

Thiết lập hồ sơ chất lượng đăng ký thuốc

Tài liệu tham khảo

CƠ SỞ PHÁP LÝ:

- Luật Dược số 105/2016/QH13 năm 2016;
- Nghị định số 54/2017/NĐ-CP quy định chi Tiết một số Điều và biện pháp thi hành Luật dược;

VĂN BẢN HƯỚNG DẪN:

- Sổ tay đăng ký thuốc 11.1.2013
- **Thông tư 32/2018/TT-BYT** (hợp nhất TT 23 và TT 29)
- **Thông tư 08/2022/TT-BYT** (ngày 05/9/2022)
- Thông tư 23/2023/TT-BYT (ngày 30/11/2023)
- <https://asean.org/book/asean-common-technical-dossier/> (truy cập ngày 23/4/2024)

SỔ TAY ĐĂNG KÝ THUỐC

PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

I. Hồ sơ đăng ký thuốc.

Là một bộ hồ sơ có đủ các phần hồ sơ và được **sắp xếp theo qui định**, có xác nhận của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở sản xuất thuốc ở trang đầu tiên của mỗi phần trong toàn bộ hồ sơ.

I. Lời mở đầu

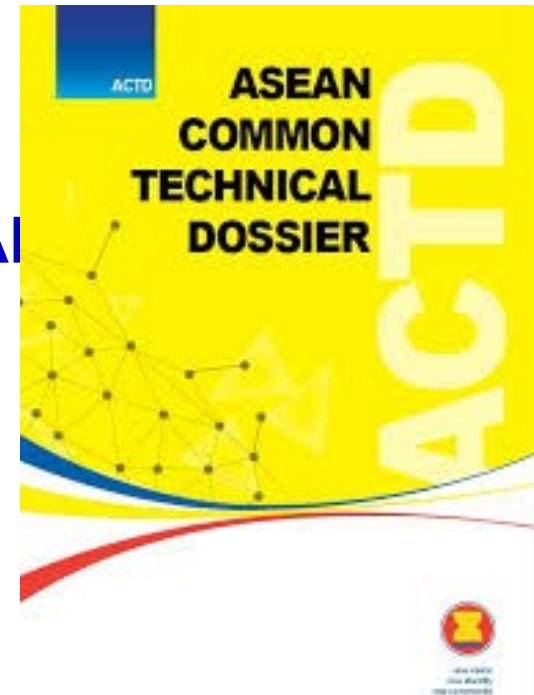
II. Bố cục bộ hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN

III. Hồ sơ hành chính

IV. Hồ sơ chất lượng

V. Hồ sơ tiền lâm sàng

VI. Hồ sơ lâm sàng



PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

II. **Xác định sản phẩm** phải đăng ký theo Thông tư số 22/2009/TT-BYT hướng dẫn việc đăng ký thuốc: Bao gồm các sản phẩm sau:

- ❖ Thuốc hoá dược.
- ❖ Nguyên liệu làm thuốc.
- ❖ Thuốc từ dược liệu.
- ❖ Thuốc đông y
- ❖ Vắc xin.
- ❖ Sinh phẩm y tế.
- ❖ Huyết thanh có chứa kháng thể.
- ❖ Thuốc sản xuất nhượng quyền.



PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

III. Phân loại đăng ký thuốc.

- **Đăng ký lần đầu:** là việc nộp hồ sơ đăng ký thuốc để được cấp số đăng ký **lần đầu tại Việt Nam**.
- **Đăng ký lại:** là việc nộp hồ sơ đăng ký thuốc khi số đăng ký lưu hành của một thuốc **đã hết hiệu lực**.

➤ *Đăng ký thay đổi lớn: là việc nộp hồ sơ đề nghị thay đổi **có thể ảnh hưởng** đến một trong các yếu tố sau đây của một thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành:*

Chỉ định; Đường dùng; Nồng độ, hàm lượng; Các thay đổi không phải là thay đổi nhỏ

PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

III. Phân loại đăng ký thuốc.

- *Đăng ký thay đổi nhỏ: là việc nộp hồ sơ đề nghị thay đổi **không làm ảnh hưởng** đến một trong các yếu tố sau đây của một thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành:*

Chỉ định; Đường dùng; Nồng độ, hàm lượng; Liều dùng;
Hoạt chất;

- *Đăng ký thay đổi khác: là việc nộp hồ sơ đề nghị các thay đổi **không thuộc thay đổi lớn và thay đổi nhỏ nêu trên.***

PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

IV. Ngôn ngữ sử dụng.

- Hồ sơ đăng ký thuốc sản xuất trong nước phải viết bằng tiếng Việt;
- Hồ sơ đăng ký thuốc nước ngoài phải được viết bằng tiếng Việt hoặc tiếng Anh. Trường hợp hồ sơ viết bằng tiếng Anh, các thông tin trong tờ *hướng dẫn sử dụng* thuốc, tóm tắt đặc tính sản phẩm hoặc thông tin cho bệnh nhân *bắt buộc phải viết bằng tiếng Việt*.

PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

V. Cách sắp xếp hồ sơ.

Hồ sơ đăng ký thuốc phải sắp xếp theo qui định về Hồ sơ kỹ thuật chung Asean (Asean Common Technical Dossier - ACTD) và được chuẩn bị trên khổ giấy A4, đóng chắc chắn. Hồ sơ phải được sắp xếp **theo đúng trình tự** của mục lục, **có phân cách giữa các phần**. Các phần phân cách phải được đánh số thứ tự để dễ tham khảo và có xác nhận của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở sản xuất thuốc ở trang đầu tiên của mỗi phần trong toàn bộ hồ sơ.

Trong trường hợp hồ sơ đăng ký thuốc đã có bố cục theo Hồ sơ kỹ thuật chung của Hội nghị quốc tế về hòa hợp dược phẩm (ICH-CTD), doanh nghiệp đăng ký thuốc có thể giữ nguyên bố cục của hồ sơ mà không yêu cầu phải chuyển đổi cách sắp xếp theo ACTD.

PHẦN III. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

VI. Hình thức nộp hồ sơ.

Doanh nghiệp nộp hồ sơ đăng ký thuốc và lệ phí theo 2 cách: trực tiếp tại Cục Quản lý Dược hoặc qua bưu điện.

* Lưu ý:

- Hồ sơ đăng ký thuốc chỉ được đưa ra thẩm định sau khi đã nộp lệ phí đăng ký thuốc hợp lệ.
- Hiện tại, hồ sơ đăng ký thuốc phải nộp dưới dạng bản cứng (hard-copy) đầy đủ (kể cả Phần hồ sơ tiền lâm sàng và lâm sàng).

PHẦN IV. HƯỚNG DẪN CỤ THỂ VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC.

CHƯƠNG I - HỒ SƠ HÀNH CHÍNH VÀ THÔNG TIN SẢN PHẨM:

A. MỤC LỤC: bao gồm các phần sau đây

1. Trang bìa;
2. Mục lục;
3. Đơn đăng ký;
4. Giấy uỷ quyền;
5. Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc đối với các cơ sở của VN (trừ trường hợp do Bộ Y tế cấp).
6. Giấy chứng nhận sản phẩm CPP (*hoặc thay thế bằng chứng nhận lưu hành tự do FSC + chứng nhận cơ sở sản xuất đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc GMP / chứng nhận ISO áp dụng đối với sinh phẩm chẩn đoán*).

PHẦN IV. HƯỚNG DẪN CỤ THỂ VỀ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC.

CHƯƠNG I - HỒ SƠ HÀNH CHÍNH VÀ THÔNG TIN SẢN PHẨM:

A. MỤC LỤC: bao gồm các phần sau đây

7. Nhãn thuốc;
8. Thông tin sản phẩm;
9. Báo cáo quá trình lưu hành thuốc (*đối với thuốc đăng ký lại*).
10. Hợp đồng nhượng quyền (trường hợp thuốc nhượng quyền).
11. Giấy chứng nhận liên quan đến sở hữu trí tuệ.
12. Hồ sơ tổng thể của nhà sản xuất (theo mẫu 4/TT- Thông tư 22)
13. Các giấy tờ khác (*nếu có*).

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

I. Trang bìa (Mẫu 1/TT)

Tiêu đề trang bìa: HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

Thông tin trên trang bìa gồm:

1. Tên và địa chỉ cơ sở đăng ký thuốc:

Tên và địa chỉ của cơ sở đăng ký thuốc phải ghi đúng và đầy đủ như tên, địa chỉ được ghi trong các văn bản pháp lý liên quan đến việc thành lập cơ sở đăng ký và thống nhất trên toàn bộ các phần liên quan khác của hồ sơ ,

- ✓ Tên và địa chỉ ghi trên giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc (*trường hợp cơ sở đăng ký là cơ sở kinh doanh thuốc của Việt Nam*)
- ✓ Giấy phép đăng ký hoạt động trong lĩnh vực thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại Việt nam của doanh nghiệp nước ngoài (*trường hợp cơ sở đăng ký là cơ sở kinh doanh thuốc của nước ngoài*)

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

2. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc phải ghi đúng và đầy đủ như tên, địa chỉ được ghi trong các văn bản pháp lý chứng nhận cơ sở sản xuất có liên quan được ghi trên:

- (1) giấy chứng nhận sản phẩm (CPP) *(đối với thuốc nhập khẩu)* hoặc trên
 - (2) giấy chứng nhận GMP *(đối với thuốc sản xuất trong nước, thuốc nhập khẩu)* hoặc trên
 - (3) giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc - loại hình: sản xuất thuốc *(đối với các cơ sở chưa đạt GMP)*
- nhằm bảo đảm Cục Quản lý dược có thể dễ dàng liên lạc.

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

3. Tên thuốc - Nồng độ - Hàm lượng

3.1. Tên thuốc:

- Tên thuốc phải ghi đầy đủ và đúng như tên ghi trên giấy chứng nhận sản phẩm dược phẩm (CPP) hoặc Giấy chứng nhận lưu hành tự do (FSC); giấy chứng nhận đăng ký nhãn hiệu hàng hoá (*nếu có*).
- Tên thuốc phải đảm bảo được ghi thống nhất trên toàn bộ các phần của hồ sơ bao gồm: đơn đăng ký, tóm tắt đặc tính sản phẩm / hướng dẫn sử dụng / thông tin cho bệnh nhân, nhãn thuốc, ...
- Tên thuốc có thể bao gồm hoặc không bao gồm dạng bào chế của thuốc.

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

3. Tên thuốc- Nồng độ- Hàm lượng

3.1. Tên thuốc:

Trường hợp không sử dụng tên thuốc theo tên chung quốc tế (INN), cơ sở đăng ký thuốc có thể sử dụng tên riêng (*brand name*) cho thuốc với điều kiện tên thuốc đáp ứng các yêu cầu:

- + Không quảng cáo quá tác dụng điều trị của thuốc;
- + Không phản ánh sai tác dụng điều trị của thuốc, không gây nhầm lẫn về nhóm tác dụng dược lý của thuốc; thuốc có thành phần hoạt chất khác nhau phải đặt tên khác nhau.
- + Không vi phạm thuần phong, mỹ tục, truyền thống của Việt Nam;
- + Không gây xung đột với các đối tượng sở hữu trí tuệ của cá nhân, tổ chức khác đang được bảo hộ

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

3. Tên thuốc- Nồng độ- Hàm lượng

3.1. Tên thuốc:

- + Không trùng lặp hoặc tương tự đến mức có thể gây nhầm lẫn với tên thuốc đã được cấp số đăng ký của cơ sở khác.
- * *Trường hợp tên thuốc do cơ sở đề nghị trong hồ sơ đăng ký thuốc không đáp ứng các điều kiện ở trên, Cục Quản lý dược sẽ thông báo cho cơ sở đăng ký thuốc bằng văn bản (thông báo kết quả thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc) và yêu cầu đổi tên thuốc.*
- * *Lưu ý: Cách viết tên trong hồ sơ không phân biệt chữ hoa hay chữ thường. Chữ cái đầu tiên của tên thuốc được viết hoa.*

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

3.2. *Nồng độ-hàm lượng.*

- Phải có thông tin cụ thể và đầy đủ về nồng độ / hàm lượng của thuốc đăng ký.
- Các thông tin này có thể ghi liền kề với tên thuốc hoặc ghi tách rời thành một mục Nồng độ/Hàm lượng riêng.
- Hàm lượng phản ánh lượng hoạt chất có trong một thuốc được xác định như là đơn vị liều hoặc hàm lượng. Nồng độ có thể được thể hiện dưới dạng trên một đơn vị khối lượng (250 mg/g); đơn vị thể tích (2 mg/ml), hoặc phần trăm (5%) theo khối lượng hay thể tích, có thể sử dụng các đơn vị hoạt lực đặc trưng của một số chế phẩm.
- Hàm lượng/nồng độ phải đảm bảo được ghi thống nhất trên toàn bộ các phần của hồ sơ bao gồm: đơn đăng ký, tóm tắt đặc tính sản phẩm / hướng dẫn sử dụng / thông tin cho bệnh nhân, nhãn thuốc, các phần hồ sơ chất lượng, lâm sàng có liên quan...

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

4. Dạng bào chế:

- Phải có thông tin cụ thể về *dạng bào chế* sau hoặc trước thông tin về tên thuốc, nồng độ-hàm lượng.
- Một số dạng bào chế cần phải ghi cụ thể hơn và cần có tài liệu chứng minh như “thuốc bột sủi - effervescent powder”; “viên nén giải phóng hoạt chất biến đổi - modified released tablet” hoặc “viên nén giải phóng hoạt chất kéo dài – prolonged released tablet”, “viên nang kháng acid dịch vị”...
- Thông tin về dạng bào chế phải thống nhất trong toàn bộ hồ sơ bao gồm: Đơn đăng ký; Tóm tắt đặc tính sản phẩm / hướng dẫn sử dụng / thông tin cho bệnh nhân; CPP (hoặc FSC), nhãn thuốc, các phần hồ sơ chất lượng, lâm sàng có liên quan

B. NỘI DUNG HỒ SƠ

5. Loại thuốc đăng ký:

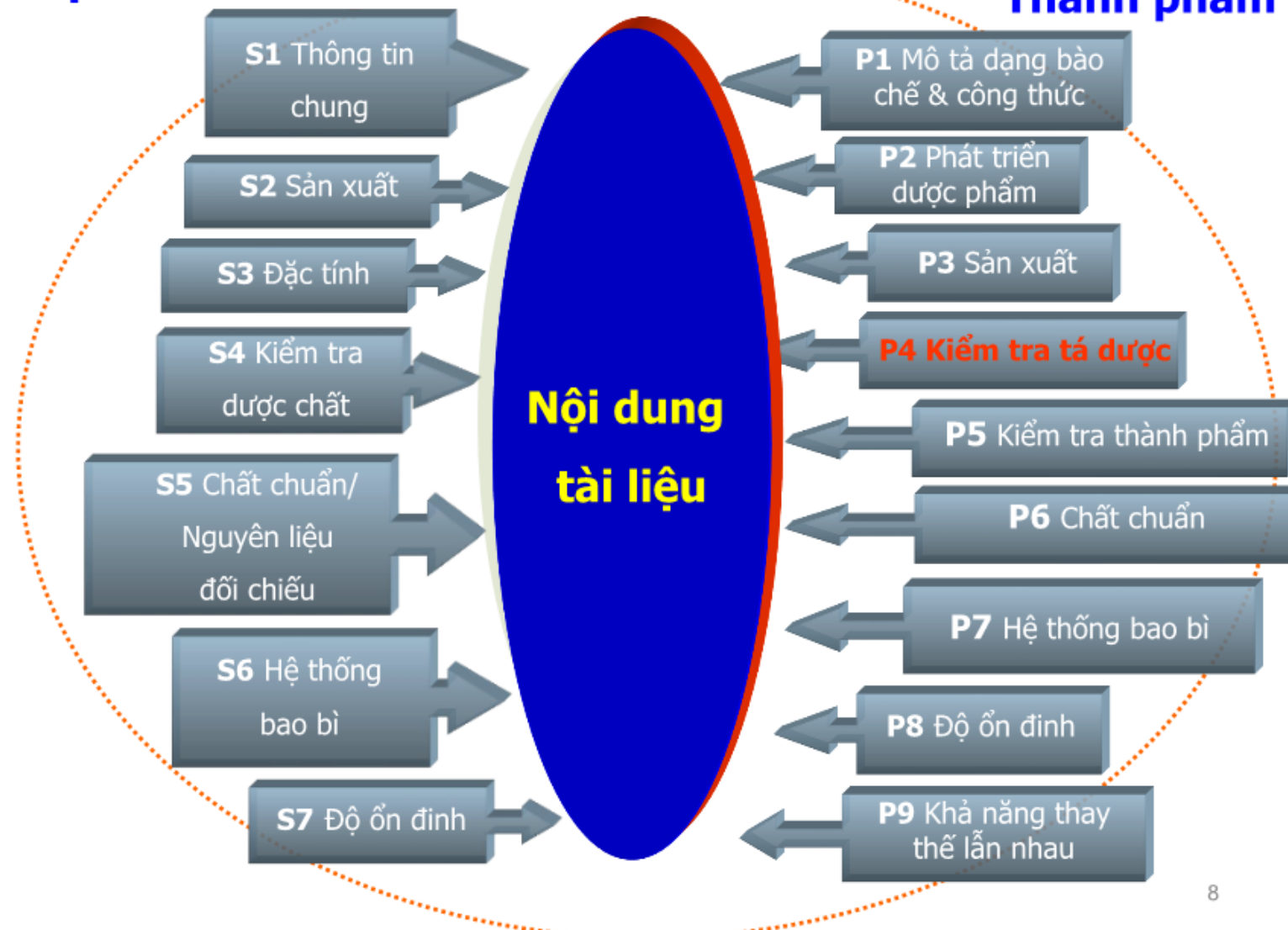
- Căn cứ các định nghĩa đã qui định tại Điều 2- Thông tư 22, cơ sở cần xác định cụ thể loại thuốc cơ sở đăng ký thuộc một trong các loại nào sau đây

• Hóa dược	• Thuốc đông y
• Vắc xin	• Thuốc từ dược liệu
• Huyết thanh chứa kháng thể.	• Nguyên liệu làm thuốc
• Sinh phẩm y tế + Sinh phẩm chẩn đoán in vitro + Sinh phẩm điều trị + Sinh phẩm phòng bệnh	

- Trường hợp không xác định được một cách rõ ràng loại sản phẩm đăng ký, ví dụ hóa dược hay sinh phẩm, cơ sở đăng ký có thể liên hệ với Cục Quản lý dược để được thông tin cụ thể.

Dược Chất

Thành phẩm



CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC, VẮC XIN, HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ, SINH PHẨM Y TẾ.

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

I. Mục lục

II. Tóm tắt tổng thể về chất lượng: phần này thực hiện như hướng dẫn tại Chương B, Phần II (Chất lượng) trong ACTD.

III. Nội dung tài liệu

S. Dược chất (hoạt chất)

S1. Thông tin chung:

S 1.1. Danh pháp: bao gồm tên chung quốc tế INN, tên rút gọn (nếu có), số đăng ký tra cứu hóa học (CAS), tên khoa học.

S 1.2. Công thức cấu tạo: bao gồm công thức cấu trúc hóa học (không gian), Công thức phân tử và Phân tử lượng.

S 1.3. Đặc tính chung : Liệt kê các đặc tính lý hóa và các đặc tính liên quan khác của dược chất.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S2. Sản xuất: phần này phải đầy đủ thông tin sản xuất thành phẩm

S2.1. Nhà sản xuất: tên và địa chỉ NSX (bao gồm cả nước SX).

- Nguyên liệu: bao gồm cả nguyên liệu gốc, dung môi, chất xúc tác, tá dược khác ... với tiêu chuẩn chất lượng kèm theo.
- Công thức và quy trình sản xuất nguyên liệu: bao gồm cả chiết xuất hoạt chất từ nguyên liệu có nguồn gốc thiên nhiên, bán tổng hợp hoặc tổng hợp toàn phần.
- Kiểm soát trong quá trình sản xuất (IPC).
- Thảm định QTSX trên 3 lô, bao gồm chiết xuất hoạt chất từ nguyên liệu có nguồn gốc thiên nhiên, bán tổng hợp hoặc tổng hợp toàn phần.
- Quá trình lựa chọn và đánh giá tính tương thích (không tương kỵ) của bao bì đóng gói trực tiếp (chai lọ thủy tinh, thép không gỉ, bình nhôm, túi PE, hộp thiếc...)
- Báo cáo kết quả nghiên cứu độ ổn định với 3 lô (như hướng dẫn trong **Phụ lục 7**)

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S3. Đặc tính:

S3.1. Giải thích cấu trúc và/hoặc các đặc tính khác: áp dụng đối với dược chất mới, bao gồm các thông tin:

- Cơ chế tổng hợp dược chất và các phản ứng hóa học diễn ra trong quá trình tổng hợp dược chất.
- Hồ sơ xác định cấu trúc dược chất bao gồm các phổ xác định cấu trúc và kết quả phân tích phổ liên quan.
- Thông tin về khả năng xuất hiện đồng phân, hiện tượng đa hình kèm theo hồ sơ xác định hóa lập thể.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S3.2. Tạp chất:

a) Đối với dược chất mới:

Thông tin về các tạp chất liên quan bao gồm các tạp quá trình và/hoặc các tạp phân hủy. Đối với các tạp đã biết (đã xác định được cấu trúc) cần có hồ sơ xác định cấu trúc tạp (bao gồm phổ xác định cấu trúc và kết quả phân tích phổ liên quan). Đối với các tạp chưa biết (chưa xác định được cấu trúc), cung cấp hồ sơ nghiên cứu và phân tích tạp có kèm theo các sắc ký đồ liên quan (**dữ liệu thô**).

b) Đối với dược chất generic:

Nêu tên DĐ áp dụng để đánh giá tạp (trong trường hợp đăng ký tiêu chuẩn chất lượng theo DĐ) hoặc cung cấp thông tin về tạp chất tương ứng từ nhà sản xuất (nếu tiêu chuẩn của dược chất là TCNSX - TCNSX).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.1. Tiêu chuẩn chất lượng :

a) Trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ:

1. Yêu cầu chung:

- **Các DĐ được chấp nhận** để xem xét phê duyệt phần hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm của dược chất gồm: **DĐVN, IP (DĐQT), BP, USP, JP, EP (gọi chung là *nhóm Dược điển tham chiếu*)**. Chỉ chấp nhận đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của các DĐ khác không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* khi dược chất được sử dụng không có tiêu chuẩn trong *nhóm DĐ tham chiếu* này.

- **Đối với các dược chất generic** : Khuyến khích việc đăng ký tiêu chuẩn chất lượng dược chất theo tiêu chuẩn của DĐ.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.1. Tiêu chuẩn chất lượng :

a) Trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ:

1. Yêu cầu chung:

- Các dược chất có mặt trong công thức ở dạng bán thành phẩm** không được đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ trừ khi công thức của dạng bán thành phẩm đó là tương tự với công thức của dạng có tiêu chuẩn trong DĐ về thành phần và tỷ lệ phối hợp giữa các thành phần hoạt chất và chất độn hoặc dung môi pha loãng.
- Khi đăng ký theo tiêu chuẩn của DĐ :** dược chất sẽ được đánh giá chất lượng theo đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng với mức chất lượng (mức giới hạn) tương ứng, sử dụng các phương pháp phân tích tương ứng quy định trong tiêu chuẩn của DĐ.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

Nêu tên DD được áp dụng để đánh giá chất lượng của dược chất kèm theo năm xuất bản hoặc lần xuất bản của DD đó.

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX:

1. Yêu cầu chung:

- Tiêu chuẩn nhà sản xuất (TCNSX) của một dược chất phải được thiết lập bởi đúng nhà sản xuất ra dược chất đó. Không chấp nhận TCNSX của dược chất do nhà sản xuất thành phẩm hoặc bất cứ một nhà sản xuất nào khác không phải nhà sản xuất ra dược chất xây dựng và cung cấp.
- TCNSX của một dược chất phải bao gồm đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng với các phương pháp thử kèm theo, đảm bảo đánh giá được đúng bản chất của dược chất đó cũng như độ tinh khiết mà dược chất đó phải đạt được.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX:

1. Yêu cầu chung:

Đối với dược chất generic: chỉ chấp nhận việc đăng ký chất lượng theo TCNSX khi:

- 1) dược chất đó chưa có tiêu chuẩn trong các *DĐ tham chiếu* hoặc
- 2) TCNSX của dược chất đó cao hơn tiêu chuẩn quy định đối với nó được đưa ra trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* hoặc
- 3) khi nhà sản xuất ra dược chất cung cấp được các bằng chứng thuyết phục chứng minh các chỉ tiêu chất lượng với mức chất lượng hoặc mức giới hạn tương ứng (*được đánh giá bằng các phương pháp thử tương ứng trong tiêu chuẩn xin đăng ký*) là đủ để đánh giá được độ tinh khiết của dược chất tương đương với tiêu chuẩn của DĐ (ví dụ: có sự khác biệt về tạp chất do có sự khác biệt trong quy trình sản xuất ra dược chất đó).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

Nêu đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng được yêu cầu đối với dược chất kèm theo các mức chất lượng tương ứng phải đạt.

Bố cục một *Tiêu chuẩn chất lượng* của dược chất nên được trình bày theo thứ tự sau:

- **Nhóm 1:** Bao gồm các chỉ tiêu *Hình thức* và *Tính tan* là các chỉ tiêu bắt buộc đối với các dược chất ở dạng đơn chất tinh khiết. Đối với các dược chất không phải dạng đơn chất tinh khiết như các bán thành phẩm (dạng phối hợp của dược chất với các chất độn hoặc dung môi pha loãng), chỉ yêu cầu bắt buộc với chỉ tiêu *hình thức*.

- **Nhóm 2:** chỉ tiêu *Định tính* là chỉ tiêu bắt buộc, bao gồm các phép thử định tính phản ánh đầy đủ bản chất của dược chất, trong đó phải có ít nhất một phép thử có tính đặc hiệu đối với riêng dược chất đó nhằm phân biệt được nó với các dược chất khác có cấu trúc hóa học tương tự hoặc gần với nó (ví dụ: các dạng đồng phân).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

- **Nhóm 3:** bao gồm các chỉ tiêu đánh giá *độ tinh khiết* của dược chất như: *Độ trong và màu sắc dung dịch, pH hay Giới hạn acid- kiềm, Năng suất quay cực, Mất khối lượng do làm khô hoặc Nước, Điểm chảy, Điểm kết tinh, Điểm đông đặc, Tỷ trọng, Giới hạn tạp chất, Các tạp chất liên quan, Sản phẩm phân hủy, Nội độc tố vi khuẩn hoặc Chí nhiệt tố....* Tùy vào bản chất của mỗi dược chất cũng như mục đích sử dụng của dược chất khi ở dạng thành phẩm, một hoặc một số các chỉ tiêu trong nhóm này phải được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng của dược chất nhằm phản ánh đầy đủ độ tinh khiết của dược chất.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

- **Nhóm 4:** Là chỉ tiêu *Định lượng* bao gồm 1 hoặc một vài phép thử xác định hàm lượng dược chất ở dạng đơn chất hoặc nhóm các thành phần có tác dụng dược lý có trong dược chất. Đây là chỉ tiêu bắt buộc đối với đa số các TCNSX của dược chất. *Chỉ chấp nhận TCNSX của dược chất không có chỉ tiêu định lượng khi dược chất có nguồn gốc từ dược liệu hoặc động vật chưa xác định rõ cấu trúc của thành phần có tác dụng dược lý trong đó hoặc không có một thành phần nào đã xác định được cấu trúc có đủ tính đại diện để căn cứ vào đó đánh giá hàm lượng của các thành phần có tác dụng dược lý trong dược chất.*

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.2. Quy trình phân tích:

a) Trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ:

- Khi đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của một trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*, cung cấp bản copy chuyên luận tương ứng của DĐ đăng ký.
- Khi đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của DĐ không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*, cung cấp bản copy chuyên luận tương ứng của DĐ đăng ký kèm theo bản copy *tất cả các phụ lục cần tham khảo* để tiến hành phân tích các chỉ tiêu chất lượng áp dụng cho dược chất quy định trong DĐ đăng ký.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.2. Quy trình phân tích :

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX:

1. Yêu cầu chung:

Các phương pháp phân tích áp dụng trong TCNSX của dược chất phải là các phương pháp phân tích chung đã được đưa vào một trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* (được mô tả ở phần Phụ lục của các DĐ này), trừ khi có bằng chứng thuyết phục về việc không thể áp dụng các phương pháp phân tích chung đã có trong các DĐ nêu trên để đánh giá một chỉ tiêu chất lượng nào đó trong TCNSX của dược chất.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.2. Quy trình phân tích :

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX:

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

Yêu cầu về trình bày quy trình phân tích trong TCNSX của dược chất tương tự như yêu cầu về trình bày quy trình phân tích trong TCNSX của thành phẩm quy định tại phần P5.2 - *phần b - mục 2*, trừ việc bỏ thao tác làm đồng nhất mẫu phân tích từ một số đơn vị liều hay đơn vị đóng gói trong Quy trình xử lý mẫu thử.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.3. Thẩm định Quy trình phân tích :

- **Dược chất mới** : Tiến hành thẩm định đầy đủ các thông số và báo cáo số liệu thẩm định quy trình phân tích đối với tất cả các quy trình phân tích được áp dụng trong tiêu chuẩn theo Hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích (Phần P5*).
- **Dược chất generic** : Khi đăng ký chất lượng theo TCNSX hoặc tiêu chuẩn DĐ không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*, tiến hành thẩm định đầy đủ các thông số và báo cáo số liệu thẩm định quy trình phân tích (theo Hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích- Phần P5*) đối với các quy trình phân tích nào chưa được áp dụng để đánh giá chất lượng dược chất quy định trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.4. Phân tích lô:

Chỉ áp dụng đối với dược chất mới.

- Cung cấp thông tin mô tả lô sản xuất gồm cỡ lô, nguồn gốc, mục đích sử dụng... của tất cả các lô liên quan được dùng để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá tính ổn định trong sản xuất.
- Cung cấp các số liệu phân tích thu được từ các lô SX nêu trên.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC.

S4. Kiểm tra dược chất:

S4.5. Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng:

a) Đối với dược chất mới:

- Thuyết minh việc lựa chọn các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng (hoặc mức giới hạn) đặt ra cho mỗi chỉ tiêu để đưa vào tiêu chuẩn chất lượng của dược chất (phải dựa vào qui trình sản xuất để đưa ra giới hạn tồn dư dung môi, tạp chất liên quan hay số liệu nghiên cứu độ ổn định để đưa ra giới hạn sản phẩm phân hủy...). Cung cấp các số liệu thực nghiệm chứng minh (nếu cần).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

S5. Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu:

Cung cấp các thông tin chi tiết liên quan đến chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu sử dụng trong tiêu chuẩn, bao gồm:

- Nguồn gốc các chất chuẩn sử dụng (chất chuẩn theo USP, BP, DĐVN..., chuẩn ASEAN hay chuẩn làm việc của nhà sản xuất).
- Số lô SX, hạn dùng của các chất chuẩn đã sử dụng để đánh giá chất lượng các lô SX trong phiếu kiểm nghiệm đệ trình.
- Phiếu kiểm nghiệm của lô chuẩn đã sử dụng.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

S5. Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu:

Cung cấp các thông tin chi tiết liên quan đến chất chuẩn (CRS) hoặc nguyên liệu đối chiếu sử dụng trong tiêu chuẩn, bao gồm:

- Nguồn gốc các chất chuẩn sử dụng: USP-RS, BP-CRS, ĐĐVN, chuẩn ASEAN hay chuẩn làm việc (Working Standard) của nhà sản xuất.
- Số lô SX, hạn dùng của các chất chuẩn đã sử dụng để đánh giá chất lượng các lô SX trong phiếu kiểm nghiệm đệ trình.
- Phiếu kiểm nghiệm của lô chuẩn đã sử dụng (CoA).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

S5. Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu:

- Đối với các chất chuẩn làm việc của nhà sản xuất: Mô tả *tóm tắt quy trình thiết lập chuẩn làm việc* bao gồm: nguồn gốc và các thông tin kèm theo của lô nguyên liệu dùng để thiết lập chuẩn làm việc, thông tin về các chất chuẩn/chất đối chiếu được dùng để thiết lập chuẩn làm việc (*nói chuẩn*), các bước thiết lập chuẩn làm việc (đánh giá chất lượng nguyên liệu/ đóng gói/ đánh giá lại). Cung cấp protocol dùng để đánh giá chất lượng chuẩn làm việc (SOP) và phiếu kiểm nghiệm kèm theo (CoA).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

S6. Hệ thống bao bì

Cần đầy đủ tiêu chuẩn chất lượng (có hình và bản vẽ kỹ thuật kèm theo) của bao bì đóng gói trực tiếp (lọ, nút, màng PVC, nhôm) và đóng gói cấp II (nhãn, hướng dẫn sử dụng, thùng carton...). Về cơ bản, như hướng dẫn trong tài liệu ACTD.

S7. Độ ổn định:

Tham khảo nội dung tại phần P8

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

P. Thành phẩm

P1. Mô tả dạng bào chế và công thức

- Mô tả dạng bào chế và hình thức của thành phẩm thuốc (thể chất, hình dạng, màu sắc, mùi vị, các ký hiệu đặc biệt ...).
- Công thức bào chế cho 01 đơn vị liều (nếu là dạng thuốc phân liều), công thức bào chế của 01 đơn vị đóng gói hoặc công thức bào chế tính theo phần trăm khối lượng hoặc thể tích (đối với các dạng thuốc đa liều).
- Công thức bào chế cần liệt kê tất cả dược chất và tá dược có mặt trong dạng bào chế, lượng sử dụng tương ứng (quy ra đơn vị thể tích hoặc khối lượng, hoặc hoạt lực tính theo đơn vị quốc tế) có bao gồm cả lượng đóng dư (nếu áp dụng) và tiêu chuẩn chất lượng tương ứng của từng thành phần.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

P. Thành phẩm

P1. Mô tả dạng bào chế và công thức

- Trong trường hợp thuốc thành phẩm có sử dụng dung môi kèm theo, cung cấp công thức bào chế của dung môi tương tự như quy định đối với thành phẩm thuốc nêu trên (thành phần, lượng sử dụng và tiêu chuẩn chất lượng tương ứng).
- Mô tả quy cách đóng gói của thuốc và dung môi kèm theo (nếu có), ghi rõ loại *bao bì* (chất liệu bao bì) *sơ cấp* (tiếp xúc trực tiếp với thuốc) sử dụng để đóng gói thuốc.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

P. Thành phẩm

P2. Phát triển dược phẩm

Thông tin về nghiên cứu phát triển

Thành phần (dược chất, tá dược): tính tương đồng (không tương kỵ) giữa DC với DC, DC với TD, TD-TD.

Thành phẩm: Nghiên cứu phát triển công thức bào chế (nâng cấp lô-mẻ), có cần cho dư dược chất hay không, dư bao nhiêu % để phù hợp với liều dùng và TCCL, cần căn cứ vào bản chất, độ ổn định của dược chất khi đưa vào dạng thuốc).

Phát triển QTSX: sau khi có công thức và xây dựng quy trình bào chế, nâng cấp lô-mẻ, nếu có thể (và cần thiết) tiến hành tối ưu hóa quy trình sản xuất (tối ưu hóa thông số, trình tự phối hợp thành phần...). Nếu kết hợp tối ưu hóa công thức, QTSX với thẩm định QTSX càng tốt.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

A.1. THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

P. Thành phẩm

P2. Phát triển dược phẩm

Thông tin về nghiên cứu phát triển

Quá trình lựa chọn và đánh giá tính tương thích (không tương kỵ) của bao bì đóng gói trực tiếp. Ví dụ: chai lọ thủy tinh, vỉ bấm (PVC-nhôm), vỉ xé (nhôm-nhôm).

Thuộc tính vi sinh vật, cần đánh giá:

Chế phẩm uống, dùng ngoài: giới hạn nhiễm khuẩn, nấm.

Chế phẩm vô khuẩn (thuốc tiêm, tiêm truyền, thẩm phân phúc mạc, nhỏ mắt, tra mắt, bột xông hít dùng cho phổi...): vô khuẩn, chất gây sốt hoặc nội độc tố.

- **Ví dụ để tham khảo:** Nghiên cứu phát triển “**Viên nang cứng omeprazol 40 mg tan trong ruột**”: xem ví dụ 2 trong **Phụ lục 7**

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 3 Sản xuất

P3.1 Công thức lô (như hướng dẫn trong ACTD)

P3.2 Danh mục trang thiết bị, công thức lô-mẻ, sơ đồ các giai đoạn sản xuất, mô tả chi tiết quá trình sản xuất, kiểm tra trong quá trình sản xuất-IPC (như hướng dẫn trong ACTD).

*** Để thống nhất áp dụng trong quá trình thẩm định và chuẩn bị hồ sơ đăng ký thuốc, phần sơ đồ qui trình bào chế bao gồm các phần sau:**

Phải là quy trình của đúng sản phẩm đăng ký (không ghi quy trình viên nén, quy trình viên nang chung chung ...)

Các công đoạn của quy trình thể hiện bằng các từ/cụm từ chỉ hành động (ví dụ: trộn bột ban đầu, sữa hạt rồi sấy ...).

Phải thể hiện rõ đường đi của các nguyên liệu đầu vào.

Có các thông số kỹ thuật chính cần kiểm soát.

Phải đầy đủ các bước thực hiện trong sản xuất.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P3.3 Kiểm soát các giai đoạn quan trọng và sản phẩm trung gian

Phần này, nếu không có gì đặc biệt, có thể kết hợp với IPC trong quá trình sản xuất. Đối với một số chế phẩm có tính đặc thù riêng, ví dụ: thuốc đông khô (tiêm, nhỏ mắt, xông hít), cần kiểm tra tiêu chuẩn của dung dịch (hỗn dịch, nhũ tương) trước khi đông khô. Chẳng hạn như: độ trong (nếu là dung dịch), hàm lượng dược chất...

P3.4 Thẩm định quy trình sản xuất

Phương án thẩm định: theo 1 trong 3 phương án ghi trong hướng dẫn ACTD

Kế hoạch thẩm định (như hướng dẫn).

Loại hình thẩm định: cần ghi rõ loại hình nào: thẩm định lui (hồi cứu)- retrospective, thẩm định trước (tiên lượng)- prospective, hoặc đồng thời-concurrent.

Số lô thẩm định: 3 lô liên tiếp.

Cỡ lô: nói chung, với các dạng thuốc, cần thẩm định 10%.

Riêng với dạng thuốc viên để uống, có thể tiến hành với 10% cỡ lô hoặc 100 000 viên (tùy theo giá trị nào lớn hơn).

Phân loại dạng bào chế và chỉ tiêu thẩm định:

Ví dụ tham khảo: xem ví dụ 4 trong **Phụ lục 7**

P3.4 Thẩm định quy trình sản xuất

- * Để thống nhất áp dụng trong quá trình thẩm định và chuẩn bị hồ sơ đăng ký thuốc, hồ sơ thẩm định quy trình sản xuất phải gồm có 04 phần:**
 - ✓ Đề cương thẩm định quy trình sản xuất: Phải nêu rõ các yếu tố nguy cơ, yếu tố ảnh hưởng, các bước/thông số/chỉ tiêu trọng yếu, danh mục các thông số kỹ thuật, kế hoạch lấy mẫu, cỡ mẫu...
 - ✓ Dữ liệu phân tích kết quả.
 - ✓ Kết luận.
 - ✓ Phần phụ lục phân tích kết quả.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P4. Kiểm tra tá dược

P 4.1. Tiêu chuẩn chất lượng :

a) Đối với các tá dược đã có tiêu chuẩn trong DĐ:

1. Yêu cầu chung :

- Yêu cầu đăng ký tiêu chuẩn theo DĐ.
- Các DĐ được xem xét phê duyệt tiêu chuẩn tá dược là các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*. Chỉ chấp nhận đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của các DĐ khác không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* khi tá dược được sử dụng không có tiêu chuẩn trong *nhóm DĐ tham chiếu* này.

2. Yêu cầu đối với hồ sơ :

- Yêu cầu ghi rõ tên DĐ được áp dụng để đánh giá chất lượng của tá dược, năm xuất bản hoặc lần xuất bản của DĐ đó.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

b) Đối với các tá dược chưa được đưa vào DĐ :

1. Yêu cầu chung :

- Đăng ký chất lượng theo TCNSX .

- TCNSX của tá dược phải được thiết lập bởi đúng NSX ra tá dược đó.

- TCNSX của tá dược phải bao gồm đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng đảm bảo đánh giá được bản chất của tá dược cũng như độ tinh khiết cần thiết để được sử dụng trong sản xuất dược phẩm. Đối với các tá dược có nguồn gốc từ động vật hoặc người : phải đánh giá mức độ an toàn về virus.

- Đối với các tá dược tạo màu, mùi, vị : Chỉ được sử dụng các chất có trong danh mục các chất được phép sử dụng trong sản xuất dược phẩm, thực phẩm. Có thể đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn **Codex**, các tiêu chuẩn áp dụng đối với các chất này của cộng đồng Châu Âu (EC), Mỹ (**USFDA**) hoặc của Ủy ban chuyên gia hỗn hợp **FAO/WHO** về các chất phụ gia thực phẩm (**JECFA**), hoặc TCNSX. Trong trường hợp đăng ký theo TCNSX : *TCNSX của các tá dược này phải không được thấp hơn tiêu chuẩn Việt Nam (TCVN) quy định đối với các chất phụ gia sử dụng trong sản xuất thực phẩm.*

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2. Yêu cầu đối với hồ sơ :

Cung cấp TCNSX của tá dược gồm các phần sau:

Phần 1 : Công thức cấu tạo, công thức phân tử (đối với các đơn chất) ; Công thức thành phần (đối với các hỗn hợp). Nêu rõ nguồn gốc nếu các tá dược có nguồn gốc động vật hoặc người.

Phần 2 : Tiêu chuẩn chất lượng : Nêu đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng kèm theo các mức chất lượng (hay mức giới hạn) tương ứng phải đạt.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 4.2. Quy trình phân tích :

Mô tả quy trình phân tích hoặc nêu rõ tài liệu tham khảo các phương pháp phân tích được áp dụng để đánh giá các chỉ tiêu chất lượng trong tiêu chuẩn

Nếu là các phương pháp phân tích chung đã được quy định tại một trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* : Phương pháp nào/ Phụ lục nào/ Dược điển nào/ Năm xuất bản hoặc lần xuất bản ;

Nếu là các phương pháp phân tích không có trong nhóm các DĐ tham chiếu: Tên phương pháp/ Tên tài liệu/ Năm xuất bản hoặc lần xuất bản kèm theo bản copy phương pháp đó).

Nếu phương pháp phân tích chung trong tài liệu tham khảo chưa có các quy định cụ thể, cần trình bày cách pha các thuốc thử hoặc tài liệu tham khảo cách pha các thuốc thử cần sử dụng, cách xử lý mẫu thử và mẫu chuẩn (nếu có), cách đánh giá kết quả phân tích thu được.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 4.3. Tá dược có nguồn gốc từ người và động vật:

Cung cấp các thông tin về các chất ngẫu nhiên (nguồn gốc, tiêu chuẩn chất lượng, mô tả các phép thử, các số liệu an toàn về virus): Giấy chứng nhận TSE (Transmissible spongiform encephalopathies), BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy).

P 4.4. Tá dược mới:

- Đối với các tá dược lần đầu được sử dụng trong sản xuất dược phẩm : Cung cấp đầy đủ các thông tin về quy trình sản xuất, đặc tính tá dược, tiêu chuẩn chất lượng nhà sản xuất của tá dược, các dữ liệu an toàn hỗ trợ (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng).
- Đối với các tá dược không mới nhưng được sử dụng lần đầu trong một dạng bào chế cụ thể: cung cấp số liệu an toàn hỗ trợ (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng) khi sử dụng tá dược ở dạng bào chế cụ thể đó.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P5. Kiểm tra thành phẩm

P 5.1. Tiêu chuẩn chất lượng :

a) Trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ:

1. Yêu cầu chung:

- Thuốc phải có cùng dạng bào chế và chứa cùng thành phần dược chất (đối với mỗi dược chất phải có cùng dạng muối, cùng dạng đồng phân) với thuốc có tiêu chuẩn trong DĐ đăng ký.
- Để đăng ký theo tiêu chuẩn của DĐ, thuốc đăng ký phải được kiểm tra chất lượng theo đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng với mức chất lượng (hay mức giới hạn) tương ứng, sử dụng các phương pháp phân tích tương ứng quy định trong tiêu chuẩn của DĐ đăng ký.
- Phải đánh giá sự phù hợp của việc áp dụng DĐ đăng ký để kiểm tra chất lượng thuốc xin đăng ký.
- Các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* được chấp nhận để xem xét phê duyệt phần hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm của thành phẩm. Chỉ chấp nhận đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của các DĐ khác không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* khi thuốc xin đăng ký không có tiêu chuẩn trong các DĐ này.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

- Nêu tên DĐ được áp dụng để đánh giá chất lượng thuốc xin đăng ký kèm theo năm xuất bản hoặc lần xuất bản của DĐ đó.
- Liệt kê đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (bao gồm cả chỉ tiêu hình thức (hay tính chất) của thuốc và các chỉ tiêu chất lượng chung đối với dạng bào chế của thuốc) cùng với mức chất lượng (hay mức giới hạn) tương ứng phải đạt được theo đúng các quy định chung cho mỗi dạng bào chế và các quy định riêng trong chuyên luận tương ứng của DĐ đăng ký.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TC nhà sản xuất:

1. Yêu cầu chung:

- TCNSX của một thuốc phải đảm bảo đánh giá được chất lượng toàn diện của thuốc đó, bao gồm đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng chung và các chỉ tiêu chất lượng riêng nhằm đánh giá chất lượng của dạng bào chế, của các dược chất có mặt trong dạng bào chế

và, trong một số trường hợp, đánh giá chất lượng của một số thành phần tá dược quan trọng có mặt trong công thức ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc xin đăng ký (**ví dụ: giới hạn chất bảo quản**).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

- Trường hợp thuốc xin đăng ký có tiêu chuẩn trong một hoặc một vài DD thuộc *nhóm DD tham chiếu*: TCNSX không được thấp hơn tiêu chuẩn chất lượng của thuốc tương ứng quy định trong các DD thuộc *nhóm DD tham chiếu* cả về loại chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng (hay mức giới hạn) đặt ra cho các chỉ tiêu đó.
- Đối với mỗi chỉ tiêu chất lượng: mức chất lượng (hay mức giới hạn) được coi là tương đương **khi giá trị của nó tương đương và được đánh giá bằng cùng phương pháp phân tích** hoặc sử dụng các phương pháp phân tích khác nhau nhưng được xác định là có cùng tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng...tùy vào loại quy trình phân tích đang xem xét.
- Khi các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng (hay mức giới hạn) đặt ra cho mỗi chỉ tiêu để đánh giá chất lượng của cùng một thuốc **là khác nhau giữa tiêu chuẩn DD và TCNSX**, mỗi chỉ tiêu chất lượng sẽ được xem xét trong mối tương quan với các chỉ tiêu chất lượng còn lại của cùng một tiêu chuẩn để có sự so sánh giữa các tiêu chuẩn khác nhau của cùng một thuốc.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

- Đối với các chỉ tiêu chất lượng chung nhằm đánh giá chất lượng của một dạng bào chế: **Mức chất lượng (hay mức giới hạn) đối với mỗi chỉ tiêu trong TCNSX phải tối thiểu bằng** mức tương ứng quy định tại một trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*.

Trong trường hợp mức chất lượng (hay mức giới hạn) quy định đối với một chỉ tiêu là **khác nhau giữa các DĐ**, áp dụng mức chất lượng (hay mức giới hạn) theo quy định tại DĐ nào thì phải áp dụng phương pháp đánh giá tương ứng quy định trong DĐ đó.

Chỉ chấp nhận mức chất lượng (hay mức giới hạn) thấp hơn mức quy định trong DĐ đối với mỗi chỉ tiêu trong trường hợp cùng với mức chất lượng (hay mức giới hạn) chung đặt ra, trong DĐ có kèm theo câu “**trừ khi có quy định cụ thể trong chuyên luận riêng**”.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

Liệt kê đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá cùng với mức chất lượng (hay mức giới hạn) tương ứng phải đạt được. Có thể cung cấp kèm theo mã số tham chiếu quy trình phân tích đối với từng chỉ tiêu (nếu có áp dụng mã hóa các quy trình phân tích).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 5.2. Quy trình phân tích :

a) Trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ:

- Khi đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của một trong các DĐ **thuộc nhóm DĐ tham chiếu**, cung cấp bản copy chuyên luận tương ứng của DĐ đăng ký.
- Khi đăng ký theo tiêu chuẩn của các DĐ **không thuộc nhóm DĐ tham chiếu**, cung cấp bản copy chuyên luận tương ứng của DĐ đăng ký **kèm theo bản copy tất cả các phụ lục cần tham khảo** để tiến hành phân tích các chỉ tiêu chất lượng áp dụng cho thuốc quy định trong DĐ đăng ký.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX:

1. Yêu cầu chung:

- Các phương pháp phân tích sử dụng trong TCNSX của thuốc xin đăng ký phải là các phương pháp phân tích chung đã được đưa vào một trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu* (được mô tả ở phần Phụ lục của các DĐ này), trừ khi có bằng chứng thuyết phục về việc không thể áp dụng các phương pháp phân tích chung đã có trong các DĐ nêu trên để đánh giá một chỉ tiêu chất lượng nào đó trong TCNSX của thuốc xin đăng ký.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2. Yêu cầu đối với hồ sơ:

Đối với mỗi chỉ tiêu chất lượng: Mô tả đầy đủ quy trình phân tích bao gồm một hoặc một vài hoặc toàn bộ các phần sau:

- a) Phương pháp phân tích được áp dụng;
- b) Các thuốc thử, dung môi, các loại dung dịch khác được sử dụng trong quy trình phân tích (nếu có);
- c) Phương pháp chuẩn bị mẫu thử (nếu có);
- d) Phương pháp chuẩn bị mẫu chuẩn (nếu có);
- e) Phương pháp đánh giá các kết quả thu được (nếu cần).

Dưới đây là quy định đưa ra đối với mỗi phần được liệt kê trên xếp theo thứ tự thường được áp dụng để mô tả một quy trình phân tích. Tuy nhiên, thứ tự này có thể thay đổi nếu cần nhằm mục đích để quy trình phân tích được trình bày một cách rõ ràng, dễ hiểu nhất.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.1. Các thuốc thử, dung môi, các loại dung dịch khác được sử dụng trong quy trình phân tích:

Liệt kê đầy đủ các thuốc thử, dung môi, chủng vi khuẩn, môi trường nuôi cấy chủng, các loại dung dịch khác bao gồm dung dịch mẫu, dung dịch chuẩn độ, dung dịch chỉ thị, dung dịch đệm được sử dụng.

Đối với mỗi loại thuốc thử, dung dịch, môi trường nuôi cấy chủng được sử dụng, cần nêu rõ cách pha hoặc chỉ rõ tham khảo cách pha trong DĐ nào thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.2. Quy trình xử lý mẫu thử:

(Áp dụng trong trường hợp phương pháp phân tích mô tả trong chuyên luận chung của DD chưa bao gồm quy trình chuẩn bị mẫu thử đưa vào phân tích hoặc có quy trình chuẩn bị mẫu thử nhưng không quy định cụ thể lượng mẫu phân tích cần lấy và/ hoặc thể tích các dung môi sử dụng).

Yêu cầu nêu rõ số lượng đơn vị liều (đối với thuốc đơn liều) hoặc số lượng đơn vị đóng gói (đối với thuốc đa liều) được dùng để chuẩn bị một mẫu phân tích từ mẫu thuốc thử nhằm đảm bảo được tính đại diện của mẫu phân tích, phương pháp làm đồng nhất mẫu phân tích (nghiền mịn, lắc hay trộn đều...).

Nêu rõ khối lượng hoặc thể tích mẫu phân tích lấy để chuẩn bị mẫu thử (nên quy định tính theo lượng hoạt chất cần phân tích có trong lượng mẫu phân tích cần lấy), quy trình xử lý mẫu tiếp theo đó (khi phương pháp phân tích mô tả trong chuyên luận chung của DD chưa bao gồm quy trình chuẩn bị mẫu thử) để thu được mẫu thử đem phân tích (hoà tan, pha loãng hay phải chiết tách, làm các phản ứng tạo màu, tạo tủa, tạo bọt, tạo dẫn xuất, thuỷ phân hay xà phòng hoá...).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.3. Qui trình chuẩn bị mẫu chuẩn:

Nêu rõ cách chuẩn bị mẫu chuẩn đi từ các chất chuẩn tương ứng, sử dụng các dung môi, thuốc thử theo quy định thông qua các quy trình xử lý mẫu chuẩn (hoà tan, pha loãng hay phải chiết tách, làm các phản ứng tạo màu, tạo tủa, tạo bọt, tạo dẫn xuất, thuỷ phân hay xà phòng hoá...) để thu được các nồng độ phù hợp với mục đích thử nghiệm.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.4. Phương pháp phân tích: (1)

Nêu cụ thể tên phương pháp phân tích được áp dụng, tên DĐ được dùng để tra cứu phương pháp phân tích áp dụng và số của phụ lục trong đó phương pháp phân tích áp dụng được mô tả. Nếu có nhiều phương pháp phân tích khác nhau để đánh giá cùng một chỉ tiêu chất lượng được mô tả trong cùng một phụ lục của DĐ, cần nêu rõ phương pháp nào mô tả trong phụ lục đó được áp dụng.

Đối với các phương pháp phân tích trong đó một số thông tin phải được quy định riêng đối với từng trường hợp cụ thể thì các quy định riêng đó phải được nêu rõ và đầy đủ trong quy trình phân tích cùng với các thông tin về tên phương pháp phân tích, tên DĐ và số phụ lục tra cứu như đã yêu cầu ở trên

(Ví dụ: Bước sóng hay khoảng bước sóng đo quang trong phương pháp quang phổ hấp thụ UV-VIS; Bước sóng đo độ hấp thụ/ phát xạ trong phương pháp quang phổ hấp thụ/ phát xạ nguyên tử)

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.4. Phương pháp phân tích: (1)

Phương pháp xác định điểm tương đương trong chuẩn độ thể tích: khối lượng mẫu phân tích đem sấy, điều kiện sấy (nhiệt độ, áp suất, thời gian, chất hút ẩm sử dụng) đối với chỉ tiêu mất khối lượng do làm khô; Lượng mẫu phân tích đem thử và dung môi phân tán mẫu (nếu cần) trong phương pháp xác định hàm lượng nước bằng Karl- Fisher; Loại điện cực sử dụng trong phương pháp chuẩn độ điện thế;

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.4. Phương pháp phân tích (2)

- Thông số sắc ký trong các phương pháp sắc ký (thành phần pha tĩnh với các thông số kèm theo (ví dụ : thông số cột nếu được sử dụng dưới dạng cột, thông số về bản mỏng nếu được sử dụng ở dạng bản mỏng...), thành phần pha động, tốc độ dòng của pha động hay khoảng dịch chuyển của pha động, loại detector sử dụng, lượng mẫu thử và mẫu chuẩn đem sắc ký, các thông số về nhiệt độ cột, buồng tiêm và detector nếu được áp dụng...);
- Đối với các phương pháp có yêu cầu phải đánh giá sự phù hợp trong quá trình tiến hành: cách chuẩn bị các mẫu được dùng để đánh giá, phương pháp đánh giá và yêu cầu cụ thể đối với các thông số được dùng để đánh giá (sự tách sắc ký, hệ số phân giải, hiệu lực cột sắc ký, hệ số đối xứng của pic, thời gian lưu giữ, độ lệch chuẩn tương đối của đáp ứng pic và/ hoặc thời gian lưu giữa các lần sắc ký lặp lại dung dịch chuẩn...).
- Loại thiết bị sử dụng, tốc độ và thời gian vận hành thiết bị, loại môi trường và thể tích môi trường sử dụng trong phương pháp thử độ hoà tan ;

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

2.5. Phương pháp đánh giá kết quả thu được:

Nêu rõ phương pháp sử dụng để đánh giá kết quả thu được.

Trong trường hợp phương pháp phân tích mô tả trong các chuyên luận chung của DD đã bao gồm cả phương pháp đánh giá kết quả thu được thì không cần nhắc lại cách đánh giá kết quả này trong phần mô tả quy trình phân tích của tiêu chuẩn nữa.

Nếu phương pháp đánh giá kết quả thu được đòi hỏi phải tính toán mà công thức tính chưa được quy định cụ thể trong phương pháp phân tích được mô tả trong chuyên luận chung của DD, có thể nêu nguyên tắc tính kết quả dựa trên các số liệu đo được và các số liệu sẵn có từ chất chuẩn sử dụng (nếu phương pháp phân tích có sử dụng chất chuẩn), cung cấp kèm theo các thông số đã biết trước cần sử dụng trong tính toán như độ hấp thụ riêng, hoạt lực lý thuyết hay hệ số chuyển đổi nếu cần.

Cũng có thể đưa luôn công thức tính kết quả vào phần mô tả quy trình phân tích của tiêu chuẩn: có giải thích đầy đủ các ký hiệu đã dùng trong công thức kèm theo đơn vị tính của mỗi đại lượng được sử dụng trong công thức tính kết quả đặt ra.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 5.3. Thẩm định quy trình phân tích :

a) Trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn DĐ:

- Khi đăng ký chất lượng theo một trong các DĐ thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*:

Cần có báo cáo đánh giá sự phù hợp của việc áp dụng quy trình phân tích trong DĐ đăng ký để kiểm tra chất lượng thuốc xin đăng ký. Tùy từng trường hợp cụ thể, có thể áp dụng một trong 02 hình thức sau :

+ **Bảng biện luận:** Đưa ra các biện luận đối với mỗi quy trình phân tích được áp dụng nhằm chứng minh kết quả phân tích thu được là không bị ảnh hưởng bởi các thành phần tá dược có trong công thức thuốc xin đăng ký.

+ **Bảng thực nghiệm:** Cung cấp các số liệu thẩm định lại quy trình phân tích trong DĐ áp dụng cho thuốc xin đăng ký đối với quy trình phân tích nào khi biện luận cho thấy cần thiết phải đánh giá sự phù hợp bằng thực nghiệm. Việc thẩm định lại quy trình phân tích của DĐ được tiến hành theo hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích (Phần P5*).

- Khi đăng ký chất lượng theo một DĐ không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*:

Cung cấp đầy đủ số liệu thẩm định quy trình phân tích như quy định đối với trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

b) Trường hợp đăng ký chất lượng theo TCNSX:

Phải tiến hành thẩm định (toàn bộ hoặc đối với các quy trình phân tích được áp dụng trong các phép thử định tính, thử giới hạn tạp chất, định lượng một số thông số thẩm định theo yêu cầu) (bao gồm định lượng tạp chất, dược chất và các thành phần được lựa chọn khác) nhằm chứng minh sự phù hợp của việc áp dụng các quy trình phân tích đó để đánh giá chất lượng của thuốc xin đăng ký.

Đối với mỗi quy trình phân tích, trong trường hợp không thẩm định thông số nào, nhà sản xuất phải thuyết minh sự phù hợp của việc bỏ thẩm định thông số đó trong báo cáo thẩm định quy trình phân tích.

P 5.4. Phân tích lô:

Áp dụng đối với thuốc có chứa dược chất mới.

- Cung cấp thông tin mô tả lô sản xuất gồm cỡ lô, nguồn gốc, mục đích sử dụng... của tất cả các lô liên quan (ví dụ : các lô thí nghiệm dùng để nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng, điều chỉnh cỡ lô và lô ở quy mô sản xuất nếu có) được dùng để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá tính ổn định trong sản xuất.
- Cung cấp các số liệu phân tích thu được từ các lô SX nêu trên.

P 5.5. Đặc tính của tạp chất:**- Đối với thuốc mới:**

Nếu các tạp chất cần kiểm soát đối với thành phẩm không phải là các tạp chất đã được kiểm soát đối với dược chất (nêu tại mục S 3.2), cung cấp thông tin về đặc tính của các tạp chất này.

- Đối với thuốc generic:

Quy định trong DĐ (trong trường hợp đăng ký chất lượng theo tiêu chuẩn của DĐ) hoặc các thông tin về tạp chất tương ứng từ nhà sản xuất (nếu đăng ký chất lượng theo TCNSX).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 5.6. Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng :

- Khi đăng ký chất lượng theo TCNSX:

- + Thuyết minh việc lựa chọn các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng (hoặc mức giới hạn) đặt ra cho mỗi chỉ tiêu để đưa vào tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm. Cung cấp các số liệu thực nghiệm chứng minh.
- + Nếu trong tiêu chuẩn có áp dụng các phương pháp quang phổ và/ hoặc phương pháp sắc ký, yêu cầu cung cấp các phổ đồ và/ hoặc các sắc ký đồ đại diện thu được từ các mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng, dung dịch phân giải/ dung dịch đánh giá khả năng thích hợp của hệ thống (nếu các phổ đồ hoặc sắc ký đồ này đã có trong phần hồ sơ thẩm định quy trình phân tích nộp kèm theo, cần nêu rõ tham khảo tại phần này của hồ sơ).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P 5.6. Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng :

- Khi đăng ký chất lượng theo TCNSX hoặc tiêu chuẩn DĐ không thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*:**

Trong trường hợp có sự khác biệt về chỉ tiêu chất lượng và/ hoặc mức chất lượng (hay mức giới hạn) đặt ra giữa tiêu chuẩn đăng ký với các tiêu chuẩn của thuốc thuộc *nhóm DĐ tham chiếu*:

Nộp bản thuyết minh kèm theo các số liệu thực nghiệm (nếu cần) để chứng minh tiêu chuẩn đăng ký là không thấp hơn tiêu chuẩn của thuốc trong các DĐ thuộc nhóm DĐ tham chiếu.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P5*. PHẦN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH

1. Đăng ký theo DĐ: Chứng minh sự phù hợp của quy trình ghi trong DĐ cho sản phẩm. Thẩm định lại các qui trình phân tích sau:

Định tính: Tính đặc hiệu

Định lượng (Định lượng hoạt chất hoặc thành phần đã chọn khác, tạp chất và lượng hoạt chất giải phóng ở chỉ tiêu độ hòa tan): Độ đúng và độ đặc hiệu.

Thử giới hạn tạp chất: Tính đặc hiệu

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P5*. PHẦN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH

2. Đăng ký theo TCNSX:

2.1. Đối với quy trình chưa có trong các Dược điển:

Thẩm định quy trình phân tích **đầy đủ** theo hướng dẫn của ASEAN. Đối với chế phẩm đa thành phần, tùy từng trường hợp cụ thể, có thể chỉ cần xác định độ đặc hiệu và độ chính xác (hoặc độ đặc hiệu và độ đúng).

2.2. Đối với quy trình đã có trong các Dược điển

(ví dụ như quy trình phân tích một thành phần hoạt chất, thử tạp chất... trong chế phẩm đa thành phần): áp dụng như đối với quy trình đăng ký theo Dược điển.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P5*. PHẦN THẨM ĐỊNH QUI TRÌNH PHÂN TÍCH

3. Hướng dẫn thẩm định qui trình phân tích của ASEAN:

3.1. Các loại qui trình cần thẩm định :

- + Định tính
- + Định lượng tạp chất
- + Phép thử giới hạn tạp chất
- + Định lượng hoạt chất hoặc thành phần đã chọn khác

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

****Các phương pháp thẩm định cụ thể: xem tại Phụ lục 8.**

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P6. Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu:

Cung cấp các thông tin chi tiết liên quan đến chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu sử dụng trong tiêu chuẩn, bao gồm:

- Nguồn gốc các chất chuẩn sử dụng (chất chuẩn theo USP, BP, ĐĐVN..., chuẩn ASEAN hay chuẩn làm việc của nhà sản xuất).
- Số lô SX, hạn dùng của các chất chuẩn đã sử dụng để kiểm nghiệm lô SX trong phiếu kiểm nghiệm đệ trình.
- Phiếu kiểm nghiệm của lô chất chuẩn đã sử dụng.
- **Đối với các chất chuẩn làm việc của nhà sản xuất:** Mô tả tóm tắt quy trình thiết lập chuẩn làm việc bao gồm: nguồn gốc và các thông tin kèm theo của lô nguyên liệu dùng để thiết lập chuẩn làm việc, thông tin về các chất chuẩn/ chất đối chiếu được dùng để thiết lập chuẩn làm việc, các bước thiết lập chuẩn làm việc (đánh giá chất lượng nguyên liệu/ đóng gói/ đánh giá lại). Cung cấp protocol dùng để đánh giá chất lượng chuẩn làm việc và phiếu kiểm nghiệm kèm theo.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P7. Hệ thống bao bì

Cần đầy đủ tiêu chuẩn chất lượng (có hình và bản vẽ kỹ thuật kèm theo) của bao bì đóng gói trực tiếp (lọ, nút, màng PVC, nhôm) và đóng gói cấp II (nhãn, hướng dẫn sử dụng, thùng carton...). Về cơ bản, như hướng dẫn.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

P8. Độ ổn định

Báo cáo nghiên cứu độ ổn định trong hồ sơ đăng ký thuốc phải gồm các nội dung sau:

- 1/- Tên thuốc
- 2/- Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ, số lượng, khối lượng, thể tích... của một đơn vị phân liều
- 3/- Cách đóng gói
- 4/- Ngày báo cáo
- 5/- Mã số tài liệu báo cáo (nếu có)
- 6/- Thời gian nghiên cứu
- 7/- Tên và địa chỉ công ty đăng ký
- 8/- Tên và địa chỉ nhà sản xuất
- 9/- Đơn vị chịu trách nhiệm nghiên cứu. Nêu tên các đơn vị, phòng thí nghiệm, nhân viên chịu trách nhiệm thực hiện các thử nghiệm (vật lý, hóa học, vi sinh...) trong nghiên cứu độ ổn định.
- 10/- Mục tiêu và tóm tắt nghiên cứu

Trong phần này cần nêu rõ mục tiêu nghiên cứu (đánh giá độ ổn định của thuốc ở điều kiện thường/lão hóa cấp tốc... để dự đoán tuổi thọ/xác định hạn dùng... của thuốc). Trình bày vắn tắt cơ sở khoa học để thiết kế nghiên cứu và đánh giá độ ổn định của thuốc. Ngoài ra cũng cần nêu rõ hướng

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

11/- Thuộc nghiên cứu

Cần nêu rõ số lô sản xuất, cỡ lô sản xuất, ngày sản xuất, nơi sản xuất, số lô sản xuất của dược chất dùng để sản xuất ra các lô (đối với thành phẩm thuốc) để nghiên cứu độ ổn định.

Quy định về *Lựa chọn lô thử* xin xem “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.3”.

12/- Công thức bào chế

Viết công thức cho một đơn vị đóng gói nhỏ nhất (đối với thành phẩm thuốc).

13/- Đồ bao gói

Cần nêu rõ bao bì sơ cấp và thứ cấp dùng để đóng gói thuốc. Bao bì này phải giống như bao bì dự kiến của thuốc sẽ bán ra thị trường (bao gồm cả bao bì thứ cấp và nhãn bao bì). Quy định về *Hệ thống bao bì đóng gói* xin xem “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.7”.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

14/- Điều kiện bảo quản và tần số thử nghiệm

Điều kiện bảo quản: cần nêu rõ: bảo quản ở điều kiện thường (nhiệt độ: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối: $75\% \pm 5\%$), lão hóa cấp tốc (nhiệt độ: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối: $75\% \pm 5\%$), trong tủ lạnh (nhiệt độ: $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$), đông lạnh (nhiệt độ: $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$), điều kiện bảo quản của dung dịch pha lại (đối với thuốc bột/cốm pha dung dịch/hỗn dịch, thuốc bột pha tiêm, các dung dịch thuốc đậm đặc cần pha loãng khi sử dụng nhưng không sử dụng hết ngay...).

Tần số thử nghiệm: tần số thử nghiệm ở điều kiện bảo quản dài hạn thông thường là 3 tháng một lần trong năm đầu tiên và 6 tháng một lần trong năm thứ 2, và một năm một lần cho các năm sau đó đến hết tuổi thọ dự kiến. ở điều kiện bảo quản lão hoá cấp tốc, tối thiểu là 3 thời điểm, kể cả thời điểm đầu và thời điểm kết thúc (có nghĩa là 0, 3, và 6 tháng đối với thời gian thử nghiệm là 6 tháng).

Quy định về *Điều kiện bảo quản* xin xem “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.6”

Quy định về *Tần số thử nghiệm* xin xem “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.5”

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

14/- Điều kiện bảo quản và tần số thử nghiệm

- * Để thống nhất áp dụng trong quá trình thẩm định và chuẩn bị hồ sơ đăng ký thuốc, liên quan đến điều kiện bảo quản, độ ổn định:**

Phải có đủ dữ liệu nghiên cứu ở điều kiện dài hạn (tối thiểu 12 tháng) và điều kiện lão hóa cấp tốc (6 tháng, trừ trường hợp không thể thực hiện được nghiên cứu ở điều kiện lão hóa cấp tốc do thành phẩm kém ổn định) với quy mô lô pilot tối thiểu phải $\geq 10\%$ lô sản xuất ở quy mô công nghiệp.

**Chỉ chấp nhận dự đoán tuổi thọ của thuốc từ dữ liệu nghiên cứu dài hạn.
Không chấp nhận dự đoán tuổi thọ từ dữ liệu nghiên cứu lão hóa cấp tốc.**

Chấp nhận hạn sử dụng của thành phẩm cao hơn hạn sử dụng còn lại của nguyên liệu nếu có đủ dữ liệu nghiên cứu chứng minh.

Đối với một số dạng thuốc như:

- + Các chế phẩm đóng gói đơn liều hoặc đa liều dùng cho mắt, mũi, tai và dùng đường tiêm có chứa các chất sát khuẩn:** phải có số liệu theo dõi độ ổn định của hàm lượng/nồng độ sát khuẩn có mặt trong thành phẩm theo thời gian để đảm bảo đến hết hạn dùng của thuốc, các chất sát khuẩn vẫn tồn tại trong thành phẩm ở mức nồng độ/hàm lượng đảm bảo được hiệu lực kháng khuẩn của nó.
- + Thuốc kháng sinh dạng bột pha hỗn dịch uống:** Yêu cầu có dữ liệu độ ổn định sau khi pha (sau khi mở nắp).

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

15. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá và phương pháp đánh giá

Cần nêu rõ các chỉ tiêu chất lượng của thuốc cần đánh giá trong nghiên cứu độ ổn định, giới hạn cho phép của các chỉ tiêu và phương pháp kiểm nghiệm.

Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá với từng dạng bào chế cụ thể được nêu trong “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.4”. Tuy nhiên cần chú ý thêm các điểm sau:

Với một số **dạng bào chế kém ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc** (nhiệt độ: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối: $75\% \pm 5\%$) như **viên nang mềm, thuốc đạn, thuốc mỡ... không bắt buộc phải cung cấp số liệu ở điều kiện lão hóa cấp tốc.**

Với dạng bào chế đặc biệt (giải phóng kéo dài, liposom, hệ tiểu phân nano, hệ kết dính niêm mạc...) chưa được nêu ở mục 4.4 cần đánh giá toàn bộ các chỉ tiêu có trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc và các chỉ tiêu này phải phù hợp với đặc trưng của từng dạng bào chế.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

16. Chất chuẩn

Cần nêu rõ các chất chuẩn được sử dụng trong các phương pháp kiểm nghiệm.

17.Kết quả nghiên cứu

Các số liệu nên được trình bày rõ ràng dưới dạng bảng. Bảng kết quả cần có các nội dung: tên thuốc, dạng bào chế, hàm lượng, cách đóng gói, số lô sản xuất, ngày bắt đầu đánh giá, điều kiện bảo quản và kết quả đánh giá của các chỉ tiêu chất lượng ở từng thời điểm. Các chỉ tiêu độ hòa tan, pH, định lượng, hàm lượng nước... cần được báo cáo bằng số liệu cụ thể (không nên chỉ ghi “Đạt” hay “Không đạt”). Có thể minh họa thêm bằng đồ thị, biểu đồ. Các phân tích thống kê cũng phải được trình bày nếu cần.

Khi **số liệu nghiên cứu dài hạn chưa bao phủ hết hạn dùng xin đăng ký** thì cần trình bày cụ thể cách tính toán ngoại suy (dự đoán) tuổi thọ. Thông thường tuổi thọ ngoại suy có thể gấp 2 lần nhưng không được quá 12 tháng so với khoảng thời gian có số liệu ở điều kiện dài hạn, điều này phụ thuộc vào sự thay đổi theo thời gian, độ biến thiên của các số liệu thu được, điều kiện bảo quản dự kiến và mức độ của phép phân tích thống kê được sử dụng.

CHƯƠNG II. HỒ SƠ CHẤT LƯỢNG

18. Bàn luận / kết luận

Bàn luận và kết luận về sự biến đổi của các chỉ tiêu đã đánh giá trong khi nghiên cứu độ ổn định (biến đổi có ý nghĩa hay không có ý nghĩa, thuốc có còn đạt yêu cầu chất lượng hay không...).

Cần có kết luận (hoặc dự kiến) hạn dùng của thuốc và hướng dẫn ghi điều kiện bảo quản trên nhãn thuốc (xem thêm “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.10. Cách trình bày/ ghi nhãn”.

19. Cam kết về độ ổn định

Trong trường hợp cần thiết, các cam kết phải được đính kèm trong báo cáo nghiên cứu độ ổn định (xem “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC – Mục 4.9. Cam kết về độ ổn định”.

20. Chữ ký và dấu của người chịu trách nhiệm

Cần có dấu và chữ ký trên mỗi trang và phần cuối của báo cáo.
Các cơ sở đăng ký thuốc có thể tham khảo mẫu báo cáo nghiên cứu độ ổn định của “Viên nén paracetamol 500 mg” trong “HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC”.