MỘT SỐ ĐIỂM CẦN CHÚ Ý ĐỐI VỚI HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

TÀI LIỆU – CÔNG CỤ

- Thông tư 44 (2014)
- Văn bản liên quan khác của cục QLD
- ACTD, ACTR (ASEAN)
  - ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration
  - ASEAN guideline on stability study of drug product
  - ASEAN variation guideline for pharmaceutial products
- Hướng dẫn của EMA, ICH, WHO, FDA

TÀI LIỆU – CÔNG CỤ

- **Máy tính kết nối internet**
- **Tài liệu khác:**
  - Các loại dược điển
  - Martindale
  - Mecrk Index
  - Rowe R., Sheskey P., Owen S., *et al.* (2006), *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed, Pharmaceutical Press

HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

- **Tờ thông tin sản phẩm (mẫu khác TT22):**
  - Tên thuốc, dược chất, hàm lượng, **dạng BC**...
  - **Công thức, danh mục tá dược** (khớp với hồ sơ)
  - **Hạn dùng** (phù hợp với NC độ ổn định)
  - Đường dùng (phù hợp với dạng BC).

HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

- **Hồ sơ hành chính:**
  - Đơn ĐK: Tên thuốc, **dạng BC**, công thức cho một đơn vị đóng gói nhỏ nhất, quy cách đóng gói...
  - CPP: **danh mục tá dược** (khớp với HS?)...
  - Tóm tắt đặc tính thuốc (Summary of product characteristics - SPC): Hình thức...
  - Nhãn: **Dạng bào chế**, hàm lượng DC, hạn dùng, điều kiện bào quản...
  - Tờ HDSD: **danh mục tá dược, cách dùng** (với dạng BC đặc biệt), hạn dùng sau khi mở nắp, pha lại...

HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

- **Mẫu thuốc:**
  - Bao bì, nhãn, tờ HDSD.
  - Hình thức bên ngoài:
    - Phù hợp với hồ sơ
    - Hỏng (khi bảo quản đúng cách)?

HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

- **Mẫu thuốc:**

  Lỗi hay gặp:

  - Dạng bào chế không đúng
  - Tên, hàm lượng DC tương đương (dẫn xuất) không đúng
  - Điều kiện bảo quản không phù hợp với NC độ ổn định, không ghi rõ nhiệt độ bảo quản
  - Thiếu/sai danh mục tá dược trong tờ HDSD
  - Thiếu hạn dùng của dung dịch, hỗn dịch... pha lại, thuốc nhỏ mắt sau khi mở nắp...
  - Thiếu cách dùng với dạng bào chế đặc biệt
  - Mẫu thuốc không đúng với mô tả, của nhà SX khác...
  - Mẫu thuốc hỏng

Phần A: MỤC LỤC

- Phải có
- Đánh số đề mục theo ACTD

Số TT	ĐỀ MỤC	NỘI DUNG	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
S	**Dược chất**						
S 1	Thông tin chung						
	1.1 Danh pháp	- Thông tin từ S 1	v	v	v*		v
	1.2 Cấu trúc	- Công thức cấu trúc, bao gồm cả hoá học lập thể tuyệt đối và tương đối, công thức phân tử và khối lượng phân tử tương đối.	v				v
		- Chuỗi axit amin chỉ rõ vị trí các nhóm glycosyl hoá hoặc các biến đổi hậu dịch mã khác và khối lượng phân tử tương đối.		v			
	1.3 Đặc tính chung	- Đặc tính lý hoá và các đặc tính có liên quan khác kể cả hoạt tính sinh học đối với sản phẩm công nghệ sinh học.	v	v	v*		v

Số TT	ĐỀ MỤC	NỘI DUNG	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
S	**Dược chất**						
S 2	Sản xuất						
	2.1 Nhà sản xuất	- Tên và địa chỉ của nhà sản xuất.	v	v			v
	2.2 Mô tả quá trình sản xuất và kiểm soát quy trình	- Mô tả quy trình sản xuất dược chất và kiểm soát quy trình thể hiện cam kết của cơ sở đăng ký trong việc sản xuất ra các dược chất đó.	v	v			
		- Thông tin về quy trình sản xuất mà đặc trưng là xuất phát từ một (một số) lọ ngân hàng tế bào, bao gồm mẫu cấy tế bào, thu hoạch, tinh chế, phản ứng biến đổi tế bào, các điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển.		v			
	3. Kiểm soát nguyên liệu	- Nguyên liệu ban đầu, dung môi, thuốc thử, chất xúc tác và các nguyên liệu khác dùng sản xuất dược chất, cần nêu rõ mỗi nguyên liệu đó được dùng vào thời điểm nào trong quá trình sản xuất. Các phép thử và tiêu chuẩn chấp nhận của các nguyên liệu này.	v	v			

Số TT	ĐỀ MỤC	NỘI DUNG	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		- Kiểm soát nguồn gốc và nguyên liệu ban đầu có nguồn gốc sinh học.		v			
		- Nguồn gốc, lịch sử và sự hình thành dòng tế bào sản xuất.		v			
		- Hệ thống ngân hàng tế bào, mô tả đặc điểm và phương pháp kiểm nghiệm.		v			
		- Đánh giá an toàn về virút.		v			
	2.4 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian	- Các bước quan trọng: các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận, có thuyết minh các dữ liệu thực nghiệm thu được từ việc đánh giá các bước quan trọng của quá trình sản xuất để chắc chắn rằng quy trình này đã được kiểm soát.	v	v			
		- Sản phẩm trung gian: tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích, nếu có, đối với các sản phẩm trung gian được phân lập trong quá trình sản xuất.	v	v			
		- Số liệu về độ ổn định làm căn cứ đưa ra các điều kiện bảo quản.		v			

Số TT	ĐỀ MỤC	NỘI DUNG	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	2.5 Đánh giá và/ hoặc Thẩm định quy trình.	Các nghiên cứu đánh giá và/ hoặc thẩm định đối với quy trình chế biến vô trùng và tiệt trùng.	v	v			
	2.6 Phát triển quy trình sản xuất	- Mô tả và bàn luận về những thay đổi quan trọng đối với quy trình sản xuất và/hoặc cơ sở sản xuất dược chất dùng trong sản xuất các lô sản phẩm để nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng, lô thí nghiệm và, cả lô sản xuất thực tế nếu có.	v				
		- Lịch sử phát triển của quy trình sản xuất như mô tả ở S 2.2.		v			

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- S DƯỢC CHẤT
  - 3 cách nộp:

Cách	HS phải nộp
1	Toàn bộ mục S theo ACTD
2	Với DC có CEP
3	Với DC có DMF (APIMF)

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **S DƯỢC CHẤT (nộp toàn bộ mục S theo ACTD):**
  - **S 1 Thông tin chung**
    - S 1.1 Danh pháp

      Chú ý dạng sử dụng (muối, ngậm nước...).
    - S 1.2 Công thức cấu tạo

      Theo hướng dẫn.
    - S 1.3 Đặc tính chung

      Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B.

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **S DƯỢC CHẤT (nộp toàn bộ mục S theo ACTD):**
  - **S 2 Sản xuất**
    - Mục S 2.2 – 2.6: không yêu cầu với thuốc Generics.
    - S 3 Đặc tính

      Chú ý chỉ tiêu “Tạp chất”.
  - **S 4 Kiểm tra dược chất**
  - **S 5 Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu**

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **S DƯỢC CHẤT (nộp toàn bộ mục S theo ACTD):**
  - **S 6 Hệ thống bao bì đóng gói:**
    - Không yêu cầu với thuốc Generics.
    - Nếu có: Phải phù hợp với mục S 7.
  - **S 7 Độ ổn định**
    - Đề cương nghiên cứu (cần có).
    - Kết quả nghiên cứu.

    } Do NSX DC cung cấp
    - Với các hoá chất sử dụng như DC (NaCl, borax...) ➔ Xem xét tuỳ trường hợp.

S DƯỢC CHẤT (DC có CEP):

- **Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP):** cấp bởi Certification Secretariat of the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)

➔ Nộp đủ CEP + phụ lục (A valid European pharmacopoeial Certificate of Suitability (CEP) for the drug substance, latest version, with all annexes issued by the European Directorate for the Quality of medicines (EDQM)) và các thông tin chưa thể hiện trong CEP.

Các thông tin khác, nếu cần, chuyên gia sẽ yêu cầu doanh nghiệp cung cấp.

edqm
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

Certification of Substances Division

Certificate of suitability
No. R0-CEP 2006-238-Rev 00

Name of the substance:
IFOSFAMIDE

Name of holder:
IFOTAM CO. LTD.
112 Sienkiewicza Str
Poland-90-363 Lodz

Site(s) of production:
IFOTAM CO. LTD.
112 Sienkiewicza Str
Poland-90-363 Lodz

After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent processes (including purification) for this substance on the site(s) of production mentioned above, we certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the monograph **IFOSFAMIDE** no. 1529 of the European Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based on the analytical procedure(s) given in annex.

– Test for related substances by liquid chromatography (Annex 1)
3-Chloroacetyl-2-(2-chloroethylamino)-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide not more than 0.1 %
2-(2-chloroethylamino)-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide not more than 0.1 %
2-(2-Chloroethylamino)-3-ethyl-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide not more than 0.1 %
Any other impurity not more than 0.05%
Total impurities not more than 0.4%

– Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 2)
n-Heptane not more than 100 ppm
THF/Chloroform not more than 50 ppm

The re-test period of the substance is 48 months if stored in LDPE bag inside a second LDPE bag, contained in a barrier foil placed inside a HDPE keg at a temperature not exceeding 25°C.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet : http://www.edqm.eu

The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or animal origin in the manufacturing of the substance.

The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality, safety or efficacy of the substance.

Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.

Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

This certificate is granted within the framework of the procedure established by the European Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (93) 5 as amended] for a period of five years starting from **5 September 2008**. Moreover, it is granted according to the provisions of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent amendment, and the related guidelines.

This certificate has two annexes, the first of 5 pages and the second of 7 pages.
This certificate has:
lines.

On behalf of the
Director of EDQM & HealthCare

Strasbourg, 5 September 2008

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

IFOTAM Co. Ltd., as holder of the certificate of suitability

R0-CEP 2006-238-Rev 00 for IFOSFAMIDE

hereby authorises .....
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature *(of the CEP holder)*

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet : http://www.edqm.eu

- **Nộp CEP mới nhất (kể cả các phụ lục) và:**
  - Cam kết không có sự thay đổi lớn trong phương pháp hoặc quy trình sản xuất dược chất kể từ lần cấp hay sửa đổi CEP cuối cùng.
  - Cam kết của NSX DC rằng NSX thành phẩm và cơ quan quản lý sẽ được thông báo ngay khi có sự thay đổi trong quy trình sản xuất hoặc tiêu chuẩn DC mà ảnh hưởng có ý nghĩa đến chất lượng và độ an toàn của thuốc thành phẩm.
  - Các cam kết phải nêu rõ tên, dạng bào chế, hàm lượng của thuốc thành phẩm xin đăng ký và doanh nghiệp chịu trách nhiệm đăng ký thuốc thành phẩm.
  - Các nội dung trong mục S chưa được thể hiện trong CEP.

Các mục S nếu có thông tin chưa thể hiện trong CEP phải nộp cùng với CEP:

- S 1.3
- S 3.1
- S 4.1
- S 4.2
- S 4.4
- S 5
- S 6
- S 7
- Với DC vô khuẩn: QT tiệt khuẩn + thẩm định QT tiệt khuẩn

- S DƯỢC CHẤT (DC có DMF (APIMF)):
  - NSX thành phẩm: nộp Open part.
  - NSX DC: nộp Open part + Close (Restricted) part

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 1 Mô tả và thành phần**
    - Dạng bào chế;
    - Thành phần (trong 1 đơn vị đóng gói nhỏ nhất)
    - Dung môi để pha chế đi kèm theo sản phẩm
    - **Bao bì, quy cách đóng gói**

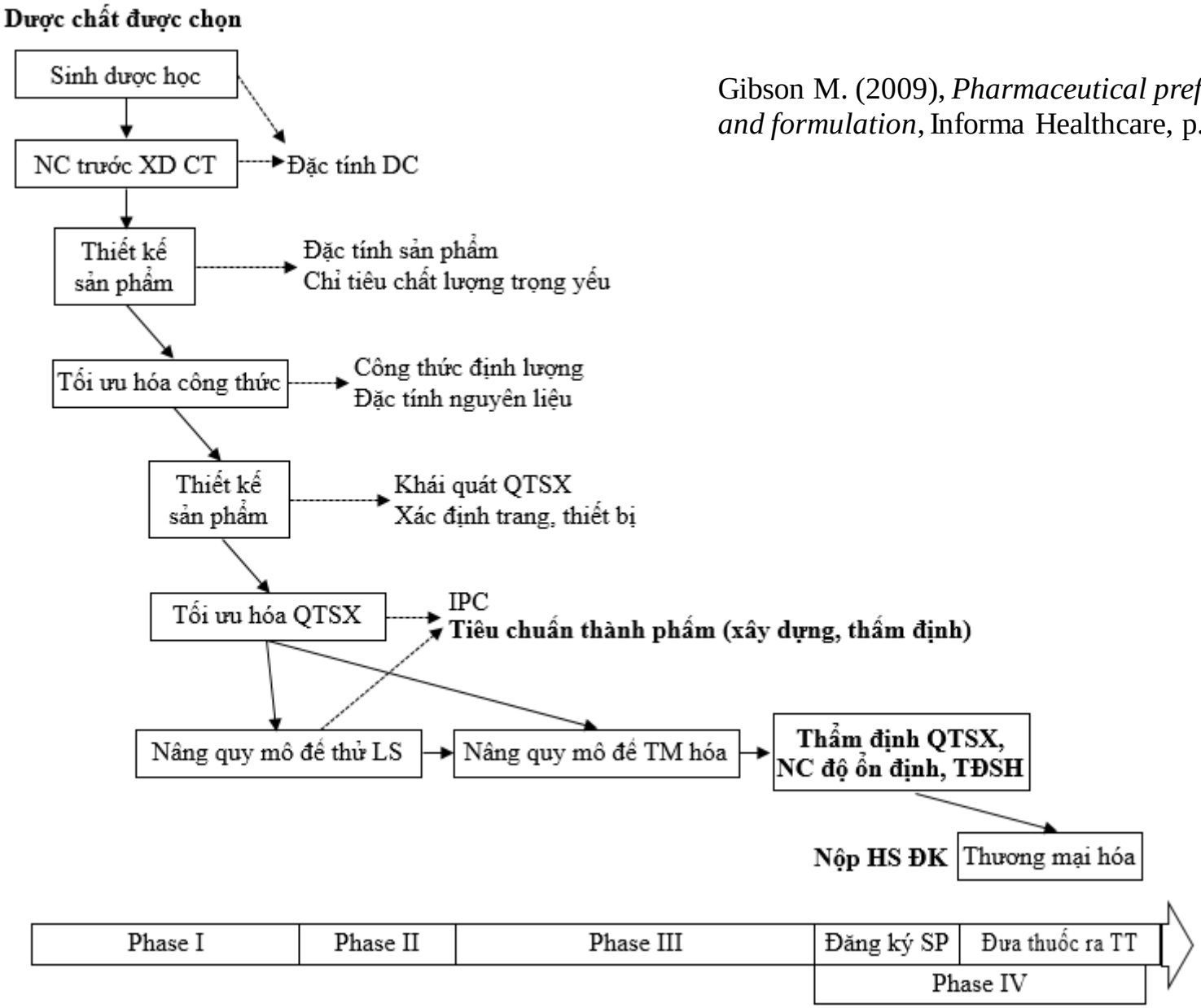
Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 1 Mô tả và thành phần**

    Lỗi hay gặp:

    - Dạng bào chế không đúng
    - Công thức không cho 1 đvđg nhỏ nhất
    - Công thức không hợp lý ➔ Không thực hiện được
    - Thiếu dung môi (nang mềm, dm đi kèm...)
    - Thiếu mô tả bao bì, quy cách đóng gói
    - Thông tin không khớp với phần còn lại của HS

SƠ ĐỒ CÁC BƯỚC PHÁT TRIỂN SẢN PHẨM



Gibson M. (2009), *Pharmaceutical preformulation and formulation*, Informa Healthcare, p. 8.

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

- Đặc tính dược chất:

GastroPlus(TM): ~s, Inc\GastroPlus\GastDemo.mdb

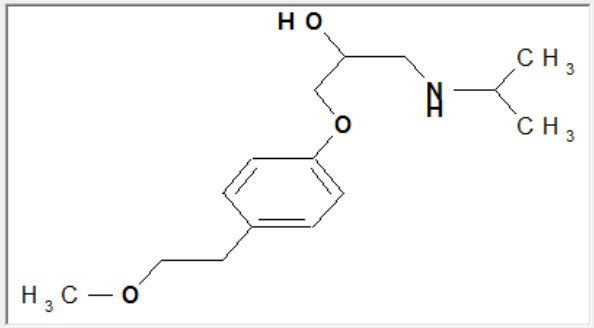
File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Modules (Optional) Help

Compound | Physiology | Pharmacokinetics | Simulation | Graph

Selected Compound

Metoprolol Tartrate

Current= 2; Total = 9



Molecular Formula: C15H25NO3

Molecular Weight (g/mol): 267.37

Reference logD: -1.72 @pH: 4

pKa Table

Enzyme Table

Transporter Table

SI Trans Time (h) = 3.3 Mean Abs Time (h) = 1.239
Longest Diss. Time (h) is @ pH 1.0 = 0.001 hours
Max Abs Dose (S+)= 6.199E+5 mg. Max Abs Dose (lit) = 3.177E+5 mg.

Support Files

Dosage Form: IR: Tablet

Initial Dose (mg):	156.16
Subsequent Doses (mg):	0
Dosing Interval (h):	0
Dose volume (mL):	250
pH for Reference Solubility:	6.5
Solubility (mg/mL @pH=6.5):	171.
Mean Precipitation time (sec):	900
Diff. Coeff. (cm^2/s x 10^5):	0.771
Drug Particle Density (g/mL):	1.2

Particle Size: R=25, D=50

Effective Permeability

Source: Human

Peff (cm/s x 10^4):	1.34
Simulation Peff x 10^4:	1.34

Convert from User Data

Dose No. = 0.0064

Absorption No. = 2.663

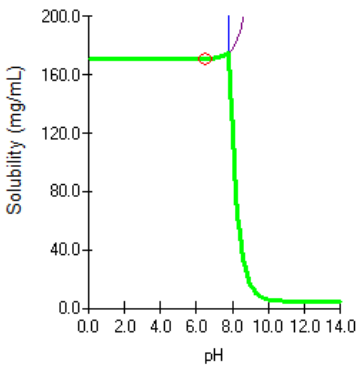
Dissolution No. = 6.257E+3

pKa Table

Solubility | logD

Acid / Base Table

Generic	AcidBase	pKa	SolFactor	FuncGroup
Metoprolol Tartrate	Base	9.39	35.9	Secondary Amine



☐ Plot Y-axis as log Solubility

Delete | Close | Redraw | Fit Model | Copy Plot Data to Clipboard

Acid/Base Table: Metoprolol Tartrate

GastroPlus(TM): ~s, Inc\GastroPlus\GastDemo.mdb

File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Modules (Optional) Help

Compound | Physiology | Pharmacokinetics | Simulation | Graph

PK Parameters

PK Model: Compartmental

Body Weight (kg):	82
First Pass Extraction (if fixed)%:	57
Blood/plasma concentration ratio:	1
Use Exp Plasma Fup [%]:	100
Use Adj Plasma Fup [%]:	82.684
Renal Clearance CLr(L/h/kg):	0
CL (L/h): 30.6	or (L/h/kg): 0
	Vc(L/kg): 0.62
	T 1/2 (h): 4.06
K12(1/h): 2.6	K13(1/h): 0
K21(1/h): 1.2	K31(1/h): 0
V2 (L/kg): 1.3433	V3 (L/kg): 0.

Observed Values

Fa %:	95	CMax (µg/mL):	0
FDp %:	0	TMax (h):	0
F %:	38	AUC (ng-h/mL):	0
		Hepatic Clearance (L/h):	0

Metoprolol Tartrate

Metabolism/Transporter Scale Factors

Liver Vmax Scale Factor:	1.
Liver Km Scale Factor:	1.
Gut Vmax Scale Factor:	1.
Gut Km Scale Factor:	1.
Influx Vmax Scale Factor:	1.
Influx Km Scale Factor:	1.
Efflux Vmax Scale Factor:	1.
Efflux Km Scale Factor:	1.

Transfer Scale Factors to Enz/Trans tables

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

- **Đặc tính thành phẩm – chỉ tiêu CL trọng yếu:**

Chỉ tiêu	Yêu cầu (Ref: USP 37)
Độ hòa tan	≥ 75% (30 phút)
Hàm lượng	90 – 110%
Độ cứng	8 – 10 kP
Độ bở	→ min (≤ 1%)
TĐSH với viên Betaloc (AstraZeneca)	*in vitro:* f_2 → max (≥ 50) *in vivo:* thử trên NTN
Giá thành	→ min

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

- **Thiết kế công thức:**
  - **Tá dược**
    - Nhóm: độn, dính, rã, trơn...
    - Đặc tính: KTTP, độ tan, trơn chảy, chịu nén, khả năng rã, trương nở...
    - Tương hợp DC – tá dược
    - Xác định: loại, khoảng nồng độ sử dụng, cách phối hợp
    - Bảng thiết kế công thức

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

CT	Tá dược 1	Tá dược 2	...	Lực dập	...
1	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...

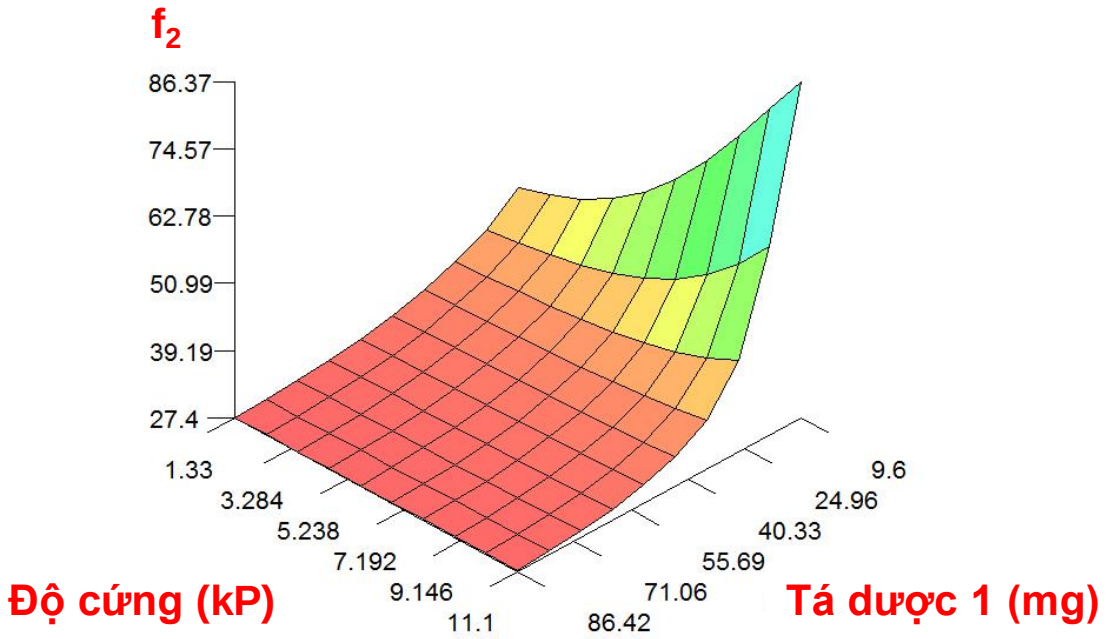
➔ ***Bào chế, đánh giá chỉ tiêu CL.***

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

CT	Chỉ tiêu 1	Chỉ tiêu 2	...	f_2	...
1	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...

➔ ***Phân tích ảnh hưởng, thiết lập mối quan hệ.***

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

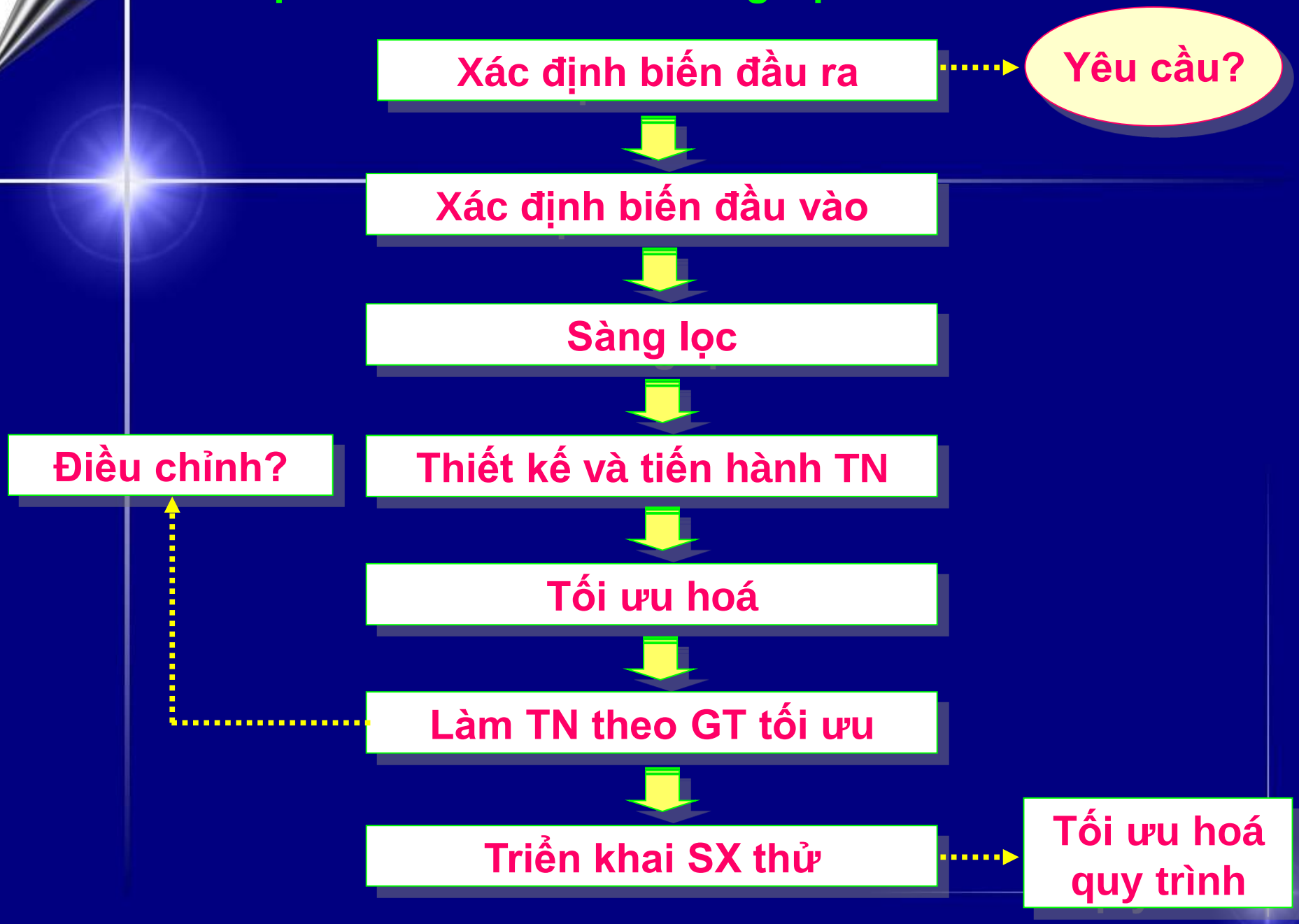


➔ *Tối ưu hóa công thức, kiểm tra, điều chỉnh.*

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

- Thiết kế quy trình:
  - Phương pháp bào chế
  - Trang, thiết bị
  - Thông số KT ➔ trọng yếu, khoảng biến thiên
  - Thiết kế thí nghiệm
  - Bào chế, đánh giá
  - Phân tích ảnh hưởng, thiết lập mối quan hệ
  - Tối ưu hóa, điều chỉnh
  - Xây dựng, thẩm định tiêu chuẩn

❖ Trình tự tiến hành thiết kế thí nghiệm và tối ưu hoá



VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

- **Nâng quy mô:**
  - Mức độ nâng quy mô
  - Mức độ thay đổi CT, QT, trang thiết bị
  - So sánh chỉ tiêu chất lượng

VÍ DỤ: VIÊN NÉN METOPROLOL 50 mg

- Thử lâm sàng
- Thẩm định QTSX
- Đánh giá TĐSH
- Nghiên cứu độ ổn định

➔ Nộp HS ĐK

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.1 Thông tin về những nghiên cứu phát triển

      NCE và Biotech: theo hướng dẫn (những thông tin khái quát, ngắn gọn).
    - P 2.2 Thành phần của thành phẩm thuốc
      - ❖ P 2.2.1 Dược chất

        NCE và Biotech: đặc tính dược chất, tương hợp dược chất – tá dược.

        MaV, MiV, G: tài liệu khoa học.

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **Các đặc tính lý - hóa:**
  - Chọn dạng muối/dẫn xuất.
  - pK_a.
  - Áp suất thẩm thấu.
  - Phương pháp kiểm nghiệm (ngắn gọn: S 4).
  - Phổ: UV-Vis, DSC, IR, nhiễu xạ tia X...
  - Hệ số phân bố D/N.
  - Độ tan; ảnh hưởng của pH, nhiệt độ, các chất thêm vào dung dịch... đến độ tan.
  - Kích thước/khối lượng, CTCT, danh pháp...

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **Các đặc tính lý - hóa:**
  - Độ ổn định: hóa học (thủy phân, oxy hóa, đồng phân hóa, phân hủy bởi ánh sáng ...), vật lý (mất nước kết tinh, hydrat hóa, hút ẩm, chuyển dạng thù hình, bay hơi...), sinh học (nhiễm khuẩn, thay đổi tác dụng/độc tính...).
  - Các đặc tính tiểu phân: kích thước, hình dạng, lực liên kết, độ xốp, tỷ trọng, độ trơn chảy, khả năng chịu nén (quan trọng với các dạng thuốc rắn).

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **Các đặc tính sinh dược học:**
  - Độ tan/độ hòa tan/tốc độ hòa tan.
  - Tính thấm.
  - Hấp thu, sinh khả dụng, tương quan in vitro – in vivo.
- **Các đặc tính khác:** dược động học, dược lực học, độc tính, tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, tương tác thuốc...

GastroPlus(TM): ~s, Inc\GastroPlus\GastDemo.mdb

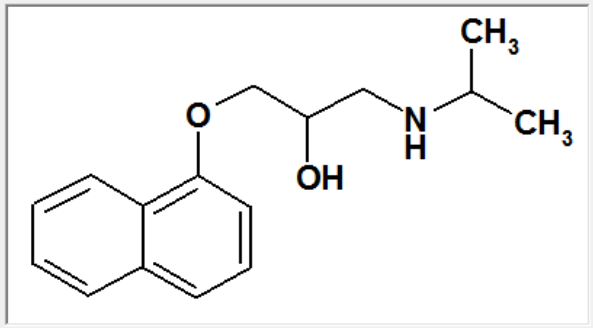
File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Modules (Optional) Help

Compound | Physiology | Pharmacokinetics | Simulation | Graph

Selected Compound

Propranolol HCl

Current= 1; Total = 9



Molecular Formula: C16H21NO2

Molecular Weight (g/mol): 259.34

Reference logD: 1.54 @pH: 7.4

pKa Table

Enzyme Table

Transporter Table

SI Trans Time (h) = 3.3 Mean Abs Time (h) = 0.571
Longest Diss. Time (h) is @ pH 1.0 = 0.001 hours
Max Abs Dose (S+)= 9.779E+5 mg. Max Abs Dose (lit) = 5.035E+5 mg.

Support Files

Propranolol HCl.opd

Dosage Form: IR: Tablet

Initial Dose (mg):	140.28
Subsequent Doses (mg):	0
Dosing Interval (h):	0
Dose volume (mL):	250
pH for Reference Solubility:	3
Solubility (mg/mL @pH=3):	125.
Mean Precipitation time (sec):	900
Diff. Coeff. (cm^2/s x 10^5):	0.829
Drug Particle Density (g/mL):	1.2

Particle Size: R=25, D=50

Effective Permeability

Source: Human

Peff (cm/s x 10^4):	2.91
Simulation Peff x 10^4:	2.91

Convert from User Data

Dose No. = 0.0309

Absorption No. = 5.783

Dissolution No. = 4.924E+3

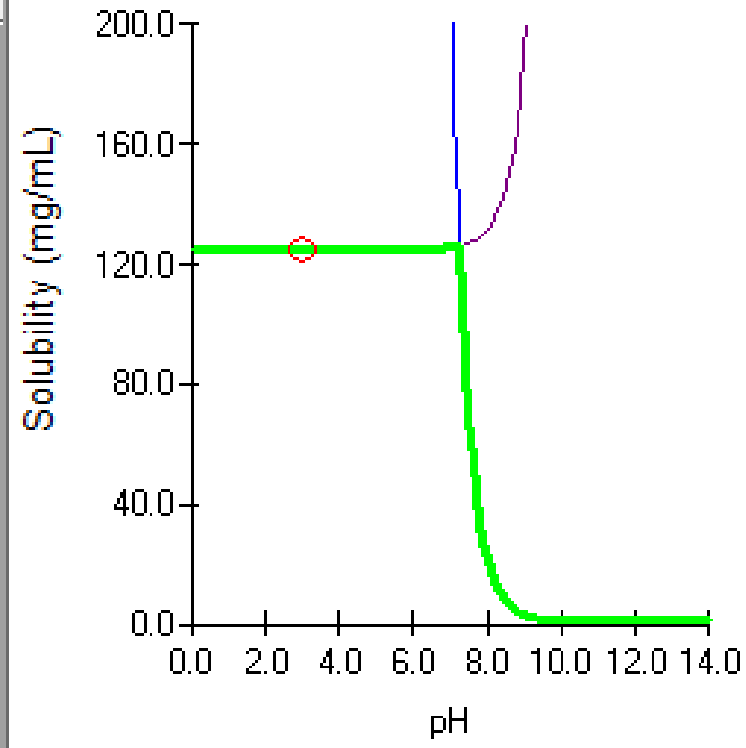
Notes

pKa Table

Solubility | logD

Acid / Base Table

Generic	AcidBase	pKa	SolFactor	FuncGroup
Propranolol HCl	Base	9.28	111	Secondary Amine



☐ Plot Y-axis as log Solubility

Delete | Close | Redraw | Fit Model | Copy Plot Data to Clipboard

Acid/Base Table: Propranolol HCl

GastroPlus(TM): ~s, Inc\GastroPlus\GastDemo.mdb

File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Modules (Optional) Help

Compound | Physiology | Pharmacokinetics | Simulation | Graph

PK Parameters

PK Model: Compartmental

Body Weight (kg):	82
First Pass Extraction (if fixed)%:	54
Blood/plasma concentration ratio:	1
Use Exp Plasma Fup [%]:	9
Use Adj Plasma Fup [%]:	3.7485
Renal Clearance CLr(L/h/kg):	0
CL (L/h): 0	or (L/h/kg): 1.1
	Vc(L/kg): 4.2
	T 1/2 (h): 5.02
K12(1/h): 0.19	K13(1/h): 0
K21(1/h): 0.35	K31(1/h): 0
V2 (L/kg): 2.28	V3 (L/kg): 0.

Observed Values

Fa %:	94	CMax (µg/mL):	0
FDp %:	0	TMax (h):	2
F %:	35	AUC (ng-h/mL):	0
		Hepatic Clearance (L/h):	0

Propranolol HCl

Metabolism/Transporter Scale Factors

Liver Vmax Scale Factor:	1.
Liver Km Scale Factor:	1.
Gut Vmax Scale Factor:	1.
Gut Km Scale Factor:	1.
Influx Vmax Scale Factor:	1.
Influx Km Scale Factor:	1.
Efflux Vmax Scale Factor:	1.
Efflux Km Scale Factor:	1.

Transfer Scale Factors to Enz/Trans tables

Notes

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.2 Thành phần của thành phẩm thuốc
      - P 2.2.1 Tá dược

        Cơ sở lựa chọn tá dược (loại, lượng, cách phối hợp...).

        Chức năng của tá dược (ảnh hưởng đến đặc tính thành phẩm...).

        Đặc tính tá dược.

        Tương hợp/tương kỵ dược chất – tá dược.

Nghiên cứu tương hợp/tương kỵ dược chất – tá dược.

Tá dược	Tương kỵ
Lactose và các đường	Phản ứng Maillard, Claissen–Schmidt, xúc tác phản ứng thủy phân
Cellulose VTT	Hấp phụ nước, DC base, p/ứ Maillard, loss of compaction khi tạo hạt ướt
PVP	Dễ Ox, hấp thụ nước
HPC	Chứa peroxid ➔ Ox DC
Croscarmellose sodium	Hấp phụ DC có tính base yếu
Sodium starch glycolate	Hấp phụ DC có tính base yếu
Tinh bột	Có nhóm –CHO đầu mạch ➔ phản ứng với HC amin
Silic dioxyd dạng keo khan	Là acid Lewis, có thể hấp phụ DC
Acid stearic	P/ứ với hydroxyd kim loại, có thể bị Ox
Magnesi stearat	Có tính kiềm, lẫn ion kim loại, tạo phức với một số DC

Tá dược	Tương kỵ
Cyclodextrin	Giảm tác dụng của chất sát khuẩn
Polysorbat	Có thể bị Ox, giảm tác dụng của chất sát khuẩn
Các sulfit	Dễ mất SO_2, tương kỵ với adrenalin, dexamethason, cloramphenicol, ciplastin, paraben, PMA
Polymethacrylates	Magnesi stearat
CAP	Muối sắt, acid mạnh, kiềm mạnh, tác nhân Ox mạnh
HPMCP	Tác nhân Ox mạnh

- **Một số tài liệu về tá dược:**
  - Các loại dược điển.
  - Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products (online database: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm).
  - Rowe R. C., Sheskey P. J., Weller P. J. (2014), *Handbook of pharmaceutical excipients*, 7th edition, Pharmaceutical press London.
  - Ash M., Ash I. (2002), *Handbook of pharmaceutical additives*, Synapse Information Resources.
  - Japanese pharmaceutical excipients directory.
  - Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients (book series (sciencedirect.com)).
  - Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology (book series (sciencedirect.com)).
  - Tài liệu của nhà cung cấp tá dược.

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.3 Thành phẩm thuốc
      - P 2.3.1 Phát triển công thức bào chế

Nguồn gốc công thức:

- Các công thức đã nghiên cứu (tại sao lại chọn/xây dựng các công thức này: yêu cầu chất lượng ==> công thức...).
- Đánh giá các công thức (BC, đánh giá CL).
- Chọn công thức (thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa ==> QbD).

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.3 Thành phẩm thuốc
      - P 2.3.2 Lượng đóng dư

        Phải có thuyết minh (tại sao phải đóng dư, lượng đóng dư/tạp phân hủy có làm tăng tác dụng/độc tính đáng kể...).
      - P 2.3.3 Đặc tính lý, hoá và sinh học

        Nêu rõ các đặc tính liên quan (xem thêm: P 5).

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.4 Sự phát triển quy trình sản xuất

      Cơ sở vật chất.

      Trang, thiết bị.

      Các bước tiến hành.

      Thông số kỹ thuật (lựa chọn, tối ưu hóa thông số...).

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.4 Sự phát triển quy trình sản xuất

      Scale – up (có sự thay đổi công thức, thiết bị, thông số kỹ thuật, các bước tiến hành, chỉ tiêu và mức chất lượng... khi nâng quy mô?).

      Kiểm soát quy trình.

      Đánh giá chất lượng.

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - P 2.5 Hệ bao bì đóng gói

      Lựa chọn bao bì.

      Bàn luận, chứng minh sự phù hợp (tính toàn vẹn, hấp phụ/thôi các chất...).
    - P 2.6 Thuộc tính vi sinh vật

      Độ vô khuẩn/giới hạn vi sinh vật: bàn luận.

      Chất bảo quản sử dụng.

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**
    - Tính tương hợp

      Với dung môi pha loãng, dụng cụ phân liều.

      MaV, MiV, G: Có thể chấp nhận các dữ liệu đăng tải trong các tài liệu khoa học (ví dụ: Lawrence A Trissel (2013), *Handbook on Injectable Drugs*, ASHP).

Solution Compatibility

Gentamicin sulfate

Test Soln Name	Test Soln Mfr	Base Drug Mfr	Base Drug Conc/L	Remarks	Refs	Compat
Amino acids 4.25%, dextrose 25%	MG	SC	80 mg	No increase in particulate matter in 24 hr at 5 °C	349	✓
Dextrose 5%		RS	160 mg	Stable for 48 hr at room temperature	157	✓
Dextrose 5%	AB	SC	160 mg	Stable for 24 hr at 5 and 25 °C	88	✓
Dextrose 5%	BA[a], TR	SC	1 g	Stable for 24 hr at 5 and 22 °C	298	✓

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 2 Phát triển sản phẩm**

    Lỗi hay gặp:

    - Thiếu một hay nhiều nội dung
    - Không có số liệu nghiên cứu hoặc quá ít số liệu

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.1 Công thức lô**
      - Khối lượng, thể tích, số lượng các thành phần (kể cả dẫn xuất, dạng muối...)
      - Lượng lấy dư
      - Lượng dung môi (kể cả sẽ bay hơi trong QTSX)
      - Đơn vị đo lường
      - Tổng số đơn vị phân liều nhỏ nhất/lô

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.1 Công thức lô**

      Lỗi hay gặp:
      - Thiếu lượng lấy dư
      - Thiếu dung môi
      - Thiếu KL cụ thể cho dạng muối, dẫn xuất
      - Tính sai công thức lô
      - Nhầm/thiếu đơn vị đo
      - Thiếu tổng số đơn vị phân liều/lô

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.2 Quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình**
      - Danh mục trang thiết bị
      - Sơ đồ QTSX
      - Mô tả chi tiết
      - Xử lý phòng pha chế, dụng cụ, bao bì (đặc biệt với thuốc vô khuẩn)

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.2 Quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình**

      Lỗi hay gặp:
      - Thiếu danh mục trang, thiết bị
      - Trang, thiết bị không phù hợp với cỡ lô
      - Sơ đồ QTSX thiếu đường đi các nguyên liệu
      - Mô tả QTSX sơ sài, thiếu thông số KT
      - **QTSX không thực hiện được**
      - Thiếu QT xử lý phòng pha chế, dụng cụ, bao bì (đặc biệt với thuốc vô khuẩn)
      - Copy HS lô thay cho mô tả chi tiết QTSX

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.3 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian**
      - Xác định đúng bước/chỉ tiêu trọng yếu (ĐL bán thành phẩm...) trong QTSX
      - Giới hạn cho phép của các chỉ tiêu kiểm soát
      - Phương pháp kiểm soát
      - Tần số kiểm soát

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.3 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian**

      Lỗi hay gặp:
      - Thiếu/không xác định đúng bước/chỉ tiêu trọng yếu (ĐL bán thành phẩm...)
      - Thiếu giới hạn cho phép của các chỉ tiêu kiểm soát
      - Thiếu phương pháp kiểm soát
      - Thiếu tần số kiểm soát

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.4 Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình**

      ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION
      - Loại thẩm định
      - Các lô thẩm định (số lô, cỡ lô, ngày sx, nơi sx...)
      - Trang, thiết bị
      - Giai đoạn, chỉ tiêu trọng yếu + pp đánh giá
      - Giới hạn chấp nhận
      - Cách lấy mẫu

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- P THÀNH PHẨM
  - P 3 Sản xuất
    - P 3.4 Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình

ASEAN GUIDELINE ON SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS VALIDATION DATA FOR DRUG REGISTRATION

KHÁI NIỆM

- Thẩm định QTSX là phương thức để đảm bảo rằng QTSX có khả năng sản xuất một cách ổn định ra sản phẩm có chất lượng đạt yêu cầu. Nó bao gồm cả việc cung cấp các tài liệu chứng minh những bước trọng yếu trong quy trình sản xuất là ổn định và tái lặp. Một QTSX đã được thẩm định là một QT đã được chứng tỏ rằng nó hoạt động theo đúng mục đích và chức năng của nó.

PHẠM VI

- Đăng ký mới
- Thay đổi/bổ sung
- Không áp dụng cho sx nguyên liệu
- Chế phẩm sinh học/CN sinh học: cần thêm dữ liệu

CÁC LOẠI THẨM ĐỊNH QTSX

- Thẩm định tiên lượng (Prospective Validation)
- Thẩm định hồi cứu (Retrospective Validation)
- Thẩm định đồng thời (Concurrent Validation)
- Tái thẩm định (Revalidation)

YÊU CẦU NỘP DỮ LIỆU

- **Lựa chọn 1:**
  - **Báo cáo thẩm định** của **3 lô SX liên tiếp**, đã được thẩm định **đạt yêu cầu**.
- **Lựa chọn 2:** (không áp dụng cho sf sinh học/CN sinh học, sf sx theo QT phi chuẩn, dạng BC đặc biệt)
  - **Báo cáo phát triển sản phẩm**; và
  - Dữ liệu thẩm định trên **1 lô pilot** + **Kế hoạch thẩm định** trên các lô SX.
  - Cam kết:
    - Thẩm định 3 lô SX liên tiếp, đạt yêu cầu, **trước khi** sản phẩm được đưa ra thị trường.
    - Nộp báo cáo theo thời gian biểu.

YÊU CẦU NỘP DỮ LIỆU

- **Lựa chọn 3:** (sf đã được chấp thuận bởi CQ tham chiếu)
  - Cam kết: cùng hồ sơ thẩm định ~ trước chấp thuận
  - Báo cáo thẩm định/Kế hoạch thẩm định
  - Thẩm định 3 lô SX liên tiếp, đạt yêu cầu, trước khi sản phẩm được đưa ra thị trường.

KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH

a) Mô tả vắn tắt QTSX + sơ đồ QTSX
b) Các gđ, chỉ tiêu chất lượng (Critical Quality Attribute, CQA), thông số trọng yếu (Critical process parameter, CPP) (bàn luận)
c) Tiêu chuẩn thành phẩm (xuất xưởng)
d) Mô tả pp phân tích (TLTK)
e) IPC và giới hạn chấp nhận
f) Các phép thử khác
g) Kế hoạch lấy mẫu (where, when, how)
h) Pp ghi và đánh giá kết quả
i) Thời gian biểu
j) Trang, thiết bị thiết yếu

BÁO CÁO THẨM ĐỊNH

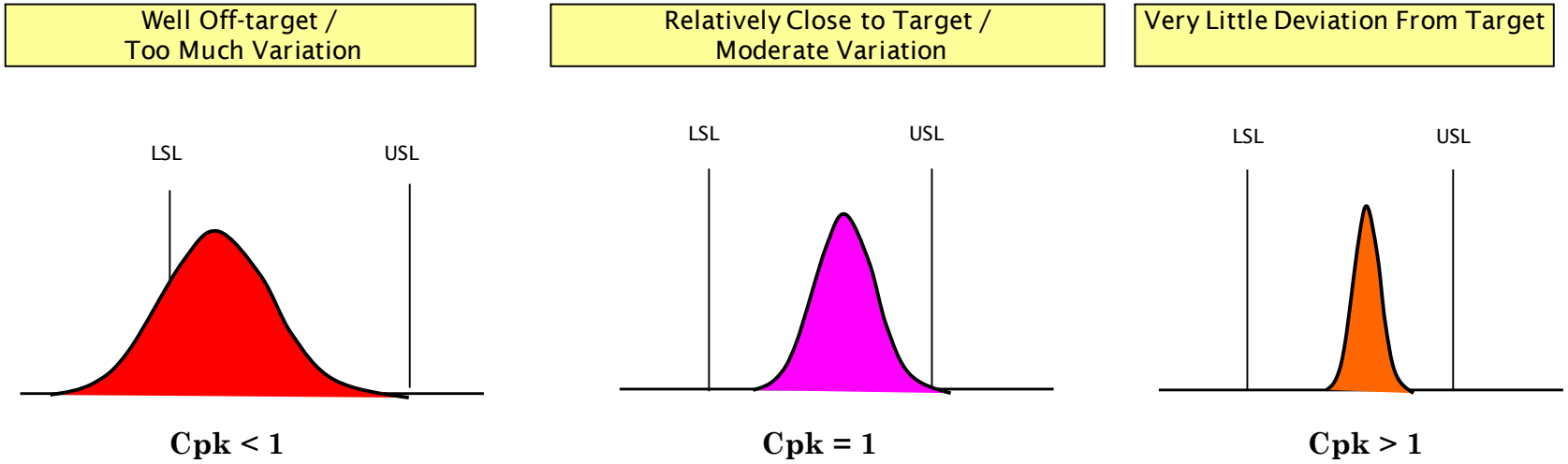
a) Tóm tắt
b) Giới thiệu
c) Thông tin về các lô thẩm định (ngày sx, cỡ lô…)
d) Trang, thiết bị
e) Các gđ trọng yếu và thông số (sơ đồ + mô tả QTSX)
f) Giới hạn chấp nhận
g) Kế hoạch lấy mẫu (where, when, how)
h) Bảng kết quả
i) Phân tích lô
j) Đánh giá dữ liệu (+phân tích thông kê các biến KS QT)
k) Đánh giá dữ liệu (so sánh với giới hạn chấp nhận)
l) Bàn luận về các kết quả sai lệch/ko đạt
m) Kết luận và đề xuất

THẨM ĐỊNH HỒI CỨU

- Phân tích xu hướng + dữ liệu QC
- 10 – 20 lô
- Tính C_{pk}, P_{pk} (process capability index, process performance index)

Công thức tính

$$C_{pk}(or\ P_{pk}) = \min\left(\frac{USL-\overline{X}}{3\sigma}, \frac{\overline{X}-LSL}{3\sigma}\right) = \min\left(\frac{USL-\overline{X}}{(UCL-LCL)/2}, \frac{\overline{X}-LSL}{(UCL-LCL)/2}\right)$$



Cpk and Sigma

Sigma 1, Cpk = 0.33

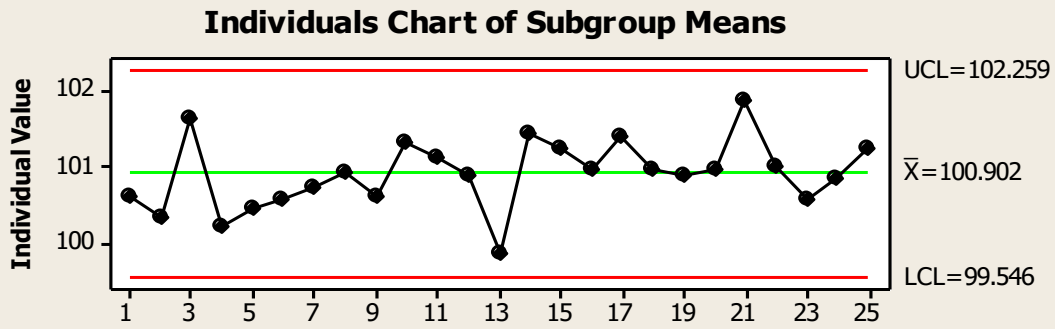
Sigma 2, Cpk = 0.67

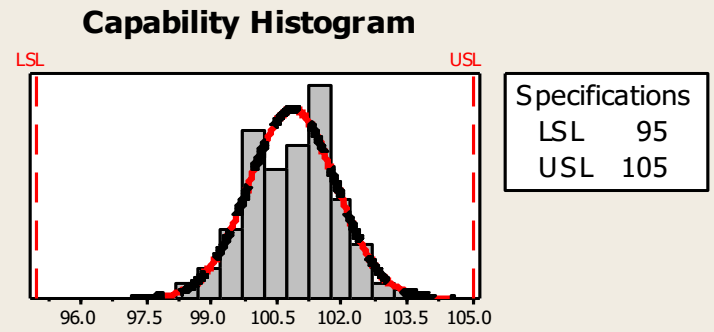
Sigma 3, Cpk = 1

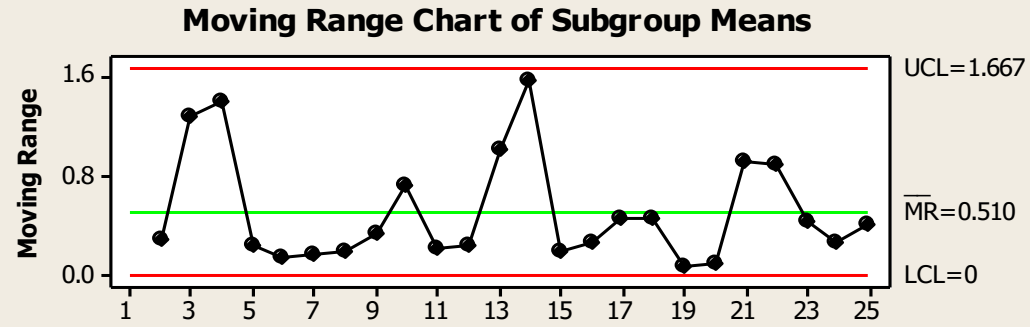
Sigma 4, Cpk = 1.33

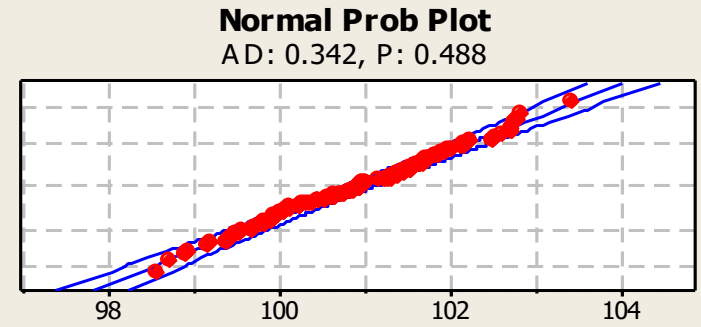
Sigma 5, Cpk = 1.67

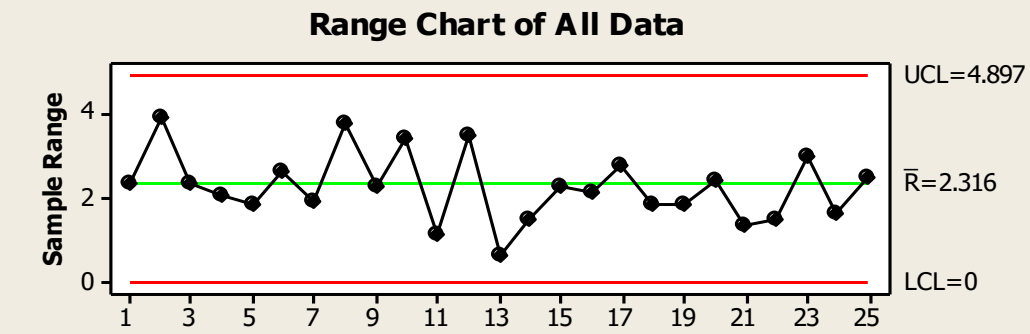
Between/Within Capability Sixpack of Hàm lượng (%)

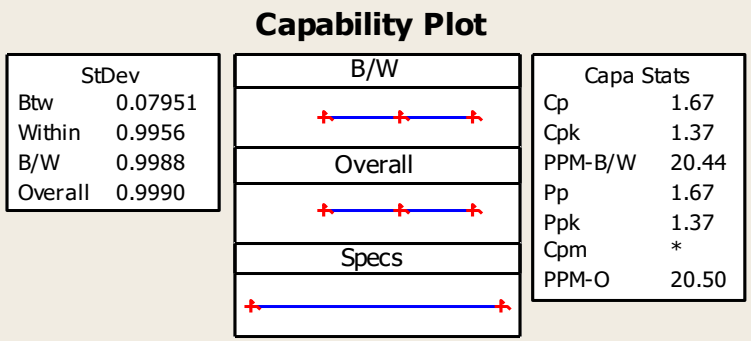












THẨM ĐỊNH ĐỒNG THỜI

- Số lô sx/năm quá ít
- Thuốc tuổi thọ ngắn
- Thuốc cấp thiết

ANNEX B TABLE OF CONTENT OF PROCESS VALIDATION DOCUMENTATION

I. Document Submission (tick if submitted)**:**

	Document	Check Box	Enclosure	Page
a)	Development Pharmaceutics Report	☐	_____	_____
b)	Validation Scheme	☐	_____	_____
c)	Validation Report			
	○ Pilot batch	☐	_____	_____
	○ 3 full production batches	☐	_____	_____

II. Details of Validation:

a) Manufacturing site at which the validation is carried out:

No.	Name of manufacturer	Country

b) Type of Validation:

- ☐ Retrospective
- ☐ Prospective
- ☐ Concurrent
- ☐ Others; please specify: _____

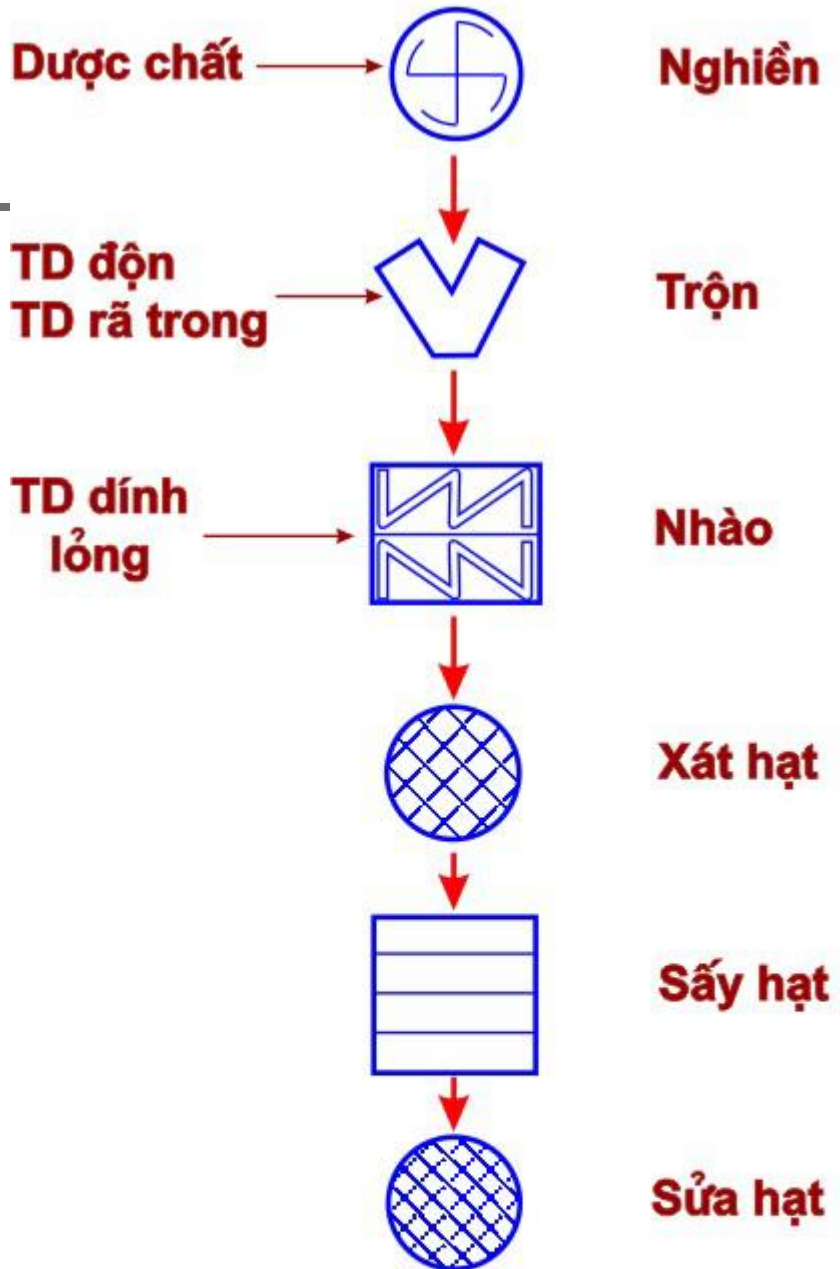
THẨM ĐỊNH QTSX CỦA MỘT SỐ DẠNG BÀO CHẾ

VIÊN NÉN

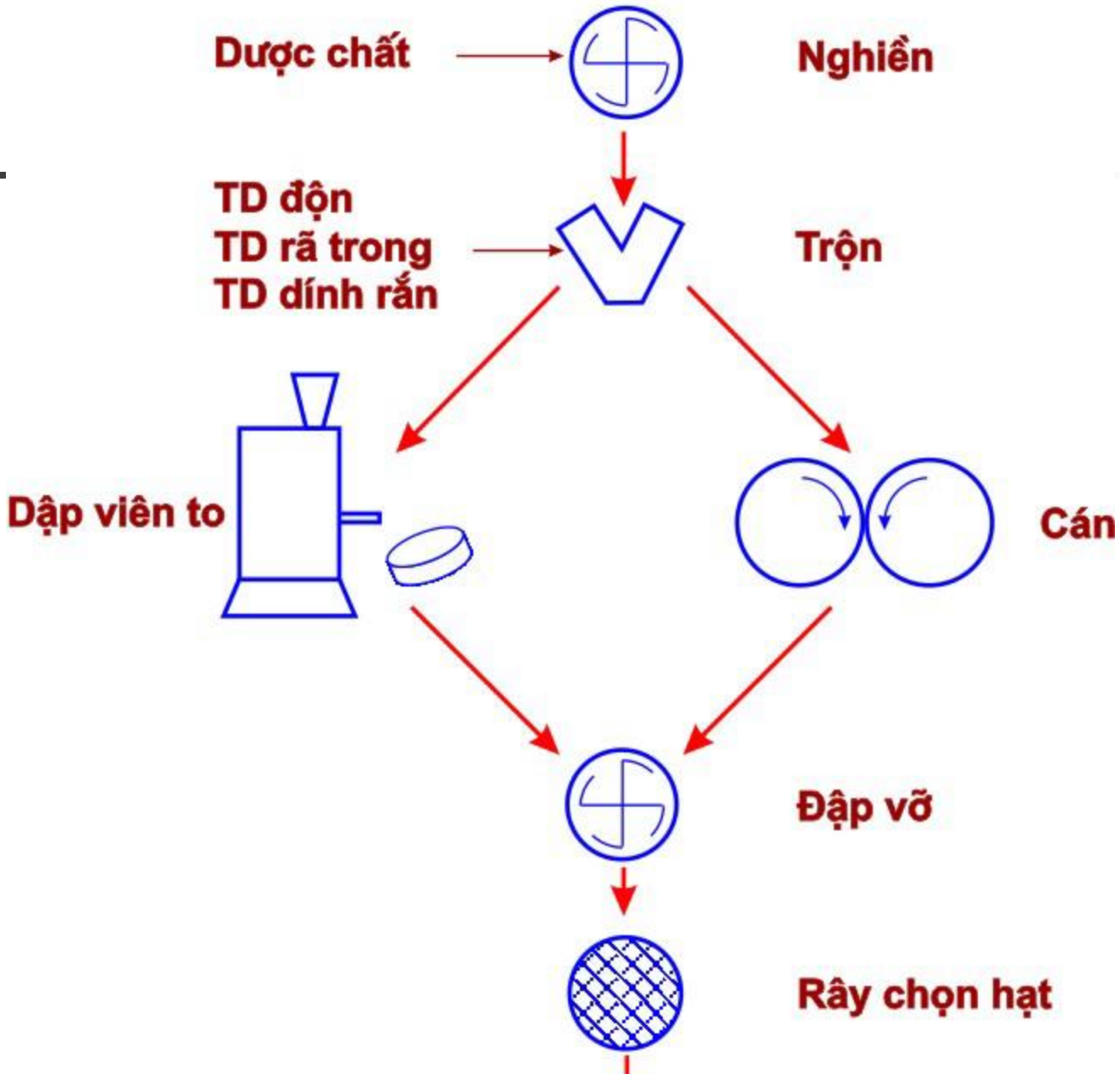
KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH QTSX VIÊN NÉN

- Công thức lô
- Trang, thiết bị chủ yếu
- Mô tả QTSX và thông số quy trình

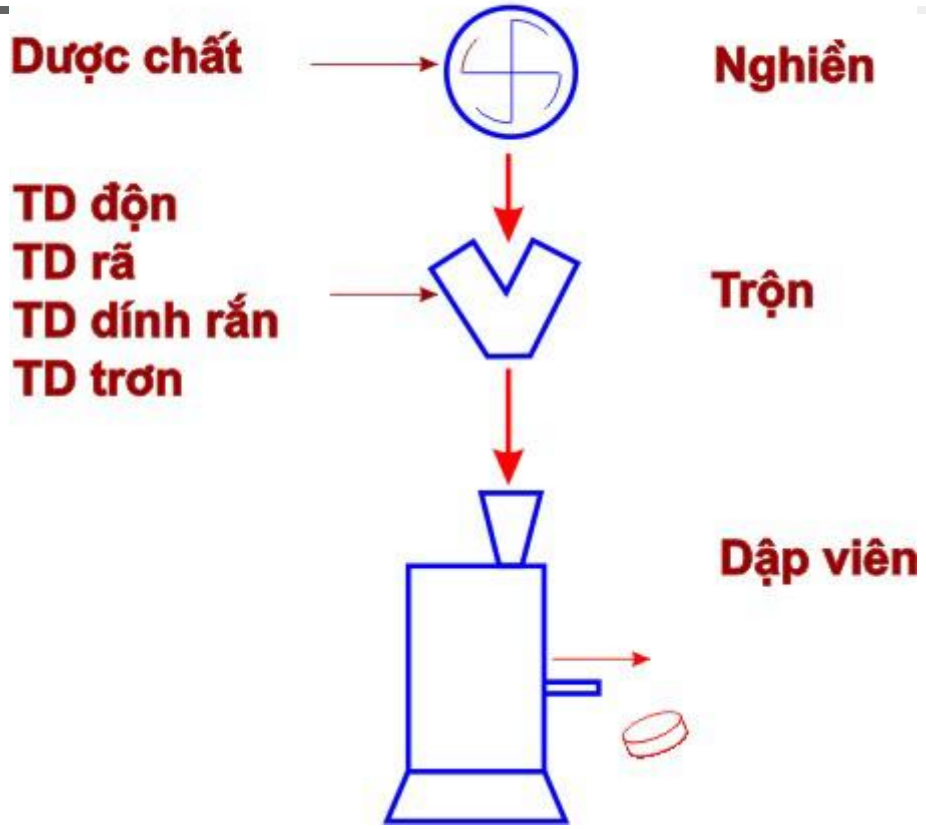
DẬP VIÊN QUA TẠO HẠT ƯỚT



DẬP VIÊN QUA TẠO HẠT KHÔ



DẬP THẲNG



Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)
Rây nguyên liệu (nếu cần)	• Cỡ rây
Trộn bột khô	• Thời gian trộn, tốc độ trộn, khối lượng mẻ
Bào chế tá dược dính lỏng	• Lượng, nồng độ • Nhiệt độ
Nhào ẩm/tạo hạt	• Cỡ mẻ • Thời gian, tốc độ • Nhiệt độ • Tốc độ thêm TDD lỏng • Hệ thống phun TDD lỏng
Nghiền ướt (nếu có)	• Tốc độ • Áp suất • Nhiệt độ
Xát hạt ướt qua rây	• Cỡ rây
Sấy	• Thời gian sấy • Phân bố nhiệt độ sấy
Làm nguội	• Thời gian • Nhiệt độ

Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)
Dập viên	• Thông số máy dập viên • Tốc độ dập
Bào chế dịch bao (nếu có)	• Nhiệt độ • Tốc độ/thời gian trộn
Bao viên	• Cỡ mẻ • Thông số nồi bao • Nhiệt độ • Tốc độ phun • Vị trí súng phun • Tốc độ quay • Tốc độ thổi khí
In trên bề mặt viên	• Tốc độ • Nhiệt độ
Đóng gói sơ cấp	• Thông số máy • Tốc độ
Kiểm soát môi trường	• Nhiệt độ • Độ ẩm tương đối

KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH QTSX VIÊN NÉN

- Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Sấy	Ít nhất 3 mẫu tại ít nhất 3 vị trí/thời điểm khác nhau	Mất khối lượng do làm khô	Theo TC
Trộn	**Ít nhất 3 mẫu tại ít nhất 10 vị trí khác nhau**	Độ đồng đều (ĐL)	$\in$ TB $\pm$ 10% RSD $\leq$ 5%
		Nếu cần: • Độ trơn chảy • KLR • Hình thức	Theo TC
	Lấy mẫu hỗn hợp	• Hình thức • Độ đồng đều • ĐL • Tạp chất • Giới hạn VSV • Khác	ĐĐĐ: DĐ GH VSV: DĐ Khác: TC

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Dập viên	Lấy mẫu phân tầng	• Độ đồng đều • Khác	ĐĐĐ: DĐ Khác: TC
	Lấy mẫu hỗn hợp	• Hình thức • Độ đồng đều • ĐL • Độ bở • Độ cứng • Độ rã • Kích thước • Độ hòa tan • Tạp chất • Giới hạn VSV • Khác	ĐĐĐ: DĐ GH VSV: DĐ Khác: TC

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Bao viên	1 mẫu/1 nồi bao	• ĐL • Hàm ẩm /Dm tồn dư	ĐL: TC Hàm ẩm/Dm: ICH
	Ít nhất 10 vị trí/mỗi phân lô	• Độ đồng đều	ĐĐĐ: DĐ
	Lấy mẫu hỗn hợp	• Hình thức • Độ đồng đều (đ/v bao DC) • ĐL • Độ cứng • Độ rã • Độ hòa tan • Tạp chất • Giới hạn VSV • Khác	ĐĐĐ: DĐ GH VSV: DĐ Khác: TC

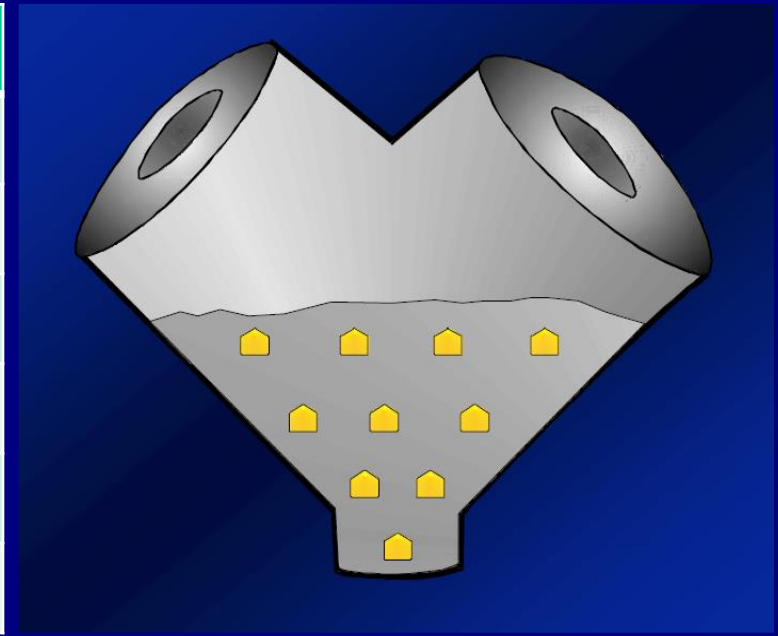
Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
In	Lấy mẫu phân tầng	• Hình thức	TC
Đóng gói sơ cấp	Lấy mẫu phân tầng	• Hình thức • Tính toàn vẹn của bao bì	TC
Kiểm soát môi trường	Trong toàn bộ QTSX	• Nhiệt độ • Độ ẩm tương đối	TC

- **Thời gian lưu trữ (holding time)**

MINH HỌA KẾT QUẢ

- Trộn bột khô:

Thông số	Cài đặt	Thực tế
1	…	…
2	…	…
…	…	…
…	…	…
…	…	…
…	…	…



MINH HỌA KẾT QUẢ

- **Trộn:**

Hàm lượng dược chất (%) sau khi trộn			
Mẫu	**Thời gian trộn (phút)**		
	15	**20**	**25**
1	32.6	33.0	34.8
2	32.3	34.9	32.7
3	32.0	32.1	33.2
4	32.0	34.3	32.1
5	34.1	32.6	34.6
6	32.2	33.3	32.5
7	34.4	33.8	34.9
8	35.0	32.2	33.8
9	32.4	33.5	33.8
10	33.1	33.9	32.3
TB	33.0	33.4	33.5
SD	1.1	0.9	1.1
RSD	3.3	2.7	3.2
Min	32.0	32.1	32.1
Max	35.0	34.9	34.9
TB-10%	29.7	30.0	30.1
TB+10%	36.3	36.7	36.8

MINH HỌA KẾT QUẢ

- **Sấy:**
  - Nhiệt độ đầu vào/ra
  - Thời gian sấy
  - Tốc độ thổi khí
  - Hàm ẩm/độ đồng đều hàm ẩm

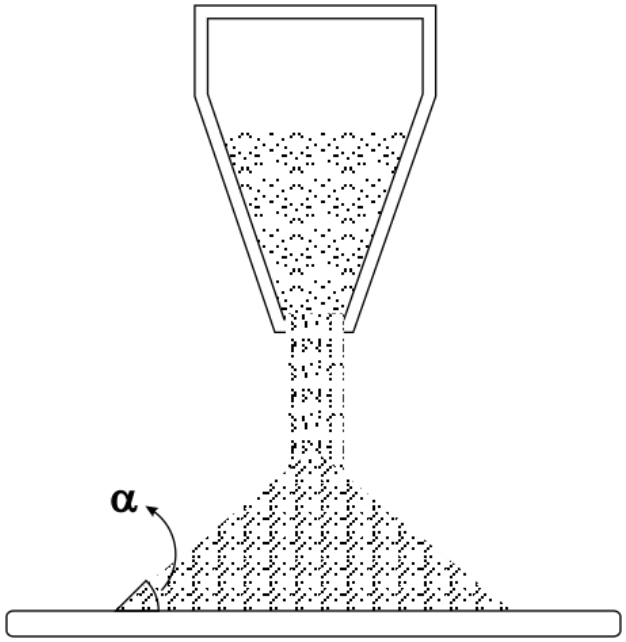
Thông số	Cài đặt	Thực tế
1	...	...
2	...	...
...	...	...

Hàm ẩm (%)			
Vị trí	Thời gian sấy (phút)		
	30	45	60
1	3.09	1.72	1.38
2	3.36	1.72	1.40
3	3.30	1.98	1.40

MINH HỌA KẾT QUẢ

- **Trộn hoàn thiện (trộn tá dược trơn, rã ngoài):**
  - Hình thức
  - Độ đồng đều
  - ĐL BTP
  - Tạp chất
  - Giới hạn VSV
  - Độ trơn chảy
  - KLR

Đo tốc độ trơn chảy của bột



Đo tốc độ trơn chảy của bột

Đo tốc độ trơn chảy của bột

Mức độ trơn chảy	Góc nghỉ
Chảy rất tốt	25 – 30°
Chảy tốt	30 – 38°
Chảy được	38 – 45°
Kết dính	45 – 55°
Rất kết dính	> 55°

Đánh giá khả năng trơn chảy và chịu nén

Chỉ số nén Carr (Carr's compressibility index - CI):

$$CI = \frac{D_{gõ} - D_{không\ gõ}}{D_{gõ}} \times 100$$

Chỉ số Hausner (Hausner ratio):

$$HR = \frac{D_{gõ}}{D_{không\ gõ}}$$

Đánh giá khả năng trơn chảy và chịu nén

Mức độ trơn chảy	CI	HR
Rất tốt	< 10	1,00 – 1,11
Tốt	11 – 15	1,12 – 1,18
Khá	16 – 20	1,19 – 1,25
Chảy được	21 – 25	1,26 – 1,34
Kém	26 - 31	1,35 – 1,45
Rất kém	32 – 37	1,46 – 1,59
Rất, rất kém	> 38	> 1,60

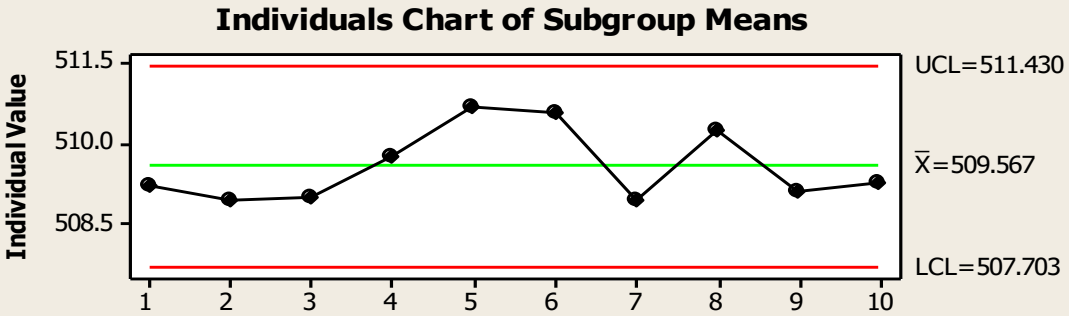
Thiết bị đo thể tích biểu kiến của hạt và bột

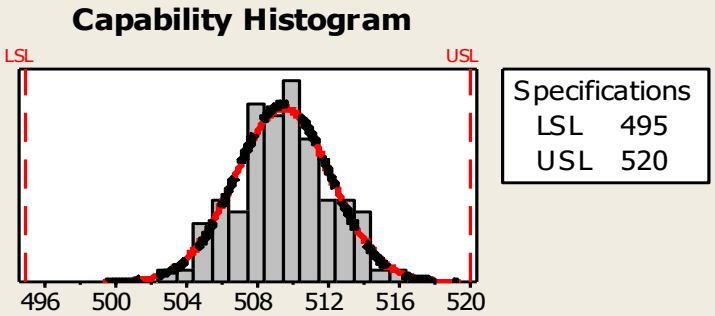
MINH HỌA KẾT QUẢ

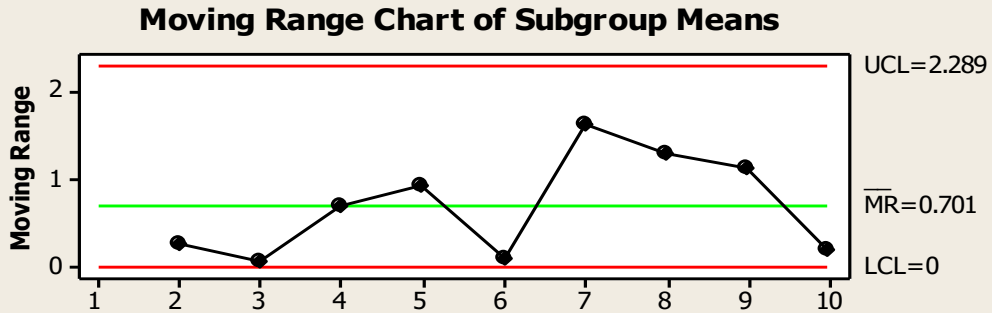
- **Dập viên:**
  - Khối lượng viên:

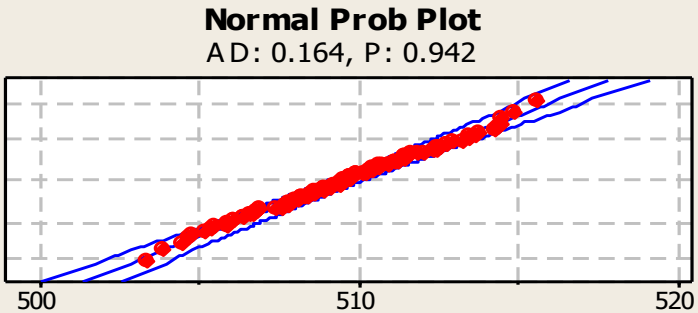
Khối lượng viên (mg)										
Viên	Thời điểm (phút)									
	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150
1	507,8	506,4	509,5	510,4	511,4	513,4	509,8	512,9	511,4	509,1
2	508,2	509,9	507,7	507,7	510,9	512,5	510,5	508,5	510,3	503,4
3	509,9	506,9	507,6	504,7	510,6	510,6	505,9	510,3	508,6	509,8
4	509,8	509,5	506,4	510,1	508,7	509,5	505,2	509,7	509,4	512,0
5	512,6	511,9	511,1	511,4	512,4	503,9	507,8	514,3	508,0	513,3
6	511,4	505,9	508,3	510,9	506,8	509,7	514,4	511,3	509,4	513,7
7	508,9	510,5	510,2	514,4	513,7	513,5	512,4	510,7	509,5	506,1
8	506,6	505,4	514,8	509,4	508,2	511,6	508,1	511,5	504,8	508,7
9	508,2	514,2	507,9	505,5	515,6	511,2	508,9	508,5	512,7	509,2
10	508,9	509,0	506,7	512,7	508,4	509,6	506,1	504,5	506,8	507,4
TB	509,2	509,0	509,0	509,7	510,7	510,5	508,9	510,2	509,1	509,3
SD	1,8	2,8	2,5	3,0	2,7	2,8	2,9	2,7	2,3	3,2
Min	506,6	505,4	506,4	504,7	506,8	503,9	505,2	504,5	504,8	503,4
Max	512,6	514,2	514,8	514,4	515,6	513,5	514,4	514,3	512,7	513,7

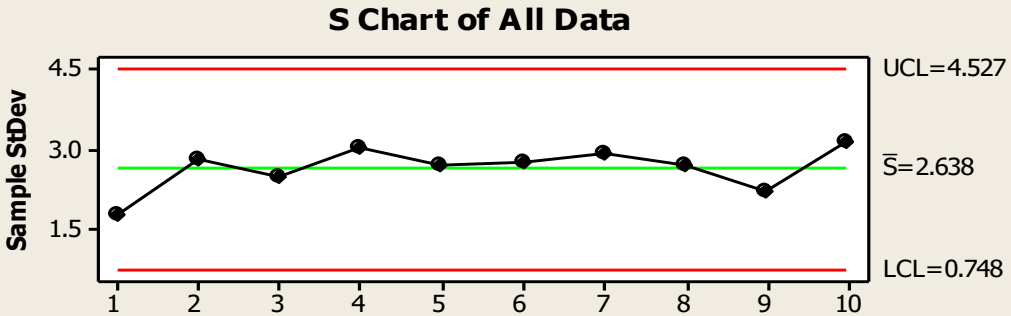
Between/Within Capability Sixpack of Weight (mg)

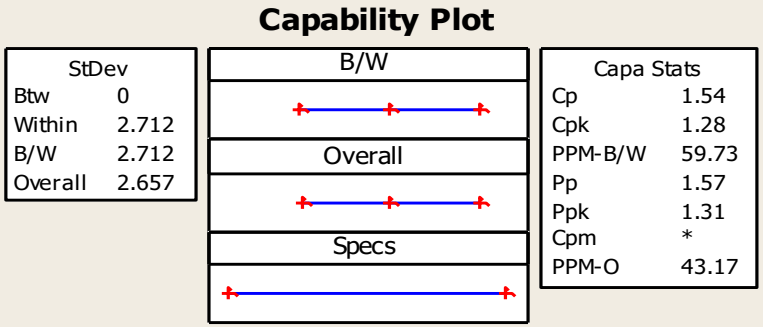












MINH HỌA KẾT QUẢ

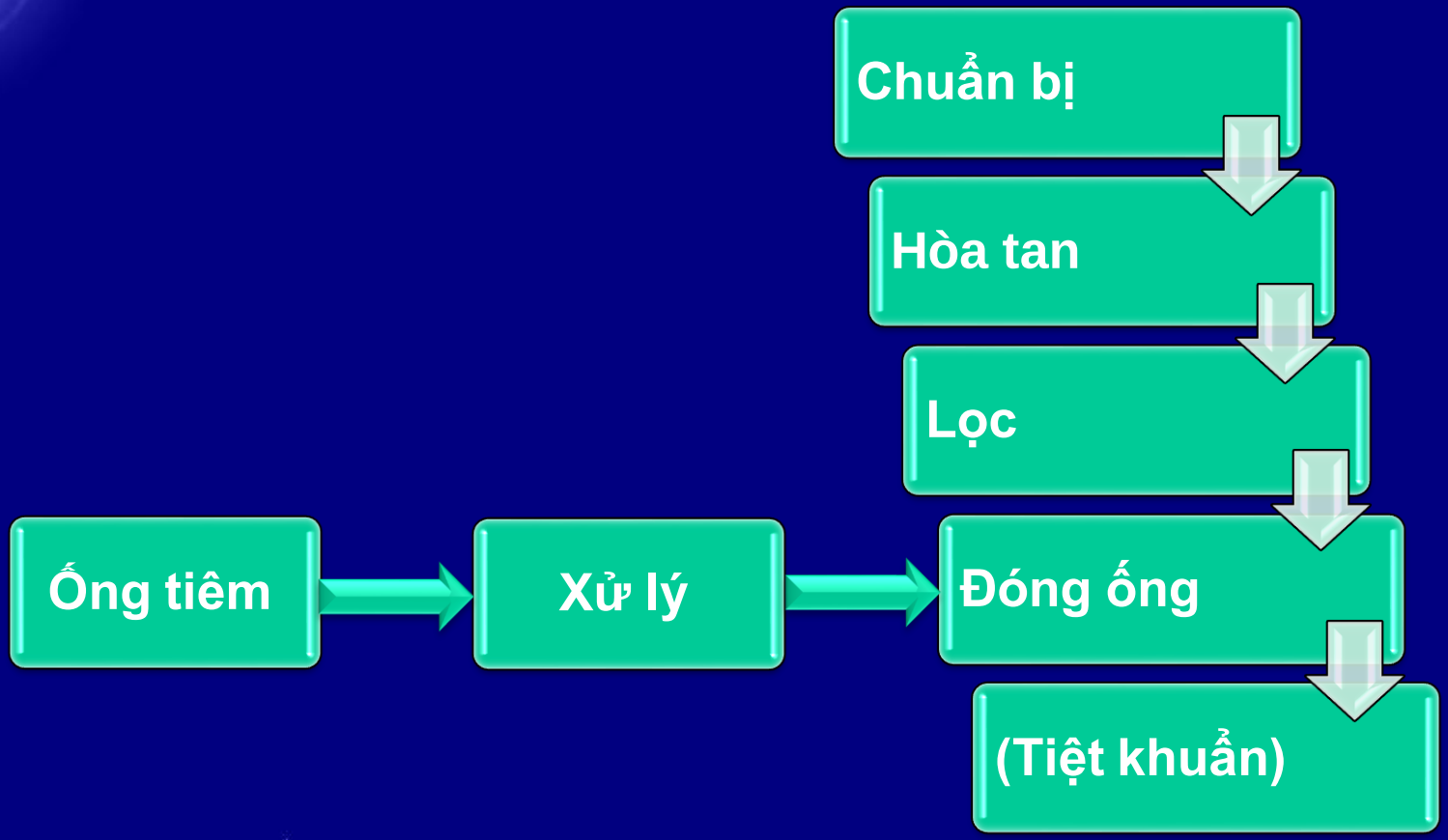
- **Dập viên (các chỉ tiêu khác):**
  - Độ cứng
  - Độ bở
  - Độ rã
  - Độ hoà tan
- **Ép vỉ**
- **Đóng gói**

Erweka VDT vacuum leak tester

KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH CÁC DẠNG BÀO CHẾ VÔ KHUẨN

- Công thức lô
- Trang, thiết bị chủ yếu
- Mô tả QTSX và thông số quy trình

Các giai đoạn cơ bản để sx dung dịch thuốc tiêm



Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)
Hòa tan	• Tốc độ khuấy • Thời gian khuấy • Nhiệt độ • Cỡ mẻ • (Nồng độ khí)
Lọc	• Vật liệu lọc, cỡ lỗ lọc • Áp suất, tốc độ • Cỡ mẻ
Đóng ống	• Thể tích • Tốc độ • Nhiệt độ • (Khí)
Tiệt khuẩn	• Nhiệt độ, áp suất • Thời gian tiệt khuẩn • Thời gian làm khô • Cỡ mẻ
Chuẩn bị	.....
Xử lý ống	.....

KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH CÁC DẠNG BÀO CHẾ VÔ KHUẨN

- Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Hòa tan	3 mẫu?	• Độ trong, màu • Độ đồng nhất? • ĐL • Tạp chất • pH • ASTT • Khác	Theo TC
Lọc	Màng lọc	• Tính toàn vẹn của màng (trước/sau lọc)	Theo TC
	3 mẫu	• Độ trong, màu • Độ đồng nhất? • ĐL • Tạp chất • pH • ASTT • Khác	Theo TC

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Đóng ống	10 mẫu?	• Hình thức • Thể tích	Theo TC
Tiệt khuẩn		• Phân bố nhiệt • F, D, z • SAL (≤ 10^{-6})	Theo TC
		• Tính chất • Độ trong • Thể tích • ĐL • Tạp chất • pH • ASTT • Độ vô khuẩn • Nội độc tố VK • Khác	Theo TC
Chuẩn bị	.....	.....	.....
Xử lý ống	.....	.....	.....
T/g lưu trữ	Trước lọc/đóng ống/tiệt khuẩn	.....	.....

Buồng pha chế vô khuẩn

Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Tốc độ dòng khí	0,45 ± 20% m/s
Hướng dòng khí	Đồng nhất Không xoáy trộn
Rò rỉ màng lọc HEPA	DOP (Di-Octyl Phthalate) test: • ≤ 0,003% (filter media) • 0 (mounting joints)
Tiểu phân lạ (không phải VSV)	≥ 0,5 µm: ≤ 3500/m^3 ≥ 5,0 µm: ≤ 1/m^3
VSV	≤ 1 CFU/đĩa
Áp suất	10 – 20 mm cột nước

Buồng tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Phân bố nhiệt độ (12 điểm, sau 60 phút)	250 – 270°C
Mức độ giảm nội độc tố VK	≥ 3 log

Tiệt khuẩn dùng nhiệt ẩm

- **Mô tả QT:**
  - Thiết bị
  - Chu trình tiệt khuẩn
  - Thông số & giới hạn chấp nhận: t^o, P, F_0
  - Phương pháp kiểm soát, đánh giá

Tiệt khuẩn dùng nhiệt ẩm

- **Thẩm định và/hoặc đánh giá:**
  - Phân bố và truyền nhiệt (Heat distribution and penetration study):
    - Phương pháp & tiêu chuẩn chấp nhận
    - Sơ đồ bố trí đầu dò nhiệt độ, chỉ thị hóa học, sinh học...
    - Sơ đồ sắp xếp vật cần tiệt khuẩn (chú ý những điểm "lạnh")
    - Kết của 3 chu trình liên tiếp (đạt)

Tiệt khuẩn dùng nhiệt ẩm

- **Thẩm định và/hoặc đánh giá:**
  - Hiệu quả tiệt khuẩn trên VSV (Microbiological challenge study):
    - Thông tin VSV
    - CoA của chỉ thị (+ định tính, sự đề kháng, độ ổn định)
    - Sự đề kháng của VSV
    - Kết quả (SAL ≤ 10^{-6})

Operator:	Karine Tasset	Vessel:	
Process:		Product:	
Session Start:	15-09-2011 08:50:00	Time Zone:	Paris, Madrid (heure d'été) (UTC offset 02:00:00)
Session Stop:	15-09-2011 10:33:35		
Session Name:	Sterilization @ 122°C with vacuum pulses		
Session Text:			

Validation Solutions

Validation Report EN 17665 121 deg c

Total Test Result Passed

Name:	Validation Report
Description:	EN 17665 121 deg c less than 800 liters channel 16 deselected
Cycle:	

Input Parameters

Process Temperature :	121.11 °C
Process Temperature Band (K):	3.00
Maximum Temperature Difference (K):	2.00
Maximum Equilibration Time:	00:00:15
Minimum Holding Time:	00:15:00
Maximum Pressure Deviation:	100.0 mbar

Equilibration Time

Equilibration Start Time:	15-09-2011 09:31:00
Equilibration End Time:	15-09-2011 09:31:00
Equilibration Duration:	00:00:00
Max. allowed Equilibration Duration:	00:00:15
Equilibration Test Result:	Passed

Process band

Holding Start Time:	15-09-2011 09:31:00
Holding End Time:	15-09-2011 10:01:40
Holding Duration:	00:30:40
Min. allowed Holding Duration:	00:15:00
Holding Test Result:	Passed

Difference Band

Difference Temperature (K):	0.63
Max. Allowed Difference Temperature (K):	2.00
Selected dataseries:	LC 1, LC 2, LC 3, LC 4, LC 5, LC 6, LC 7, LC 8, LC 9, LC 10, LC 11, LC 12, LC 13, LC 14, LC 15, LP 17
Difference Temperature Test Result:	Passed

Saturated Steam Analysis

Pressure Deviation:	41.9 mbar
Max. Pressure Deviation:	100.0 mbar
Pressure Deviation Test Result:	Passed

Operator/Date:

Validation Report

Here the user has the option of selecting validation report as per EN 554 or EN 17665 or can define the validation report as per own SOP.

The user can store pre-defined templates as per the required parameters and can select the required format. The software automatically calculates the data and validation report and will be prepared within a minute.

The validation report includes the Equilibration time, Process band, Difference band, Saturated steam analysis, Lethality calculation etc.

The Software separately calculates the data and indicate whether it pass or fail in each section. If failed, the user can identify the problem and rectify the issues accordingly and repeat the test after clearing the issues to get the pass result.

Earlier FDA was insisting validation report as per EN 554 which was very stringent . But off late it was changed to EN 17665, which is more simpler and easy to pass.

Here you can see that Validation report prepared as per EN 17665 and the test result is Passed.

Operator:	Karine Tasset	Vessel:	
Process:		Product:	
Session Start:	15-09-2011 08:50:00	Time Zone:	Paris, Madrid (heure d'été) (UTC offset 02:00:00)
Session Stop:	15-09-2011 10:33:35		
Session Name:	Sterilization @ 122°C with vacuum pulses		
Session Text:			

Validation Solutions

Summary Report

Name	Fluctuation (°C)	Deviation
LC 1	1.82	6.4 mbar
LC 2	1.96	41.9 mbar
LC 3	1.80	3.5 mbar
LC 4	1.81	3.3 mbar
LC 5	1.91	16.8 mbar
LC 6	1.85	15.8 mbar
LC 7	1.93	38.6 mbar
LC 8	1.91	32.6 mbar
LC 9	1.83	11.4 mbar
LC 10	1.88	14.3 mbar
LC 11	1.83	12.4 mbar
LC 12	1.92	33.1 mbar
LC 13	1.81	6.4 mbar
LC 14	1.87	12.1 mbar
LC 15	1.84	14.7 mbar

Lethality Calculation:

Lethality - Max. Pressure Deviation:	100.0 mbar
Lethality - Min. Saturated Steam Duration:	00:15:00
Lethality - Min. Lethality value:	0.00
Lethality - Reference Temperature:	121.11 °C
Min. Temperature for Lethality-Calculation:	91.11 °C
Lethality - Z-Value:	10 °C
Lethality time:	15-09-2011 09:31:00 - 15-09-2011 10:01:40
Lethality - D-Value:	1.00

Individual Analysis

Name	Lethality Value	Lethality Value Status	Saturated Steam Duration	Saturated Steam Duration Status
Lethality - LC 1 (Saturated Steam)	48.01	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 1 (Normal)	48.01	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 2 (Saturated Steam)	47.61	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 2 (Normal)	47.61	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 3 (Saturated Steam)	47.62	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 3 (Normal)	47.62	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 4 (Saturated Steam)	47.47	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 4 (Normal)	47.47	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 5 (Saturated Steam)	47.60	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 5 (Normal)	47.60	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 6 (Saturated Steam)	47.64	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 6 (Normal)	47.64	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 7 (Saturated Steam)	48.27	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 7 (Normal)	48.27	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 8 (Saturated Steam)	48.41	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 8 (Normal)	48.41	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 9 (Saturated Steam)	48.17	Passed	00:30:40	Passed
Lethality - LC 9 (Normal)	48.17	Passed	N/A	N/A
Lethality - LC 10 (Saturated Steam)	45.73	Passed	00:30:40	Passed

Operator/Date:

KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH CÁC DẠNG BÀO CHẾ VÔ KHUẨN

- **Pha chế vô khuẩn: Nghiên cứu mô phỏng (media fills)**
  - 3 lần liên tiếp (đạt)
  - Số đơn vị đóng gói: 5000 - 10000

MỘT SỐ
DẠNG BÀO CHẾ KHÁC

Viên đông khô

Tablets for ophthalmic use

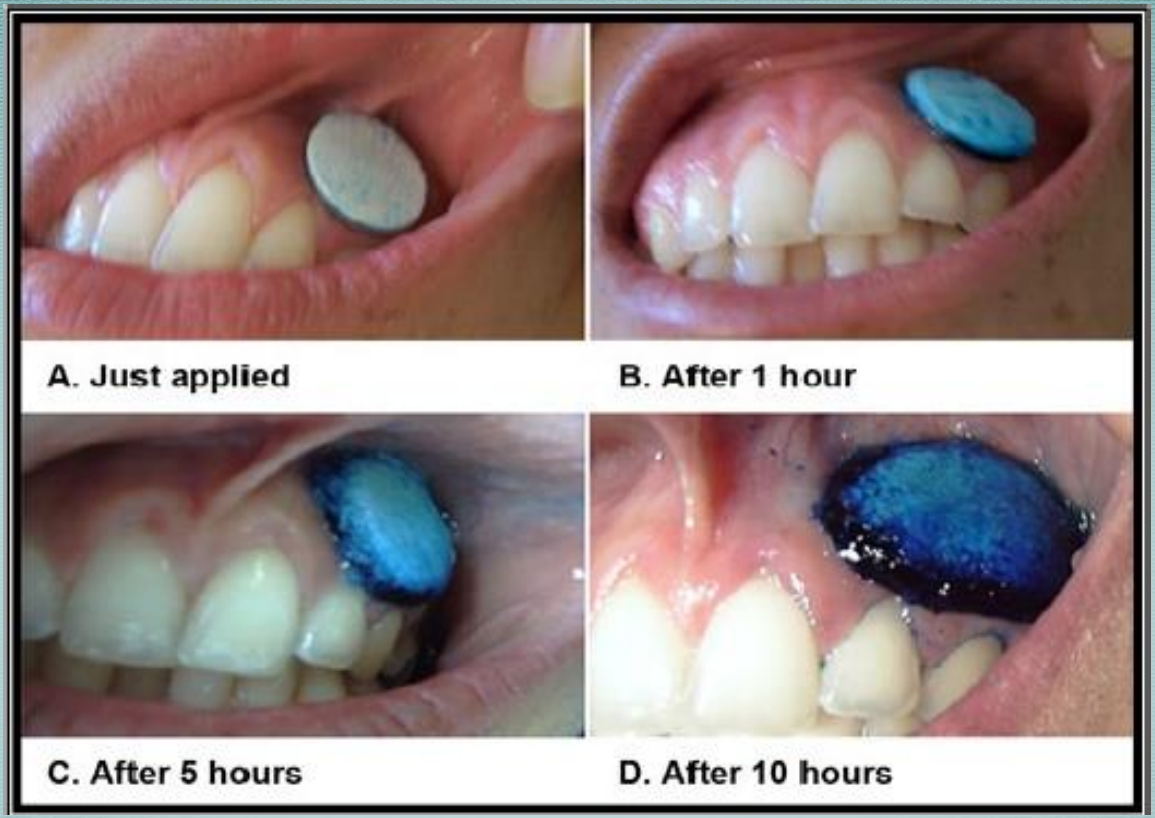
Viên sủi (effervescent tablets)

Malaria Journal 2009, **8**(Suppl 1):S7

Figure 4
Coartem® Dispersible packaging.

Figure 5
Step-by-step instructions on how to make up the dispersible AL tablets for easy administration to children. The tablet disperses in a small amount of water to produce a sweet-tasting solution.

Viên nén đặt dưới lưỡi (sublingual tablets)



Viên nén đặt trong khoang má (buccal tablets)

Viên nén đặt âm đạo

(vaginal tablets)

Hard candy lozenges

Viên thay đổi giải phóng

THUỐC NANG CỨNG




THUỐC NANG CỨNG

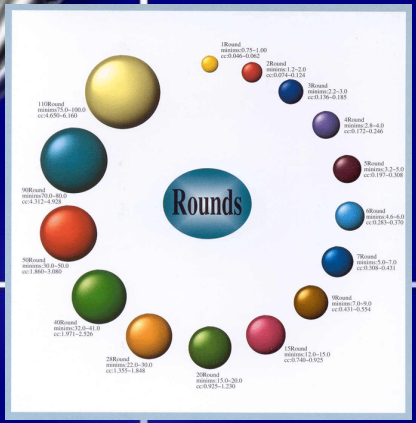
- **Các gđ trước đóng nang ~ viên nén**
  - Đóng nang:
  - Thông số thiết bị
  - Hình thức
  - Chiều dài
  - Khác: ~ viên nén (ko có: độ cứng, độ bở)
- **Nang cứng chứa pellet của NSX khác: Phải có HS thẩm định QTSX pellet**

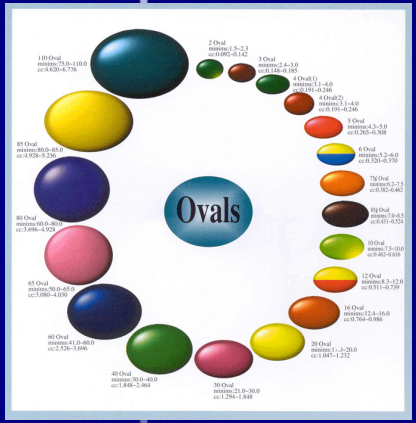
PELLET

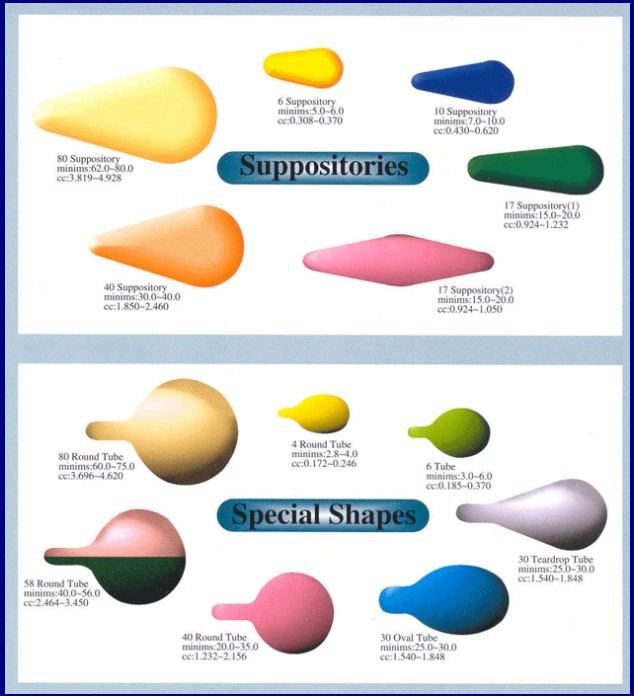
THUỐC BỘT

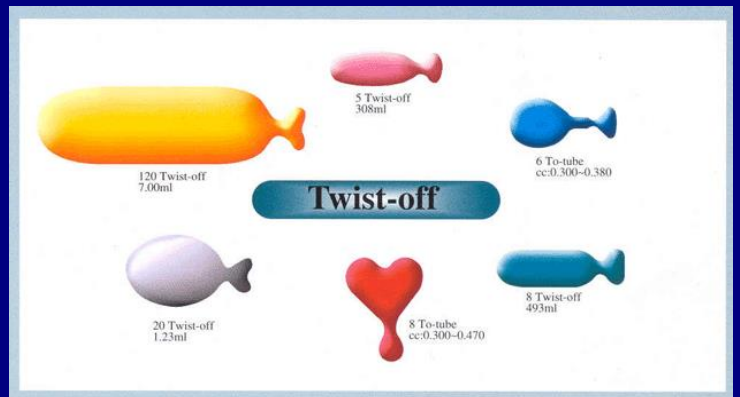
THUỐC CỐM

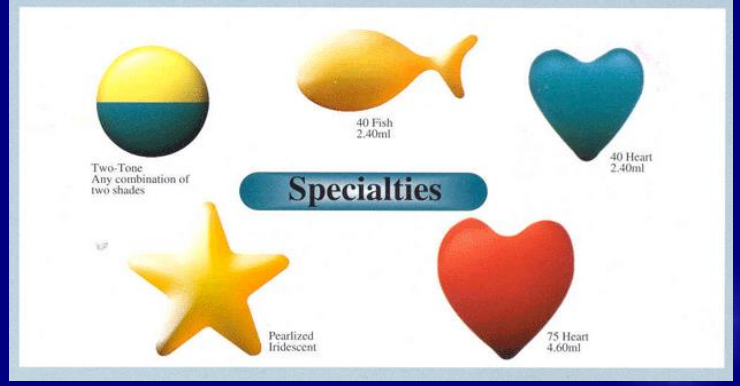
THUỐC NANG MỀM









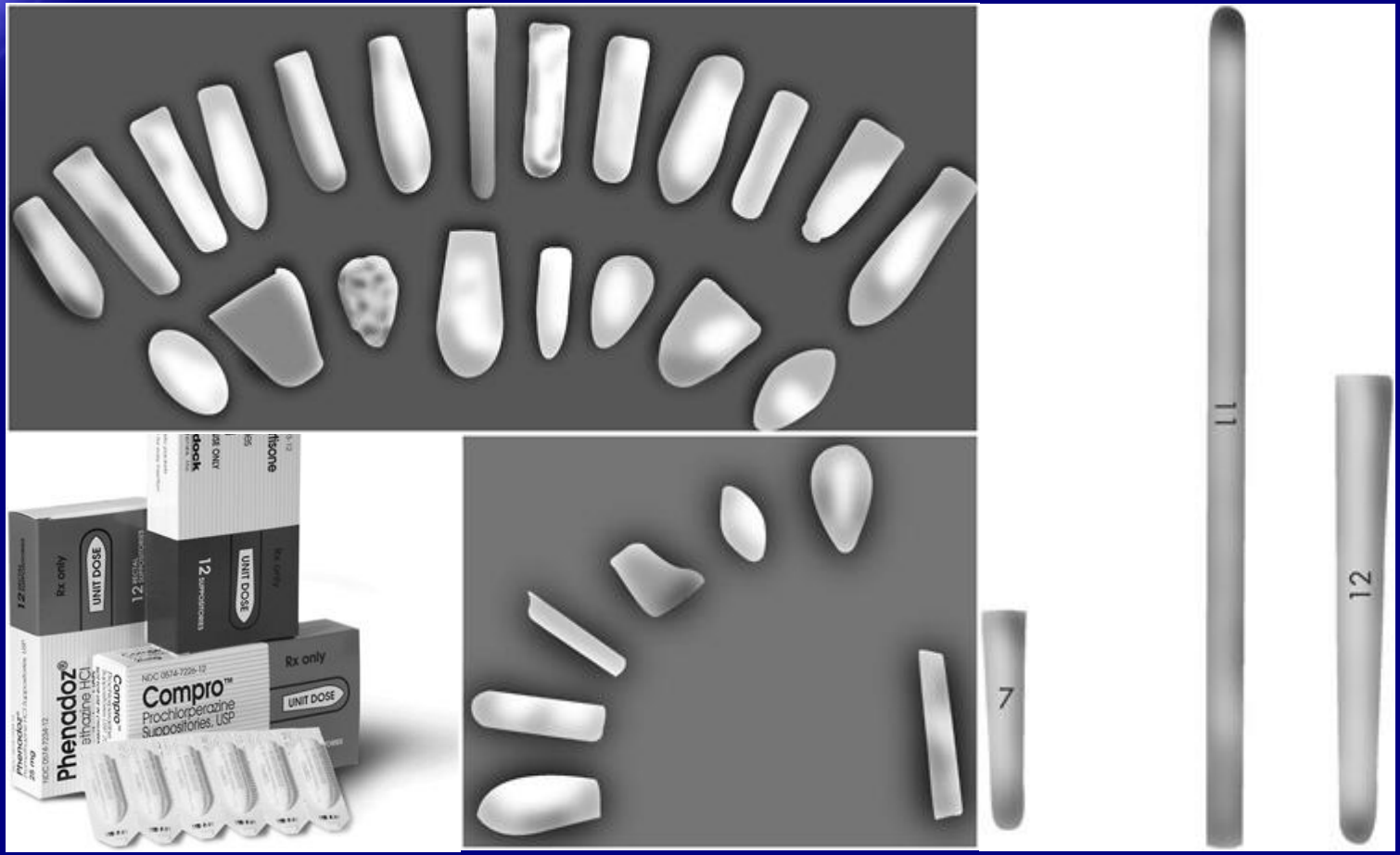


THUỐC NANG MỀM

- Bào chế dịch vỏ nang
- Bào chế dịch dược chất
- Đóng nang

THUỐC DÙNG QUA DA VÀ NIÊM MẠC

THUỐC ĐẶT


11
12
7
Rx only
UNIT DOSE
Compro™
Prochlorperazine
Suppositories, USP
Phenadoz®
alfazine HCl

DUNG DỊCH THUỐC

HỖN DỊCH THUỐC

NHŨ TƯƠNG THUỐC

THẨM ĐỊNH QTSX VỚI CÁCH TIẾP CẬN CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ

- Annex C: tạm hoãn

THẨM ĐỊNH QTSX VỚI CÁCH TIẾP CẬN CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ

- ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration – Annex C
- ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development (Aug 2009)
- ICH Q9 Quality Risk Management (Nov 2005)
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (June 2008)
- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) (May 2012)

THẨM ĐỊNH QTSX VỚI CÁCH TIẾP CẬN CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ

- **Quality by Design (QbD)**
- **Stages:**
  - Stage 1 – Process Design (PD)
  - Stage 2 – Process Qualification (PQ)
  - Stage 3 – Continued Process Verification (CPV)

THẨM ĐỊNH QTSX VỚI CÁCH TIẾP CẬN CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ

QbM (Quality by Measurement)	QbD (Quality by Design)
CL được đảm bảo qua kiểm soát, kiểm nghiệm	CL được tích hợp trong quá trình thiết kế CT và QT, dựa trên dữ liệu khoa học
Dữ liệu không có sự liên kết chặt chẽ, không cho thấy bức tranh chung sản phẩm	Dữ liệu chứa nhiều kiến thức và hiểu biết về CT và QTSX sản phẩm
TCCL dựa trên đánh giá các lô đã SX (batch history)	TCCL dựa trên hiệu quả của sản phẩm
QTSX ít thay đổi, không khuyến khích thay đổi	QTSX có thể thay đổi trong không gian thiết kế, cho phép SX liên tục
Chú ý vào độ tái lặp (reproducibility)	Chú ý vào độ sai lệch (robustness)

Example 1: Response graphs for dissolution are depicted as a surface plot (Figure 1a) and a contour plot (Figure 1b). Parameters 1 and 2 are factors of a granulation operation that affect the dissolution rate of a tablet (e.g., excipient attribute, water amount, granule size.)

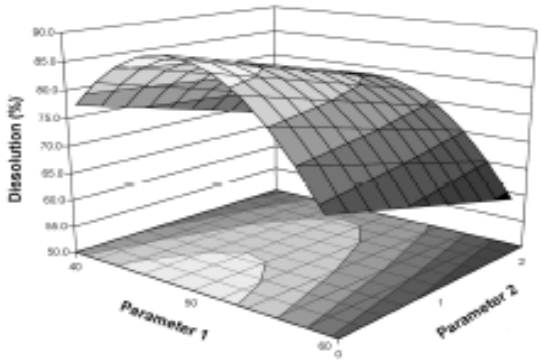


Figure 1a: Response surface plot of dissolution as a function of two parameters of a granulation operation. Dissolution above 80% is desired.

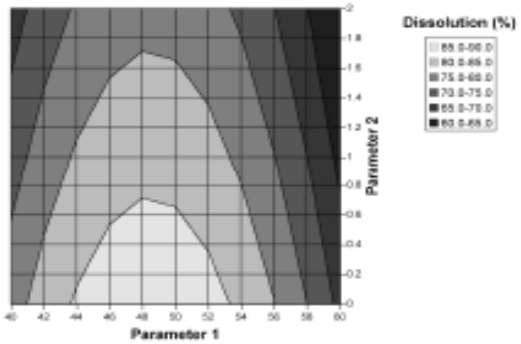


Figure 1b: Contour plot of dissolution from example 1a.

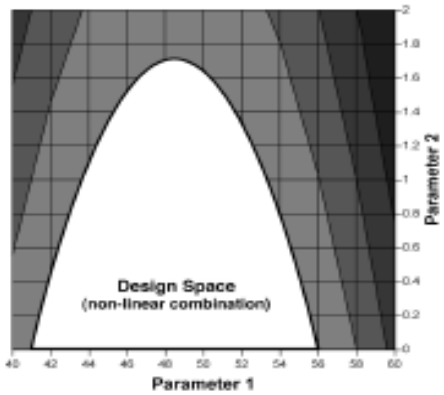


Figure 1c: Design space for granulation parameters, defined by a non-linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%).

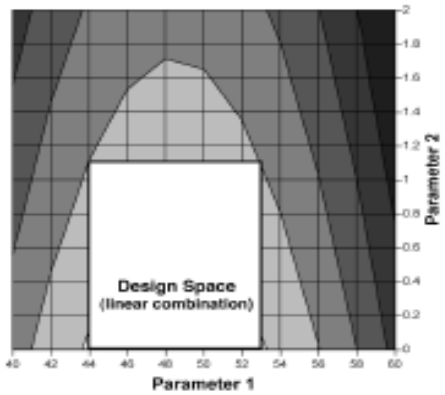


Figure 1d: Design space for granulation parameters, defined by a linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%).

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 3 Sản xuất**
    - **P 3.4 Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình**

      Lỗi hay gặp:
      - Báo cáo chưa đúng mẫu, thiếu thông tin
      - Thiếu/không xác định đúng bước/chỉ tiêu trọng yếu (ĐL bán thành phẩm...)
      - Thiếu thông tin về lô SX, trang, thiết bị...
      - Số liệu thẩm định không đầy đủ
      - Sử dụng NL ban đầu là pellet... ➔ Thẩm định

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 4 Kiểm tra tá dược**
    - Chỉ tiêu chất lượng
    - Phương pháp thử
    - Chú ý: hạt trơ, vỏ nang, tá dược bao, tá dược màu, điều hương, vị

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 4 Kiểm tra tá dược**

    Lỗi hay gặp:
    - Thiếu TCCL cho pellet, hạt trơ
    - Thiếu TCCL tá dược màu, điều hương, vị...
    - Thiếu TCCL vỏ nang cứng
    - TCCL sơ sài và thiếu PP thử
    - Thiếu thành phần pellet, hạt trơ, hỗn hợp tá dược mang tên thương mại (Opadry...)

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 5 Kiểm tra thành phẩm**

    Các chỉ tiêu chất lượng có phù hợp với:

    - Dạng bào chế?
    - Nghiên cứu, phát triển?
    - QTSX, thẩm định QTSX?
    - Nghiên cứu độ ổn định?

    Chú ý thêm P 5.4 Batch analysis

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 7 Hệ thống bao bì đóng gói**
    - TCCL của tất cả các thành phần bao bì
    - Chi tiết: màu sắc, kích thước, vật liệu...

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- **P THÀNH PHẨM**
  - **P 7 Hệ thống bao bì đóng gói**

    Lỗi hay gặp:
    - Thiếu TCCL của một bộ phận bao bì
    - Bao bì không phù hợp với mẫu thuốc và phần khác của HS
    - Thiếu mô tả kích thước, màu sắc, vật liệu bao bì...
    - Thiếu pp thử trong TCCL
    - Bao bì vô khuẩn nhưng không có chỉ tiêu chất lượng chứng minh

Phần C: NỘI DUNG CHÍNH

- P THÀNH PHẨM
  - P 8 Độ ổn định của thành phẩm

    ASEAN GUIDELINE ON STABILITY STUDY OF DRUG PRODUCT

KHÁI QUÁT

- **Mục tiêu:** xác định tuổi thọ
- **Phạm vi áp dụng:** TP NCE, Generics, Variations (trừ: chế phẩm sinh học, vitamin, muối khoáng)
- **Chấp nhận ICH:** trừ đk Zone IVb (30 ± 2°C/75 ± 5%)
- **Nội dung:**
  - Thiết kế nghiên cứu
  - Mẫu hồ sơ phải nộp
  - Phụ lục khác

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Phép thử độ ổn định đ/v ánh sáng**
  Tối thiểu 1 lô đầu tiên (nếu cần) - ICH Q1B.

- **Lựa chọn lô thử**
  Dược chất mới (NCE): ≥ **3 lô**
  Generics and Variations:
  - Dạng BC quy ước và DC ổn định: ≥ **2 lô** (pilot).
  - Dạng BC đặc biệt hoặc DC ko ổn định: ≥ **3 lô** (2 lô pilot).

  QTSX: ≈ thực.
  DC: lấy ở các lô khác nhau (nếu có thể, FDA: ≥ 2 lô).
  Bao bì: như loại sẽ lưu hành trên thị trường.
  Nhiều hàm lượng, q/c đóng gói: bracket/matrix design.

Danh mục DC ổn định

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Tùy thuộc vào dạng bào chế.
  - Toàn bộ chỉ tiêu trong TCCL?
  - Chất bảo quản, chống Ox?

❖ *Có cần đánh giá tất cả các chỉ tiêu tại tất cả các thời điểm không?*

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Viên nén: hình thức viên, mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, **độ hoà tan (độ rã)**, HL nước và **độ cứng/độ bở**...
  - Viên nang cứng: hình thức viên, mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, **độ hoà tan (độ rã)**, HL nước và giới hạn VSV...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Viên nang mềm: hình thức viên, mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, **độ hoà tan (độ rã)**, giới hạn VSV, pH, **độ kín và sự tạo màng, sự kết tủa/đục trong ruột nang**...
  - Nhũ tương: hình thức (**tách pha**), mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, pH, độ nhớt, giới hạn VSV, hàm lượng chất BQ, **phân bố KT giọt**...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Dung dịch uống: hình thức (**độ trong, kết tủa**), mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, pH, độ nhớt, giới hạn VSV, hàm lượng chất BQ...
  - Hỗn dịch uống: nt + **khả năng tái phân tán**, đặc tính lưu biến, **phân bố KT tiểu phân**...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Bột pha dd/hd uống: hình thức, mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, hàm lượng nước, **thời gian phân tán lại**...

Dd/hd pha lại: đánh giá như dd/hd uống...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Thuốc phun mù: hình thức, mùi, vị, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, định lượng đồng dung môi (nếu cần), **độ đồng đều giữa các liều, số liều ghi trên nhãn đáp ứng độ đồng đều giữa các liều, phân bố KTTP khí lực học**, HL nước, tốc độ rò rỉ, khả năng cung cấp thuốc của van, các chất thôi từ bao bì... Chú ý vị trí lưu mẫu.

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Thuốc xịt mũi: hình thức, mùi, độ trong, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, HL chất bảo quản và chống Ox, giới hạn VSV, pH, tiểu phân lạ, **độ đđ giữa các liều xịt, , số liều đáp ứng độ đồng đều giữa các liều**, **phân bố KT giọt**, các chất thôi từ bao bì...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Chế phẩm dùng ngoài: hình thức, mùi, độ trong, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, HL chất bảo quản và chống Ox, giới hạn VSV, pH...
  - Chế phẩm dùng cho mắt, tai: nt + **độ vô khuẩn**, tiểu phân lạ, thể tích...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Thuốc đặt: hình thức, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, KTTP, **khoảng biến dạng, độ rã, độ hòa tan**, giới hạn VSV...
  - Thuốc tiêm thể tích nhỏ: hình thức, màu sắc, độ trong, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, HL chất bảo quản, tiểu phân lạ, pH, **độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố VK**...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Thuốc tiêm thể tích lớn: hình thức, màu sắc, độ trong, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, HL chất bảo quản, tiểu phân lạ, pH, **độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố VK**...
  - Miếng dán trên da: hình thức, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, **sự GP DC *in vitro***, sự rò rỉ, giới hạn VSV/độ VK, **lực kết dính**...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá (4.4):**
  - Chế phẩm đông khô: hình thức, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, HL chất bảo quản, pH, **độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố VK, thời gian hòa tan**...

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Tần số đánh giá:**

Năm đầu:	3 tháng/lần
Năm thứ 2:	6 tháng/lần
Các năm sau:	12 tháng/lần
Lão hoá cấp tốc:	≥ 3 thời điểm (0, 3, và 6 tháng)

- *Thiếu số liệu tại một vài thời điểm (3, 9 tháng...)???*

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu	Các chế phẩm	Tần số thử nghiệm
Dài hạn (Real Time)	NCE, Generics và các thay đổi (MaV và MiV)	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng, hàng năm cho đến hết hạn dùng đề xuất
Lão hoá cấp tốc (Accelerated)	NCE, Generics, và các thay đổi (MaV và MiV)	0, 3, và 6 tháng
Thay thế lão hoá cấp tốc (Alternatives to accelerated study)	Generics, và các thay đổi (MaV và MiV)	0, 1, và 3 tháng

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- Điòu kiÖn b¶o qu¶n:

Loại bao bì/nghiên cứu	Điều kiện bảo quản
Dài hạn (cho các chế phẩm chứa trong bao bì sơ cấp thấm hơi nước)	30°C ± 2°C 75% ± 5%
Dài hạn (cho các chế phẩm chứa trong bao bì sơ cấp không thấm hơi nước)	30°C ± 2°C
Nghiên cứu cấp tốc	40°C ± 2°C 75% ± 5%
Điều kiện khắc nghiệt	40°C ± 2°C/75% ± 5% hoặc KN hơn

Điều kiện bảo quản khác điều kiện IVb???

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Đối với thuốc có dung môi/chất dẫn thân nước đựng trong bao bì sơ cấp bán thấm:**

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu
Dài hạn	$30^oC \pm 2^oC$ $35\% \pm 5\%$	12 tháng
Lão hoá cấp tốc	$40^oC \pm 2^oC$ $\leq 25\%$	6 tháng

➔ Đánh giá sự mất nước.

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Đánh giá sự mất nước (water loss):**
  - ≥ 5% ở 40°C ± 2°C/≤ 25%, 3 tháng: có ý nghĩa (trừ TH thể tích ≤ 1 ml hoặc đơn liều).
  - Có thể ngoại suy từ NC ở độ ẩm cao:

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

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản trong tủ lạnh:**

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu	Số lô thử
Dài hạn	$5^oC \pm 3^oC$	12 tháng	Tối thiểu 3
Lão hoá cấp tốc	$25^oC \pm 2^oC$ $60\% \pm 5\%$	6 tháng	Tối thiểu 3

➔ Đánh giá sự mất nước (đ/v bao bì bán thấm).

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh:**

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu
Dài hạn	-20°C ± 5°C	12 tháng

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Đối với các thành phẩm thuốc NCE:**

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu	Số lô thử
Dài hạn	$30^oC \pm 2^oC$ $75\% \pm 5\%$	12 tháng	Tối thiểu 3
Lão hoá cấp tốc	$40^oC \pm 2^oC$ $75\% \pm 5\%$	6 tháng	Tối thiểu 3

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- Đối với thuốc Generics:

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu	Số lô thử
Dài hạn	30°C ± 2°C 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và dược chất bền vững
		12 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững
Lão hoá cấp tốc	40°C ± 2°C 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và dược chất bền vững Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- Đối với các thay đổi/bổ sung:

MaV

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu	Số lô thử
Dài hạn	30°C ± 2°C 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và dược chất bền vững Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững
Lão hoá cấp tốc	40°C ± 2°C 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và dược chất bền vững Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững

MiV

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu phải nộp tối thiểu	Số lô thử
Dài hạn	30°C ± 2°C 75% ± 5%	3 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và dược chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững
Lão hoá cấp tốc	40°C ± 2°C 75% ± 5%	3 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và dược chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc dược chất kém bền vững

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Độ ổn định khi sử dụng:**
  - Mô phỏng được thực tế sử dụng thuốc.
  - Thời điểm thử: giữa, cuối hạn dùng khi sử dụng.
  - ≥ 2 lô (pilot).
  - Nên thực hiện tại thời điểm đầu và cuối của nghiên cứu độ ổn định dài hạn.

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

- **Với những DC hoặc dạng BC rất kém ổn định:**
  - LHCT (40°C ± 2°C/75% ± 5%): ko thực hiện.
  - IVb (30°C ± 2°C/75% ± 5%): kém ổn định.
  - NC ở đk ít khắc nghiệt hơn: 25°C ± 2°C/60% ± 5%.
  - Nhãn: “dưới 25°C”.

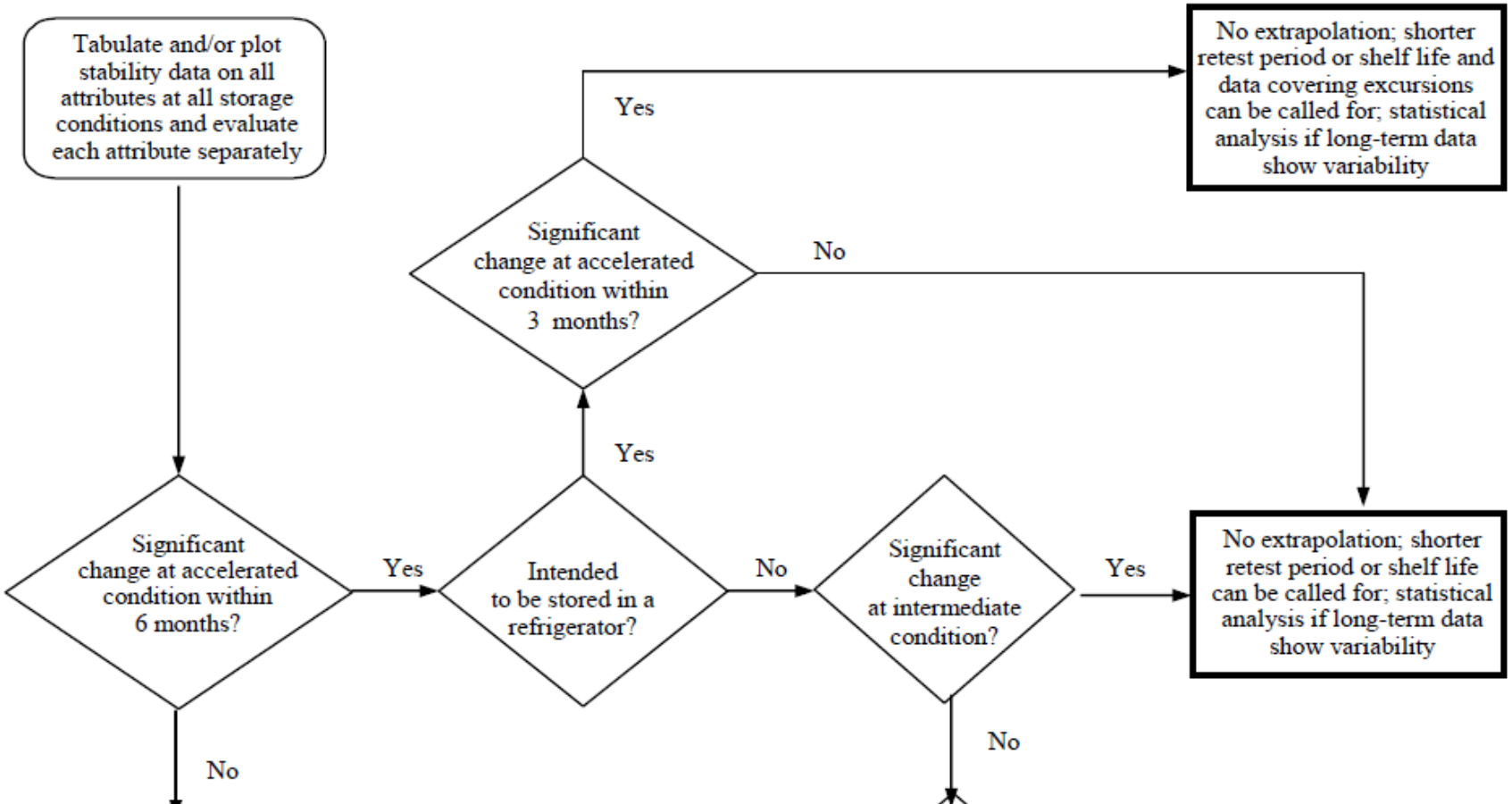
ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ

- **Biến đổi đáng kể (đ/v LHCT):**
  - Hàm lượng giảm ≥ 5% / không đạt.
  - Sản phẩm phân hủy vượt quá giới hạn.
  - Ko đạt các chỉ tiêu tính chất, vật lý...
  - Không đạt chỉ tiêu pH.
  - Không đạt độ hòa tan (12 viên).

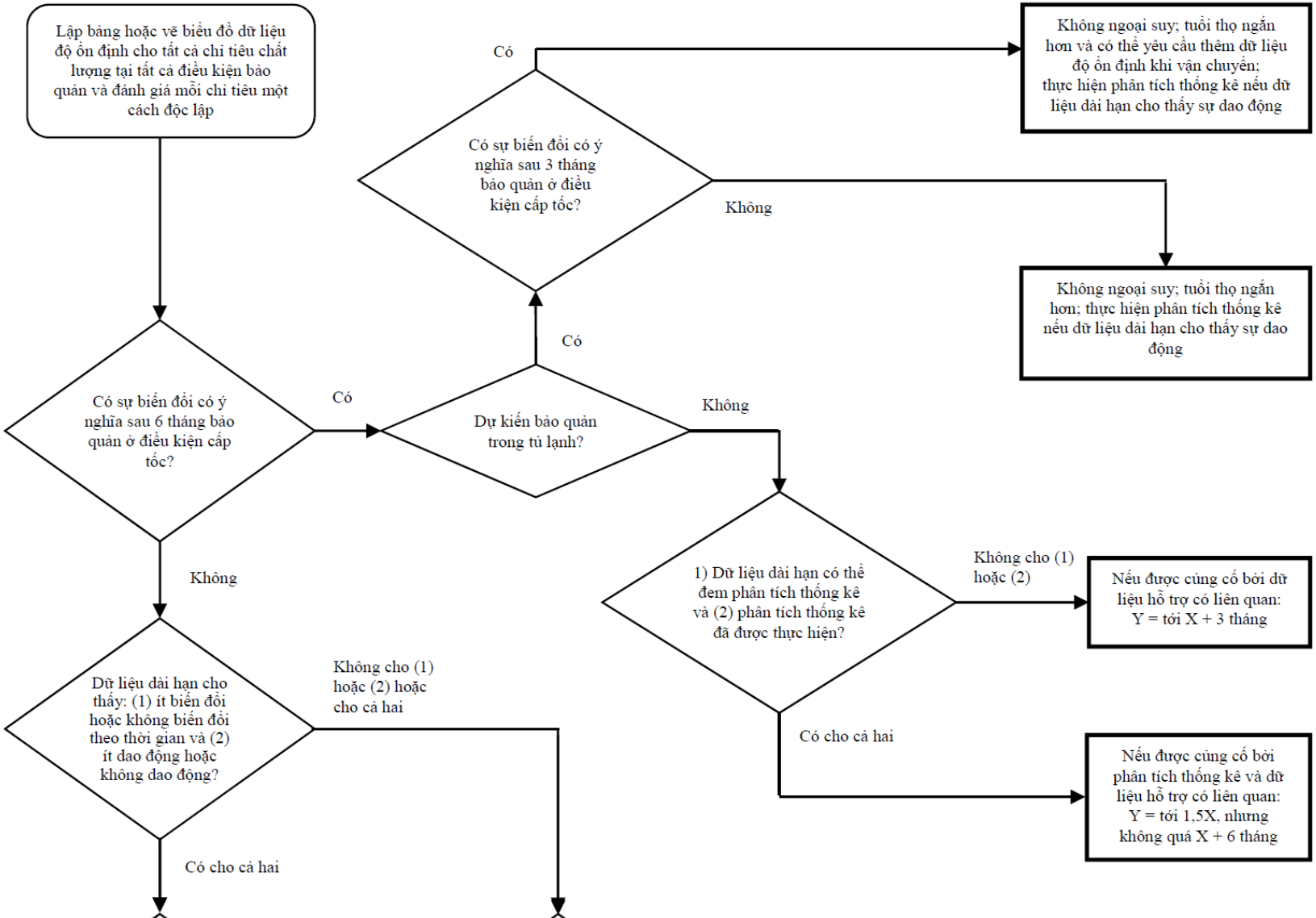
ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ

3. APPENDICES

Appendix A: Decision Tree for Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products (excluding Frozen Products)



ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ



CÁC VẤN ĐỀ KHÁC

- **Cam kết về độ ổn định:**
  - Tiếp tục NC để xác định tuổi thọ (≥ HD).
  - NC đủ số lô quy định.
  - NC ở đúng ĐK bảo quản quy định.
- **Hồ sơ tài liệu:** mẫu báo cáo tham khảo
- **Ghi nhãn:** ~~"điều kiện phòng", "nhiệt độ phòng",~~ hạn dùng sau khi mở nắp, sau khi pha lại...

CÁC VẤN ĐỀ KHÁC

Ví dụ ghi nhãn

Điều kiện thử	Ghi nhãn
30°C ± 2°C/75% ± 5% RH (dài hạn) 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH (LHCT)	"Không bảo quản ở nhiệt độ quá 30°C" "Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C"
5°C ± 3°C	"Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C)"
-20°C ± 5°C	"Bảo quản trong tủ đông lạnh"

CÁC VẤN ĐỀ KHÁC

- Thuốc kém ổn định khi thử LHCT (40/75)
- Thuốc kém ổn định khi thử ở đk thường (30/75)

PHỤ LỤC

- **Thiết kế rút gọn:**

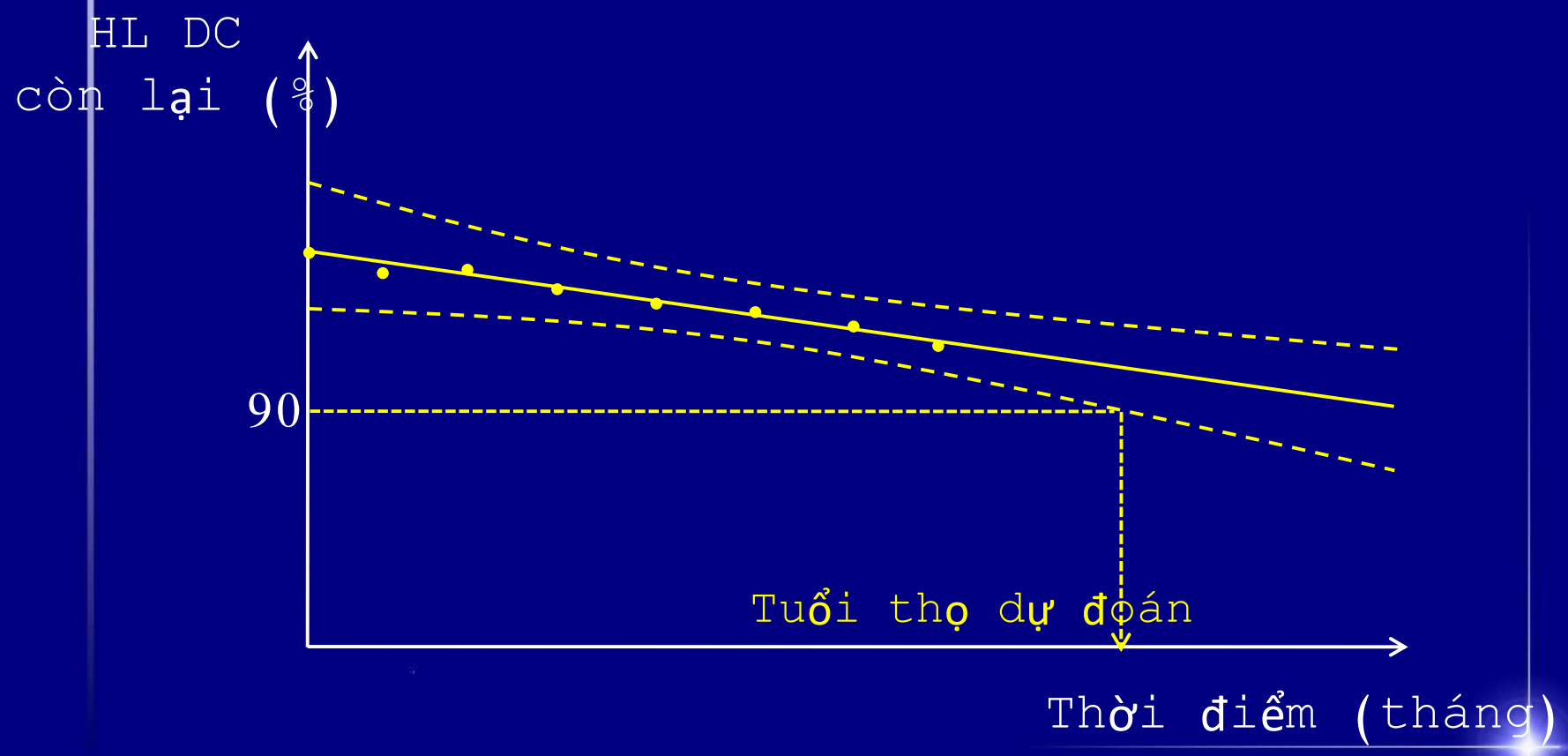
Hàm lượng		50 mg			75 mg			100 mg		
Lô		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kích cỡ bao bì	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

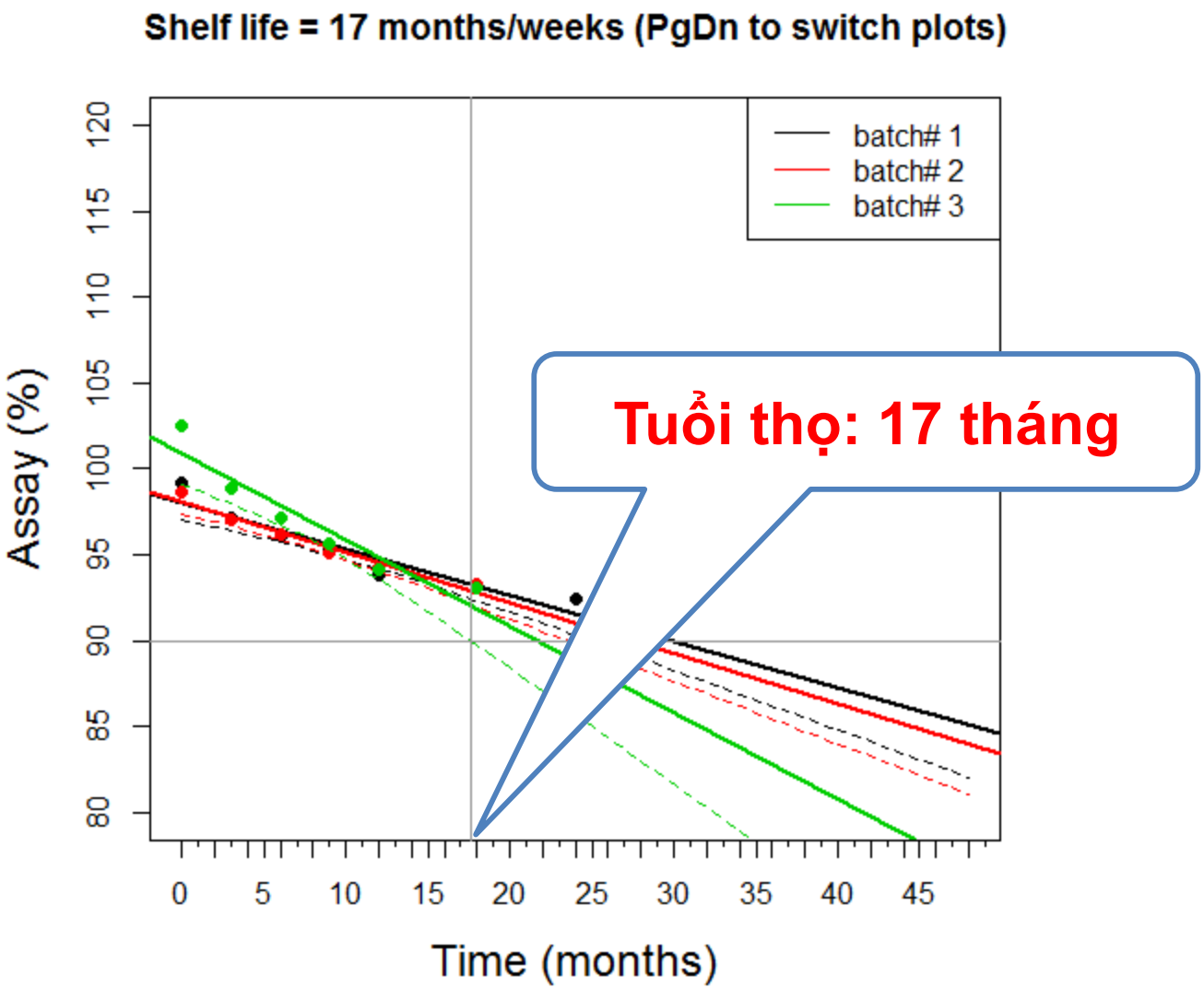
PHỤ LỤC

- **Ngoại suy số liệu:**
  - Dữ liệu: ĐK thường (≥ 12 tháng) → Ngoại suy

    LHCT (≥ 6 tháng) → Support
  - Phần mềm: SAS Stability programs (FDA), Stab for R (http://pkpd.kmu.edu.tw/stability/), Minitab...
  - Ngoại suy cho tất cả các chỉ tiêu: HL, tạp chất, độ HT...
  - Hạn dùng xin đk: không quá gấp đôi và không quá 12 tháng so với thời gian thử nghiệm (sơ đồ khối).

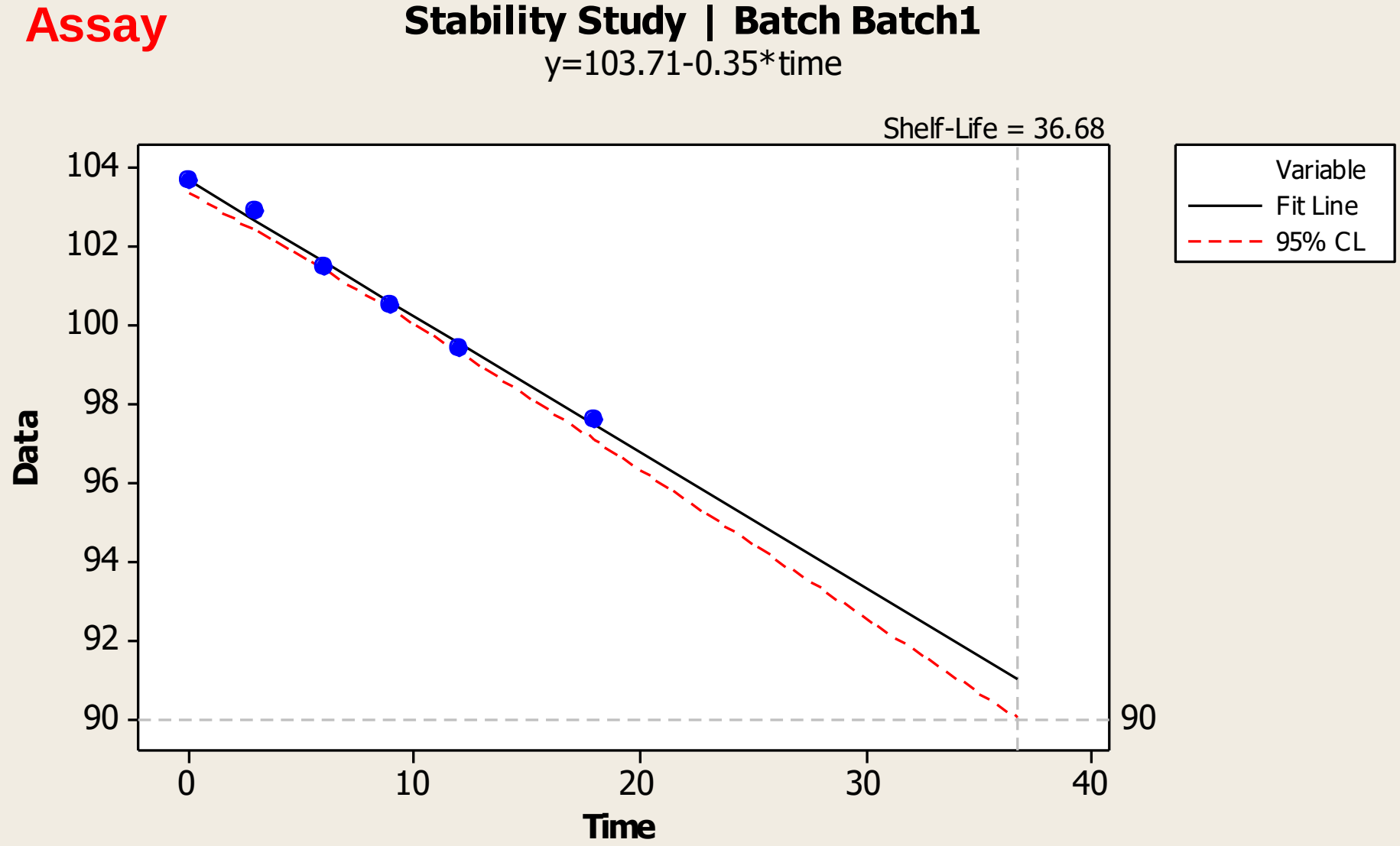
DỰ ĐOÁN TUỔI THỌ



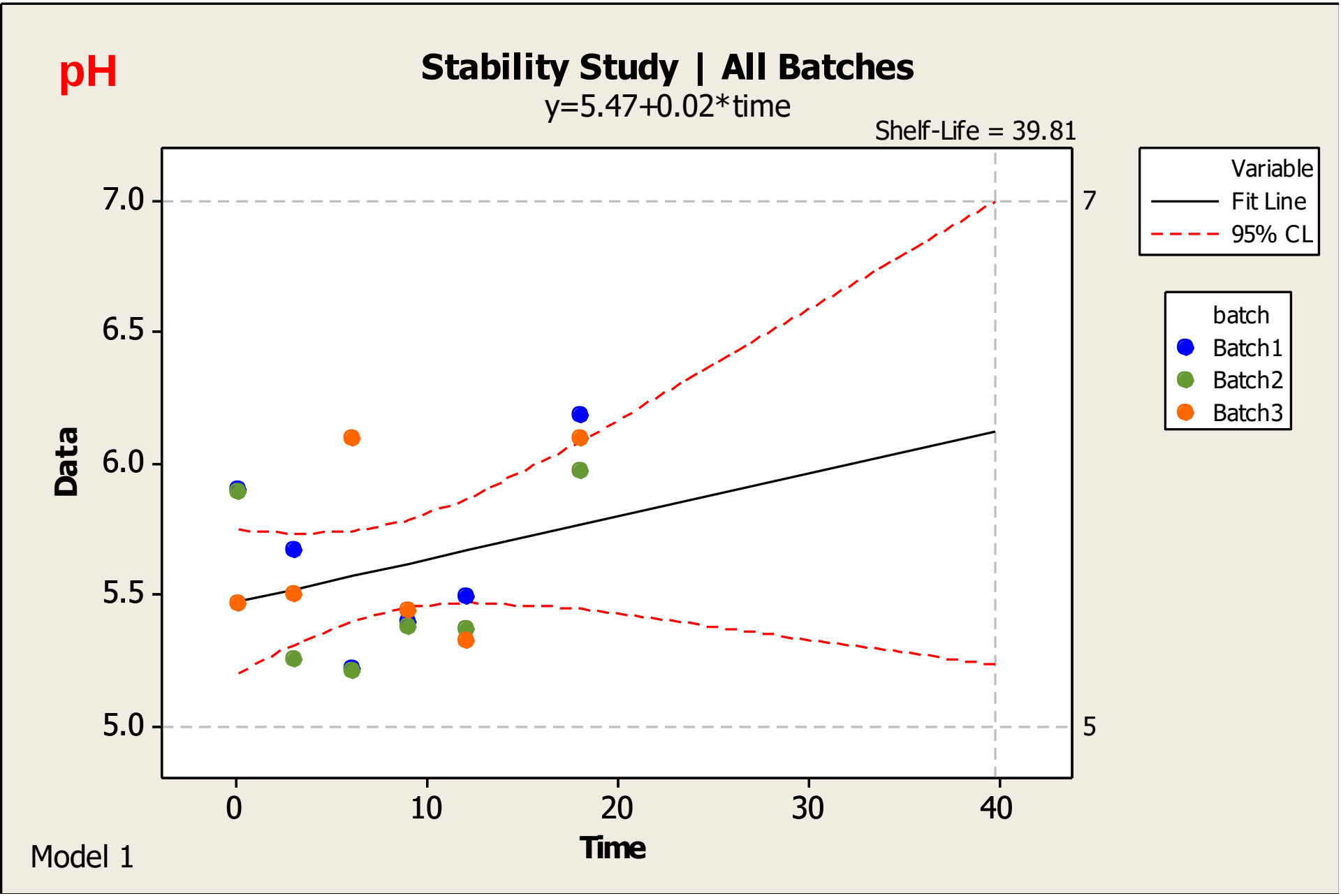

Shelf life = 17 months/weeks (PgDn to switch plots)
batch# 1
batch# 2
batch# 3
Tuổi thọ: 17 tháng
Assay (%)
120
115
110
105
100
95
90
85
80
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Time (months)

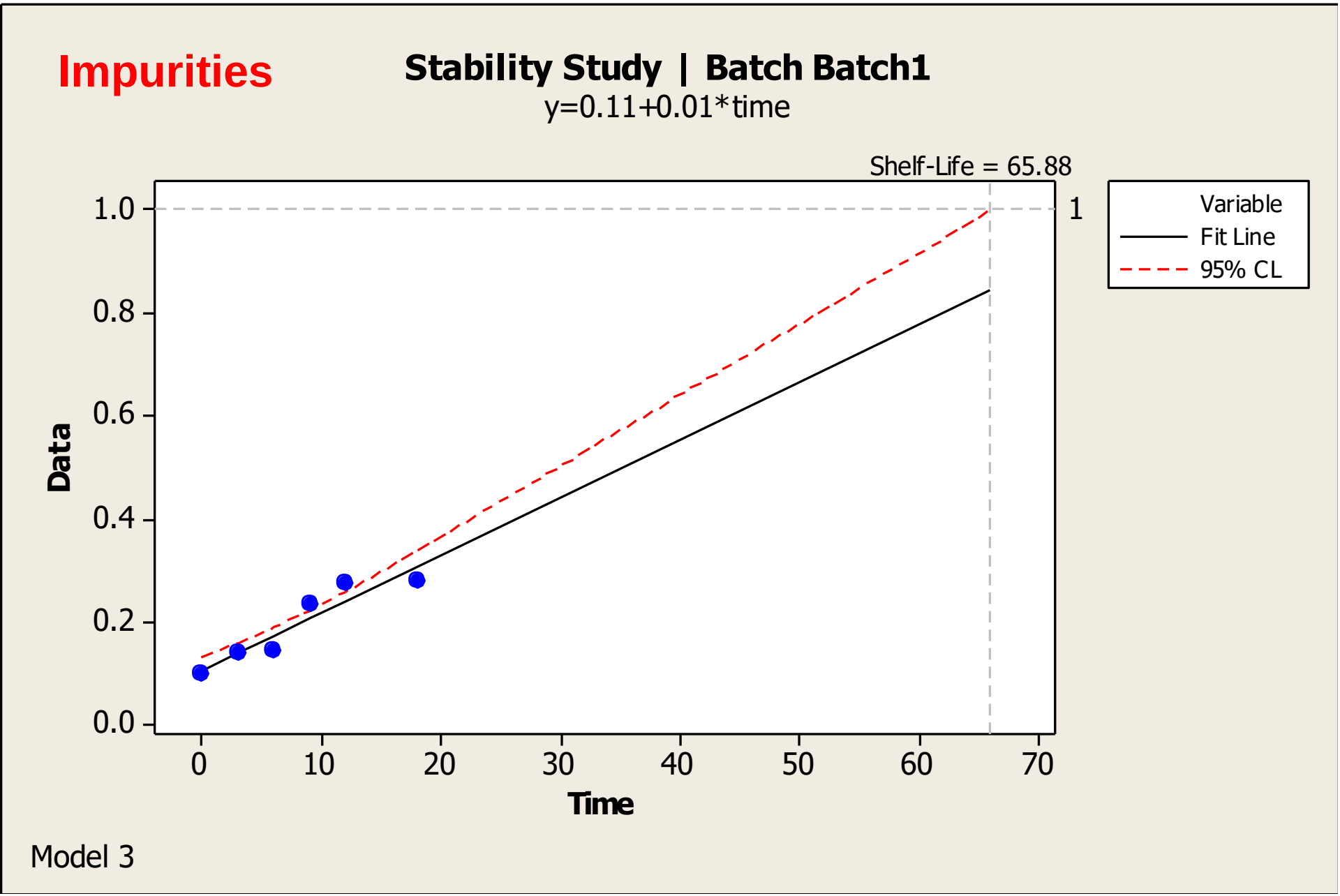
↓	C1-T	C2	C3	C4	C5	C6	C7-T	C8-T	C9
	Batch	Time	Assay (%)	pH	Impurities (%)		Specification limits		
1	Batch1	0	103.7	5.90	0.10		Assay	90 - 110%	
2	Batch1	3	102.9	5.67	0.14		pH	5 - 7	
3	Batch1	6	101.5	5.22	0.14		Impurities	NMT 1%	
4	Batch1	9	100.5	5.39	0.24				
5	Batch1	12	99.4	5.49	0.28				
6	Batch1	18	97.6	6.18	0.28				
7	Batch2	0	103.5	5.89	0.10				
8	Batch2	3	101.9	5.25	0.13				
9	Batch2	6	101.0	5.21	0.15				
10	Batch2	9	100.6	5.38	0.17				
11	Batch2	12	99.6	5.37	0.21				
12	Batch2	18	98.2	5.97	0.25				
13	Batch3	0	103.4	5.46	0.14				
14	Batch3	3	102.2	5.50	0.15				
15	Batch3	6	101.9	6.09	0.20				
16	Batch3	9	100.8	5.44	0.23				
17	Batch3	12	99.7	5.32	0.24				
18	Batch3	18	98.5	6.09	0.26				
19									

Assay



Model 3


pH
Stability Study | All Batches
y=5.47+0.02*time
Shelf-Life = 39.81
Variable
Fit Line
95% CL
batch
Batch1
Batch2
Batch3
Data
Time
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
7
5
0
10
20
30
40
Model 1


Impurities
Stability Study | Batch Batch1
y=0.11+0.01*time
Shelf-Life = 65.88
1
Variable
Fit Line
95% CL
Data
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40
50
60
70
Time
Model 3

MỘT SỐ LỖI THƯỜNG GẶP

- Thiếu đề cương nghiên cứu
- Các đ/k bảo quản chưa đúng quy định (30/75, 40/75...)
- Đ/k bảo quản khi NC không phù hợp với đk bảo quản ghi trên nhãn
- Thời điểm lấy mẫu chưa đúng quy định
- Thiếu số liệu NC ở đk LHCT
- Thiếu số liệu của một số chỉ tiêu (độ hòa tan, pH chỉ ghi "đạt")

MỘT SỐ LỖI THƯỜNG GẶP

- Thời gian nghiên cứu chưa đủ so với hạn dùng xin đăng ký
- Thiếu tính toán dự đoán tuổi thọ (nếu cần)
- Thiếu số liệu nghiên cứu của dung dịch, hỗn dịch... pha lại; thuốc nhỏ mắt sau khi mở nắp...
- Thiếu cam kết tiếp tục nghiên cứu độ ổn định (nếu có)
- Báo cáo số liệu không thành bảng