

Đăng ký thuốc được liệu: Tiêu chuẩn chất lượng

Nguyễn Đức Toàn
Phòng Quản lý chất lượng thuốc,
Cục Quản lý Dược

Hà Nội - 3/2016

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Thông tư 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014;
- Dược điển:
 - + Tham chiếu: DĐVN, USP, BP, EP, Int.P, JP;
 - + Khác: CP, IP, KP
- Tiêu chuẩn: Codex, FAO/WHO, TCVN, QCVN;
- Tài liệu kỹ thuật: ASEAN, WHO, ICH, FDA, EMA;
- Martindale, AHFS, Merck index, Pharmaceutical excipient;
- Công văn hướng dẫn của Bộ Y tế...

Yêu cầu chung đối với hồ sơ

- **Ngôn ngữ: Việt, Anh**
- **Đầy đủ (các phần, nội dung)**
- **Đúng, thực tế (tài liệu, số liệu)**
- **Thống nhất, phù hợp**
- **Trình bày (sắp xếp, lỗi chính tả)**
- **Kiểm tra lại**

Hồ sơ đăng ký thuốc được liệu

- Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm
- Hồ sơ chất lượng
 1. Quy trình sản xuất
 2. Tiêu chuẩn chất lượng
- Hồ sơ an toàn và hiệu quả

Hồ sơ chất lượng - Điều 27

Quy trình sản xuất

1. Công thức bào chế
2. Quy trình sản xuất
 - + Công thức lô sản xuất
 - + Sơ đồ QTSX
 - + Mô tả QTSX
 - + Danh mục trang thiết bị
 - + Kiểm soát trong quá trình
 - + Thẩm định QTSX

Tiêu chuẩn chất lượng

1. TCCL nguyên liệu
2. TCCL thành phẩm
3. TCCL bao bì
4. Phiếu kiểm nghiệm
5. Nghiên cứu độ ổn định

Khái niệm về tiêu chuẩn chất lượng

Luật Tiêu chuẩn và quy chuẩn kỹ thuật 68/2006/QH11:

TC là quy định về đặc tính kỹ thuật và yêu cầu quản lý dùng làm chuẩn để phân loại, đánh giá sản phẩm, hàng hoá, dịch vụ, quá trình, môi trường và các đối tượng khác trong hoạt động kinh tế - xã hội nhằm nâng cao chất lượng và hiệu quả của các đối tượng này.

Luật Dược 34/2005/QH11:

TCCL thuốc bao gồm các quy định về chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật, phương pháp kiểm nghiệm, bao gói, ghi nhãn, vận chuyển, bảo quản và các yêu cầu khác có liên quan đến chất lượng thuốc.

1. ĐĂNG KÝ NGUYÊN LIỆU

- Nguyên liệu có trong DĐ:

- + Tên dược điển, số/ năm xuất bản
- + Áp dụng phiên bản cập nhật của DĐ: trong vòng 5 năm
(Tham khảo: Điều 5, Thông tư 09/2010/TT-BYT về yêu cầu cập nhật)
- + Nhóm DĐ tham chiếu: DĐVN, USP, BP, EP, Int.P, JP;
- + DĐ khác: CP, IP, KP
- + Cung cấp bản sao chuyên luận DĐ, phụ lục

Tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu

Nguyên liệu không có trong DĐ: TCCL nhà SX

- + Tên khoa học, bộ phận dùng
- + Định danh: cung cấp hồ sơ định danh chi tiết
- + TCCL: chỉ tiêu chất lượng, giới hạn yêu cầu
- + Phương pháp thử
- + Đối với DL chế biến: phương pháp chế biến, tài liệu tham khảo
- + Đối với NL hỗn hợp nhiều thành phần: công thức, TCCL từng thành phần

Chỉ tiêu chất lượng đối với dược liệu

Định tính

- Mô tả
- Vi phẫu
- Soi bột
- Phản ứng hóa học
- Sắc ký: TLC, HPLC

Định lượng

- Hoạt chất chính
- Chất chiết được
- Alcaloid, Tanin, tinh dầu, Nitơ toàn phần, chất béo...

Khác

- Độ ẩm
- Tạp chất, vụn nát
- Tro
- Các chỉ số...

An toàn

- Kim loại nặng
- Hóa chất BVTV
- Aflatoxin
- Vi sinh
- Độc tính bất thường

Nguyên liệu là dược liệu chế biến

HSCCL như thành phẩm

- Phương pháp chế biến dược liệu:

- + Thanh sao (không thêm phụ liệu): vi sao, sao vàng, sao vàng sém cạnh, sao đen, sao cháy
- + Tẩm sao (chích): kết hợp với rượu, giấm, muối, mật ong, nước gừng, nước đậu đen, cam thảo, nước gạo, nước tiểu
- + Sao cách cát, cách cám, bột hoạt thạch;
- + Ngâm, tẩm, ủ, chưng, đồ, nấu;
- + Chiết suất, cô: ép, dung môi, nhiệt độ, áp suất → dịch chiết, cao lỏng, cao đặc, cao mềm, cao khô

HSCL dược liệu chế biến

- Công thức bào chế:

- + Tên các nguyên liệu, tên khoa học (dược liệu)
- + Khối lượng/ thể tích mỗi thành phần
- + TCCL của mỗi thành phần

- Tiêu chuẩn chất lượng:

- + Chỉ tiêu chất lượng, giới hạn yêu cầu
- + Phương pháp thử: khả thi, hợp lý, chi tiết

- Quy trình sản xuất: Công thức, sơ đồ/ mô tả QTSX, trang thiết bị, kiểm soát trong quá trình, thẩm định QTSX

- Nghiên cứu độ ổn định: cao có yêu cầu

2. ĐĂNG KÝ THÀNH PHẨM

- Nguyên tắc:

- + TCCL phải xây dựng đầu tiên, ổn định (09/2010/TT-BYT)
- + Khi thay đổi TCCL → các số liệu liên quan (thẩm định PPPT/QTSX, IPC, n/c độ ổn định, PKN) không còn giá trị

- Tiêu đề:

- + Tên thuốc, tên cơ sở, mã TC, ngày hiệu lực
- + Phải do đúng nhà SX thiết lập

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- Công thức bào chế:

- + Tên các nguyên liệu: đúng danh pháp quốc tế (INN)
- + Dược liệu: tên khoa học (tên Latinh)
- + Khối lượng/ thể tích mỗi thành phần: quy đổi
- + TCCL của mỗi thành phần
- + Tá dược: DD hoặc TCCS của đúng nhà SX,
- + Tá dược dạng phối hợp: thành phần, TCCL mỗi thành phần

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- Công thức bào chế:

- + Chất bảo quản:
- + Các chất màu, tạo hương, điều vị: Codex, FAO/WHO, TCVN
- + Các thành phần tham gia nhưng mất đi trong quá trình SX (nước, dung môi)
- + Vỏ nang (đối với viên nang),
- + Mực in trên vỏ nang/viên: TCCL mực in, được phép sử dụng trong dược phẩm

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- Tiêu chuẩn chất lượng:

- + Chỉ tiêu chất lượng (tùy dạng bào chế, sản phẩm),
- + Giới hạn yêu cầu (không được thấp hơn yêu cầu chung của DĐ)
 - Mất KL do làm khô: cao đặc $\leq 20\%$, cao khô $\leq 5\%$
 - Độ đồng đều khối lượng:

Dạng bào chế	Khối lượng TB	% chênh lệch so với KLTB
Viên nén	≤ 80 mg	10
Viên bao phim	80 - 250 mg	7,5
	≥ 250 mg	5
Thuốc nang; Thuốc bột (đơn liều); Thuốc cốm (không bao, đơn liều)	< 300 mg	10
	≥ 300 mg	7,5
Thuốc bột để pha tiêm (đơn liều)	> 40 mg	10
Viên nén bao đường	Tất cả các loại	10
Thuốc đạn, Thuốc trứng, Cao dán	Tất cả các loại	5

Chỉ tiêu chất lượng thành phẩm

Chỉ tiêu chung

- Hình thức: thể chất, hình dạng, màu sắc, mùi vị
- Định tính: vi học, phản ứng hóa học, sắc ký
- Đồng đều khối lượng/ thể tích
- Độ nhiễm khuẩn
- Định lượng
- Giới hạn chất bảo quản
- Độc tính bất thường
- Dung môi tồn dư
- Kim loại nặng
- Giới hạn hóa chất bảo vệ thực vật

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

+ Một số điểm cần chú ý:

- Định tính nhiều nhất có thể các dược liệu:
 - DL có thành phần lớn ($\geq 20\%$);
 - DL có tác dụng chính,
 - DL có chất đánh dấu hoặc có thành phần có yêu cầu định lượng (VD: nhân sâm, bạch quả)
- Phải định lượng đối với các dược liệu có yêu cầu về định lượng trong DĐVN
- DL có độc tính: độc tính bất thường
(Danh mục theo Thông tư 33/2012/TT-BYT)
- Giới hạn nhiễm khuẩn: tất cả thuốc DL
- Giới hạn chất bảo quản

Yêu cầu CL về giới hạn chất bảo quản

Giới hạn yêu cầu:

- TCCL: $\leq 20\%$ lượng ghi trên nhãn
- IPC: $\pm 20\%$ khi sản xuất

Phương pháp phân tích:

- HPLC: đơn giản
- GC: cần dẫn xuất, độ phân giải tốt hơn
- TLC: cần xem xét LOD của phương pháp?

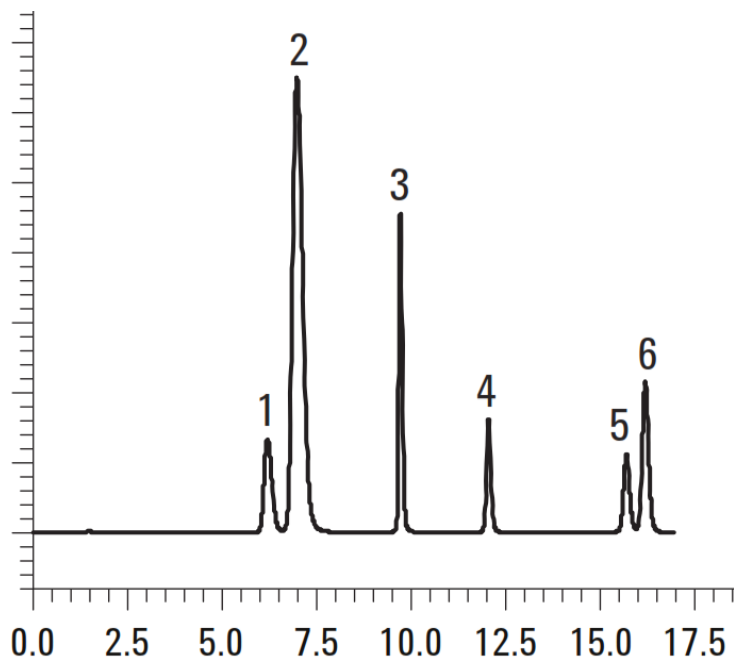
Phương pháp phân tích paraben

HPLC:

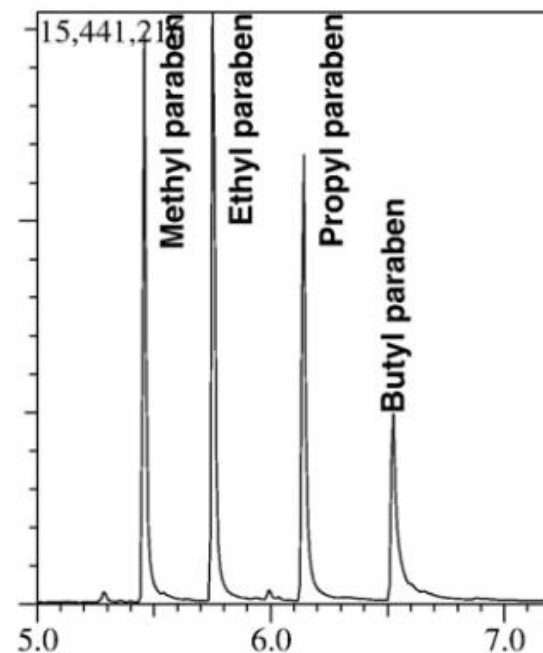
- Cột RP 18
- Methanol : nước (~ 40:60 hoặc gradient)
- Detector UV: 254 nm

GC: dẫn xuất: silyl hóa (silylation)

- Cột SPB-1
- Khí mang: Helium
- Detector FID, MS



Agilent Technologies



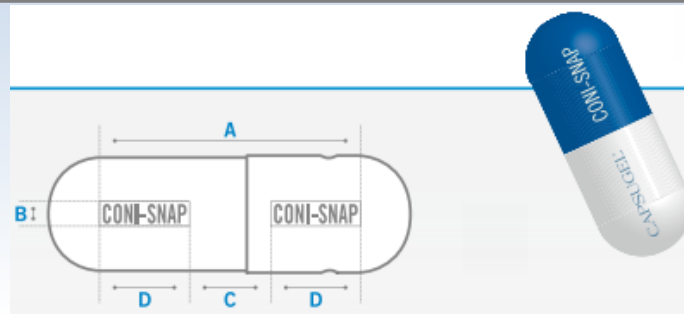
Microchemical Journal 96 (2010) 391–396

Chỉ tiêu chất lượng thành phẩm

Các chỉ tiêu khác:

- Viên: độ rã, độ ẩm/ mất KL do làm khô
- Cốm, bột: độ mịn, độ ẩm, độ tan
- Sủi bọt: độ hòa tan, độ ẩm
- Dạng lỏng: độ trong/ đồng nhất, pH, tỷ trọng, độ lắng cặn
- Cồn thuốc, rượu thuốc: nồng độ ethanol, cặn sau bay hơi
- Cao lỏng: độ tan

Ví dụ về TCCL vỏ nang



black



white



grey



red



medium
blue



light
blue



green



orange



yellow

ANALYTICAL DATA

Characteristics

Identification of gelatin
 Identification of TiO₂
 Identification of dyestuffs
 Identification of iron oxides
 Sulphated ash
 Arsenic
 Heavy metals
 Lubricant content
 Sulphur dioxide
 Disintegration time
 Loss on drying
 Average weight
 Total Aerobic Microbial Count
 Escherichia coli
 Salmonella
 Staphylococcus aureus
 Pseudomonas aeruginosa
 Total Yeasts/Moulds Count

Test Method

CP010
 CP011
 CP012
 CP013
 CP015
 CP016
 CP017
 CP019
 CP020
 CP001
 CP014
 CP003
 CP031
 CP033
 CP034
 CP035
 CP036
 CP032

Units

%
 ppm As
 ppm Pb
 %
 ppm
 min/sec
 %
 mg
 cfu / g
 cfu / g

Specifications

Positive
 Conforms to composition
 Conforms to composition
 Conforms to composition
 Less than 7
 Less than 1
 Less than 50
 Less than 0.5
 Less than 50
 Less than 15:00
 13.0 to 16.0
 45 to 51
 Less than 1000
 Absence in 1 gram
 Absence in 10 gram
 Absence in 1 gram
 Absence in 1 gram
 Less than 100

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- Phương pháp thử:

- + Yêu cầu: khả thi, hợp lý, chi tiết
- + Nếu theo DĐ: ghi rõ chuyên luận/phụ lục
- + Phương pháp thử: tùy chỉ tiêu, ghi rõ
- + Thiết bị, dung môi hóa chất, cách pha thuốc thử
- + Điều kiện thực hiện: ví dụ đối với HPLC:
 - Cột: loại pha tĩnh, kích thước, cỡ hạt, kiểu liên kết
 - Detector: loại, thông số
 - Pha động: thành phần, tỷ lệ, chế độ
 - Tốc độ dòng, thể tích tiêm,
 - Nhiệt độ cột/ mẫu phân tích

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- Phương pháp thử:

- + Chuẩn bị mẫu:
 - PP chiết đặc hiệu
 - Làm sạch
 - Làm giàu mẫu
- + Yêu cầu về độ thích hợp hệ thống
 - Mức độ đáp ứng
 - Độ lặp lại
 - Độ phân giải
 - Độ cân xứng pic...
- + Tính toán kết quả: đơn vị, hệ số pha loãng, hệ số chuyển đổi

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- Quy cách đóng gói**
- Điều kiện bảo quản**
- Hạn dùng**
- Thời gian, ký xác nhận**

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

- **Thẩm định phương pháp phân tích: không y/c**
 - + Định tính: tính đặc hiệu (khó)
 - + Định lượng
 - + Cơ sở được TĐ (cơ quan KN Nhà nước TW; GLP)
- **Thuyết minh TCCL: không y/c**
 - + Lựa chọn chỉ tiêu, giới hạn, pp thử
 - + Giải trình khi có sự khác biệt chỉ tiêu, giới hạn
 - + Cung cấp các dữ liệu nghiên cứu

Yêu cầu gửi thẩm định TCCL

- **Tính khả thi của phương pháp**
- **Tính đặc hiệu của phương pháp**
- **Các phương pháp hoặc kỹ thuật mới**
 - + Dạng bào chế chưa được áp dụng tại Việt Nam;
 - + Dược liệu/ hoạt chất chưa được áp dụng tại Việt Nam.

2.2. Tiêu chuẩn chất lượng bao bì

Yêu cầu chung:

- + Có TCCL của tất cả các loại bao bì
- + Phù hợp với dạng bào chế, với mẫu thuốc
- + Đáp ứng yêu cầu của TCCL:
 - Chỉ tiêu chất lượng
 - Giới hạn yêu cầu
 - Phương pháp thử

2.2. Tiêu chuẩn chất lượng bao bì

- Bao bì sơ cấp:

- + Hình thức: hình dáng, màu sắc
- + Chất liệu, kích thước, độ dày, tỷ trọng, thể tích (lọ)
- + Độ kín, khả năng thấm
- + Độ nhiễm khuẩn: đáp ứng yêu cầu đối với loại dược phẩm tương ứng (*Thao khảo Thông tư 14/2012/TT-BYT*)
- + Phương pháp thử

- Bao bì thứ cấp:

- + Hình thức: hình dáng, màu sắc
- + Chất liệu, kích thước
- + Phương pháp thử

2.3. Phiếu kiểm nghiệm

Yêu cầu chung:

- Cửa cơ sở SX đạt GMP;
- Cửa cơ sở kiểm nghiệm Nhà nước TW hoặc doanh nghiệp làm dịch vụ KN thuốc
- Đầy đủ thông tin: mẫu, tiêu chuẩn thử
- Thống nhất với TCCL: tên/số chỉ tiêu, mức chất lượng
- Ghi cụ thể kết quả kiểm nghiệm (và kết luận)

Hồ sơ kèm theo Phiếu KN:

- Sắc ký đồ/ phổ đồ đối với định tính, định lượng được liệu bằng pp sắc ký, quang phổ...

2.4. Chuẩn, nguyên liệu đối chiếu

- Thông tin:

- + Loại chuẩn, nguồn gốc, CoA
- + Số lô, hạn dùng
- + Dược liệu đối chiếu

- Chứng chỉ phân tích:

- + Chuẩn của các ĐĐ tham chiếu, ASEAN, Việt Nam
- + Chuẩn của các nhà SX hóa chất có uy tín: Merck, Sigma-Aldrich, Chromadex

Dược liệu đối chiếu

- Có nguồn gốc rõ ràng
- Được định danh đúng
- Phải đạt chất lượng (DĐVN, TCVN, DĐ các nước...)
- Có quy trình thiết lập dược liệu chuẩn đối chiếu
- Đóng gói, điều kiện bảo quản
- Lập hồ sơ dược liệu chuẩn đối chiếu
- Kiểm tra, giám sát chất lượng

Dược liệu đối chiếu

- Lấy mẫu dược liệu

- Cung cấp bởi các đơn vị có chuyên môn
- Xác định đúng tên và bộ phận dùng
- Dược liệu có tính đại diện, đồng nhất, hình thức tốt
- Nguồn gốc, thời gian, địa điểm lấy mẫu
- Phơi sấy, sơ chế phù hợp

- Kiểm tra chất lượng: đạt mới sử dụng

Dược liệu đối chiếu

- **Xây dựng tiêu chuẩn và quy trình thiết lập dược liệu đối chiếu**
 - Hình thức cảm quan
 - Định tính bằng pp vi học, hóa học, sắc ký
 - Định lượng chất đánh dấu
 - Xác định tạp chất, độ ẩm, tro
 - Chất chiết được
 - Giới hạn kim loại nặng
 - Giới hạn hóa chất bảo vệ thực vật
- **Tiến hành phân tích và đánh giá kết quả**

Trân trọng cảm ơn!

DRUG ADMINISTRATION OF
VIETNAM

138A Giang Vo str., Ba Dinh,
Ha Noi, Vietnam

NGUYEN DUC TOAN
Ph.D in Pharmacy

09.8855.4975
ndtoanvkn@gmail.com

(84-4) 38462010

