước tiểu để đánh giá mức độ hấp thu của thuốc trong trường hợp thuốc bài tiết chủ yếu qua thận, nhưng phải được thuyết minh hợp lý khi dùng để đánh giá tốc độ hấp thu. Thời điểm hoặc khoảng cách lấy mẫu được chọn sao cho số liệu nồng độ theo thời gian được xác định đủ để có thể ước lượng các thông số liên quan.

Từ các số liệu gốc, có thể tính toán các thông số sinh khả dụng theo yêu cầu, như: AUC_t, AUC_∞, C_{max}, t_{max}, Ae_t, Ae_∞, hoặc bất kỳ thông số nào khác. (Phụ lục 1). Phương pháp để tính giá trị AUC nên được xác định. Để cung cấp thêm thông tin, có thể xác định t ½ và MRT. Trong nghiên cứu ở trạng thái ổn định, nên xác định $AUC\tau$, C_{max}, C_{min} và độ dao động.

Trong các nghiên cứu tương đương sinh học AUC_t là sự phản ánh mức độ hấp thu đáng tin cậy nhất.

Không khuyến cáo ước lượng các thông số dựa trên mô hình ngăn.

Nếu so sánh bằng hiệu ứng dược lực, sự đo lường phải được thực hiện trong một khoảng thời gian chi tiết đủ để đánh giá, những giá trị ban đầu của mỗi giai đoạn phải có thể so sánh được và đường biểu diễn tác dụng theo thời gian phải ở mức thấp hơn đáp ứng sinh lý tối đa.

Tính đặc hiệu, độ chính xác và tính lặp lại của phương pháp đảm bảo phù hợp. Nếu tương quan liều - đáp ứng không tuyến tính, thì cần chú ý xem xét việc hiệu chỉnh đường nền (mức cơ bản) khi phân tích dữ liệu.

3.4. Phân tích hóa học

Phần phân tích mẫu dịch sinh học trong thử nghiệm tương đương sinh học nên được tiến hành dựa theo các nguyên tắc ứng dụng của thực hành phòng thí nghiệm tốt (GLP). (GLP của OECD, hoặc các tiêu chuẩn GLP của WHO hay ISO/IEC 17025/1999)

Các phương pháp phân tích sinh học được dùng để xác định dược chất và/hoặc chất chuyển hóa trong huyết tương, huyết thanh, máu hoặc nước tiểu hoặc các dịch thích hợp khác phải đủ đặc hiệu, được thẩm định đầy đủ và có hồ sơ để có thể cung cấp các kết quả đáng tin cậy nhất. Mục đích chính của việc thẩm định phương pháp là để đánh giá mức độ tin cậy của từng phương pháp dùng trong xác định nồng độ chất cần phân tích trong dịch sinh học nhất định. Các đặc tính của phương pháp

phân tích sinh học cần thiết để đảm bảo có thể chấp nhận hiệu năng và độ tin cậy của kết quả nghiên cứu là: (1) sự ổn định của dung dịch chuẩn gốc và chất phân tích trong dịch sinh học ở điều kiện tiến hành và trong quá trình bảo quản, (2) tính đặc hiệu, (3) chính xác, (4) độ đúng (5) giới hạn định lượng và (6) hàm đáp ứng.

Việc thẩm định và chấp nhận một phương pháp phân tích sinh học nên bao gồm 2 giai đoạn riêng biệt: (1) giai đoạn trước nghiên cứu, là xác định phép định lượng đã đáp ứng được 6 tính chất đã nêu ở trên và (2) giai đoạn nghiên cứu áp dụng phương pháp phân tích trong dịch sinh học đã được thẩm định để phân tích thực sự các mẫu từ nghiên cứu sinh học để khẳng định độ ổn định, chính xác và đúng.

Cần phải thiết lập đường chuẩn cho mỗi lần phân tích trong mỗi lô (mỗi ngày) và xác định nồng độ chất cần phân tích trong các mẫu thử dựa trên đường chuẩn đó. Nên phân tích một số mẫu kiểm tra (quality control - QC) được chuẩn bị riêng đồng thời với các mẫu thử theo quy trình, xen kẽ vào các thời điểm dựa trên tổng số mẫu thử cần phân tích cho một lô. Bên cạnh đó, cũng cần phải thẩm định phương pháp xử lý và giữ các mẫu sinh học.

Tất cả quy trình cần được thực hiện theo các SOP đã được xây dựng. Các quy trình có liên quan và công thức được dùng để thẩm định phương pháp phân tích sinh học nên được đệ trình và thảo luận. Bất cứ một sự thay đổi nào về phương pháp phân tích trong dịch sinh học trước và trong quá trình phân tích mẫu nghiên cứu cũng cần phải được thẩm định lại đầy đủ; nên báo cáo lại tất cả những thay đổi và giải thích rõ mục tiêu của việc thẩm định lại.

Theo các yêu cầu của hướng dẫn về "Nghiên cứu các hoạt chất bất đối" (Investigation of Chiral Active Substances), nghiên cứu tương đương sinh học phục vụ cho cấp phép các thuốc tương đồng có chứa hoạt chất bất đối nên dựa trên các phương pháp phân tích sinh học các chất đối quang (enantiomer) trừ khi (1) cả 2 chế phẩm đều chứa cùng dạng đồng phân hình học bền vững; (2) cả 2 chế phẩm đều chứa dạng racemic và các đồng phân hình học cùng có dược động học tuyến tính.

3.5. Thuốc thử nghiệm và thuốc đối chứng

Trong đánh giá các thuốc generic, thuốc thử nghiệm thường được so sánh với dạng bào chế tương ứng của một thuốc phát minh (thuốc đối chứng) (xem phần 2.5). Thuốc đối chứng do người nghiên cứu lựa chọn và được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận.

Thuốc thử dùng trong nghiên cứu TĐSH phải được sản xuất theo các quy định GMP. Nên báo cáo cả kết quả kiểm tra lô của thuốc thử.

Trong trường hợp dạng thuốc rắn dùng đường uống có tác dụng toàn thân, thuốc thử thường được lấy từ lô ít nhất bằng 1/10 quy mô sản xuất hoặc 100.000 đơn vị (tùy theo giá trị nào lớn hơn), trừ phi được xác định theo quy định khác. Quy trình sản xuất của các lô có sản phẩm được dùng để thử phải được đảm bảo là

khả thi với quy mô công nghiệp; trong trường hợp lô sản xuất nhỏ hơn 100.000 đơn vị, sẽ yêu cầu lô sản xuất đúng theo quy mô thực tế (full production batch). Nếu sản phẩm được dự định cho quy mô lớn hơn, cần phải thẩm định đầy đủ.

Mẫu của các lô sản xuất theo quy mô đầy đủ cần được so sánh với mẫu lô thuốc đem thử, và phải có biểu đồ hòa tan in vitro tương tự nhau, khi áp dụng điều kiện thử độ hòa tan thích hợp (xem phụ lục II).

Nhà tài trợ nghiên cứu phải lưu đủ số lượng các mẫu thuốc đã dùng trong nghiên cứu thêm 1 năm sau khi đã hết tuổi thọ đăng ký hoặc 2 năm sau khi hoàn thành thử nghiệm hoặc cho đến khi phê duyệt, tùy theo thời gian nào lâu hơn để có thể thử lại khi cơ quan có thẩm quyền yêu cầu.

Trong thử nghiệm tương đương sinh học, thuốc thử và thuốc đối chứng phải được đóng gói riêng cho mỗi người tình nguyện. Cần có biện pháp để việc dùng thuốc thử và thuốc đối chứng cho người tình nguyện được dễ dàng, ví dụ như ghi nhãn hoặc có khía để xé.

3.6. Phân tích dữ liệu

Mối quan tâm đầu tiên trong đánh giá tương đương sinh học là định lượng sự khác nhau về sinh khả dụng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng và để chứng tỏ rằng hầu như không có sự khác biệt quan trọng nào trên lâm sàng.

3.6.1. Phân tích thống kê

Phương pháp thống kê cho các thử nghiệm sinh khả dụng tương đối (ví dụ tương đương sinh học) là xác định khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ các giá trị trung bình thuốc thử/thuốc đối chứng, với các thông số cần quan tâm.

Phương pháp này tương ứng với phương pháp hai test một phía (two one-sided test) với *giả thuyết Không* là không tương đương sinh học ở mức có ý nghĩa 5%. Phân tích thống kê (ví dụ ANOVA) nên xem xét các nguồn biến thiên được cho là có ảnh hưởng đến các biến số đáp ứng. Hiệu quả trình tự có ý nghĩa thống kê nên được xử lý thích hợp.

Các thông số dược động học được tính từ các giá trị nồng độ đo được, ví dụ AUC, C_{max} nên được phân tích bằng ANOVA. Nên chuyển các dữ liệu sang logarit trước khi tính toán thống kê.

Nếu có thể thì tính thống kê giá trị T_{max} theo phương pháp không tham số và được áp dụng với các số liệu không chuyển đổi sang logarit. Với tất cả các thông số dược động học quan tâm, ngoài khoảng tin cậy 90% dùng để so sánh 2 thuốc, cần đưa thêm các giá trị thống kê trung bình, giá trị tối thiểu và giá trị tối đa.

3.6.2. Khoảng chấp nhận đối với các thông số dược động học.

Các thông số dược động học cần phải xác định, quy trình thử nghiệm và khoảng chấp nhận phải được nêu trước trong đề cương.

Trong các nghiên cứu xác định tương đương sinh học trung bình, khoảng chấp nhận cho các thông số chính như sau:

Tỷ lệ AUC: Khoảng tin cậy 90% cho giá trị này của sinh khả dụng tương đối nên trong khoảng 0,80 - 1,25. Trong trường hợp đặc biệt thuốc có khoảng điều trị hẹp, khoảng chấp nhận này có thể phải hẹp hơn. Trong một số ít trường hợp, có thể chấp nhận khoảng lớn hơn khi dựa trên thuyết minh có cơ sở lâm sàng.

Tỷ lệ C_{max}: Khoảng tin cậy 90% cho giá trị này của sinh khả dụng tương đối nên trong khoảng 0,80 - 1,25. Trong trường hợp đặc biệt thuốc có khoảng điều trị hẹp, khoảng chấp nhận có thể phải nhỏ hơn.

Trong một số trường hợp cụ thể có thể chấp nhận khoảng lớn hơn. Khoảng đó nên được định rõ, ví dụ 0,75 - 1,33 và cần giải thích rõ đặc biệt về sự an toàn và hiệu lực trong các trường hợp khi bệnh nhân thay đổi loại thuốc.

Các thông số khác:

Đánh giá thống kê giá trị t_{max} chỉ có ý nghĩa nếu có thông tin về điều trị lâm sàng đối với thuốc giải phóng nhanh hoặc tác động hay dấu hiệu có liên quan tới hiệu quả phụ. Khoảng tin cậy 90% của T_{max} theo phép tính phi tham số trong nghiên cứu sinh khả dụng tương đối nên ở trong khoảng được xác định là có ý nghĩa lâm sàng.

Các thông số dược động học khác (xem 3.3.) trong so sánh liên quan tới sinh khả dụng (ví dụ C_{min}, độ dao động, $t_{1/2}$, vv.) sẽ được xem xét tương tự như với các thông số AUC, C_{max} hoặc t_{max}, và dùng các dữ liệu có hoặc không chuyển đổi logarit, tương ứng.

3.6.3. Xử lý những sai lệch so với kế hoạch nghiên cứu

Nên hoạch định phương pháp phân tích trong đề cương. Đề cương cũng nên nêu rõ các phương pháp xử lý trường hợp rút lui và đánh giá những trường hợp bất thường không thuyết phục về mặt sinh học. Sự loại bỏ các bất thường sau khi thử nghiệm thường không được chấp nhận

Nếu không có lý do đủ thuyết phục do lỗi kỹ thuật sự loại bỏ các trường hợp bất thường không được chấp nhận. Nên phân tích cả trường hợp có lẫn trường hợp loại bỏ dữ liệu này và ảnh hưởng lên kết quả cuối cùng nên được bàn luận. Cần có giải thích về dược động học hoặc về y học đối với các quan sát bất thường như thế.

3.6.4. Ghi chú về tương đương sinh học cá thể và quần thể

Cho tới nay, hầu hết các nghiên cứu tương đương sinh học được thiết kế để đánh giá tương đương sinh học trung bình. Kinh nghiệm về nghiên cứu tương đương sinh học cá thể và quần thể còn hạn chế. Do vậy, không có khuyến cáo đặc biệt nào về vấn đề này.

3.7. Độ hòa tan in vitro bổ sung cho nghiên cứu tương đương sinh học

Nên báo cáo kết quả thử nghiệm độ hòa tan in vitro đã thu được trên lô thuốc thử nghiệm và thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học. Kết quả nên được báo cáo dưới dạng biểu đồ của phần trăm lượng hòa tan được theo thời gian.

Tiêu chuẩn thử độ hòa tan in vitro của chế phẩm nên được xây dựng dựa trên kết quả độ hòa tan của lô thuốc thử nghiệm có sự tương đương sinh học với thuốc đối chứng và sẽ được dự tính là tương tự với độ tan của thuốc đối chứng (xem phụ lục 11).

Với thuốc giải phóng tức thời, nếu đặc tính hòa tan của thuốc nghiên cứu không tương tự với thuốc đối chứng và dữ liệu in vivo chấp nhận được, phương pháp thử hòa tan nên được đánh giá lại và tối ưu hóa. Trong trường hợp không có phương pháp thử thích hợp nào được xây dựng có thể phản ánh được tương đương sinh học in vivo, có thể thiết lập một tiêu chuẩn hòa tan khác cho thuốc nghiên cứu.

3.8. Báo cáo kết quả

Báo cáo nghiên cứu sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học phải có đầy đủ các tài liệu theo đề cương, thực hiện và đánh giá tuân theo các nguyên tắc GCP và hướng dẫn liên quan của EU và ICH E3. Theo hướng dẫn này, tính xác thực của toàn bộ báo cáo được xác nhận bằng chữ ký của nghiên cứu viên chính. Người nghiên cứu chịu trách nhiệm nên ký vào các phần tương ứng, nếu cần thiết.

Nên ghi rõ tên và chức danh của nghiên cứu viên chịu trách nhiệm, nơi tiến hành nghiên cứu và thời gian thực hiện. Nên cung cấp tên và số lô của các thuốc đã dùng trong nghiên cứu cũng như thành phần, tiêu chuẩn sản phẩm và kết quả so sánh độ hòa tan. Hơn nữa, người đăng ký nên đệ trình một bản cam kết rằng mẫu thuốc thử dùng trong nghiên cứu giống chế phẩm thuốc đã đệ trình để xin cấp phép ra thị trường.

Tất cả các kết quả phải được trình bày rõ ràng và nên có cả dữ liệu của người tình nguyện đã rút lui. Phải có hồ sơ đầy đủ trường hợp người tình nguyện đã rút lui. Phương pháp được dùng để xác định các thông số dược động học từ dữ liệu gốc cần được xác định. Phải báo cáo các dữ liệu đã dùng để tính AUC. Nếu sử dụng các mô hình dược động học để đánh giá các thông số và sử dụng phần mềm tính toán, cần phải thuyết minh rõ. Việc xóa các dữ liệu cũng phải được thuyết minh.

Tất cả các dữ liệu của người tình nguyện nên được cung cấp và đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian của từng cá thể phải được trình bày theo thang đường thẳng/đường thẳng và log/đường thẳng. Báo cáo phân tích nên bao gồm các kết quả cho tất cả các mẫu chuẩn cũng như mẫu kiểm tra (QC). Nên đưa vào báo cáo một số sắc ký đồ đại diện hoặc các số liệu gốc khác bao quát các

khoảng nồng độ cho tất cả các mẫu chuẩn và mẫu QC cũng như mẫu huyết tương của NTN. Báo cáo thẩm định phương pháp phân tích cũng cần được đệ trình.

Báo cáo phân tích thống kê phải đủ chi tiết để có thể tính toán lại, ví dụ phép ngẫu nhiên, dữ liệu về NTN, giá trị các thông số dược động học của mỗi người tình nguyện, tính thống kê cho mỗi thuốc và mỗi giai đoạn. Phân tích ANOVA chi tiết và/hoặc phân tích không tham số, ước tính các điểm và khoảng tin cậy tương ứng kể cả phương pháp đánh giá cũng nên được nêu rõ.

4. ÁP DỤNG ĐỐI VỚI CÁC DƯỢC PHẨM CÓ CHỨA HOẠT CHẤT MỚI

4.1. Sinh khả dụng

Khi một dược chất mới được sử dụng với tác dụng toàn thân, cần phải xác định các đặc tính dược động học bao gồm việc xác định khả năng sẵn sàng trong tuần hoàn chung của dược chất từ dạng bào chế dự kiến so với dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu không thể xác định được (VD vì lý do kỹ thuật hoặc an toàn), nên xác định sinh khả dụng tương đối so với một hỗn dịch hoặc dung dịch uống thích hợp. Nếu thuốc là một tiền dược, nên dùng một dung dịch đối chứng ở dạng tiêm tĩnh mạch.

4.2. Tương đương sinh học

Trong quá trình phát triển sản phẩm, nghiên cứu TĐSH là cần thiết như những nghiên cứu bắc cầu giữa (1) công thức đã thử lâm sàng giai đoạn sớm và công thức mới, (2) công thức mới được thử lâm sàng, đặc biệt những công thức đã dùng trong nghiên cứu tìm liều, với chế phẩm sẽ đưa ra thị trường; (3) những so sánh khác tùy vào tình hình. Những nghiên cứu như vậy có thể được miễn nếu sự không khác biệt về hiệu năng in vivo có thể được thuyết minh thỏa đáng dựa trên các số liệu in vitro (xem phần 5.1.1 và 5.2)

5. ÁP DỤNG CHO CHẾ PHẨM CHỨA DƯỢC CHẤT ĐÃ ĐƯỢC DÙNG LÀM THUỐC

5.1. Nghiên cứu TĐSH

Nghiên cứu TĐSH in vivo là cần thiết khi có nguy cơ sự khác nhau về sinh khả dụng có thể dẫn đến không tương đương trị liệu.

Loại nghiên cứu được thực hiện có thể thay đổi tùy loại sản phẩm, như sau:

5.1.1. Những dạng thuốc uống giải phóng nhanh có tác dụng toàn thân

Phần này liên quan tới những dạng thuốc như viên nén, viên nang và hỗn dịch uống và xem xét các tiêu chí theo nguyên tắc của hệ thống phân loại sinh dược, đó là độ tan cao, tính thấm cao đối với dược chất, và tốc độ hòa tan cao đối với chế phẩm. Những tiêu chí này cùng với trường hợp khoảng điều trị không tới hạn sẽ được xem xét đầu tiên; do vậy, những đặc tính sau đây phải được xem xét kỹ để thuyết minh yêu cầu xin miễn thử TĐSH in vivo. Khi đó, phải cung cấp đủ các số liệu để thuyết minh miễn thử TĐSH.

a) Những đặc tính liên quan tới dược chất:

- Nguy cơ về những phản ứng có hại hoặc không đạt hiệu quả điều trị: Nguy cơ này tùy thuộc vào những yêu cầu thận trọng đặc biệt đối với tính đúng và chính xác về liều dùng của dược chất, đó là cần có nồng độ tới hạn của thuốc trong huyết tương.

- Nguy cơ không TĐSH: đã có bằng chứng một số dược chất đặc biệt có vấn đề về sinh khả dụng hoặc không TĐSH.

- Độ tan: Nói chung, khi dược chất tan cao trong nước, sản phẩm có thể được miễn thử TĐSH, trừ khi xem xét những đặc tính khác thấy rằng sự miễn thử có thể dẫn đến một nguy cơ cao. Khi sự đa hình và cỡ tiểu phân là những yếu tố quyết định tốc độ hòa tan, cần đặc biệt chú ý. Một dược chất được coi là tan cao trong nước nếu lượng dược chất tương ứng với hàm lượng cao nhất trong dạng giải phóng nhanh hòa tan được trong 250 ml của mỗi trong số 3 dung dịch đệm có pH từ 1 - 8 ở 37°C (thường dùng các pH khoảng 1,0; 4,6 và 6,8)

- Đặc tính dược động học: Sự hấp thu hoàn toàn và tuyến tính chứng tỏ dược chất có tính thấm cao, nên dạng thuốc giải phóng nhanh chứa nhóm dược chất này ít ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc.

b) Những tính chất liên quan tới chế phẩm thuốc:

- *Độ hòa tan nhanh*: trong trường hợp miễn thử TĐSH, các dữ liệu in vitro phải chứng tỏ biểu đồ hòa tan của thuốc thử tương tự với thuốc đối chứng trong lần lượt ba dung dịch đệm có pH trong khoảng 1 - 8 ở 37^{oC} (thường dùng các pH 1,0; 4,6 và 6,8). Tuy nhiên, trong trường hợp khi hơn 85% dược chất hòa tan trong vòng 15 phút, biểu đồ hòa tan được chấp nhận là tương tự.

- *Tá dược:* Những tá dược thông thường dùng trong công thức của chế phẩm thường không có tương tác, ảnh hưởng gì tới dược động học của dược chất. Trường hợp dùng tá dược đã biết với số lượng quá nhiều hoặc có những tá dược mới, cần phải trình thêm các tài liệu bổ sung.

- *Bào chế*: Phương pháp bào chế thành phẩm liên quan tới những đặc tính hóa lý quan trọng của dược chất (như dạng thù hình, kích thước tiểu phân) phải được nêu rõ và ghi trong hồ sơ phát triển dược phẩm.

5.1.2. Dung dịch uống

Nếu chế phẩm khi sử dụng ở dạng dung dịch nước để uống và có chứa một dược chất có cùng nồng độ với một dung dịch của chế phẩm đang được phép lưu hành, thì không yêu cầu thử TĐSH, cần chứng minh các tá dược có trong thành phần không ảnh hưởng tới sự vận chuyển thuốc qua đường tiêu hóa, sự hấp thu hoặc độ ổn định của dược chất trong cơ thể.

Trong trường hợp có yêu cầu xác định sinh khả dụng tương đối dung dịch uống được thử so với dạng uống phóng thích tức thời, trừ khi có thể thuyết minh xin miễn thử.

5.1.3. Dạng giải phóng nhanh không dùng đường uống có tác dụng toàn thân

Nói chung, cần phải thử TĐSH.

5.1.4. Các dạng thuốc hấp thu qua da và dạng phóng thích biến đổi

Thử TĐSH theo các hướng dẫn quy định.

5.1.5. Các chế phẩm phối hợp với tỷ lệ cố định

Những chế phẩm phối hợp nói chung được đánh giá SKD và TĐSH đối với từng dược chất (trường hợp phối hợp mới) hoặc như một dạng phối hợp đã có. Các chỉ tiêu trong mục 5.1.1 sẽ áp dụng với từng chất. Nghiên cứu một dạng phối hợp mới cần phải được thiết kế sao cho có thể phát hiện được khả năng tương tác dược động học thuốc - thuốc.

5.1.6. Dung dịch tiêm

Không cần thử TĐSH cho dung dịch thuốc nước dùng đường tiêm tĩnh mạch có chứa dược chất ở cùng nồng độ với một chế phẩm đang được phép lưu hành. Trường hợp dùng đường tiêm khác, như tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, nếu sản phẩm cùng loại dung dịch (nước hoặc dầu), có chứa cùng nồng độ dược chất, và có cùng tá dược hoặc loại tá dược tương đương của một chế phẩm đang được phép lưu hành thì cũng không yêu cầu thử TĐSH.

5.1.7. Các loại khí

Không yêu cầu thử TĐSH cho các dạng thuốc dưới dạng dùng để hít.

5.1.8. Sản phẩm dùng tại chỗ

a) Tác động tại chỗ: Với những sản phẩm dùng tại chỗ (sau khi uống, nhỏ mũi, hít, nhỏ mắt, bôi ngoài da, dùng đường trực tràng, âm đạo.. vv) dự định không có hấp thu toàn thân thì không thể đánh giá TĐSH dựa trên phương pháp đo nồng độ thuốc trong máu và về nguyên tắc có thể dùng phương pháp nghiên cứu lâm sàng so sánh hoặc đánh giá dược lực học. Nếu không thực hiện phải thuyết minh (xem Hướng dẫn riêng).

Nếu thuốc nhằm tác động tại chỗ có thể hấp thu toàn thân, dược phẩm có nguy cơ gây phản ứng phụ toàn thân, khi đó cần xác định lượng thuốc hấp thu vào tuần hoàn chung.

b) Tác dụng toàn thân: Khi sản phẩm dùng tại chỗ nhưng có tác dụng toàn thân, luôn luôn phải thử TĐSH.

5.2. Độ hòa tan in vitro

Luôn luôn yêu cầu thử nghiệm độ hòa tan. Thử độ hòa tan in vitro là một trong những cơ sở để đánh giá yêu cầu miễn thử TĐSH dựa trên tiêu chuẩn đã nêu trong phần 5.1. Thử độ hòa tan phải tuân theo hướng dẫn ghi trong Phụ lục II.

5.3. Trường hợp có thay đổi

Nếu một chế phẩm được bào chế lại trên cơ sở một công thức đã được duyệt hoặc NSX đã thay đổi phương pháp bào chế theo cách có thể xem là có ảnh hưởng đến SKD của dạng thuốc, thì cần thiết phải thử TĐSH trừ khi được thuyết minh. Mọi thuyết minh đều nên dựa trên những xem xét chung, như phần 5.1.1. hoặc trên cơ sở tương quan in vitro - in vivo có thể chấp nhận được thiết lập.

Trong trường hợp sinh khả dụng của chế phẩm đã được xác định là có biến đổi, và tương quan in vitro - in vivo thiết lập chấp nhận được, có thể miễn thử TĐSH in vivo nếu tốc độ hòa tan của chế phẩm mới tương tự với tốc độ hòa tan của thuốc đã được duyệt trong cùng một điều kiện thử nghiệm như đã dùng trong xác định tương quan. (xem phụ lục II)

Tất cả các trường hợp khác, đều yêu cầu thử TĐSH.

Khi có những thay đổi với thuốc phát minh, thì thuốc đối chứng dùng trong nghiên cứu TĐSH và độ hòa tan thường được sản xuất theo công thức, phương pháp bào chế, đóng gói hiện hành được duyệt và chế phẩm sản xuất theo dây chuyền mới với những thay đổi được đề nghị được thử so với chế phẩm đối chứng này.

Khi có những thay đổi đối với thuốc tương đồng, thuốc đối chứng dùng trong thử TĐSH phải là thuốc phát minh.

5.4. Tỷ lệ liều trong các dạng thuốc uống giải phóng nhanh.

Nếu thuốc đăng ký mới có nhiều hàm lượng khác nhau, có thể chấp nhận thử TĐSH với chỉ một hàm lượng. Tuy nhiên, chọn hàm lượng nào để thử cần phải xem xét dựa trên cơ sở dược động học, độ an toàn và khả năng phân tích. Ngoài ra, phải có đủ các điều kiện sau:

- Thuốc phải được sản xuất bởi cùng một NSX với cùng quy trình bào chế.

- Lượng thuốc vào cơ thể phải tuyến tính trong khoảng liều điều trị (nếu không được như vậy, thì dùng những hàm lượng có độ nhạy lớn nhất để nhận ra sự khác nhau trong 2 chế phẩm)

- Các thành phần trong công thức bào chế của thuốc có hàm lượng khác nhau phải giống nhau, trừ lượng chất màu và chất thơm.

- Tỷ lệ giữa lượng dược chất và các tá dược phải như nhau, hoặc trong trường hợp các chế phẩm có chứa lượng dược chất ít (dưới 5%), tỷ lệ giữa lượng các tá dược phải tương tự.

- Biểu đồ hòa tan trong cùng điều kiện thử độ hòa tan của những hàm lượng khác phải tương tự với biểu đồ hòa tan của hàm lượng đã được dùng trong thử TĐSH.

Nếu một hàm lượng mới (trong khoảng liều đã được duyệt) được áp dụng trên cơ sở của một thuốc đã được duyệt và đáp ứng các điều kiện đã nêu, thì không cần thử TĐSH.

5.5. Sinh khả dụng vượt trội (Suprabioavailability)

Nếu xác định thuốc thử có sinh khả dụng cao hơn, có nghĩa là có mức độ hấp thu lớn hơn sản phẩm đối chứng, nên xem xét bào chế lại ở hàm lượng thấp hơn. Trong trường hợp này, sự phát triển trên cơ sở sinh dược nên được báo cáo và cần đệ trình nghiên cứu SKD so sánh cuối cùng của thuốc mới bào chế lại với một thuốc cũ đã được duyệt.

Trong trường hợp không bào chế lại, liều dùng khuyến cáo cho sản phẩm có SKD vượt trội sẽ phải dựa vào nghiên cứu lâm sàng. Một thuốc như vậy không được chấp nhận là tương đương trị liệu với thuốc chứng đã có. Nếu được phép lưu hành, chế phẩm mới có thể được coi như một dược phẩm mới.

Để tránh nhầm lẫn cho cả thầy thuốc và bệnh nhân, người ta khuyên rằng tên của chế phẩm có SKD vượt trội phải thay đổi sao cho có khả năng chống nhầm lẫn với thuốc cũ đã được duyệt.

Không thể ghi nhãn những chế phẩm có SKD vượt trội là tương đồng (xem phần 2.5) với thuốc phát minh/thuốc so sánh.

==========

PHỤ LỤC I
GIẢI THÍCH CÁC KÝ HIỆU DÙNG TRONG PHẦN 3.3

Cmax	Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương
Cmin	Nồng độ thuốc tối thiểu trong huyết tương
Cav	Nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương
Tmax	Thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương
AUCt	Diện tích dưới đường cong từ khi dùng thuốc đến thời điểm t
AUC∞	Diện tích dưới đường cong được ngoại suy đến vô cùng
AUCτ	AUC trong một khoảng liều ở trạng thái ổn định
MRT	Thời gian lưu trú trung bình
Aet	Lượng thuốc bài tiết tích lũy trong nước tiểu từ khi dùng thuốc đến thời điểm t
Ae∞	Lượng thuốc bài tiết tích lũy trong nước tiểu được ngoại suy đến vô cùng
T1/2	Thời gian bán thải huyết tương
Độ Dao động (Fluctuation)	(Cmax - Cmin)/Cav
Độ chuyển dịch (Swing)	(Cmax - Cmin)/Cmin

PHỤ LỤC II
THỬ NGHIỆM ĐỘ HÒA TAN

Mỗi dạng thuốc gồm có dược chất và các tá dược. Tỷ lệ giữa dược chất - tá dược, loại tá dược, kỹ thuật bào chế được lựa chọn dựa trên hàm lượng, tính chất hóa lý và tính chất chung của thuốc và đặc tính hấp thu của nó. Toàn bộ các yếu tố này làm cho mỗi chế phẩm có đặc tính hòa tan riêng.

Khi phát triển một chế phẩm thuốc, phép thử độ hòa tan được dùng như một công cụ để xác định những yếu tố bào chế có thể ảnh hưởng quan trọng tới sinh khả dụng của thuốc. Khi thành phần và phương pháp bào chế được xác định thì phép thử độ hòa tan được dùng trong kiểm tra chất lượng của lô nâng cấp và lô sản xuất để đảm bảo sự đồng nhất giữa các lô và biểu đồ hòa tan vẫn tương tự với độ hòa tan của lô đã thử lâm sàng. Hơn nữa, phép thử độ hòa tan có thể được dùng để chứng minh cho sinh khả dụng của một thuốc mới, TĐSH của một chế phẩm tương đồng hoặc khi có thay đổi.

Do đó, nghiên cứu độ hòa tan có thể dùng với các mục đích sau:

i) Đảm bảo chất lượng

+ Để có thông tin về các lô thử đã dùng trong nghiên cứu SKD/TĐSH và các nghiên cứu lâm sàng chủ yếu để cung cấp những tiêu chuẩn về chất lượng.

+ Được dùng như một công cụ trong kiểm tra chất lượng để chứng minh sự ổn định trong sản xuất

+ Để có thông tin về các lô thuốc đối chứng đã dùng trong nghiên cứu SKD/TĐSH và các nghiên cứu lâm sàng.

ii) Đánh giá thay thế cho thử TĐSH invivo

+ Để chứng minh sự tương tự giữa các thuốc đối chứng trong các nước thành viên của ASEAN.

+ Để chứng minh sự tương tự giữa các chế phẩm khác nhau của một dược chất (bao gồm thuốc có thay đổi và thuốc mới, các thuốc tương đồng) và thuốc đối chứng.

+ Để thu thập thông tin về đồng nhất giữa các lô chế phẩm (thử và đối chứng) được dùng như một cơ sở cho việc lựa chọn những lô thích hợp trong nghiên cứu in vivo.

Phương pháp thử nên theo yêu cầu của dược điển trừ khi chứng tỏ không phù hợp. Những PP thay thế có thể được xem xét khi thuyết minh được những pp này là chuyên biệt và có thể phát hiện khác biệt giữa các lô chế phẩm có hiệu năng in vivo được chấp nhận và không chấp nhận.

Nếu một dược chất được coi là có độ tan cao, có thể dự đoán rằng nó sẽ không gây vấn đề gì về SKD, hơn nữa, dạng thuốc hòa tan nhanh trong khoảng pH sinh lý sau khi dùng. Trong trường hợp này, có thể miễn thử TĐSH, dựa trên trường hợp đã có và sự tương tự về biểu đồ hòa tan qua một phép thử phân biệt miễn là đáp ứng những tiêu chí khác trong phần 5.1.1. sự tương tự cần được thuyết minh bằng biểu độ hòa tan bao gồm ít nhất 3 điểm, trong 3 môi trường khác nhau (thường từ khoảng pH 1 - 6,8, trong những trường hợp có thể được xem xét trong khoảng pH 1 - 8). Trong trường hợp nếu thuốc hoặc các tá dược không nhạy cảm với pH, có thể chỉ cần thử trên 2 môi trường.

Nếu một dược chất được coi là có độ tan thấp và tính thấm cao, tốc độ hấp thu có thể bị giới hạn bởi tốc độ hòa tan của dạng thuốc. Đây cũng là trường hợp khi một hoặc nhiều tá dược kiểm soát sự phóng thích dược chất và sau đó đến độ hòa tan của dược chất. Trong những trường hợp này, thay đổi về điều kiện thử được khuyến cáo và nên lấy đủ mẫu cho tới khi hoặc 90% thuốc được hòa tan hoặc đạt đến một sự tiệm cận. Sự hiểu biết về đặc tính hòa tan trong những điều kiện khác nhau như pH, sự khuấy trộn, hàm lượng ion, chất diện hoạt, độ nhớt, áp suất thẩm thấu là quan trọng vì biểu hiện của hệ rắn in vivo có thể là thiết yếu đối với độ hòa tan của thuốc không phụ thuộc vào đặc tính lý hóa của dược chất. Một thiết kế thống kê thực nghiệm thích hợp có thể được dùng để nghiên cứu các thông số tới hạn và để tối ưu hóa những điều kiện như vậy. Bất cứ pp nào để chứng minh sự tương tự của biểu đồ hòa tan cũng được chấp nhận khi chúng được thuyết minh đúng.

Mức độ tương tự có thể được so sánh bởi pp mô hình độc lập hoặc phụ thuộc ví dụ bằng hồi quy tuyến tính của phần trăm hòa tan ở những thời điểm xác định, bằng sự so sánh thống kê của các thông số của hàm Weibull hoặc bằng cách tính hệ số tương tự, ví dụ như sau:

$$\mathbf{f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n). \sum_{t=1}^{n} (Rt - Tt)^2]^{-0,5} 100 \}}$$

Trong biểu thức trên f_2 là hệ số tương đương, n là số thời điểm lấy mẫu, R(t) là % trung bình thuốc hòa tan của một thuốc đối chứng và T(t) là trung bình % độ hòa tan của thuốc thử tại thời điểm t.

Đánh giá sự tương đương dựa trên điều kiện của:

- Tối thiểu 3 điểm lấy mẫu (không bao gồm điểm không)

- 12 giá trị cho mỗi điểm lấy mẫu của mỗi thuốc.

- Không quá 1 giá trị trung bình > 85% hòa tan cho mỗi thuốc

- Độ lệch chuẩn của trung bình của bất kỳ thuốc nào cần phải nhỏ hơn 10% từ điểm thứ 2 đến điểm cuối cùng.

- Giá trị F2 = 50 - 100 gợi ý cho thấy rằng 2 biểu đồ hòa tan là tương tự. Trong trường hợp nếu trên 85% của cả hai thuốc được hòa tan trong vòng 15 phút, biểu đồ hòa tan có thể được chấp nhận tương tự nhau mà không cần phải đánh giá thêm.

PHỤ LỤC III
CÁC BIỂU MẪU

Biểu mẫu 1:

BIỂU MẪU BÁO CÁO
TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC/SINH KHẢ DỤNG

1. Trang tiêu đề

1.1 Tên nghiên cứu.

1.2 Tên và địa chỉ nhà tài trợ.

1.3 Tên, người có thẩm quyền và địa chỉ của đơn vị nghiên cứu.

1.4 Tên và địa chỉ nghiên cứu viên chính.

1.5 Tên nghiên cứu viên lâm sàng/cán bộ y tế.

1.6 Tên, địa chỉ người phụ trách của đơn vị xét nghiệm.

1.7 Tên, địa chỉ người phụ trách của đơn vị phân tích.

1.8 Tên, địa chỉ người phụ trách của đơn vị quản lý dữ liệu, tính toán dược động học và phân tích thống kê.

1.9 Tên và địa chỉ của các nghiên cứu viên khác và người tham gia nghiên cứu

1.10 Ngày bắt đầu và kết thúc của các giai đoạn lấy mẫu, phân tích mẫu.

1.11 Chữ ký, ngày ký của các nghiên cứu viên, (nhân viên hành chính y tế, phụ trách QA, nếu áp dụng).

2. Tóm tắt nghiên cứu

3. Mục lục

4. Giải thích thuật ngữ và chữ viết tắt

5. Giới thiệu

5.1 Dược lý học

5.2 Dược động học

5.3 Sự cố bất lợi

6. Mục tiêu nghiên cứu

7. Thông tin sản phẩm

7.1 Thông tin về thuốc thử

- Tên thương mại
- Tên dược chất, hàm lượng, dạng bào chế

- Số lô, ngày sản xuất, hạn sử dụng
- Sự phù hợp của cỡ lô (có thể cung cấp bởi nhà tài trợ)
- Công thức bào chế (có thể cung cấp bởi nhà tài trợ)
- Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm (có thể cung cấp bởi nhà tài trợ)
- Tên và địa chỉ nhà sản xuất

7.2 Thông tin về thuốc đối chứng

- Tên thương mại
- Tên dược chất, hàm lượng, dạng dùng
- Số lô, ngày sản xuất, hạn sử dụng
- Tên và địa chỉ nhà sản xuất
- Tên và địa chỉ nhà nhập khẩu hoặc cơ sở giữ giấy phép lưu hành

7.3 Dữ liệu về tương đương bào chế

- So sánh hàm lượng dược chất/hoạt lực (giữa mẫu thuốc thử và thuốc đối chứng)
- Độ đồng đều đơn vị liều

7.4 So sánh quá trình hòa tan (có thể cung cấp bởi nhà tài trợ)

7.5 Thư cam kết của cơ sở đăng ký/nhà tài trợ khẳng định thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một (theo Biểu mẫu 2)

8. Kế hoạch nghiên cứu

8.1 Thiết kế nghiên cứu lâm sàng

- Thiết kế nghiên cứu (chéo, song song)
- Thử trong trạng thái đói/no
- Tiêu chuẩn chấp nhận, loại trừ, hạn chế (với người tình nguyện)
- Tiêu chuẩn hóa điều kiện nghiên cứu
- Cách dùng thuốc
- Loại dữ liệu người tình nguyện không đưa vào đánh giá kết quả
- Kiểm tra sức khỏe
- Dữ liệu về người tình nguyện, số lượng, sai lệch so với đề cương
- Kế hoạch/thời gian biểu lấy mẫu, chuẩn bị/xử lý/bảo quản mẫu, các sai khác so với đề cương
- Thể tích máu đã lấy
- Giám sát người tình nguyện
- Yếu tố di truyền (nếu áp dụng)

8.2 Phác đồ nghiên cứu

- Lựa chọn liều - đơn liều, đa liều
- Nhận diện các thuốc nghiên cứu, liều dùng
- Ngẫu nhiên hóa
- Mù hóa
- Thời gian nghỉ giữa các giai đoạn (rửa giải)
- Thể tích nước dùng để uống thuốc

8.3 Báo cáo lâm sàng và an toàn

- Sự cố bất lợi
- Phản ứng bất lợi liên quan tới thuốc nghiên cứu

8.4 Các phép thử và các thông số dược động học

- Định nghĩa và cách tính

8.5 Phân tích thống kê

- Dữ liệu phân tích đã chuyển logarit (AUC, Cmax)
- Điều chỉnh theo thời gian lấy mẫu
- t max,
- t ½
- Tiêu chuẩn chấp nhận tương đương sinh học
- Dữ liệu ANOVA
- Độ mạnh (Power)

8.6 Phương pháp phân tích và thẩm định phương pháp phân tích

- Mô tả phương pháp định lượng
- Phương pháp phát hiện
- Quy trình thẩm định và tóm tắt kết quả

• Độ đặc hiệu;
• Độ đúng
• Độ chính xác;
• Khả năng thu hồi (Hiệu suất);
• Độ ổn định;
• Giới hạn định lượng
• Độ tuyến tính

8.7 Dữ liệu về đảm bảo chất lượng

9. Kết quả và bàn luận

9.1 Kết quả nghiên cứu lâm sàng

- Các đặc tính nhân khẩu học của người tình nguyện.
- Mô tả chi tiết giai đoạn lấy mẫu.
- Những điểm khác so với đề cương, nếu có.
- Dữ liệu về việc sử dụng thuốc, hút thuốc, uống rượu, tiền sử bệnh và khám sức khỏe, dấu hiệu sinh tồn, và kết quả xét nghiệm của người tình nguyện.
- Báo cáo về sự cố, phản ứng bất lợi với cả thuốc thử và thuốc đối chứng.

9.2 Tóm tắt kết quả phân tích

9.3 Phân tích dược động học

- Nồng độ thuốc ở từng thời điểm lấy mẫu, mô tả thống kê.
- Bảng các thông số dược động học của từng người tình nguyện, mô tả thống kê.
- Đường biểu diễn nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương hoặc nước tiểu theo thời gian
- Đường biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc nước tiểu theo thời gian của từng người tình nguyện.

9.4 Phân tích thống kê

- Tính toán thống kê.
- Các điểm được chọn để tính Kel, $t_{1/2}$.
- Tóm tắt thống kê các thông số dược động học: AUC_t, % AUC ngoại suy, AUC_{inf}, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$.
- Tóm tắt ý nghĩa thống kê của AUC và C_{max} (khoảng tin cậy 90% trung bình nhân thuốc thử/thuốc đối chứng, tính trên số liệu đã chuyển logarit) và t_{max} (theo giá trị P tính trên số liệu không chuyển logarit).
- Tính toán tương tự với mẫu là nước tiểu: Ae và dAe/dt (Ae tương ứng với AUC, $(dAe/dt)_{max}$ tương ứng với C_{max}).
- Dao động trong cá thể.
- Độ mạnh của nghiên cứu (Power).
- Đánh giá ảnh hưởng của trình tự, giai đoạn và phác đồ thử.
- Bảng phân tích ANOVA, trung bình bình phương nhỏ nhất cho mỗi thông số dược động học.
- Bảng tính khoảng tin cậy 90% của tỷ số các thông số dược động học cần xem xét trên số liệu đã chuyển logarit.

10. Kết luận

11. Phụ lục

11.1 Đề cương và phê duyệt

- Văn bản phê duyệt/chấp thuận của cơ quan quản lý thuốc (nếu áp dụng).

- Đề cương nghiên cứu và các bản bổ sung kèm theo các bản phê duyệt của Hội đồng đạo đức/Hội đồng khoa học cơ sở.

- Bản chấp thuận tham gia nghiên cứu của người tình nguyện.

- Liệt kê những nội dung sai khác so với đề cương.

- Tổng hợp các sự cố bất lợi.

- Tiêu chuẩn chất lượng và phiếu kiểm nghiệm.

11.2 Báo cáo thẩm định phương pháp phân tích (bao gồm 20% sắc ký đồ thô).

11.3 Báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện (bao gồm 20% sắc ký đồ thô).

11.4 Giấy chứng nhận của cơ sở lâm sàng (lấy mẫu), phòng xét nghiệm lâm sàng, phòng thí nghiệm phân tích (nếu có).

11.5 Dữ liệu so sánh quá trình hòa tan theo tỷ lệ liều giữa các hàm lượng khác nhau, nếu nghiên cứu tương đương sinh học chỉ thực hiện trên một hàm lượng nhưng đăng ký lưu hành một vài hàm lượng khác nhau với công thức bào chế theo tỷ lệ (do nhà tài trợ cung cấp).

Biểu mẫu 2:

Tiêu đề tên và địa chỉ cơ sở đăng ký thuốc/cơ sở tài trợ nghiên cứu

THƯ CAM KẾT VỀ THUỐC THỬ DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC VÀ THUỐC ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH

.... ngày..... tháng..... năm 20...

Kính gửi: Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế (Việt Nam)

Cơ sở đăng ký/cơ sở tài trợ nghiên cứu.... *(Tên đầy đủ theo giấy phép thành lập).*

Địa chỉ tại.... *(Địa chỉ đầy đủ theo giấy phép thành lập).*

Bằng thư này cam kết rằng mẫu thuốc cơ sở..... đã sử dụng làm thuốc thử trong nghiên cứu tương đương sinh học số... (*mã số nghiên cứu*) thực hiện tại.... *(tên và địa chỉ đầy đủ của cơ sở nơi nghiên cứu được tiến hành)* trong thời gian từ ngày.... tháng.... năm đến ngày.... tháng... năm... và thuốc..... *(tên thương mại/dạng bào chế/hàm lượng của thuốc đăng ký)* đăng ký lưu hành là một. Bất cứ một thay đổi nào nếu có giữa thuốc đăng ký lưu hành và thuốc đã sử dụng làm thuốc thử trong nghiên cứu trên đều được cung cấp thông tin đầy đủ trong hồ sơ đăng ký lưu hành thuốc nộp tại Cục Quản lý Dược kèm theo các tài liệu kỹ thuật có liên quan theo quy định nhằm chứng minh các thay đổi này không làm ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc đã dùng làm thuốc thử trong nghiên cứu.

Chúng tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm về sự trung thực của cam kết này.

Xin gửi kèm các tài liệu có liên quan để chứng minh *(nếu có).*

Giám đốc cơ sở đăng ký/cơ sở tài trợ nghiên cứu
(Ký tên và đóng dấu trực tiếp)

CÁC THUẬT NGỮ DÙNG TRONG HỒ SƠ KỸ THUẬT ACTD VÀ ACTR

Những định nghĩa sử dụng cho bảng chú giải thuật ngữ này được xây dựng cho hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) và những yêu cầu kỹ thuật chung ASEAN (ACTR). Các thuật ngữ này không nhất thiết có ý nghĩa tương tự ngoài phạm vi của những phần cụ thể mà chúng được đề cập đến trong ACTD và ACTR.

Thử Lão hóa cấp tốc [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Là những nghiên cứu được thiết kế để làm tăng tốc quá trình phân hủy hóa học hay biến đổi vật lý của dược chất hay dược phẩm bằng cách dùng điều kiện bảo quản khắc nghiệt, được coi như là một phần của các nghiên cứu độ ổn định chính thức.

(Dữ liệu nghiên cứu trong điều kiện khắc nghiệt cùng với các nghiên cứu độ ổn định dài hạn, có thể được sử dụng để đánh giá những ảnh hưởng hóa học dài hạn hơn tại điều kiện không lão hóa cấp tốc và ảnh hưởng của tình trạng bảo quản nằm ngoài điều kiện bảo quản ghi trên nhãn trong thời gian ngắn (có thể xảy ra khi vận chuyển). Kết quả thử trong điều kiện lão hóa cấp tốc không phải lúc nào cũng có thể dự báo được những thay đổi vật lý (xem Độ ổn định và những thuật ngữ liên quan)

Tiêu chuẩn chấp nhận [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Là các giới hạn về số, phạm vi các đo lường thích hợp mà một dược chất hoặc dược phẩm hoặc nguyên liệu phải đạt được ở những giai đoạn khác nhau của quy trình sản xuất để kết quả của quy trình phân tích của dược chất hoặc dược phẩm hoặc nguyên liệu đó được chấp nhận.

Độ chính xác [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Độ chính xác của một quy trình phân tích diễn tả độ xác thực giữa giá trị tìm được và một trong các giá trị được chấp nhận (là giá trị thực quy ước đúng hoặc giá trị đối chiếu chấp nhận được).

Hoạt chất (API) [theo WHO]

Một chất hoặc một hợp chất có hoạt tính trị liệu được sử dụng để sản xuất ra một dược phẩm.

Phản ứng có hại của thuốc (ADR) [theo WH]/Tham khảo: ACDT-E...

Là một phản ứng với thuốc mà phản ứng đó có hại và không mong muốn, xuất hiện ở liều điều trị bình thường đối với con người.

(Trong định nghĩa này, có một lưu ý quan trọng là nó liên quan đến phản ứng của bệnh nhân mà mỗi yếu tố riêng biệt có thể đóng vai trò quan trọng, và hiện tượng là có hại. Chẳng hạn như một phản ứng điều trị không mong muốn có thể là

tác dụng phụ (Side Effect) nhưng không phải là phản ứng có hại; xem thêm phần Biến cố ngoại ý (Adverse Event), tác dụng phụ (Side Effect).

Từ web site của Chương Trình Giám Sát Thuốc WHO, www.who-umc.org)

Biến cố ngoại ý (AE) [theo WHO)/Tham khảo: ATCD-E...

Là bất kỳ biến cố y khoa không có lợi nào có thể xảy ra khi điều trị với một thuốc nhưng không nhất thiết có mối quan hệ nhân quả với thuốc điều trị đó. (Điểm cơ bản ở đây là sự trùng hợp cùng lúc mà không nghi ngờ có quan hệ nhân quả; xem thêm phần phản ứng có hại, tác dụng phụ) từ web site của chương trình giám sát thuốc WHO, www.who-umc.org

Quy trình phân tích [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Quy trình phân tích đề cập đến cách tiến hành phân tích; nó phải mô tả chi tiết các bước cần thiết để thực hiện mỗi phép phân tích.

(Nó có thể bao gồm mẫu thử, chất chuẩn, chuẩn bị thuốc thử, sử dụng thiết bị, xây dựng đường chuẩn, sử dụng công thức để tính toán, .v.v.)

Hiện tượng lệch bội lẽ [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Sai số của mẫu các nhiễm sắc thể trong một tế bào hoặc sinh vật.

Cơ sở đăng ký [theo WHO]

Công ty, tập đoàn hay tổ chức pháp nhân hoạt động trong lĩnh vực dược nộp đơn xin cấp giấy phép lưu hành một dược phẩm, nộp tài liệu cập nhật cho một thuốc đã được cấp phép lưu hành hoặc nộp đơn xin phép cho những thay đổi đối với một thuốc đã được cấp phép lưu hành.

Phê duyệt (liên quan đến hội đồng thẩm định) [theo E6] Tham khảo: ACTD-E..

Quyết định có tính khẳng định của hội đồng thẩm định rằng việc thử lâm sàng đã được xem xét và có thể được thực hiện tại một cơ quan được hội đồng thẩm định chỉ định, đáp ứng yêu cầu pháp lý, tiêu chuẩn thực hành lâm sàng tốt (GCP), và các yêu cầu quản lý.

Thanh tra [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Việc thẩm tra thử nghiệm có hệ thống và độc lập liên quan đến những hoạt động và tài liệu để xác định xem những hoạt động thử nghiệm đánh giá có được tiến hành hay không, và số liệu có được lưu trữ, phân tích và báo cáo chính xác theo đề cương, quy trình thao tác chuẩn (SOPs) của nhà tài trợ, tiêu chuẩn thực hành lâm sàng tốt (GCP), và những yêu cầu quản lý hay không.

Chứng nhận thanh tra [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Tuyên bố của thanh tra xác nhận rằng việc thanh tra đã được tiến hành.

Báo cáo thanh tra [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một báo cáo đánh giá bằng văn bản về kết quả thanh tra do thanh tra viên của nhà tài trợ thực hiện.

Bằng chứng thanh tra [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Tài liệu cho phép tái hiện lại diễn tiến sự việc.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD)

Phần hồ sơ xin cấp giấy phép lưu hành sản phẩm được áp dụng chung cho tất cả các nước thành viên ASEAN.

Yêu cầu kỹ thuật chung ASEAN (ACTR)

Môt bộ tài liệu bằng văn bản để hướng dẫn các đơn vị đăng ký chuẩn bị hồ sơ đăng ký một cách đồng bộ theo yêu cầu chung của tất cả cơ quan quản lý thuốc (DRA) ASEAN.

Lô [theo WHO]

Là một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói hoặc sản phẩm được chế biến đồng nhất từ một công đoạn hoặc một số công đoạn sản xuất.

(Trong sản xuất liên tục, lô phải tương ứng với một phần xác định trong sản xuất, được đặc trưng bởi sự đồng nhất theo dự kiến; đôi khi phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại để hình thành lô đồng nhất cuối cùng).

Số lô [theo WHO]

Sự kết hợp rõ ràng của các số và/hoặc các chữ cái để nhận dạng cụ thể một lô được ghi trên nhãn, trong hồ sơ lô, và trên phiếu kiểm nghiệm, .v.v.

Hồ sơ lô [theo WHO]

Tất cả các tài liệu liên quan đến việc sản xuất của một lô bán thành phẩm hoặc thành phẩm; chúng thể hiện lịch sử của mỗi lô sản phẩm và tất cả những tình huống liên quan đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng.

Thay thế bazơ [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Sự thay đổi của một hay nhiều bazơ trong chuỗi nucleotide. Điều này có thể tạo ra một protein khác.

Sinh khả dụng [theo WHO]

Tốc độ và mức độ hiện diện của một thành phần hoạt chất thuốc hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính được xác định bằng đường cong nồng độ/thời gian của nó trong hệ tuần hoàn hoặc bằng sự thải trừ của nó qua nước tiểu hay thể dịch khác.

Tương đương sinh học [theo WHO]

Hai dược phẩm tương đương sinh học nếu chúng tương đương hoặc thay thế nhau được về mặt dược học, và có sinh khả dụng ở mức độ tương đương nhau để có thể có hiệu quả mong muốn cơ bản là như nhau, sau khi được cho sử dụng cùng 1 liều lượng bằng nhau.

Hoạt tính sinh học [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Năng lực chuyên biệt của một sản phẩm để đạt được một hiệu quả sinh học xác định. Hoạt lực là đơn vị định lượng của hoạt tính sinh học.

Sản phẩm sinh học [theo WHO]

Bất cứ sản phẩm nào có nguồn gốc sinh học, sản xuất bằng một quá trình sinh học, dẫn xuất từ máu và huyết tương người, hoặc được sản xuất bằng công nghệ sinh học, chứa những chất cao phân tử mà độ tinh khiết, hoạt lực, và cấu tạo của chúng không thể xác định một cách dễ dàng và đáng tin cậy bằng phân tích hóa học hay hóa lý. (Ví dụ của nhóm này là vacxin, những sản phẩm máu, những mô động vật được biến đổi, các hóc-môn phân tử lượng cao, các dị nguyên, và các sản phẩm công nghệ gen hoặc những công nghệ sinh học mới hơn khác. Định nghĩa này không bao gồm các kháng sinh và các chất mặc dù có nguồn gốc sinh học nhưng phân tử lượng thấp và có thể tách được thành những chất tinh khiết, như các steroid và alkaloid tinh khiết. Thông thường sản phẩm sinh học không thể được phê duyệt bởi cơ quan quản lý y tế nếu chỉ dựa vào so sánh in vitro với một sản phẩm so sánh (comparator). Các biệt dược khác nhau có thể có cùng công dụng, ví dụ vắc-xin ho gà, nhưng mỗi sản phẩm phải được chứng minh độc lập về độ an toàn và hiệu quả. Dữ liệu về nồng độ của "thành phần hoạt tính" trong huyết tương cũng thường không giúp ích được bởi vì không thể chắc chắn có thể đo được chính xác cùng lượng hoạt chất đó trong huyết tương. Do đó những sản phẩm này không thể được phê duyệt mà không có số liệu về độ an toàn và hiệu lực; xem *Sản Phẩm Công Nghệ Sinh Học*)

Sản phẩm công nghệ sinh học [theo WHO]

Bất cứ sản phẩm nào được sản xuất bằng công nghệ gen hoặc công nghệ sinh học tân tiến hơn khác.

(Định nghĩa về tất cả các sản phẩm công nghệ sinh học đều nằm trong định nghĩa về các sản phẩm sinh học; xem *Sản Phẩm Sinh Học*)

Nghiên cứu mù/Mặt nạ [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một quy trình thủ tục trong đó một hoặc nhiều bên tham gia thử nghiệm không biết nội dung điều trị.

(Mù đơn thường là đối tượng/bệnh nhân nghiên cứu không được biết nội dung điều trị và mù đôi thường là cả đối tượng nghiên cứu, các nhà nghiên cứu (nghiên cứu viên; bác sỹ nghiên cứu), người giám sát, và trong một số trường hợp cả những người phân tích số liệu cũng không được biết về nội dung điều trị).

Khoảng quan trắc [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một thiết kế về chương trình độ ổn định mà chỉ những mẫu ở các cực điểm của các yếu tố thiết kế nhất định, chẳng hạn hàm lượng, cỡ đóng gói, được thử nghiệm tại tất cả các thời điểm như trong toàn bộ thiết kế.

(Thiết kế thừa nhận rằng độ ổn định của bất cứ mức độ trung gian nào đều được thể hiện qua độ ổn định của các mức cực điểm đã được thử nghiệm. Khi một dãy các hàm lượng được thử nghiệm thì khoảng quan trắc sẽ được áp dụng nếu các hàm lượng là như nhau hoặc liên quan rất mật thiết với nhau trong thành phần công thức [ví dụ đối với những viên nén được tạo ra từ những lực nén khác nhau trên cùng dạng cốm, hay những viên nang được đóng nang ở những khối lượng khác nhau từ cùng một thành phần vào trong các vỏ nang có kích thước khác nhau]. Khoảng quan trắc có thể áp dụng cho các cỡ đóng gói khác nhau hoặc cách đóng gói khác nhau của cùng một hệ bao bì kín).

Bộ dữ liệu bắc cầu [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Thông tin chọn lọc từ Bộ dữ liệu lâm sàng hoàn chỉnh mà cũng phù hợp với dân số của một khu vực mới, bao gồm số liệu về dược động học và mọi dữ liệu sơ bộ về dược lực học và đáp ứng theo liều, và nếu cần, những dữ liệu bổ sung thu được từ nghiên cứu bắc cầu ở khu vực mới mà cho phép ngoại suy các dữ liệu của nước ngoài về tính an toàn và hiệu lực của thuốc cho dân số của khu vực mới.

Nghiên cứu bắc cầu [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Một nghiên cứu bổ sung được thực hiện ở khu vực mới để cung cấp các dữ liệu dược lực học hoặc dữ liệu lâm sàng về hiệu lực, tính an toàn, liều dùng và chế độ liều ở khu vực mới mà cho phép ngoại suy từ dữ liệu lâm sàng ở nước ngoài cho khu vực mới.

(Những nghiên cứu này có thể bao gồm những thông tin bổ sung về dược động học).

Hiệu chuẩn [theo WHO]/Tham khảo: ACTD-Q...

Là một loạt các thao tác tiến hành trong một điều kiện đặc thù nhằm thiết lập mối quan hệ giữa các giá trị có được do thiết bị/hệ thống đo đạc ghi lại và kiểm soát, hoặc các giá trị đo được bằng phép đo thích hợp, và những giá trị tương ứng đã biết của một chất chuẩn đối chiếu.

(Cần thiết lập giới hạn chấp nhận của các kết quả đo lường)

Mẫu báo cáo dữ liệu (CRF) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một tài liệu dạng văn bản in hoặc tài liệu điện tử được thiết kế để ghi lại tất cả thông tin mà đề cương yêu cầu để báo cáo cho nhà tài trợ về mỗi đối tượng thử nghiệm.

Sinh sản tế bào [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Khả năng tế bào phân chia và hình thành các tế bào con.

Cơ chất tế bào [theo Q5D]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tế bào vi sinh vật hay dòng tế bào lấy từ người hoặc động vật có đầy đủ khả năng tạo ra những sản phẩm công nghệ sinh học/sản phẩm sinh học mong muốn để sử dụng in-vivo hoặc ex-vivo đối với con người.

Giấy chứng nhận dược phẩm (CPP) [theo WHO]

Giấy chứng nhận dược phẩm được quy định theo hệ thống giấy chứng nhận của WHO về chất lượng của dược phẩm được sử dụng trong giao dịch thương mại Quốc tế.

Kiểm soát sự thay đổi [theo WHO]

Một hệ thống chính thức qua đó những đại diện có đủ tiêu chuẩn hoặc các nhà chuyên môn thẩm định những thay đổi dự kiến hoặc thực tế có thể ảnh hưởng đến tình trạng đã được thiết lập.

(Mục đích nhằm xác định nhu cầu tác động để đảm bảo và ghi nhận rằng hệ thống luôn được duy trì ở một tình trạng đã được công nhận.)

Clastogen [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Một tác nhân gây ra những thay đổi cấu trúc của nhiễm sắc thể, thường có thể phát hiện được bằng kính hiển vi ánh sáng thường.

Vùng khí hậu [theo WHO]

Có 4 vùng được chia theo điều kiện khí hậu hàng năm

Vùng I: ôn đới

Vùng II: cận nhiệt đới, có thể có độ ẩm cao

Vùng III: nóng và khô

Vùng IV: nóng và ẩm

Báo cáo nghiên cứu/thử nghiệm lâm sàng [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Mô tả bằng văn bản về một thử nghiệm/nghiên cứu về bất kỳ loại thuốc nào dùng để chẩn đoán, phòng ngừa hoặc điều trị, được tiến hành trên người, trong đó các mô tả, giới thiệu và phân tích lâm sàng và thống kê được hợp nhất hoàn toàn trong một báo cáo. (Xem hướng dẫn của ICH về cấu trúc và nội dung của các báo cáo nghiên cứu lâm sàng).

Nghiên cứu/Thử nghiệm lâm sàng [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Bất cứ nghiên cứu nào trên người nhằm phát hiện hoặc xác minh những hiệu quả lâm sàng, dược lý và/hoặc dược động học của sản phẩm nghiên cứu, và/hoặc để xác định bất cứ phản ứng có hại nào của sản phẩm nghiên cứu, và/hoặc nghiên cứu về hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của sản phẩm nghiên cứu với mục đích xác định tính an toàn và/hoặc hiệu quả của sản phẩm nghiên cứu đó.

Hiệu quả tạo dòng vô tính [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Khả năng của một tế bào trong việc tạo dòng vô tính

(Thường được đo sau khi nuôi cấy số lượng nhỏ các tế bào trong một môi trường thích hợp).

Lô cam kết [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Lô sản xuất của một dược chất hay một dược phẩm qua đó những nghiên cứu độ ổn định được bắt đầu hoặc hoàn tất sau khi được cấp giấy phép lưu hành theo cam kết trong hồ sơ đăng ký.

Sản phẩm (thuốc) so sánh [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

a) Dược phẩm mà sản phẩm mới dự định có thể thay thế lẫn nhau với nó trong thực hành lâm sàng;

(Sản phẩm đối chiếu thường là sản phẩm của nhà phát minh mà hiệu lực, tính an toàn và chất lượng đã được thiết lập. Khi không có sản phẩm của nhà phát minh thì sản phẩm dẫn đầu thị trường được sử dụng là sản phẩm đối chiếu nếu nó đã được cấp phép lưu hành và hiệu lực, tính an toàn và chất lượng đã được thiết lập và ghi thành tài liệu).

b) Một sản phẩm nghiên cứu hoặc đã được đưa ra thị trường (nghĩa là so sánh với thuốc có hoạt tính), hoặc giả dược (placebo) sử dụng làm đối chiếu trong một nghiên cứu lâm sàng. (Xem '*Sản phẩm đối chiếu*').

Bộ dữ liệu lâm sàng hoàn chỉnh [theo F5]/Tham khảo: ACTD-E...

Một bộ dữ liệu lâm sàng để đăng ký chứa những dữ liệu lâm sàng đáp ứng đầy đủ những yêu cầu của Cơ quan thẩm quyền của khu vực mới và chứa dữ liệu dược động học liên quan đến dân số ở khu vực mới.

Tuân thủ (liên quan tới các thử nghiệm) [theo F5]/Tham khảo: ACTD-E...

Làm theo đúng mọi yêu cầu liên quan đến thử nghiệm lâm sàng, yêu cầu của tiêu chuẩn Thực hành Thử nghiêm Lâm sàng Tốt (GCP), và những yêu cầu theo luật hiện hành.

Thẩm định đồng thời [theo PIC]

Thẩm định tiến hành trong quá trình sản xuất thường quy của sản phẩm dự định bán

Sự bảo mật [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Sự ngăn chặn thất thoát thông tin cá nhân của các đối tượng tham gia nghiên cứu hoặc thông tin độc quyền sở hữu của nhà tài trợ cho những bên không có thẩm quyền.

Hệ bao bì kín [theo Q1AR]/Tham khảo ACTD-Q...

Tất cả các thành phần bao bì tập hợp lại để chứa đựng và bảo vệ dạng bào chế, bao gồm bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì đóng gói thứ cấp tạo thành lớp bảo vệ thêm cho sản phẩm thuốc. Hệ đóng gói tương đương với hệ bao bì kín.

Nhãn trên bao bì [theo WHO]

Tất cả các thông tin trên bất kỳ phần nào của bao bì, bao gồm thông tin trên cả bao bì bên ngoài như thùng các-tông.

Chất tạp nhiễm [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Bất cứ chất nào xuất hiện ngẫu nhiên (chẳng hạn hóa chất, các chủng sinh hóa hay vi khuẩn) không dự tính trong quá trình sản xuất, trong dược chất hay trong thành phẩm thuốc.

Hợp đồng [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một thỏa thuận bằng văn bản, ghi ngày tháng và được ký giữa hai hay nhiều bên liên quan nhằm thiết lập bất cứ dàn xếp gì về đại diện hoặc phân công nhiệm vụ và nghĩa vụ, và nếu thích hợp thì cả vấn đề tài chính. Có thể sử dụng một đề cương để làm cơ sở cho một hợp đồng.

Tổ chức nghiên cứu theo hợp đồng (CRO) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một pháp nhân hay tổ chức (thương mại, trường, viện,...) do nhà tài trợ ký hợp đồng để thực hiện một hoặc nhiều nhiệm vụ và chức năng liên quan đến thử nghiệm của nhà tài trợ.

Ủy ban điều phối [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một Ủy ban có thể do nhà tài trợ lập ra để điều phối việc tiến hành thử nghiệm tại nhiều trung tâm.

Nhà điều phối nghiên cứu [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một nhà nghiên cứu được chỉ định có trách nhiệm điều phối những nhà nghiên cứu tại các trung tâm khác nhau tham gia thử nghiệm đa trung tâm.

Nước xuất xứ

Nước mà dạng bào chế cuối cùng được sản xuất, và/hoặc xuất xưởng lô, hoặc từ đó sản phẩm được vận chuyển đến nước nhập khẩu. Có thể có trường hợp không thể xác định được một nước xuất xứ mà là một số nước xuất xứ. Điều này có thể dẫn đến việc yêu cầu nhiều CPP. (Lưu ý: Định nghĩa này được hiểu liên quan đến thực tế áp dụng hệ thống giấy chứng nhận của WHO áp dụng trong thủ tục đăng ký thuốc).

Quy trình sản xuất quan trọng - [theo ASEAN GMP]

Một quy trình sản xuất có thể dẫn đến biến đổi làm ảnh hưởng đến chất lượng của dược phẩm.

Mật độ tế bào nuôi cấy [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Là sự xác định mật độ tế bào trong môi trường nuôi cấy (sự sinh sản tế bào thường bị ức chế khi mật độ tế bào tăng cao).

Đánh giá di truyền học tế bào [theo S2B]/Tham khảo: ACTD-S...

Phân tích cấu trúc nhiễm sắc thể trong gián phân và giảm phân bằng kính hiển vi ánh sáng thường.

Sự phân hủy sản phẩm [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Những biến đổi phân tử trong sản phẩm hoặc trong những chất liên quan đến sản phẩm do những thay đổi gây ra bởi thời gian và/hoặc tác động của ánh sáng, nhiệt độ, pH, nước, hay do phản ứng với tá dược và/hoặc hệ bao bì đóng gói trung gian. Những thay đổi này có thể xuất hiện trong quá trình sản xuất và/hoặc quá trình bảo quản (ví dụ sự thủy phân nhóm amid, oxy hóa, kết tụ, phân giải protein). Sản phẩm phân hủy có thể là các chất liên quan đến sản phẩm hoặc các tạp chất liên quan đến sản phẩm.

Giới hạn phát hiện [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q.....

Giới hạn phát hiện của một quy trình phân tích riêng biệt là lượng nhỏ nhất chất phân tích trong mẫu có thể phát hiện được nhưng không nhất thiết phải định lượng được thành một giá trị cụ thể.

Tiếp cận trực tiếp (liên quan đến thử nghiệm lâm sàng [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Việc cho phép kiểm tra, phân tích, đánh giá và sao chụp lại bất cứ hồ sơ và báo cáo nào quan trọng đối với việc thẩm định thử nghiệm lâm sàng. Bất cứ bên nào (chẳng hạn các cơ quan quản lý trong và ngoài nước, nhà tài trợ, người giám sát và người kiểm tra) được tiếp cận trực tiếp sẽ tiến hành mọi cách phòng ngừa hợp lý trong phạm vi những quy định của cơ quan thẩm quyền để duy trì tính bảo mật cho các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu và thông tin thuộc sở hữu của nhà tài trợ.

Tạo dẫn chất với ADN [theo S2B]/Tham khảo: ACTD-S...

Sự liên kết hóa trị của các chất hóa học với ADN.

Sửa chữa ADN [theo 2B]/Tham khảo: ACTD-S...

Sự khôi phục chuỗi ADN bị hỏng.

Đứt sợi ADN [theo S2B]/Tham khảo: ACTD-S...

Sự đứt sợi đơn hoặc sợi kép trong ADN.

Liều [theo E5]

Lượng thuốc đưa vào cơ thể trong 1 lần hay trong một ngày.

Dạng bào chế [theo Q1AR]

Hình thức của dược phẩm (ví dụ viên nén, viên nang, dung dịch, kem) chứa một dược chất, thường phối hợp, nhưng không nhất thiết, với các tá dược.

Chế độ liều [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Đường dùng, tần số dùng và thời hạn dùng theo liều lượng của một thuốc trong một khoảng thời gian.

Thuốc [theo WHO]

Bất cứ một chất hay một dược phẩm dùng cho con người hay thú y với mục đích thay đổi hay thăm dò các hệ sinh lý hay trạng thái bệnh tật vì lợi ích của đối tượng.

Thành phẩm thuốc [theo WHO]

Xem *Dược Phẩm.*

Dược chất [theo Q1AR]

Là dạng chưa tạo thành công thức của một dược chất nhưng có thể sau đó kết hợp với các tá dược để tạo ra dạng bào chế *(Xem Hoạt chất).*

Hiệu quả [theo WHO]

Đánh giá hiệu quả của một thuốc được cho rằng sẽ thể hiện trong điều kiện lâm sàng bình thường. Nó phản ánh hiệu quả của việc sử dụng thuốc trong cộng đồng.

Hiệu lực [theo WHO]

Khả năng của một thuốc mang lại hiệu quả có lợi mong muốn cho từng cá nhân trong một dân số xác định có chung một vấn đề y khoa (bệnh lý...), trong các điều kiện sử dụng thuốc lý tưởng.

Yếu tố chủng tộc [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Từ tính chủng tộc được xuất phát từ từ Hy Lạp "ethnos" nghĩa là quốc gia hay dân tộc. Yếu tố chủng tộc là những yếu tố liên quan đến những nhóm dân cư nhóm lại theo những đặc điểm và tập quán chung. Yếu tố chủng tộc có thể ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu lực của thuốc có thể được phân loại thành yếu tố nội sinh và yếu tố ngoại sinh:

• Yếu tố chủng tộc ngoại sinh: là những yếu tố gắn với môi trường và văn hóa nơi một người sinh sống. Yếu tố ngoại sinh có xu hướng ít theo yếu tố di truyền mà theo tính văn hóa và hành vi nhiều hơn. (ví dụ về yếu tố ngoại sinh bao gồm khía cạnh xã hội và văn hóa của vùng như việc thực hành y khoa, chế độ ăn, sử dụng thuốc lá, sử dụng rượu, ảnh hưởng của ô nhiễm và ánh nắng, tình trạng kinh tế - xã hội, tuân thủ dùng thuốc được kê đơn và đặc biệt quan trọng đối với độ tin cậy vào các nghiên cứu từ một vùng khác, các thực hành trong thiết kế và tiến hành thử nghiệm lâm sàng).

• Yếu tố chủng tộc nội sinh: là những yếu tố giúp xác định và nhận dạng một phân nhóm dân số và có thể ảnh hưởng tới khả năng ngoại suy các dữ liệu lâm sàng giữa các khu vực. (Ví dụ của yếu tố nội sinh bao gồm đa hình thái gen, tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, độ gầy - béo của cơ thể, cấu tạo cơ thể và những cơ quan bị thiểu năng).

Tá dược [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một thành phần được chủ định cho vào với dược chất, không có tính chất dược lý ở lượng sử dụng.

Hạn dùng [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Thời hạn ghi trên bao bì của sản phẩm nhằm định rõ thời gian mà trước đó lô sản phẩm tiếp tục duy trì được tiêu chuẩn kỹ thuật theo hạn dùng đã được phê duyệt khi được bảo quản ở điều kiện đã được định trước.

(Quá hạn dùng sẽ không đảm bảo là sản phẩm còn đạt các tiêu chuẩn chất lượng được phê duyệt, và do đó sản phẩm có thể không phù hợp để sử dụng và không nên sử dụng).

Kiểm nghiệm sản phẩm mở rộng [theo WHO]

Kiểm nghiệm cuối cùng của sản phẩm trong phạm vi rộng hơn phạm vi được yêu cầu trong kiểm tra chất lượng thường quy.

(Đây là một trong những bước thực tế của quá trình thẩm định, áp dụng chủ yếu đối với những sản phẩm không vô trùng).

Phép ngoại suy từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng nước ngoài [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E.

Sự khái quát hóa và áp dụng dữ liệu về tính an toàn, hiệu lực và đáp ứng liều tiến hành trên dân cư ở khu vực khác cho dân cư ở một khu vực mới.

Thành phẩm [theo WHO]

Một sản phẩm đã trải qua tất cả các công đoạn sản xuất và kiểm tra chất lượng, kể cả đóng gói vào bao bì cuối cùng và dán nhãn.

Nghiên cứu độ ổn định [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Nghiên cứu dài hạn và nghiên cứu lão hóa cấp tốc (và các nghiên cứu trung gian) được tiến hành trên các lô ban đầu và/hoặc lô cam kết theo một đề cương về độ ổn định để thiết lập hay khẳng định giai đoạn tái kiểm tra của một dược chất hay tuổi thọ của một thuốc.

Công thức [theo WHO]

Thành phần của một dạng bào chế, bao gồm cả đặc tính của các thành phần nguyên liệu thô.

Đột biến gây thay đổi trình tự [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Là tình trạng đột biến (thay đổi mã di truyền) mà một hay hai bazơ kế cận nhau được thêm vào (chèn vào) hoặc mất đi trong chuỗi nucleotide của gen.

(Điều này có thể dẫn tới thay đổi hoặc cắt ngắn protein).

Đột biến gen [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Một biến đổi vĩnh viễn phát hiện được trong một gen đơn lẻ hoặc các chuỗi điều khiển của nó. Biến đổi này có thể là đột biến điểm, chèn hoặc xóa.

Sản phẩm Generic (GP) [theo WHO]

Một dược phẩm thường được cho là có thể thay thế sản phẩm phát minh đầu tiên, thường được sản xuất mà không cần giấy phép chấp thuận của công ty phát minh và được bán ra thị trường sau khi bảo hộ bản quyền sáng chế hoặc những độc quyền khác hết hạn.

(Thuật ngữ sản phẩm generic có thể có nghĩa hơi khác nhau tùy vào các pháp chế khác nhau. Do đó nên tránh sử dụng thuật ngữ này càng nhiều càng tốt, thay vào đó nên sử dụng thuật ngữ dược phẩm nhiều nguồn (multisource). Các sản phẩm generic có thể được bán với tên chung [không sở hữu] hoặc với tên biệt dược [tên sở hữu]. Chúng có thể được bán ở những dạng bào chế và/hoặc hàm lượng khác với những sản phẩm phát minh đầu tiên)

Tiêu chí nghiên cứu về di truyền học [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Loại hoặc phân loại chính xác thay đổi gen được nghiên cứu (chẳng hạn đột biến gen, bất thường nhiễm sắc thể, sửa chữa ADN, tạo dẫn chât ADN...).

Độc tính gen [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Một thuật ngữ rộng chỉ bất cứ biến đổi độc hại trong chất liệu gen bất kể là do cơ chế nào gây ra.

Thực hành tốt thử nghiệm lâm sàng (GCP) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Chuẩn mực để thiết kế, tiến hành, thực hiện, giám sát, kiểm tra, phân tích số liệu và báo cáo các thử nghiệm lâm sàng để đảm bảo số liệu và kết quả báo cáo là tin cậy và chính xác, và đảm bảo các quyền, tính công bằng và bảo mật của các đối tượng tham gia thử nghiệm được bảo vệ.

Khu vực ICH (Thỏa thuận Quốc tế về hòa hợp) [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E....

Khu vực bao gồm Liên minh Châu Âu, Nhật Bản và Hoa Kỳ.

Dạng bào chế phóng thích nhanh [theo WHO]

Dạng tế bào chế với mục đích giải phóng ngay tất cả các hoạt chất khi đưa vào cơ thể mà không có tác dụng phóng thích chậm hay tác dụng kéo dài.

Nhân chứng khách quan [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một người độc lập với thử nghiệm, không bị ảnh hưởng bởi những người liên quan đến thử nghiệm, sẽ tham dự vào quá trình ký cam kết của đối tượng tham gia nghiên cứu nếu đối tượng tham gia nghiên cứu hay người đại diện hợp pháp của họ không thể đọc được; là người sẽ đọc các mẫu đơn cam kết và các văn bản thông tin về thử nghiệm được cung cấp cho đối tượng tham gia nghiên cứu.

Bao bì không thấm [theo QIAR/Tham khảo: ACTD-Q...

Bao bì có rào cản bền vững không cho khí và các dung môi đi qua, chẳng hạn tuýp nhôm kín để chứa đựng chất bán rắn, ống thủy tinh kín để chứa dung dịch.

Tạp chất [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Bất cứ thành phần nào có mặt trong dược chất hay thành phẩm thuốc mà không phải là sản phẩm mong muốn, không phải là chất liên quan đến sản phẩm, không phải là tá dược kể cả tá dược độn. Tạp chất có thể liên quan đến quy trình sản xuất hoặc liên quan đến sản phẩm.

Ủy ban đạo đức độc lập [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một cơ quan độc lập (một ban hay hội đồng thẩm định, thuộc về một viện, một khu vực, quốc gia và liên quốc gia) được thiết lập gồm các chuyên gia y tế/khoa học và các thành viên không trong ngành y, không phải là chuyên gia khoa học; những người này có trách nhiệm đảm bảo việc bảo vệ các quyền, sự an toàn và sức khoẻ của đối tượng nghiên cứu và cung cấp sự đảm bảo cho xã hội đối với việc bảo vệ này bằng cách thẩm định và phê duyệt/cung cấp ý kiến ủng hộ cho đề cương thử nghiệm, sự thích hợp của những nhà nghiên cứu, phương tiện, các phương pháp và tài liệu sử dụng để thu thập và ghi nhận việc thông tin cho đối tượng nghiên cứu và đối tượng ký phiếu đồng ý tham gia thử nghiệm (informed consent). (Tình trạng pháp lý, các thành viên, chức năng, hoạt động và những yêu cầu quản lý của Ủy ban Đạo đức Độc lập có thể khác nhau giữa các quốc gia nhưng phải cho phép Ủy ban Đạo đức Độc lập hoạt động thống nhất với GCP như mô tả trong hướng dẫn liên quan hiện hành).

Ủy ban giám sát dữ liệu độc lập (IDMC) (Ban giám sát dữ liệu và tính an toàn, Ủy ban giám sát, Ủy ban giám sát dữ liệu) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một ủy ban giám sát dữ liệu độc lập có thể do nhà tài trợ thiết lập để đánh giá định kỳ về tiến triển của một thử nghiệm lâm sàng, dữ liệu về tính an toàn, và các tiêu chí chính đánh giá hiệu quả, và để tham vấn cho nhà tài trợ có nên tiếp tục, sửa đổi hay kết thúc một thử nghiệm.

Thông tin cho đối tượng tham gia và ký phiếu đồng ý (Informed Consent) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một quá trình mà đối tượng nghiên cứu tự nguyện xác định là có muốn tham gia vào một thử nghiệm cụ thể, sau khi đã được thông tin về tất cả các khía cạnh của thử nghiệm liên quan đến quyết định tham gia của đối tượng. (Việc thông tin và đồng ý này được ghi thành văn bản, ký và ghi ngày tháng vào mẫu).

Vật liệu đối chiếu sơ khởi tự sản xuất [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Vật liệu chuyên biệt do nhà sản xuất pha chế từ một (một số) mẻ đại diện dùng làm chuẩn cho các định lượng sinh học và kiểm nghiệm hóa lý của các mẻ sau, và dựa vào đó để hiệu chỉnh vật liệu đối chiếu vận hành tự sản xuất.

Vật liệu đối chiếu vận hành tự sản xuất [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Vật liệu được pha chế tương tự như vật liệu đối chiếu sơ khởi chỉ với mục đích là đánh giá và kiểm soát những thuộc tính riêng trong tình trạng nghi vấn của những mẻ sau.

(Vật liệu đối chiếu vận hành tự sản xuất luôn được hiệu chỉnh bằng vật liệu đối chiếu sơ khởi tự sản xuất).

Dược phẩm phát minh đầu tiên [theo WHO]

Một dược phẩm phát minh đầu tiên nói chung là sản phẩm lần đầu tiên được cấp giấy phép lưu hành (thường là được bảo hộ bản quyền sáng chế) dựa trên những tài liệu về hiệu quả, độ an toàn và chất lượng (theo những yêu cầu tại thời điểm cấp phép).

(Khi một chất đã xuất hiện trên thị trường trong nhiều năm có thể không xác định được sản phẩm phát minh đầu tiên).

Kiểm tra lắp đặt (IQ) [theo WHO]

Việc tiến hành và văn bản hóa các thử nghiệm để đảm bảo rằng thiết bị (chẳng hạn máy móc, thiết bị đo lường, các công cụ, các khu vực sản xuất) được sử dụng trong quá trình sản xuất được lựa chọn thích hợp, lắp đặt đúng và hoạt động theo đúng các thông số kỹ thuật đã xây dựng.

Đơn vị thử lâm sàng (Institution (medical)) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Bất cứ cơ sở y/nha khoa hoặc cơ quan y tế công hoặc tư nhân nơi tiến hành thử nghiệm lâm sàng.

Hội đồng xét duyệt (IRB) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một cơ quan độc lập bao gồm các thành viên y học, khoa học và không thuộc lĩnh vực khoa học có trách nhiệm đảm bảo bảo vệ các quyền, tính an toàn và sức khoẻ của đối tượng nghiên cứu bằng cách thẩm định, phê duyệt và tiếp tục thẩm định đề cương thử nghiệm và các bản sửa đổi, các phương pháp và tài liệu sử dụng để thu thập và ghi nhận việc thông tin cho đối tượng nghiên cứu và đối tượng ký phiếu đồng ý tham gia thử nghiệm (informed consent).

Dược phẩm thay thế [theo WHO]

Sản phẩm tương đương về mặt điều trị với một sản phẩm đối chiếu.

Báo cáo thử nghiệm/Nghiên cứu Lâm sàng giữa kỳ [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E..

Một báo cáo kết quả giữa kỳ và việc thẩm định dựa trên những phân tích tiến hành trong quá trình thử nghiệm.

Tính chính xác trung gian [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-EQ...

Tính chính xác Trung gian diễn tả những sai biệt trong cùng phòng thí nghiệm: giữa các ngày khác nhau, giữa những phân tích viên khác nhau, và giữa các thiết bị khác nhau...

Chương trình giám sát Môi trường nội bộ [theo ASEAN]

Một chương trình xác định ghi thành tài liệu mô tả việc giám sát thường quy các tiểu phân và vi sinh của khu vực chế biến và sản xuất, và chương trình này bao gồm cả kế hoạch hiệu chỉnh khi các hoạt động vượt quá mức cho phép.

Sản phẩm nghiên cứu [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một dạng dược phẩm của một thành phần hoạt chất hay placebo được thử nghiệm hay sử dụng như chất tham chiếu (reference) trong một thử nghiệm lâm sàng, bao gồm cả sản phẩm đã được cấp phép lưu hành khi được sử dụng hoặc bào chế (công thức hay đóng gói) khác với dạng được phê duyệt, hay khi được sử dụng với chỉ định chưa được phê duyệt, hay khi được sử dụng để thu thập thêm những thông tin về công dụng đã được phê duyệt.

Nhà nghiên cứu [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Người có trách nhiệm tiến hành thử nghiệm lâm sàng tại trung tâm thử nghiệm. Nếu thử nghiệm do một nhóm tiến hành tại trung tâm thử nghiệm thì nhà nghiên cứu là người trưởng nhóm chịu trách nhiệm và có thể được gọi là nhà nghiên cứu chính.

Lô quy mô phòng thí nghiệm [theo WHO]

Những lô sản xuất ở giai đoạn thí nghiệm nghiên cứu và bước đầu của phát triển.

(Chúng có thể là những lô có cỡ rất nhỏ [ví dụ chỉ bằng 1/100 hay 1/1000 lần của cỡ lô sản xuất]).

Thư ủy quyền [theo WHO]

Thư của nhà sản xuất hay chủ sở hữu sản phẩm ủy quyền cho một đối tượng trong nước là người giữ giấy phép đăng ký và chịu trách nhiệm đối với tất cả các vấn đề liên quan đến đăng ký sản phẩm.

Tuyến tính [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tuyến tính của một quy trình phân tích là phạm vi các kết quả thử nghiệm tỷ lệ thuận với nồng độ (lượng) của chất phân tích trong mẫu.

Thử nghiệm dài hạn thời gian thực (liên quan đến độ ổn định) [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Những nghiên cứu độ ổn định dưới điều kiện bảo quản khuyến cáo được thực hiện trong giai đoạn kiểm nghiệm lại hoặc để nghiên cứu tuổi thọ đề nghị (hoặc tuổi thọ đã được phê duyệt) để đưa vào nhãn.

Thay đổi lớn (MaV) [theo WHO]

Thay đổi đối với một dược phẩm đã được phép lưu hành ảnh hưởng đến một trong những điểm sau:

- đường dùng
- hàm lượng, liều

- chỉ định, hoặc

- những điểm không nằm trong định nghĩa thay đổi nhỏ.

(Hồ sơ nộp xin phép thay đổi lớn thường yêu cầu phải có dữ liệu cần thiết xác định chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của công thức mới) (*xem Thay Đổi, Thay Đổi Nhỏ*)

Sản xuất [theo WHO]

Tất cả các hoạt động mua nguyên liệu và sản phẩm, sản xuất, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản, vận chuyển (từ kho đến nhà máy sản xuất) của thành phẩm, và các biện pháp kiểm tra có liên quan.

Nhà sản xuất [theo WHO]

Một công ty thực hiện ít nhất một công đoạn sản xuất và xuất xưởng thành phẩm.

Giấy phép lưu hành

Một tài liệu chính thức do cơ quan quản lý dược có thẩm quyền cấp, cho phép đưa ra thị trường hay phân phối tự do một sản phẩm sau khi đã thẩm định độ an toàn, hiệu quả và chất lượng.

(Bên cạnh những mục khác, phải có tên sản phẩm, dạng bào chế, công thức định lượng (bao gồm cả tá dược) cho một đơn vị liều [sử dụng tên INN hay tên generic quốc gia), tuổi thọ, điều kiện bảo quản, đặc điểm đóng gói. Giấy phép lưu hành cần ghi rõ thông tin làm cơ sở cho việc cấp phép [ví dụ: "sản phẩm phải tuân theo tất cả những chi tiết ghi trong hồ sơ đăng ký và những sửa đổi tương ứng]. Nó cũng chứa những thông tin sản phẩm được phê duyệt dành cho cán bộ y tế và công chúng, phân loại sản phẩm kinh doanh, tên và địa chỉ của người giữ giấy phép và thời hạn hiệu lực của giấy phép).

Đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành [theo WHO]

Một công ty hay tập đoàn hay chủ thể hợp pháp trong lĩnh vực dược được cấp giấy phép lưu hành dược phẩm dưới tên của đơn vị đó, chịu trách nhiệm về tất cả vấn đề liên quan đến sản phẩm, bao gồm cả chất lượng và việc tuân thủ những điều kiện của giấy phép lưu hành. Đơn vị sở hữu giấy phép phải chịu trách nhiệm pháp lý tại nước cấp giấy phép lưu hành, tức là thông thường phải có trụ sở tại nước này.

Cân bằng khối lượng [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tổng các giá trị định lượng và cả độ phân hủy sản phẩm và tính toán xem tổng số này lệch bao nhiêu so với 100% giá trị ban đầu, cân nhắc phù hợp với phạm vi sai số trong phân tích.

Ngân hàng tế bào chủ (MCB) [theo Q5A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Chứa các phần chia nhỏ của 1 nguồn tế bào từ một dòng tế bào chọn lọc dưới những điều kiện xác định - được để vào các vật chứa nhiều ngăn và bảo quản ở

điều kiện xác định. (Ngân hàng tế bào chủ được sử dụng để tạo ra các ngân hàng tế bào sử dụng cho thí nghiệm khác) Việc thử nghiệm trên một ngân hàng tế bào chủ mới [từ một dòng tế bào, ngân hàng tế bào chủ và ngân hàng tế bào sử dụng cho thử nghiệm ban đầu] cũng tương tự như cho các ngân hàng tế bào chủ khác, trừ phi có các yêu cầu khác.

Công thức gốc [theo WHO]

Một tài liệu hoặc một bộ tài liệu chỉ rõ những nguyên liệu ban đầu và khối lượng của chúng, nguyên liệu bao gói, cùng với mô tả các quy trình và những điểm cần thận trọng để sản xuất ra một lượng xác định thành phẩm, cũng như các chỉ dẫn về chế biến, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Ma trận (liên quan đến Độ ổn định) [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một thiết kế thời gian biểu nghiên cứu độ ổn định mà một tập con được chọn trong tổng số mẫu, sẽ được thử tại một thời điểm cụ thể về tất cả những yếu tố kết hợp.

(Tại một thời điểm sau đó, một tập con khác với tất cả tất cả những yếu tố kết hợp sẽ được thử. Thiết kế này giả định rằng độ ổn định của mỗi tập con của mẫu thử có thể đại diện cho độ ổn định của toàn bộ mẫu tại một thời điểm đưa ra; sự khác biệt giữa các mẫu của cùng một dược phẩm cần được xác định, ví dụ như lô khác nhau, hàm lượng khác nhau, quy cách đóng gói khác nhau của cùng một hệ bao bì kín, và có thể trong vài trường hợp cả hệ bao bì kín khác nhau).

Sản phẩm y học

Xem Dược phẩm

Vi nhân [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Phần của tế bào chứa ADN nhân có thể phát hiện được bằng kính hiển vi, và có thể chứa (các) nhiễm sắc thể hoàn chỉnh hay (các) phần đứt gãy tâm hoặc không tâm của (các) nhiễm sắc thể.

(Kích thước của vi nhân thường được xác định là nhỏ hơn 1/5 nhưng lớn hơn 1/20 của nhân chính).

Thay đổi nhỏ (MiV) [theo WHO]

Thay đổi đối với một dược phẩm đã được lưu hành không ảnh hưởng đến một hay nhiều điểm sau:

- đường dùng
- hàm lượng, liều
- chỉ định, và
- hoạt chất

(Hồ sơ nộp xin phép thay đổi nhỏ thường phải có dữ liệu cần thiết chứng minh chất lượng của công thức mới) *(Xem Thay đổi, Thay Đổi Lớn).*

Chỉ số Phân bào [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Phần trăm các tế bào trong những giai đoạn khác nhau của sự gián phân trên tổng số các tế bào không phân bào quan sát trên một slide.

Thử nghiệm đa trung tâm [theo E6]/Tham khảo: ACTD-S...

Một thử nghiệm lâm sàng tiến hành theo một đề cương nhưng tại nhiều hơn một nơi do đó được thực hiện bởi nhiều hơn một nhà nghiên cứu.

Dược phẩm Nhiều nguồn (Generic) [theo WHO]

Dược phẩm nhiều nguồn là những sản phẩm tương đương về dược, có thể tương đương hoặc không tương đương về mặt điều trị.

(Dược phẩm nhiều nguồn tương đương về mặt điều trị thì có thể thay thế nhau).

Cơ quan Quản lý Quốc gia (NRA)/Cơ quan cấp phép [theo WHO]

Một cơ quan quốc gia thực hiện đầy đủ các mặt hoạt động quản lý dược, bao gồm ít nhất các chức năng sau:

- Cấp phép lưu hành các sản phẩm mới và phê duyệt cho những thay đổi của những sản phẩm đã được lưu hành;
- Phòng thí nghiệm kiểm tra chất lượng;
- Theo dõi tác dụng phụ cuả thuốc;
- Cung cấp thông tin thuốc và thúc đẩy việc sử dụng thuốc hợp lý;
- Thanh tra Thực hành Sản xuất Tốt (GMP) và cấp giấy phép sản xuất, bán buôn và các kênh phân phối;
- Các hoạt động đốc thúc thực thi; và
- Theo dõi sử dụng thuốc

Hoạt chất Mới [theo WHO]

Một hoạt chất hóa học hay sinh học từ trước đến nay chưa được cấp giấy phép lưu hành cho việc sử dụng trong Dược phẩm tại một quốc gia.

(Những chất được cấp phép có điều kiện tại thời điểm thử nghiệm thị trường ban đầu không phải là hoạt chất mới; *xem Hóa chất mới, Hoạt chất hóa học hay sinh học mới, Phân tử mới, Thuốc quen dùng, Thuốc phối hợp định liều quen dùng)*.

Hóa chất mới (NCE) [theo WHO]

Xem *Hoạt Chất Mới*.

Hoạt chất Hóa học hay Sinh học Mới [theo WHO]

Xem *Hoạt chất Mới*.

Phân tử Mới [theo Q1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một muối mới, ester mới hay dẫn xuất không có liên kết hóa trị mới của một dược chất đã được lưu hành.

(Nó được cho là phân tử mới để thử nghiệm độ ổn định, *xem Hoạt Chất Mới)*.

Thay đổi Số Nhiễm sắc thể [theo S2B]/Tham khảo: ACTD-S...

Số nhiễm sắc thể khác với bộ nhiễm sắc thể đơn bội hoặc lưỡng bội gốc; đối với dòng tế bào, số nhiễm sắc thể khác với bộ nhiễm sắc thể mẫu

Thẩm định vận hành (OQ) [theo WHO] (GMP)

Việc thẩm tra được ghi thành hồ sơ để khẳng định hệ thống hay tiểu hệ thống hoạt động như dự định trong toàn bộ các phạm vi hoạt động dự kiến.

Bệnh án Gốc [theo WHO]

Xem Tài liệu Nguồn

Tờ Hướng dẫn Sử dụng [theo WHO]

Một tài liệu xác định những thông tin do đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành cung cấp cùng với dược phẩm.

(Nội dung của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc do cơ quan quản lý quốc gia phê duyệt khi cấp giấy phép lưu hành; xem *Tờ thông tin cho Bệnh nhân*).

Tờ Thông tin cho Bệnh nhân (PIL)

Một tài liệu xác định thông tin cung cấp cho bệnh nhân do đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành cung cấp cùng với dược phẩm.

(Nội dung của PIL do cơ quan quản lý quốc gia phê duyệt khi cấp phép lưu hành; xem *Tờ hướng dẫn Sử dụng*).

Báo cáo trên bố mẹ - con cái/Thai nhi [theo E2B]/Tham khảo: ACTD-E...

Báo cáo về các phản ứng/hiện tượng ở trẻ con/bào thai nghi ngờ có liên quan đến việc dùng thuốc của bố/mẹ.

Thẩm định quy trình thực hiện (PQ) [theo WHO]

Bằng chứng bằng văn bản chứng minh một bước của quy trình, toàn bộ hệ thống quy trình, một phương pháp phân tích thực hiện đúng như dự định, và rằng các vật liệu, sản phẩm hay kết quả phân tích hoàn toàn đáp ứng với những tiêu chuẩn kỹ thuật và những yêu cầu trong đề cương.

(Một điều quan trọng là các tiêu chuẩn chấp nhận cần phải rõ ràng và cụ thể cho mỗi thông số chính).

Tương đương Dược học [theo WHO]

Hai sản phẩm tương đương dược học nếu chúng chứa cùng một lượng hoạt chất trong cùng một dạng bào chế, cùng tiêu chuẩn chất lượng, và dự định có cùng đường sử dụng.

(Tương đương dược học không nhất thiết phải biểu thị tương đương về điều trị vì sự khác nhau về tá dược và/hoặc quy trình sản xuất có thể dẫn đến hiệu quả khác nhau của sản phẩm).

Dược phẩm

Bất cứ chế phẩm nào dùng cho con người với mục đích thay đổi hoặc thăm dò các hệ sinh lý hay trạng thái bệnh tật vì lợi ích của đối tượng.

Nghiên cứu Dược lực học [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Một nghiên cứu về tác dụng dược lý hay tác dụng lâm sàng của một thuốc trên cá thể để miêu tả mối liên hệ giữa tác dụng của thuốc và liều sử dụng hay nồng độ thuốc.

(Tác động dược lực có thể là tác dụng có hại tiềm ẩn [ví dụ: tác động kháng cholinergic của thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng (tricyclic)], hay sự đo lường một tác động có liên quan đến lợi ích lâm sàng [như việc đo lường hoạt tính các thuốc chẹn beta, tác động trên các khoảng ECG, hoặc thuốc ức chế ACE hoặc ức chế đáp ứng angiotensin I hay II), một tác động mong muốn ngắn hạn, thường là một tiêu chí thay thế [như huyết áp, cholesterol], hay lợi ích lâm sàng dự kiến cơ bản (tác dụng đối với đau, trầm cảm, đột tử).

Nghiên cứu Dược động học [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Nghiên cứu về số phận của một dược phẩm trong cơ thể, thường liên quan đến việc đo nồng độ của sản phẩm và chất chuyển hóa của nó trong máu (đôi khi đo nồng độ trong nước tiểu hay trong mô) theo thời gian.

(Nghiên cứu dược động học dùng để mô tả đặc điểm hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ dược phẩm trong máu hoặc ở những vị trí thích hợp khác). Khi phối hợp với các số liệu nghiên cứu về dược lực, số liệu về dược động sẽ đặc trưng hóa sự tương quan giữa nồng độ trong máu với mức độ và thời điểm của các tác động dược lực.

Lô Quy mô Thử nghiệm [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một lô dược chất hay dược phẩm được sản xuất bằng một quy trình đại diện và mô phỏng để có thể áp dụng cho một lô sản xuất trên quy mô đầy đủ.

(Đối với dạng bào chế rắn dùng đường uống, quy mô thử nghiệm pilot thường tối thiểu bằng 1 phần 10 của quy mô sản xuất đầy đủ hoặc 100.000 viên nén hay viên nang, trừ khi có quy định khác).

Plasmid [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Thành tố của gen thêm vào hệ gen bình thường của vi khuẩn.

(Một plasmid có thể được chèn vào nhiễm sắc thể của tế bào chủ hay tạo thành một yếu tố ngoại nhiễm sắc thể).

Đột biến Điểm [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Thay đổi trong mã di truyền thường khu trú trên một cặp bazơ ADN riêng biệt.

Hồng cầu Đa sắc [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Một hồng cầu chưa trưởng thành trong một giai đoạn trung gian phát triển chứa ribosome và có thể phân biệt với những hồng cầu màu sắc bình thường trưởng thành (thiếu ribosome) bằng cách nhuộm màu chọn lọc cho ribosome.

Phương pháp Dược động học theo tập hợp [theo E5]/Tham khảo: ACTD-E...

Là phương pháp đánh giá việc đo lường nồng độ thuốc trong cơ thể với tối thiểu là 2 phương pháp cho mỗi bệnh nhân ở điều kiện bình thường, từ tất cả hoặc một tập con xác định các bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng.

Hoạt lực [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Sự đo lường hoạt tính sinh học bằng cách sử dụng một định lượng sinh học phù hợp (cũng còn được gọi là định lượng hoạt lực hay định lượng sinh học) căn cứ trên thuộc tính của sản phẩm có liên hệ với các tính chất sinh học liên quan.

Độ Chính xác [theo Q2A])/Tham khảo: ACTD-Q...

Độ chính xác của một quy trình phân tích diễn tả mức độ gần đúng (độ phân tán) giữa một loạt các phép đo từ nhiều mẫu khác nhau lấy từ cùng một mẫu đồng nhất dưới những điều kiện mô tả.

(Độ chính xác có thể được chia thành 3 mức: tính lặp lại (repeatability), độ chính xác trung gian và độ lập lại (reproducibility). Độ chính xác nên được nghiên cứu trên các mẫu thực, đồng nhất. Tuy nhiên nếu không thể có được từ một mẫu đồng nhất thì có thể nghiên cứu sử dụng các dung dịch mẫu hoặc mẫu nhân tạo. Độ chính xác của một quy trình phân tích thường được thể hiện là độ biến thiên, độ lệch chuẩn hay hệ số biến thiên của một loạt các phép đo).

Lô Đầu tiên ([theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một lô dược chất hoặc dược phẩm được sử dụng trong nghiên cứu độ ổn định, qua đó dữ liệu về độ ổn định được nộp trong hồ sơ xin đăng ký nhằm thiết lập giai đoạn thử lại của dược chất hoặc tuổi thọ của dược phẩm.

(Lô Đầu tiên của dược chất ít nhất phải là một lô quy mô thử nghiệm. Đối với dược phẩm, tối thiểu hai trong số ba lô phải là lô ở quy mô thử nghiệm, lô thứ ba có thể nhỏ hơn nếu nó đại diện cho các bước sản xuất chính yếu. Tuy nhiên, lô đầu tiên có thể là một lô sản xuất).

Chủ sở hữu sản phẩm

Cá nhân, hoặc công ty hoặc chủ thể là chủ sở hữu hợp pháp/có đăng ký của công thức sản phẩm và/hoặc quy trình sản xuất sản phẩm và có hợp đồng với đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành.

Các tạp chất liên quan đến quy trình [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Những tạp chất xuất hiện trong quá trình sản xuất, chúng có thể từ các chất của tế bào (ví dụ các protein của tế bào chủ, ADN tế bào chủ), từ môi trường nuôi cấy tế bào (ví dụ chất gây cảm ứng, kháng sinh, các thành phần của môi trường), hay quy trình xử lý qua cột (ví dụ các thuốc thử, chất lọc qua cột).

Thẩm định quy trình [theo FDA]/Tham khảo ACTD- Q...

Minh chứng bằng văn bản nhằm đảm bảo tốt một quy trình cụ thể sẽ sản xuất sản phẩm đáp ứng những chỉ tiêu kỹ thuật và chất lượng định trước.

Đơn vị sở hữu giấy phép sản phẩm

Xem đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành sản phẩm

Các tạp chất liên quan đến sản phẩm [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Những thành phần biến đổi phân tử của sản phẩm (ví dụ các tiền chất, sản phẩm phân hủy của sản phẩm xuất hiện trong quá trình sản xuất và/hoặc bảo quản) không có các đặc tính mong muốn của sản phẩm về hoạt lực, hiệu lực và độ an toàn.

Các chất liên quan đến sản phẩm [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD Q...

Những phân tử biến đổi của sản phẩm hình thành trong quá trình sản xuất và/hoặc bảo quản có hoạt tính nhưng không gây tác hại đến độ an toàn và hiệu lực của dược phẩm. (Những phần biến đổi này có những đặc tính tương đương với sản phẩm mong muốn và không được coi là tạp chất).

Lô sản xuất [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một lô dược chất hay dược phẩm được sản xuất ở quy mô sản xuất bằng cách sử dụng những thiết bị sản xuất ghi rõ trong hồ sơ đăng ký.

Tiền thẩm định [theo ASEAN GMP]

Việc thiết lập những bằng chứng bằng văn bản về một quá trình, quy trình, hệ thống, thiết bị hay cơ chế sử dụng trong sản xuất nhằm xác định xem nó có được thực hiện đúng theo mục đích như trong đề cương thẩm định.

Đề cương (liên quan đến thử nghiệm lâm sàng) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Tài liệu mô tả mục đích, thiết kế, phương pháp luận, phân tích thống kê và tổ chức thử nghiệm lâm sàng.

(Đề cương cũng thường nêu lên cơ sở và tính hợp lý của thử nghiệm lâm sàng, nhưng những phần này cũng có thể được đưa ra ở những tài liệu tham khảo khác của đề cương theo Hướng dẫn của GCP ICH. Thuật ngữ đề cương bao hàm đề cương và phần sửa đổi đề cương).

Đảm bảo chất lượng (QA) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Toàn bộ các kế hoạch được xếp đặt (bao gồm cả GMP) với mục đích để đảm bảo các dược phẩm có chất lượng đáp ứng được mục đích sử dụng của nó.

Kiểm tra chất lượng [theo WHO]

Kiểm tra chất lượng xem xét đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn kỹ thuật, kiểm nghiệm và đối với cả việc tổ chức, thiết lập hồ sơ, các quy trình chấp nhận/loại trừ nhằm đảm bảo rằng những thử nghiệm liên quan và cần thiết được thực sự tiến hành trên nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu trung gian, và thành phẩm; đảm bảo thành phẩm không được chấp nhận đưa vào sử dụng, bán và cung cấp cho đến khi chất lượng của nó được kết luận là đạt yêu cầu.

Giới hạn định lượng [theo Q2]/Tham khảo: ACTD- Q...

Giới hạn định lượng của một quy trình phân tích đơn lẻ là lượng nhỏ nhất chất phân tích trong một mẫu có thể định lượng được với độ chính xác và độ chuẩn thích hợp.

(Giới hạn định lượng là một tham số định lượng cho lượng nhỏ hợp chất trong mẫu ma trận, đặc biệt được sử dụng để xác định tạp chất và/hoặc sản phẩm phân hủy).

Thử nghiệm Ngẫu nhiên [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Quá trình phân phối đối tượng tham gia thử nghiệm vào nhóm điều trị hay nhóm chứng bằng bốc thăm để hạn chế sự thiên lệch.

Tái tổ hợp [theo S2B]/Tham khảo: ACTD- S...

Sự cắt và tái kết nối cân xứng hay không cân xứng của ADN.

Nước tham chiếu

Những nước có hệ thống thẩm định thuốc có uy tín được các Cơ Quan Quản Lý Thuốc ASEAN công nhận.

Sản phẩm đối chiếu [theo WHO]

a) Là dược phẩm mà một sản phẩm mới dự định là có thể thay thế nó trong thực tiễn lâm sàng.

(Sản phẩm đối chiếu thường là sản phẩm phát minh đầu tiên vì hiệu quả, độ an toàn và chất lượng đã được xác định. Khi không có sản phẩm phát minh đầu tiên thì sản phẩm đứng đầu thị trường có thể được sử dụng làm sản phẩm đối chiếu nhưng nó phải được cấp giấy phép lưu hành và hiệu lực, độ an toàn và chất lượng của nó phải được xác định rõ và ghi thành văn bản).

b) Là sản phẩm nghiên cứu hay đã được bán trên thị trường (tức là sản phẩm đối chứng có hoạt tính), hoặc có thể là giả dược (placebo) được sử dụng để đối chiếu trong một thử nghiệm lâm sàng.

(Xem Sản Phẩm So Sánh)

Tính lặp lại [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tính lặp lại diễn tả độ chính xác trong cùng một điều kiện hoạt động trong một khoảng thời gian ngắn.

(Độ lặp lại còn được gọi là độ chính xác trong quá trình định lượng).

Người Báo cáo (liên quan đến thử nghiệm lâm sàng) [theo E2B]/Tham khảo: ACTD-E

Người cung cấp nguồn thông tin ban đầu, ví dụ người đầu tiên báo cáo lại các dữ kiện.

(Cần phân biệt với người chuyển thông tin, mặc dầu người báo cáo cũng có thể là người chuyển thông tin).

Độ lập lại [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Diễn tả độ chuẩn xác giữa các phòng thí nghiệm. (Những nghiên cứu hợp tác, thường áp dụng để tiêu chuẩn hóa phương pháp).

Ngày thử lại [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Ngày mà sau đó mẫu dược chất được kiểm tra để đảm bảo rằng nguyên liệu vẫn phù hợp với tiêu chuẩn kỹ thuật và do đó thích hợp cho sử dụng để sản xuất một dược phẩm nhất định.

Giai đoạn Thử lại [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD- Q...

Là khoảng thời gian dược chất được cho là vẫn đạt tiêu chuẩn kỹ thuật và do đó có thể sử dụng để sản xuất một dược phẩm nhất định với điều kiện dược chất này phải được bảo quản ở điều kiện xác định.

(Sau giai đoạn này, lô dược chất dự định để sử dụng sản xuất một dược phẩm phải được thử lại để xác định dược chất có còn đạt tiêu chuẩn kỹ thuật và sau đó phải được sử dụng ngay. Một lô dược chất có thể được thử lại nhiều lần và mỗi phần khác nhau của lô vẫn được tiếp tục sử dụng sau mỗi lần thử lại nếu đạt các tiêu chuẩn kỹ thuật. Đối với hầu hết các chất sinh học/công nghệ sinh học không ổn định, việc xác định tuổi thọ sẽ hợp lý hơn là giai đoạn thử lại. Điều này cũng đúng với một số kháng sinh).

Thẩm định hồi cứu [theo ASEAN GMP]

Thẩm định một quy trình của một sản phẩm đã được bán trên thị trường dựa trên những thông tin tích lũy được khi sản xuất, kiểm nghiệm và kiểm soát lô.

Thẩm định lại [theo ASEAN GMP]

Lặp lại thẩm định quy trình để khẳng định những thay đổi trong quy trình/thiết bị sử dụng phù hợp với yêu cầu của quy trình kiểm soát sự thay đổi và không gây ảnh hưởng bất lợi đến đặc tính của quy trình và chất lượng sản phẩm.

Độ ổn định [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Độ ổn định của một quy trình phân tích được đo bằng khả năng không bị ảnh hưởng của quy trình bởi những biến đổi nhỏ nhưng chủ tâm trên các thông số của phương pháp và cho biết mức độ tin cậy của quy trình khi sử dụng bình thường.

Bao bì Bán thấm theo QIAR)/Tham khảo: ACTD-Q...

Bao bì cho phép dung môi, thường là nước, đi qua nhưng giữ lại chất hòa tan.

(Cơ chế của việc vận chuyển dung môi là hấp thu vào bề mặt bao bì, khuếch tán vào chất liệu bao bì và thoát ra bề mặt kia; Việc vận chuyển là do gradient áp suất từng phần điều khiển; ví dụ về bao bì bán thấm là túi nhựa, túi bán cứng polyethylene mật độ thấp (LDPE) để chứa dịch truyền thể tích lớn (LVP), ống/chai/lọ LDPE).

Người gửi (liên quan đến nghiên cứu lâm sàng) [theo E2B]/Tham khảo: ACTD-E...

Người hay thực thể tạo ra tin nhắn để gửi. (Mặc dù người báo cáo và người gửi có thể là một nhưng chức năng của người gửi không nên bị lẫn với chức năng của người báo cáo).

Biến cố ngoại ý nghiêm trọng (SAE) hay Phản ứng có hại nghiêm trọng [theo E2B]/Tham khảo: ACTD-E...

Bất cứ một hiện tượng y học bất lợi xuất hiện ở bất cứ liều điều trị nào:

- Gây tử vong;
- Đe dọa tính mạng;
- Đòi hỏi phải nằm viện nội trú hay kéo dài thời gian nằm viện;
- Gây ra tàn tật/mất khả năng lâu dài hoặc nghiêm trọng; hoặc
- Gây ra bất thường hay khuyết tật bẩm sinh

Tuổi thọ (giai đoạn còn hạn dùng của thuốc) [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Khoảng thời gian trong đó một dược phẩm được cho là vẫn đạt các tiêu chuẩn kỹ thuật đã được phê duyệt với điều kiện dược phẩm này được bảo quản trong điều kiện đã ghi trên nhãn bao bì.

Tác dụng phụ (theo Webside Chương trình giám sát thuốc WHO, www.who-umc.org)

Là tác dụng không mong muốn của một dược phẩm xuất hiện ở liều bình thường khi sử dụng trên người, có liên quan đến đặc tính dược lý của thuốc đó.

(Điều thiết yếu ở định nghĩa này là bản chất dược lý của tác dụng, và tác dụng là không mong muốn và không có việc dùng quá liều, *xem Biến cố ngoại ý và Phản ứng Có Hại).*

Dữ liệu nguồn (liên quan đến nghiên cứu lâm sàng) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Tất cả các thông tin trong hồ sơ gốc và bản sao có chứng thực từ hồ sơ gốc về các phát hiện, quan sát lâm sàng hay những hoạt động lâm sàng khác trong một thử nghiệm lâm sàng cần thiết để tái tạo và đánh giá một thử nghiệm.

(Dữ liệu nguồn được giữ trong tài liệu nguồn, các hồ sơ gốc hay các bản sao có chứng thực).

Tài liệu nguồn (liên quan đến nghiên cứu lâm sàng) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Tài liệu, dữ liệu và các bản ghi gốc (ví dụ các bản ghi tại bệnh viện, các biểu đồ lâm sàng hay văn phòng, các ghi chú kết quả xét nghiệm, các bản ghi nhớ, sổ nhật ký bệnh nhân hay bản đối chiếu đánh giá, bản ghi nhận phát thuốc nghiên cứu từ khoa dược, số liệu được ghi lại từ các thiết bị tự động, bản copy hay sao chép được xác nhận sau khi được xác định là bản sao chính xác, các tấm vi phim, phim âm bản, vi phim hay các phương tiện từ, x- quang, hồ sơ bệnh nhân, và các bản ghi được giữ lại tại khoa dược, tại phòng xét nghiệm và tại phòng y kỹ thuật liên quan đến thử nghiệm lâm sàng).

Tiêu chuẩn kỹ thuật [theo Q6B]/Tham khảo: ACTD-Q...

Một danh mục các phép thử, các tham chiếu quy trình phân tích và các tiêu chuẩn chấp nhận được thể hiện dưới dạng các giới hạn về số, khoảng số hay các tiêu chuẩn khác của thử nghiệm.

(Nó tạo ra một nhóm các tiêu chuẩn mà một dược chất, dược phẩm hay nguyên liệu tại những thời điểm khác nhau của việc sản xuất phải đáp ứng để được chấp nhận sử dụng. Đáp ứng các tiêu chuẩn kỹ thuật nghĩa là một dược chất hay dược phẩm, khi được thử ở những quy trình phân tích được liệt kê, sẽ đáp ứng với những tiêu chuẩn đề ra. Tiêu chuẩn kỹ thuật là tiêu chuẩn chất lượng then chốt do nhà sản xuất đề nghị và được các cơ quan quản lý thuốc phê duyệt theo những điều kiện phê duyệt).

Tiêu chuẩn kỹ thuật (Xuất xưởng) [theo QIAR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tiêu chuẩn mà một dược phẩm phải đạt được để xuất xưởng

Tiêu chuẩn kỹ thuật (tuổi thọ) [theo QIAR]/

Tiêu chuẩn kỹ thuật mà một dược phẩm cần phải đạt được trong suốt giai đoạn kiểm nghiệm lại dược phẩm này, hoặc trong suốt tuổi thọ của nó.

Tính đặc hiệu [theo Q2A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tính đặc hiệu là khả năng đánh giá chắc chắn một chất phân tích trong sự hiện diện của các thành phần khác được cho là có mặt. (Điển hình bao gồm các tạp chất, các chất phân hủy, thành phần thuốc thử trong định lượng...)

Sự thiếu tính đặc hiệu của một quy trình phân tích đơn lẻ có thể được bù đáp bằng (các) quy trình phân tích hỗ trợ.

Định nghĩa này bao hàm các ý nghĩa sau:

- Định tính: để đảm bảo nhận ra được sự hiện diện của một chất phân tích.

- Thử độ tinh khiết: để đảm bảo tất cả các quy trình phân tích tiến hành đều cho phép đưa ra hàm lượng chính xác tạp chất của một chất phân tích, ví dụ: thử những chất liên quan, kim loại nặng, hàm lượng dung môi còn lại...

- Định lượng (hàm lượng hay hoạt tính): để cung cấp một kết luận chính xác cho phép đưa ra chính xác hàm lượng hay hoạt tính của chất phân tích trong một mẫu.

Độ ổn định [theo WHO]

Khả năng một hoạt chất hay một dược phẩm để duy trì tính chất của nó trong một giới hạn nhất định trong suốt tuổi thọ của nó. (Những khía cạnh hóa học, vật lý, vi sinh và sinh dược học của độ ổn định bắt buộc phải được cân nhắc).

Quy trình thao tác chuẩn (SOP) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Hướng dẫn bằng văn bản chi tiết để đạt được sự đồng nhất khi thực hiện một chức năng cụ thể.

Nguyên liệu ban đầu [theo WHO]

Bất cứ chất nào có chất lượng theo quy định được sử dụng trong sản xuất một dược phẩm nhưng không bao gồm vật liệu đóng gói.

Tiệt trùng [theo WHO]

Quy trình đã thẩm định được sử dụng làm cho một sản phẩm không có vi sinh vật sống.

Thử độ vô khuẩn [theo WHO]

Phép thử tiến hành để xác định xem vi sinh vật sống có mặt hay không.

Dung sai điều kiện bảo quản (liên quan đên độ ổn định) [theo Q1A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Sự biến thiên nằm trong mức chấp nhận được về nhiệt độ và độ ẩm tương đối của thiết bị bảo quản trong một nghiên cứu độ ổn định chính thức.

(Thiết bị phải có khả năng kiểm soát được điều kiện bảo quản trong giới hạn ghi trong hướng dẫn liên quan. Nhiệt độ và độ ẩm thực tế khi được kiểm soát, nên được theo dõi trong quá trình bảo quản thử độ ổn định. Sự ảnh hưởng trong thời gian ngắn do mở cửa thiết bị là có thể chấp nhận. Sự biến thiên do thiết bị bị hỏng phải được xác định và báo cáo nếu được xem là ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu độ ổn định. Sự biến thiên vượt quá dung sai cho phép trên 24 giờ phải được mô tả trong báo cáo nghiên cứu và phải đánh giá tác động ảnh hưởng của nó).

Thử nghiệm trong điều kiện khắc nghiệt (Dược phẩm) [theo Q1A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Nghiên cứu được thực hiện để đánh giá tác động của các điều kiện khắt nghiệt lên dược phẩm. (bao gồm cả thử nghiệm độ bền với ánh sáng; - xem ICH Q1B - và những thử nghiệm đặc thù trên những sản phẩm nhất định, ví dụ: dạng khí dung phân liều, kem, nhũ dịch, sản phẩm nước lỏng bảo quản lạnh).

Thử nghiệm trong điều kiện khắt nghiệt (Dược chất) [theo Q1A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Nghiên cứu được thực hiện để làm sáng tỏ độ ổn định thực chất của dược chất. Phép thử này là một phần của chiến lược phát triển và nó thường được tiến hành ở những điều kiện khắt khe hơn so với những điều kiện thử lão hóa cấp tốc.

Nghiên cứu viên phụ [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Bất cứ thành viên nào trong nhóm thử lâm sàng được chỉ định và giám sát bởi nghiên cứu viên chính tại một nơi thử nghiệm để tiến hành những quy trình liên quan đến thử nghiệm và/hoặc đưa ra quyết định quan trọng liên quan đến thử nghiệm (ví dụ các cộng sự, sinh viên nội trú, nhà nghiên cứu).

(Xem 'Người nghiên cứu').

Mã nhận diện đối tượng tham gia nghiên cứu [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một nhận dạng duy nhất do người nghiên cứu gán cho mỗi đối tượng tham gia thử nghiệm để bảo vệ việc xác định đối tượng và được sử dụng thay cho tên của đối tượng tham gia nghiên cứu khi người nghiên cứu báo cáo những biến cố ngoại ý và/hoặc những số liệu liên quan đến thử nghiệm khác.

Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SPC)-[theo EU]

Thông tin sản phẩm được cơ quan quản lý thuốc phê duyệt. (SPC là nguồn thông tin cho các cán bộ y tế và cho người tiêu dùng, thường được ghi trên nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng của dược phẩm và để kiểm soát quảng cáo, xem Tờ Hướng dẫn sử dụng, Tờ Thông tin cho bệnh nhân)

Số liệu hỗ trợ (liên quan đến Độ ổn định) [theo E1AR]/Tham khảo: ACTD-Q...

Số liệu không xuất phát từ những nghiên cứu độ ổn định chính thức, có tác dụng hỗ trợ các quy trình phân tích, thời hạn thử lại dự định hay tuổi thọ và khuyến cáo về bảo quản ghi trên nhãn. (Số liệu này bao gồm (1) số liệu độ ổn định trên những lô dược chất có phương pháp tổng hợp sau đây: những lô nguyên liệu quy mô nhỏ, công thức nghiên cứu không có ý định đưa ra thị trường, các công thức liên quan và sản phẩm được trình bày trong dạng bao bì đóng gói không giống với dạng để đưa ra thị trường; (2) thông tin liên quan đến kết quả thử bao bì; và (3) những cơ sở khoa học khác).

Sự sống sót tế bào (trong ngữ cảnh của thử nghiệm đột biến gen)/[theo S2A]/Tham khảo: ACTD-S...

Tỷ lệ tế bào ở một giai đoạn sống trong số những tế bào chết, thường được xác định bằng việc nhuộm màu và phương pháp đếm dòng tế bào sau một thời kỳ điều trị nhất định.

Chuyển gen [theo S2B]/Tham khảo: ACTD-S...

Một gen ngoại sinh hay gen bên ngoài được chèn vào hệ gen chủ, ở thể tế bào hay thể phôi.

Tương đương trị liệu [theo WHO]

Hai dược phẩm tương đương về mặt trị liệu nếu chúng tương đương về dược học hay có thể sử dụng thay thế cho nhau, và sau khi dùng thuốc ở cùng một liều lượng, tác dụng của chúng trên khía cạnh hiệu lực và độ an toàn căn bản là như nhau, khi được xác định bằng những nghiên cứu tương đương sinh học, dược lực học, lâm sàng hay in vitro thích hợp.

Nơi thử nghiệm [theo WHO]

Vị trí tại đây các hoạt động liên quan đến thử nghiệm thực tế được tiến hành.

Phản ứng có hại không mong muốn của thuốc [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Một phản ứng có hại, bản chất hoặc mức độ trầm trọng của nó không giống với thông tin sản phẩm áp dụng được. (Ví dụ tài liệu của người nghiên cứu về một sản phẩm nghiên cứu chưa được phê duyệt hay tờ hướng dẫn sử dụng/tóm tắt đặc tính sản phẩm của một thuốc đã được phê duyệt, xem Hướng dẫn ICH về Quản lý dữ liệu an toàn: định nghĩa và tiêu chuẩn báo cáo tiến hành.

Sự tổng hợp ADN lệch pha (UDS) [theo S2A]/Tham khảo: ACTD-E...

Tổng hợp ADN xuất hiện ở một giai đoạn nào đó trong chu kỳ tế bào nhưng không phải pha S khi có ADN bị hỏng.

(Thường liên quan với quá trình sửa chữa ADN bị cắt).

Thẩm định [theo WHO GMP]

Quy định bằng văn bản chứng minh bất kỳ một quy trình, tiến trình, thiết bị, vật liệu, hoạt động hay hệ thống thực sự mang lại kết quả như mong muốn.

Đề cương thẩm định [theo Q7A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Kế hoạch bằng văn bản xác định cách thức thẩm định sẽ được tiến hành và đưa ra các tiêu chuẩn chấp thuận.

(Ví dụ: đề cương về 1 quy trình sản xuất xác định thiết bị xử lý, các thông số quy trình quan trọng/phạm vi vận hành quan trọng, đặc tính của sản phẩm, cách lấy mẫu, dữ liệu thử nghiệp thu thập, số lần thẩm định và kết quả thử nghiệm được chấp nhận).

Báo cáo thẩm định [theo ASEAN GMP]

Văn bản đúc kết hồ sơ, kết quả và sự đánh giá một chương trình thẩm định hoàn thiện.

(Có thể bao gồm những đề nghị cải thiện quy trình và/hay thiết bị).

Sự biến thiên [theo WHO]

Sự thay đổi trên bất cứ khía cạnh nào của dược phẩm, kể cả thay đổi thành phần công thức, phương pháp và địa điểm sản xuất, tiêu chuẩn kỹ thuật của thành phẩm và các thành phần khác, bao bì, nhãn bao bì và thông tin sản phẩm.

Làm sạch virus [theo Q5A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Lọai trừ virus đích bằng cách loại bỏ các tiểu phân virus hay bất hoạt sự lây nhiễm virus.

Các tiểu phân giống virus [theo Q5A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Những cấu trúc có thể quan sát được bằng kính hiển vi điện tử, có hình thái giống với các virus đã biết.

Loại bỏ virus [theo Q5A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Tách bằng phương pháp vật lý các tiểu phân virus khỏi sản phẩm dự kiến.

Đối tượng tham gia bị lạm dụng (liên quan đến thử nghiệm lâm sàng) [theo E6]/Tham khảo: ACTD-E...

Các đối tượng mà ý muốn tình nguyện tham gia vào nghiên cứu có thể bị tác động không đúng bởi các lợi ích khi tham gia vào nghiên cứu hay do sự đe dọa nếu từ chối tham gia vào nghiên cứu.

(Ví dụ: các thành viên của những tổ chức phân theo thứ bậc như sinh viên của các khoa y, khoa dược, khoa nha, điều dưỡng, nhân viên phòng thí nghiệm hay bệnh viện tuyến dưới, nhân viên của các công ty dược, thành viên lực lượng vũ trang và tù nhân. Những đối tượng khác bao gồm bệnh nhân bị bệnh không thể chữa lành, đối tượng trong các viện dưỡng lão, người thất nghiệp, nghèo khổ, bệnh nhân trong tình trạng cấp cứu, dân tộc thiểu số, vô gia cư, du cư, di trú, dân nhập cư hay không có khả năng để cam kết).

Dược chất đã được hiểu rõ [theo WHO]

Là những hoạt chất mà:

- Đã lưu hành trên thị trường tối thiểu là 5 năm ở những nước có chính sách theo dõi thuốc tích cực sau khi được cấp phép tiếp thị

- Đã được sử dụng rộng rãi trên một số lượng lớn bệnh nhân, qua đó có thể nắm rõ hiệu quả và tính an toàn của thuốc, và

- Có cùng hàm lượng và đường dùng thuốc, có cùng chỉ định với các hoạt chất đã lưu hành ở các nước

(Xem thêm Sự phối hợp các dược chất đã được hiểu rõ ở liều cố định, và các Dược phẩm đã được hiểu rõ, vì định nghĩa này chỉ đề cập đến hoạt chất chứ không phải sản phẩm, không đề cập đến sự nhạy cảm có thể có của các tá dược hay các yếu tố khác có liên quan đến sự tương đương về mặt trị liệu).

Các phối hợp dược chất đã được hiểu rõ [theo WHO]

Là sự phối hợp các dược chất mà:

- Đã lưu hành trên thị trường tối thiểu là 5 năm ở những nước có chính sách theo dõi thuốc tích cực sau khi được cấp phép tiếp thị

- Đã được sử dụng rộng rãi trên một số lượng lớn bệnh nhân, qua đó có thể nắm rõ hiệu quả và tính an toàn của thuốc, và

- Có cùng hàm lượng và đường dùng thuốc, có cùng chỉ định với các hoạt chất đã lưu hành ở các nước

(Xem thêm Dược chất đã được hiểu rõ và Dược phẩm đã được hiểu rõ, vì định nghĩa này chỉ đề cập đến hoạt chất chứ không phải sản phẩm, không đề cập đến sự nhạy cảm có thể có của các tá dược hay các yếu tố khác có liên quan đến sự tương đương về mặt trị liệu).

Dược phẩm đã được hiểu rõ [theo WHO]

Là những dược phẩm chứa các dược chất đã được hiểu rõ, và:

- Đã lưu hành trên thị trường tối thiểu là 5 năm ở những nước có chính sách theo dõi thuốc tích cực sau khi được cấp phép tiếp thị

- Đã được sử dụng rộng rãi trên một số lượng lớn bệnh nhân, qua đó có thể nắm rõ hiệu quả và tính an toàn của thuốc, và

- Có cùng hàm lượng và đường dùng thuốc, có cùng chỉ định với các dược phẩm đã lưu hành ở các nước

Các phối hợp dược chất đã được hiểu rõ ở liều cố định [theo WHO]

Là sự phối hợp ở liều cố định các dược chất mà:

- Đã lưu hành trên thị trường tối thiểu là 5 năm ở những nước có chính sách theo dõi thuốc tích cực sau khi được cấp phép tiếp thị

- Đã được sử dụng rộng rãi trên một số lượng lớn bệnh nhân, qua đó có thể nắm rõ hiệu quả và tính an toàn của thuốc, và

- Có cùng hàm lượng và đường dùng thuốc, có cùng chỉ định với các hoạt chất đã lưu hành ở các nước

(Xem thêm Dược chất đã được hiểu rõ và Dược phẩm đã được hiểu rõ, vì định nghĩa này chỉ đề cập đến hoạt chất chứ không phải sản phẩm, không đề cập đến sự nhạy cảm có thể có của các tá dược hay các yếu tố khác có liên quan đến sự tương đương về mặt trị liệu).

Ngân hàng tế bào dùng cho thử nghiệm [theo Q5A]/Tham khảo: ACTD-Q...

Ngân hàng này được tạo ra từ các phân đoạn nhỏ của dịch treo tế bào đồng nhất thu được từ sự nuôi cấy tế bào từ ngân hàng tế bào chủ trong điều kiện nuôi cấy nhất định.

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

(Ban hành kèm theo Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014)

A. THUỐC HÓA DƯỢC

B. VẮC XIN, HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ, SINH PHẨM Y TẾ, TRỪ SINH PHẨM CHẨN ĐOÁN IN VITRO

C. THUỐC TỪ DƯỢC LIỆU, THUỐC ĐÔNG Y, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

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

(Ban hành kèm theo Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014)

A. THUỐC HÓA DƯỢC

Áp dụng Hướng dẫn của ASEAN về thay đổi, bổ sung đối với thuốc hóa dược đã được cấp số đăng ký lưu hành, gồm các nội dung sau:

1. GIỚI THIỆU
2. PHẠM VI HƯỚNG DẪN
3. KHÁC
4. TỪ VIẾT TẮT
5. THAY ĐỔI LỚN (MaV)

Nội dung thay đổi 1 (MaV- 1): Thay đổi và/hoặc bổ sung chỉ định/liều dùng/đối tượng bệnh nhân/bổ sung thông tin lâm sàng để mở rộng phạm vi sử dụng thuốc

Nội dung thay đổi 2 (MaV-2): Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn

Nội dung thay đổi 3 (MaV-3): Thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất dược chất (khi không có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP))

Nội dung thay đổi 4 (MaV-4): Thay đổi địa điểm sản xuất

Nội dung thay đổi 5 (MaV-5): Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp

Nội dung thay đổi 6 (MaV-6): Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)] và/hoặc thuốc thành phẩm

Nội dung thay đổi 7 (MaV-7): Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn

Nội dung thay đổi 8 (MaV-8): Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn

Nội dung thay đổi 9 (MaV-9): Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm

Nội dung thay đổi 10 (MaV-10): Thay đổi loại hoặc lượng tá dược

Nội dung thay đổi 11 (MaV-11): Thay đổi khối lượng màng bao viên nén hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với thuốc giải phóng biến đổi dùng đường uống

Nội dung thay đổi 12 (MaV-12): Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm vô khuẩn áp dụng đối với các trường hợp sau:

Nội dung thay đổi 13 (MaV-13): Thay đổi hoặc bổ sung quy cách đóng gói thuốc thành phẩm trong bao bì sơ cấp và, hoặc thay đổi hình dạng hoặc kích thước đồ bao gói sơ cấp hoặc hệ thống đóng kín đối với thuốc vô khuẩn dạng rắn và dạng dung dịch.

Nội dung thay đổi 14 (MaV-14): Bổ sung hoặc thay thế dung môi, dung dịch hòa tan/phân tán/pha loãng thuốc

Nội dung thay đổi 15 (MaV-15): Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm:

Nội dung thay đổi 16 (MaV-16): Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt):

6. THAY ĐỔI NHỎ CẦN PHÊ DUYỆT TRƯỚC KHI THỰC HIỆN

Nội dung thay đổi 1 (MiV- PA1): Thay đổi tên thuốc thành phẩm

Nội dung thay đổi 2 (MiV- PA2): Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn

Nội dung thay đổi 3 (MiV- PA3): Thay đổi cơ sở/địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô

Nội dung thay đổi 4 (MiV- PA4): Thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất của dược chất [khi có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP]

Nội dung thay đổi 5 (MiV- PA5): Thay đổi cỡ lô sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]

Nội dung thay đổi 6 (MiV-PA6): Thay đổi trong kiểm soát trong quá trình sản xuất đối với dược chất (bao gồm theo hướng chặt chẽ hơn, bổ sung chỉ tiêu kiểm soát mới và khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu CEP)

Nội dung thay đổi 7 (MiV- PA7): Thay đổi trong quy trình sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]

Nội dung thay đổi 8 (MiV- PA8): Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất.

Nội dung thay đổi 9 (MiV-PA9): Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất của các dược chất chưa có trong dược điển

Nội dung thay đổi 10 (MiV- PA10): Thay đổi hạn dùng hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất

Nội dung thay đổi 11 (MiV-PA11):Thay đổi điều kiện bảo quản dược chất

Nội dung thay đổi 12 (MiV-PA12): Sửa đổi giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) của dược chất

Nội dung thay đổi 13 (MiV-PA13): Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn

Nội dung thay đổi 14 (MiV-PA14): Giảm hoặc bỏ lượng đóng dư (overages)

Nội dung thay đổi 15 (MiV-PA15): Thay đổi loại và/hoặc lượng tá dược

Nội dung thay đổi 16 (MiV-PA16): Thay đổi khối lượng màng bao viên hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống

Nội dung thay đổi 17 (MiV- PA17): Thay đổi chất tạo màu/tạo mùi của thuốc [thêm vào, bỏ bớt hoặc thay thế (các) chất tạo màu/tạo mùi]

Nội dung thay đổi 18 (MiV-PA18): Bỏ bớt dung môi/dung dịch hòa tan, phân tán, pha loãng thuốc

Nội dung thay đổi 19 (MiV-PA19): Thay đổi trong kiểm soát trong quy trình sản xuất đối với thuốc thành phẩm (theo hướng chặt chẽ hơn và bổ sung phép thử mới)

Nội dung thay đổi 20 (MiV-PA20): Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn

Nội dung thay đổi 23 (MiV-PA23): Thay đổi nguồn gốc vỏ nang cứng.

Nội dung thay đổi 24 (MiV-PA24): Thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm

Nội dung thay đổi 25 (MiV-PA25): Thay đổi vết khắc, hình ảnh hoặc các ký hiệu khác trên viên nén hoặc hình ảnh/ký hiệu in trên viên nén, viên nang bao gồm thay đổi/bổ sung mực in dùng để in lên thuốc thành phẩm

Nội dung thay đổi 26 (MiV- PA26): Thay đổi kích thước và/hoặc hình dạng viên nén, viên nang, viên đạn hoặc viên đặt âm đạo mà không thay đổi loại và lượng của các thành phần trong viên và khối lượng trung bình viên

Nội dung thay đổi 27 (MiV-PA27): Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm (bao gồm thay thế hoặc bổ sung quy trình phân tích)

Nội dung thay đổi 28 (MiV-PA28): Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm không vô khuẩn

Nội dung thay đổi 30 (MiV-PA30): Thay đổi hoặc bổ sung quy cách đóng gói thuốc thành phẩm trong bao bì sơ cấp và/hoặc thay đổi hình dạng hoặc kích thước đồ bao gói sơ cấp hoặc hệ thống đóng kín đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn.

Nội dung thay đổi 31 (MiV- PA31): Thay đổi quy cách đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm.

Nội dung thay đổi 32 (MiV-PA32): Các thay đổi của bao bì (sơ cấp) không tiếp xúc trực tiếp với thuốc thành phẩm như màu của nắp bật, vạch màu trên ống, thay đổi chụp bảo vệ kim tiêm (sử dụng nhựa khác).

Nội dung thay đổi 33 (MiV-PA33): Bổ sung hoặc thay thế dụng cụ đo lường của các dạng thuốc lỏng dùng đường uống và các dạng bào chế khác.

Nội dung thay đổi 34 (MiV-PA34): Giảm hạn dùng của thuốc thành phẩm.

Nội dung thay đổi 35 (MiV-PA35): Thay đổi điều kiện bảo quản của thuốc thành phẩm (khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được chấp thuận).

Nội dung thay đổi 36 (MiV-PA36) (Asean: MiV-N1): Thay đổi cơ sở đăng ký.

Nội dung thay đổi 37 (MiV-PA37) (Asean: MiV- N3): Thay đổi tên cơ sở sản xuất do thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất.

Nội dung thay đổi 38 (MiV-PA38) (Asean: MiV- N4): Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm.

Nội dung thay đổi 39 (MiV-PA39) (Asean: MiV- N5): Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở xuất xưởng lô

7. THAY ĐỔI NHỎ CHỈ YÊU CẦU THÔNG BÁO

Nội dung thay đổi 1 (MiV-N1) (Asean: MiV-PA21): Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng của tá dược.

Nội dung thay đổi 2 (MiV- N2): Thay đổi chủ sở hữu sản phẩm.

Nội dung thay đổi 3 (MiV-N3) (Asean:MiV-PA22): Thay đổi quy trình phân tích của tá dược, bao gồm thay thế quy trình phân tích đã được duyệt bằng quy trình phân tích mới.

Nội dung thay đổi 6 (MiV-N6): Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất dược chất.

Nội dung thay đổi 7 (MiV-N7): Bỏ bớt cơ sở sản xuất của dược chất.

Nội dung thay đổi 8 (MiV-N8): Đăng ký lại giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)

Nội dung thay đổi 9 (MiV-N9): Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm và/hoặc dược chất và/hoặc tá dược khi cập nhật dược điển.

Nội dung thay đổi 10 (MiV-N10): Bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc thành phẩm.

8. CÁC THAY ĐỔI KHÁC.

9. THUẬT NGỮ.

10. THAM KHẢO.

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ THAY ĐỔI, BỔ SUNG ĐỐI VỚI THUỐC HÓA DƯỢC ĐÃ ĐƯỢC CẤP SỐ ĐĂNG KÝ

1. GIỚI THIỆU

Trong suốt quá trình lưu hành của thuốc thành phẩm, cơ sở đăng ký và cơ sở sản xuất chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường cần xem xét đến tiến bộ khoa học kỹ thuật, cũng như tiến hành bất kỳ thay đổi cần thiết nào để các thuốc được sản xuất và kiểm soát dựa trên các phương pháp khoa học chung được chấp thuận. Các thay đổi này phải được sự chấp thuận của cơ quan quản lý.

Hướng dẫn này nhằm mục đích đưa ra các yêu cầu đối với hồ sơ đề nghị thay đổi/bổ sung của thuốc hóa dược đã cấp số đăng ký. Hồ sơ thay đổi/bổ sung được phân loại thành thay đổi lớn, thay đổi nhỏ (phải được chấp thuận trước khi thực hiện) và thay đổi nhỏ (chỉ yêu cầu thông báo khi thực hiện). Hướng dẫn này sẽ được cập nhật định kỳ theo yêu cầu.

2. PHẠM VI HƯỚNG DẪN

Hướng dẫn về thay đổi, bổ sung của ASEAN áp dụng cho thuốc hóa dược đã được cấp số đăng ký lưu hành.

3. KHÁC

3.1. Trong hướng dẫn này:

3.1.1. Dược điển tham chiếu gồm: Dược điển Việt Nam, Dược điển Anh (BP), Dược điển Mỹ (USP), Dược điển Châu Âu (EP), Dược điển Quốc tế (IP), Dược điển Nhật (JP).

3.1.2. Tiêu chuẩn chất lượng (dược chất/tá dược/thành phẩm) được hiểu là bao gồm các chỉ tiêu chất lượng và các mức chất lượng tương ứng kèm theo các quy trình phân tích để thử mỗi chỉ tiêu chất lượng này.

3.1.3. Bán thành phẩm ở dạng bulk product được hiểu là thuốc được sản xuất tới công đoạn cuối cùng trước khi đóng gói vào bao bì sơ cấp.

3.1.4. Các số liệu nghiên cứu độ ổn định, thẩm định quy trình phân tích, thẩm định quy trình sản xuất, nghiên cứu sinh khả dụng/tương đương sinh học của thuốc...được thực hiện theo các hướng dẫn kỹ thuật ASEAN hiện hành ban hành kèm theo Thông tư quy định việc đăng ký thuốc.

3.1.5. So sánh độ hòa tan được tiến hành và đánh giá kết quả theo quy định tại các hướng dẫn SUPAC-IR và SUPAC-MR của USFDA.

3.2. Bất kỳ thay đổi nào không liệt kê trong hướng dẫn này cần được xem xét và quy định bởi Cục Quản lý Dược. Có thể tham khảo các tài liệu sau:

i) Hướng dẫn phân loại của EMA về thay đổi nhỏ loại IA, thay đổi nhỏ loại IB và thay đổi lớn loại II.

ii) SUPAC-IR: Hướng dẫn của USFDA về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi khác đối với các thuốc dạng rắn giải phóng ngay dùng đường uống đã được cấp số đăng ký lưu hành: Các tài liệu cần nộp về hóa học, sản xuất và kiểm soát; thử độ hòa tan in vitro, và nghiên cứu tương đương sinh học.

iii) SUPAC-MR: Hướng dẫn của USFDA về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi khác đối với các thuốc dạng rắn giải phóng biến đổi dùng đường uống đã được cấp số đăng ký lưu hành: Các tài liệu cần nộp về hóa học, sản xuất và kiểm soát; thử độ hòa tan in vitro, và nghiên cứu tương đương sinh học in vivo.

iv) Hướng dẫn của WHO về thay đổi đối với hồ sơ thuốc thành phẩm đã được tiền đánh giá chất lượng.

3.3. Các hồ sơ cần nộp quy định tại Hướng dẫn này đều được nộp kèm đơn đăng ký theo mẫu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc. Các nội dung của cam kết (nếu có) có thể được đưa vào nội dung của đơn đăng ký và có xác nhận theo đúng yêu cầu.

3.4. Ngoài các hồ sơ cần nộp theo Hướng dẫn này, Cục Quản lý Dược có quyền yêu cầu bổ sung thêm thông tin khi thấy cần thiết.

4. TỪ VIẾT TẮT

MaV	=	Thay đổi lớn
MiV-N	=	Thay đổi nhỏ (chỉ yêu cầu thông báo)
MiV-PA	=	Thay đổi nhỏ (cần phê duyệt trước khi thực hiện)
SUPAC	=	Hướng dẫn của Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi sau khi cấp số đăng ký
TSE	=	Bệnh xốp não có thể lây truyền sang người
BSE	=	Bệnh xốp não ở bò có thể lây truyền sang người

5. THAY ĐỔI LỚN (MaV)

Thay đổi lớn (MaV)	
Nội dung thay đổi 1 (MaV- 1)	**Thay đổi và/hoặc bổ sung chỉ định/liều dùng/đối tượng bệnh nhân/bổ sung thông tin lâm sàng để mở rộng phạm vi sử dụng thuốc**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Là kết quả của thay đổi Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) hoặc tài liệu tương đương (như USPI) dẫn đến thay đổi hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt 2. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới. Bảng so sánh các nội dung thay đổi của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn 3. Giải trình lý do thay đổi 4. Tài liệu tham khảo và/hoặc Báo cáo của các chuyên gia lâm sàng (nếu có) 5. Hướng dẫn sử dụng/Tóm tắt đặc tính sản phẩm/Thông tin cho bệnh nhân được chấp thuận bởi cơ quan cấp phép lưu hành thuốc của nước sở tại hoặc nước tham chiếu cho phép thay đổi hoặc công văn của cơ quan cấp phép lưu hành thuốc của nước sở tại hoặc nước tham chiếu cho phép thay đổi/bổ sung (đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài) 6. Tài liệu lâm sàng theo Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) phần IV 7. Kết quả thử nghiệm lâm sàng đối với chỉ định mới, đường dùng mới theo quy định tại Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 02/02/2012 của Bộ Y tế Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng
Nội dung thay đổi 2 (MaV-2)	**Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi này không phải là thay đổi nhỏ và không nằm trong phạm vi MaV-1 2. Là kết quả của thay đổi Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) hoặc tài liệu tương đương (như USPI)

Hồ sơ cần nộp (D)	1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt 2. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới. Bảng so sánh các nội dung thay đổi của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn 3. Giải trình lý do thay đổi 4. Tài liệu tham khảo và/hoặc các tài liệu lâm sàng chứng minh 5. Hướng dẫn sử dụng (PI)/Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC)/ Thông tin cho bệnh nhân (PIL) được chấp thuận bởi cơ quan cấp phép lưu hành thuốc của nước sở tại hoặc nước tham chiếu cho phép thay đổi/bổ sung (đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài)
Nội dung thay đổi 3 (MaV-3)	**Thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất dược chất (khi không có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP))**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi 2. Thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất của dược chất khi có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP) áp dụng MiV-PA4
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Có thể nộp một trong những tài liệu sau: a) Toàn bộ các phần từ S1-S7 theo ACTD; b) Hồ sơ tổng thể hoạt chất bao gồm cả phần công khai và phần không công khai (phần không công khai được cơ sở sản xuất dược chất cung cấp trực tiếp cho Cục Quản lý Dược kèm theo thư cho phép tiếp cận tài liệu này); c) Giấy chứng nhận hoặc tài liệu kiểm tra tương đương được cấp từ một trong các nước tham chiếu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc 2. Bảng so sánh sự khác nhau trong quy trình sản xuất dược chất tại địa điểm sản xuất mới và địa điểm sản xuất đã được duyệt (nếu có thay đổi) 3. Số liệu phân tích lô (dưới dạng bảng so sánh) trên ít nhất 02 lô pilot giữa dược chất sản xuất tại địa điểm mới và dược chất sản xuất tại địa điểm đã được duyệt Thư cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc tiến hành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm được sản xuất từ dược chất sản xuất tại địa điểm mới ở điều kiện dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc và sẽ báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp

Nội dung thay đổi 4 (MaV-4)	**Thay đổi địa điểm sản xuất:** **a) bán thành phẩm ở dạng bulk product;** **b) thuốc thành phẩm**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Không áp dụng cho những thay đổi liên quan đến cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô hoặc địa điểm chỉ xuất xưởng lô 2. Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product không thay đổi 3. Địa điểm sản xuất mới phải đạt GMP theo quy định phù hợp với dạng bào chế của thuốc. Đối với thuốc sản xuất tại Việt Nam, địa điểm sản xuất mới phải đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc 4. Thay đổi cơ sở/địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô áp dụng MiV-PA3 5. Nếu có thay đổi về quy trình sản xuất, áp dụng thêm MaV-9
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài: CPP hoặc giấy chứng nhận GMP chứng minh địa điểm sản xuất mới phù hợp để được sản xuất dạng bào chế của thuốc 2. Bảng so sánh số liệu phân tích lô giữa ít nhất 02 lô sản xuất (hoặc 01 lô sản xuất và 02 lô pilot) của thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product sản xuất tại địa điểm mới và 03 lô sản xuất cuối cùng của thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product sản xuất tại địa điểm đã được duyệt. Số liệu phân tích lô cho 02 lô sản xuất tiếp theo của thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới phải sẵn có để cung cấp khi có yêu cầu. Trong quá trình phân tích lô, nếu có kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng phải có báo cáo đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp 3. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp 4. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới 5. Đối với các thuốc có dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh độ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product trước và sau khi có thay đổi 6. Công thức bào chế đã được duyệt của thuốc thành phẩm 7. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm 8. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất

	9. Nghiên cứu ảnh hưởng của thời gian lưu trữ bán thành phẩm ở dạng bulk product trong quá trình bảo quản và vận chuyển từ nơi sản xuất bán thành phẩm đến nơi đóng gói sơ cấp 10. Đối với cơ sở sản xuất bán thành phẩm ở dạng bulk product theo hợp đồng, thư chỉ định và cho phép sản xuất thuốc bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới trong đó nêu rõ các công đoạn nào của quy trình sản xuất được thực hiện tại địa điểm này
Nội dung thay đổi 5 (MaV-5)	**Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Không có sự thay đổi nào ngoại trừ thay đổi địa điểm của cơ sở đóng gói sơ cấp 2. Địa điểm đóng gói mới phải đạt GMP theo quy định phù hợp với dạng bào chế của thuốc. Đối với thuốc đóng gói tại Việt Nam, địa điểm đóng gói mới phải đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Đối với thuốc đóng gói tại nước ngoài: CPP hoặc giấy chứng nhận GMP chứng minh địa điểm đóng gói mới phù hợp để được đóng gói sơ cấp dạng bào chế của thuốc 2. Đối với cơ sở đóng gói theo hợp đồng, thư chỉ định và cho phép được đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại địa điểm mới có nêu cụ thể về công đoạn đóng gói được tiến hành tại địa điểm mới của cơ sở đóng gói 3. Đối với thuốc vô khuẩn, kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại địa điểm mới 4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp 5. Nghiên cứu ảnh hưởng của thời gian lưu trữ đối với bán thành phẩm ở dạng bulk product trong quá trình bảo quản và vận chuyển từ nơi sản xuất bán thành phẩm đến nơi đóng gói sơ cấp mới
Nội dung thay đổi 6 (MaV-6)	**Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)] và/hoặc thuốc thành phẩm thuộc các trường hợp sau:** **a) Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng** **b) Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Quy trình phân tích không thay đổi hoặc thay đổi rất ít (không cần thiết phải tiến hành thẩm định lại quy trình phân tích) 2. Không áp dụng đối với các trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất/thuốc thành phẩm là tiêu chuẩn theo dược điển tham chiếu

	3. Tham khảo MiV-PA12 nếu thay đổi này dẫn đến việc xem xét lại CEP 4. Thay đổi này không phải là kết quả của những tác động ngoài dự kiến xảy ra trong quá trình sản xuất hoặc liên quan đến độ ổn định
Hồ sơ cần nộp (D)	**(a) <u>Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng</u>** 1. Giải trình về lý do đề nghị thay đổi kèm theo các dữ liệu khoa học để chứng minh 2. Bảng so sánh sự thay đổi giữa tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất/thuốc thành phẩm và tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất/thuốc thành phẩm có in đậm các nội dung thay đổi 3. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất/thuốc thành phẩm 4. Số liệu phân tích lô của dược chất/thuốc thành phẩm đối với tất cả các chỉ tiêu chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng mới tiến hành trên 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) 5. Số liệu độ ổn định của dược chất/thuốc thành phẩm theo tiêu chuẩn chất lượng mới (đối với dược chất) và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành mới (đối với thuốc thành phẩm) và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp **(b) <u>Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng</u>** 1. Cung cấp các tài liệu từ D1- D4 2. Phiếu kiểm nghiệm dược chất/thuốc thành phẩm theo tiêu chuẩn chất lượng mới (đối với dược chất) và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành mới (đối với thuốc thành phẩm)
Nội dung thay đổi 7 (MaV-7)	**Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất 2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi 3. Công thức bào chế thuốc thành phẩm không thay đổi
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Kế hoạch thẩm định quy trình sản xuất và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới 3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) của ít nhất 02 lô sản xuất của thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi 4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm 5. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp

Nội dung thay đổi 8 (MaV-8)	**Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn**
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Áp dụng đối với thay đổi cỡ lô lớn hơn 10 lần so với cỡ lô đã được duyệt. Đối với thay đổi cỡ lô dưới hoặc bằng 10 lần cỡ lô đã được duyệt, xem MiV-PA13 2. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất 3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới 3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) giữa ít nhất 01 lô sản xuất thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và 01 lô sản xuất thuốc thành phẩm trước khi có thay đổi kèm theo thư cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm và cơ sở đăng ký sẽ nộp dữ liệu phân tích lô cho một lô sản xuất đầy đủ kế tiếp 4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp 5. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm 6. Đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh độ hòa tan trên ít nhất 01 lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi

(Xem tiếp Công báo số 17 + 18)

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