

# HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG CỦA ASEAN (ACTD) SỬ DỤNG CHO ĐĂNG KÝ DƯỢC PHẨM DÙNG CHO NGƯỜI

## PHẦN II: CHẤT LƯỢNG MỤC LỤC HỒ SƠ

**Phạm vi áp dụng của hướng dẫn**

**Chương A: Mục Lục**

**Chương B: Tóm tắt tổng thể về chất lượng**

**Chương C: Phần nội dung chính**

1. Dược chất
2. Thành phẩm

**Chương D: tài liệu tham khảo chủ yếu**

### MỘT SỐ TỪ VIẾT TẮT TRONG TÀI LIỆU

NCE	:	Chất hoá học mới (dược chất mới)
BIOTECH	:	Sản phẩm công nghệ sinh học
MaV	:	Thay đổi lớn
MiV	:	Thay đổi nhỏ
G	:	Thuốc Generic

## PHẠM VI ÁP DỤNG CỦA HƯỚNG DẪN

Tài liệu này nhằm đưa ra một hướng dẫn về một mẫu hồ sơ đăng ký dược phẩm theo các yêu cầu kỹ thuật chung của ASEAN (ACTR). Mẫu này dùng cho các dược chất mới (NCE), sản phẩm công nghệ sinh học (Biotech), thay đổi lớn (MaV), thay đổi nhỏ (MiV) và sản phẩm generic (G). Để xác định tính khả thi của mẫu này đối với một loại sản phẩm cụ thể, cơ sở đăng ký cần tham khảo ý kiến của các cơ quan quản lý thuốc quốc gia có liên quan. Phần “Nội dung chính” của hướng dẫn này chỉ đơn thuần cho biết các thông tin về sản phẩm phải đặt ở đâu. Hướng dẫn này không đề cập đến loại hình cũng như phạm vi của số liệu hỗ trợ, mà chúng tùy thuộc vào hướng dẫn quốc gia cũng như các tài liệu tham khảo quốc tế chủ yếu (dược điển)

Đối với NCE và Biotech, xin tham khảo thêm các hướng dẫn của ICH có liên quan.

## CHƯƠNG A: MỤC LỤC

Cần có một mục lục nội dung của hồ sơ xin đăng ký.

## CHƯƠNG B: TÓM TẮT TỔNG THỂ VỀ CHẤT LƯỢNG

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
<b>S</b>	<b>Dược chất</b>						
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. - 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				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
S 2	Sản xuất						

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	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			
	2.3 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			
		- 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			

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	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			
	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 được 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			
S 3	Đặc tính						
	3.1 Giải thích cấu trúc và/ hoặc các đặc tính	- Xác nhận cấu trúc dựa trên cơ sở quá trình tổng hợp và các phân tính phổ.	v				

Số TT	CÁC THÔNG SỐ khác	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương từ nhà sản xuất.					v
		- Chi tiết về cấu trúc sơ cấp, thứ cấp hoặc cao hơn và thông tin về hoạt tính sinh học, độ tinh khiết và đặc tính hoá học miễn dịch (nếu có liên quan).		v			
	3.2 Tạp chất	- Tóm tắt về các tạp chất đã được theo dõi hoặc thử nghiệm trong và sau khi sản xuất dược chất.	v	v			
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.					v
S 4	Kiểm tra dược chất						
	4.1 Tiêu chuẩn chất lượng	- Chi tiết về tiêu chuẩn chất lượng, các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận.	v	v			
		- Tiêu chuẩn dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.					v
		- Chỉ rõ nguồn gốc, kể cả loài động vật thích hợp, chủng vi sinh vật, ...		v			
	4.2 Quy trình phân tích	- Quy trình phân tích được dùng để thử dược chất.	v	v			
		Quy định trong dược điển và thông tin tương đương từ nhà sản xuất.					v
	4.3 Thẩm định quy trình phân tích	- Thông tin về thẩm định phép phân tích, bao gồm các dữ liệu thực nghiệm về quy trình phân tích được dùng để thử dược chất.	v	v			
		Các phương pháp không					v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ có trong dược điển.	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	4.4 Phân tích lô	Mô tả lô và kết quả phân tích để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng.	v	v			
	4.5 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng	Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng của dược chất.	v	v			
S 5	Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu	- Thông tin về chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu được dùng để thử dược chất. - Chất chuẩn đối chiếu theo dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất	v	v			
					v*		v
S 6	Hệ thống bao bì đóng gói	Mô tả hệ thống bao bì đóng gói.	v	v			
S 7	Độ ổn định	- Báo cáo độ ổn định. - Tài liệu khoa học.	v	v			
					v*		v
<b>P</b>	<b>Thành phẩm thuốc</b>						
P 1	Mô tả và thành phần	- Mô tả Dạng bào chế và đặc tính, Dung môi để pha chế đi kèm theo sản phẩm, Loại bao bì đóng gói của dạng bào chế và dung môi kèm theo, nếu có.	v	v	v*	v*	v
		- Thành phần: Tên, lượng công bố bằng khối lượng hay thể tích, chức năng và tham khảo tiêu chuẩn chất lượng.	v	v	v*	v*	v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
P 2	Phát triển dược học						
	2.1 Thông tin về những nghiên cứu phát triển	- Dữ liệu về các nghiên cứu phát triển được tiến hành để xác định rằng dạng bào chế, công thức, quy trình sản xuất, hệ thống bao bì đóng gói, các thuộc tính về vi sinh vật và hướng dẫn sử dụng phù hợp với mục đích ghi trong hồ sơ đăng ký.	v	v			
	2.2 Thành phần của thành phẩm thuốc	- Hoạt chất <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chứng minh tính tương hợp của hoạt chất với tá dược được ghi ở mục P 1.</li> <li>• Trong trường hợp thuốc đa thành phần, cần chứng minh tính tương hợp giữa các hoạt chất với nhau.</li> </ul>	v	v			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tài liệu khoa học.</li> </ul>			v*		v
		- Tá dược Chứng minh việc lựa chọn tá dược ghi ở mục P 1 là những tá dược có ảnh hưởng đến tác dụng của thành phẩm thuốc.	v	v			
	2.3 Thành phẩm	- Phát triển công thức bào chế Mô tả tóm tắt, ngắn gọn về sự phát triển thành phẩm (có tính đến đường dùng và cách sử dụng dự kiến đối với NCE và Biotech).	v	v			v
		- Lượng đóng dư Thuyết minh về bất kỳ lượng đóng dư trong công thức ghi ở mục P1.	v	v			v
		- Đặc tính hoá lý và sinh	v	v			v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		học Các thông số có liên quan đến khả năng tác dụng của thành phẩm thuốc như pH, độ hoà tan.					
	2.4 Phát triển quy trình sản xuất	- Lựa chọn và tối ưu hoá quy trình sản xuất.	v	v			
		- Sự khác nhau giữa những quy trình dùng để sản xuất những lô thuốc lâm sàng thiết yếu với quy trình mô tả ở mục P 3.2 nếu có.	v	v			
	2.5 Hệ thống bao bì đóng gói	Sự thích hợp của hệ thống bao bì đóng gói dùng trong bảo quản, vận chuyển (đường biển) và sử dụng thành phẩm.	v	v			v
	2.6 Thuộc tính vi sinh vật	Nêu thuộc tính vi sinh vật của dạng bào chế.	v	v	v*		v
	2.7 Tính tương hợp	Tính tương hợp của thành phẩm thuốc với dung môi pha loãng hoặc dụng cụ để phân liều.	v	v	v*		
		Tài liệu khoa học.					v
P 3	Sản xuất						
	3.1 Công thức lô	Tên và hàm lượng của tất cả các thành phần.	v	v	v*		v
	3.2 Quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình	Mô tả quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình.	v	v	v*	v*	v
	3.3 Kiểm soát các bước quan trọng và các sản phẩm trung gian	Các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận.	v	v			v



Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	3.4 Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình	Mô tả, dẫn chứng bằng tư liệu và kết quả của các nghiên cứu thẩm định và/hoặc đánh giá đối với những bước quan trọng hoặc các phép định lượng quan trọng sử dụng trong quy trình sản xuất.	v	v			v
P 4	Kiểm tra tá dược						
	4.1 Tiêu chuẩn chất lượng	- Tiêu chuẩn chất lượng của tá dược. Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.	v	v			
					v*		v
	4.2 Quy trình phân tích	- Quy trình phân tích dùng để thử các tá dược khi thích hợp. - Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.	v	v			
					v*	v*	v
	4.3 Tá dược có nguồn gốc từ người và động vật	- Thông tin về nguồn gốc và/hoặc các chất ngẫu nhiên. - Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.	v	v			
					v*	v*	v
	4.4 Tá dược mới	- Đối với những tá dược được sử dụng lần đầu trong một thành phẩm hoặc đường dùng mới, cung cấp đầy đủ chi tiết về sản xuất, đặc tính và biện pháp kiểm tra, có tham khảo chéo những dữ liệu an toàn hỗ trợ (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng).	v	v			
P 5	Kiểm tra thành						

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU					
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G	
	phẩm							
	5.1 Tiêu chuẩn chất lượng	- Tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm.	v	v	v*	v*	v	
	5.2 Quy trình phân tích	- Quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.	v	v	v*	v*	v	
	5.3 Thẩm định quy trình phân tích	- Thông tin bao gồm dữ liệu thực nghiệm đối với quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.	v	v				
		Phương pháp không có trong dược điển.	v	v	v*	v*	v	
		Xác minh khả năng áp dụng được của phương pháp có trong dược điển.			v*	v*	v	
	5.4 Phân tích lô	- Mô tả việc thử nghiệm và kết quả thử của tất cả các lô liên quan.	v	v				
	5.5 Đặc tính của tạp chất	- Thông tin về đặc tính của tạp chất.	v	v				
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.			v*		v	
	5.6 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng	- Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng dự kiến của thành phẩm.	v	v				
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.			v*		v	
P 6	Chất chuẩn hoặc chất đối chiếu	- Thông tin về chất chuẩn hoặc chất đối chiếu được dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.	v	v				
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ			v*		v	

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ nhà sản xuất.	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
P 7	Hệ thống bao bì đóng gói	- Tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm tra bao bì sơ cấp và thứ cấp, loại bao bì và kích thước bao bì, chi tiết phụ liệu (ví dụ: chất làm khô, vv).	v	v	v*	v*	v
P 8	Độ ổn định	Báo cáo độ ổn định: dữ liệu chứng minh rằng sản phẩm ổn định trong suốt tuổi thọ dự kiến. Cam kết về việc theo dõi độ ổn định sau khi được phép lưu hành.	v	v	v*		v
P 9	Khả năng thay thế lẫn nhau của sản phẩm	- In Vitro Nghiên cứu độ hoà tan so sánh như yêu cầu.			v*		v
		- In Vivo Nghiên cứu tương đương sinh học như yêu cầu.			v*		v

- \* : Nếu yêu cầu  
 NCE : Chất hoá học mới (dược chất mới)  
 BIOTECH : Sản phẩm công nghệ sinh học.  
 MaV : Thay đổi lớn  
 MiV : Thay đổi nhỏ  
 G : Thuốc generic

## CHƯƠNG C: NỘI DUNG CHÍNH

### S DƯỢC CHẤT

#### S 1 Thông tin chung

##### S 1.1 *Danh pháp*

- Tên chung quốc tế (INN)
- Tên rút gọn, nếu có
- Số đăng ký tra cứu trích dẫn hoá học (CAS)
- Mã phòng thí nghiệm (nếu có quy định)
- Tên hoá học

##### S 1.2 *Công thức cấu tạo*

###### **NCE**

Phải có cấu trúc kể cả hoá lập thể tương đối và tuyệt đối, công thức phân tử và khối lượng phân tử tương đối

###### **Biotech**

Phải có sơ đồ chuỗi acid amin chỉ rõ vị trí các nhóm glycosyl hoá hoặc các biến đổi hậu dịch mã khác và khối lượng phân tử tương đối, nếu thích hợp.

###### **Generic**

Quy định trong dược điển hoặc những thông tin tương đương của nhà sản xuất.

##### S 1.3 *Đặc tính chung*

Cần phải có một danh mục liệt kê các đặc tính hoá lý và các đặc tính có liên quan khác của dược chất, kể cả hoạt tính sinh học đối với các sản phẩm công nghệ sinh học (Biotech).

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

#### S 2 Sản xuất

##### S2.1 *Nhà sản xuất*

Tên và địa chỉ đầy đủ, kể cả tên thành phố và nước của cơ sở sản xuất hoạt chất.

##### S 2.2 *Mô tả quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình*

Mô tả quy trình sản xuất dược chất để thể hiện cam kết của cơ sở đăng ký trong việc sản xuất ra các dược chất đó. Cần cung cấp những thông tin sau để mô tả một cách đầy đủ quy trình sản xuất và các biện pháp kiểm soát quy trình:

###### **NCE:**

- Cần cung cấp sơ đồ miêu tả theo trình tự quy trình tổng hợp, gồm có công thức phân tử, khối lượng và sản lượng, cấu trúc hoá học của nguyên liệu ban đầu, sản

phẩm trung gian, thuốc thử và dược chất phản ánh hoá lập thể, xác định điều kiện thao tác và dung môi.

- Mô tả quy trình sản xuất, nêu rõ lượng nguyên liệu, dung môi, chất xúc tác, phản ánh quy mô của lô đại diện, và nêu các biện pháp kiểm soát quy trình, trang thiết bị và điều kiện thao tác, ví dụ như nhiệt độ, áp suất, độ pH, thời gian, vv...
- Quy trình dùng thay thế phải được giải thích và mô tả ở mức độ chi tiết như quy trình gốc. Phải xác định và thuyết minh các bước chế biến tái lập.

### **Biotech**

- Những 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, điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q5A, Q5B và Q6B.

### **S 2.3 Kiểm soát nguyên liệu**

Những nguyên liệu dùng trong sản xuất dược chất (ví dụ nguyên liệu thô, nguyên liệu ban đầu, dung môi, thuốc thử, chất xúc tác) cần được liệt kê, trong đó cần nêu rõ mỗi nguyên liệu đó được dùng vào thời điểm nào trong quá trình sản xuất. Cần cung cấp các thông tin về chất lượng và việc kiểm soát chất lượng của các nguyên vật này. Nếu cần, phải có thông tin chứng minh là những nguyên liệu (bao gồm các nguyên liệu có nguồn gốc sinh học, ví dụ như các thành phần môi trường, các kháng thể đơn dòng, enzyme) đạt tiêu chuẩn phù hợp với mục đích sử dụng của chúng (kể cả việc loại trừ hoặc kiểm soát các yếu tố ngoại lai). Đối với các nguyên liệu có nguồn gốc sinh học, thì còn phải có cả những thông tin về nguồn gốc, việc sản xuất và định tính của chúng.

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

### **Biotech:**

- Kiểm soát nguồn gốc và nguyên liệu ban đầu có nguồn gốc sinh học  
Cần có các tóm tắt những thông tin an toàn về virus đối với các nguyên vật liệu có nguồn gốc sinh học.
- Nguồn gốc, lịch sử và sự hình thành dòng tế bào sản xuất  
Cần cung cấp những thông tin về nguồn gốc của dòng tế bào sản xuất và phân tích cơ cấu biểu hiện được dùng để biến đổi tế bào về mặt di truyền, và được đưa vào dòng tế bào ban đầu dùng để phát triển thành Ngân hàng Tế bào Mẹ, như quy định trong các phần Q5B và Q5D của hướng dẫn ICH.
- Hệ thống ngân hàng tế bào, mô tả đặc điểm và phương pháp kiểm nghiệm  
Cần cung cấp các thông tin về hệ ngân hàng tế bào; các hoạt động kiểm tra chất lượng và độ ổn định dòng tế bào trong quá trình sản xuất và bảo quản (bao gồm cả các quy trình tạo ra Ngân hàng Tế bào Mẹ và Ngân hàng Tế bào Sản xuất) như quy định trong các phần Q5B và Q5D của hướng dẫn ICH.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q5A, Q5B, Q5C và Q5D

#### **S 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 cùng với thuyết minh nêu rõ các dữ liệu thực nghiệm đã được thực hiện ở các bước quan trọng trong quá trình sản xuất, để chắc chắn rằng quy trình này đã được kiểm soát.

**Sản phẩm trung gian:** Nêu rõ tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích, nếu có, đối với sản phẩm trung gian được phân lập trong quá trình sản xuất.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6A, Q6B

Ngoài ra đối với Biotech: cung cấp số liệu về độ ổn định làm căn cứ đưa ra các điều kiện bảo quản.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q5C

#### **S 2.5 *Đánh giá và/ hoặc thẩm định quy trình***

Nêu các nghiên cứu đánh giá hoặc thẩm định quy trình đối với quy trình chế biến vô trùng hoặc tiệt trùng.

##### **Biotech:**

Cần có đủ thông tin về các nghiên cứu đánh giá và thẩm định nhằm chứng minh rằng quy trình sản xuất (kể cả các bước chế biến lặp lại) là phù hợp cho mục đích sử dụng dự kiến và chứng minh cho việc lựa chọn các biện pháp kiểm soát quy trình quan trọng (các thông số vận hành và kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất) và các giới hạn của chúng cho các bước sản xuất quan trọng (ví dụ nuôi cấy tế bào, thu hoạch, tinh chế và biến đổi).

Những thông tin này phải bao gồm một bản mô tả kế hoạch tiến hành nghiên cứu và kết quả, phân tích và kết luận của các nghiên cứu đã thực hiện. Việc thẩm định các phương pháp định lượng và phân tích tương ứng phải có tham chiếu chéo hoặc cung cấp dưới dạng thuyết minh cho việc lựa chọn các biện pháp kiểm soát quy trình quan trọng và các giới hạn.

Đối với các bước sản xuất nhằm loại bỏ hoặc bất hoạt các tác nhân gây nhiễm là virus, cần cung cấp thông tin về các nghiên cứu đánh giá quy trình.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q5A, Q5D và Q6B

#### **S 2.6 *Phát triển quy trình sản xuất***

**NCE**

Mô tả và bàn luận về những thay đổi quan trọng đối với quy trình sản xuất hoặc cơ sở sản xuất dược chất dùng trong việc sản xuất các óngản phẩm để nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng, lô thử nghiệm, và cả lô sản xuất thực tế nếu có.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q3A

### **Biotech**

Cần cung cấp lịch sử phát triển của quy trình sản xuất như mô tả ở S 2.2. Mô tả những thay đổi trong việc sản xuất các lô dược chất dùng cho các nghiên cứu để hoàn thiện hồ sơ đăng ký lưu hành (ví dụ các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng), bao gồm những thay đổi về quy trình và thiết bị quan trọng. Cần giải thích lý do thay đổi. Các thông tin liên quan đến lô dược chất được sản xuất trong quá trình nghiên cứu phát triển, ví dụ số lô, quy mô sản xuất và việc sử dụng (ví dụ nghiên cứu độ ổn định, nguyên liệu tham khảo trong nghiên cứu tiền lâm sàng) liên quan đến sự thay đổi đó.

Ý nghĩa của thay đổi cần phải được kiểm tra bằng cách đánh giá khả năng ảnh hưởng đối với chất lượng dược chất (và/hoặc sản phẩm trung gian, nếu có). Đối với những thay đổi về sản xuất được coi là quan trọng, thì cần phải có số liệu từ các thí nghiệm phân tích so sánh trên dược chất có liên quan. Cần phải có phần bàn luận về số liệu, trong đó có cả các thuyết minh về việc lựa chọn phép thử và đánh giá kết quả.

Phép thử dùng để đánh giá ảnh hưởng của những thay đổi trong sản xuất đối với dược chất và thành phẩm thuốc tương ứng cũng có thể bao gồm cả các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng có trong các phân hồ sơ được nộp khác.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6B.

## **S 3 Đặc tính**

### **S 3.1 Giải thích cấu trúc và các đặc tính khác**

#### **NCE**

Xác định cấu trúc dựa trên cơ sở quá trình tổng hợp và các phân tích phổ. Cũng cần đến thông tin về khả năng của hiện tượng đồng phân, việc xác định hoá lập thể hoặc khả năng hình thành hiện tượng đa hình.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6A

#### **Biotech**

Các chi tiết về cấu trúc sơ cấp, thứ cấp hoặc cao hơn và thông tin về hoạt tính sinh học, độ tinh khiết và đặc tính hoá miễn dịch (nếu có liên quan).

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6B

**MaV, MiV, G**

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

**S 3.2 Tạp chất**

Phải cung cấp thông tin về các tạp chất

Phải tham khảo hướng dẫn ICH: Q3A, Q3C, Q5C, Q6A, Q6B

**Generic**

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

**S 4 Kiểm tra dược chất:**

Tiêu chuẩn chất lượng và việc thuyết minh các tiêu chuẩn.

Tóm tắt phương pháp phân tích và thẩm định phương pháp phân tích.

**S 4.1 Tiêu chuẩn chất lượng**

Phải cung cấp chi tiết tiêu chuẩn chất lượng, các phép thử và các chỉ tiêu chấp nhận của dược chất.

Tham khảo hướng dẫn ICH, NCE: Q6A

**Biotech**

Nêu nguồn gốc, kể cả loài động vật phù hợp, chủng vi sinh vật

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6B

**MaV, MiV, G**

Nêu tiêu chuẩn dược điển là được. Phải chỉ rõ dược chất có được mua dựa trên tiêu chuẩn chất lượng kèm theo phiếu kiểm nghiệm hoặc đã được kiểm nghiệm bởi cơ sở đăng ký hay không.

**S 4.2 Quy trình phân tích**

Quy trình phân tích được dùng để thử dược chất phải có đầy đủ chi tiết để có thể tiến hành thử lại tại các phòng thí nghiệm khác.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q2A; Biotech: Q6B.

**MaV, MiV, G**

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

**S 4.3 Thẩm định quy trình phân tích**

Phải có thông tin về thẩm định phép phân tích, bao gồm các dữ liệu thực nghiệm về quy trình phân tích được dùng để thử dược chất. Những điểm đặc trưng cần đánh



giá là tính chọn lọc, độ chính xác (độ lặp lại, độ chính xác trung gian, độ tái lập), độ đúng, tính tuyến tính, khoảng xác định, giới hạn định lượng, giới hạn phát hiện, độ thô và tính tương thích của hệ thống.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE, Q2A, Q2B; Biotech: Q6B.

### **MaV, MiV, G**

Chỉ yêu cầu đối với phương pháp phân tích không có trong dược điển.

Tham khảo hướng dẫn của ASEAN về thẩm định quy trình phân tích.

#### **S 4.4 Phân tích lô**

Phải có sự mô tả lô, và các kết quả phân tích lô.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3A, Q3C, Q6A; Biotech: Q6B

#### **S 4.5 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng**

Phải có sự thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng của dược chất.

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

#### **S 5 Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đôi chiều**

Phải cung cấp thông tin về chất lượng của các chất chuẩn hoặc nguyên liệu đôi chiều được dùng cho việc thử dược chất.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B

### **MaV, MiV, G**

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

#### **S 6 Hệ thống bao bì đóng gói:**

##### **NCE và Biotech:**

Phải có mô tả hệ thống bao bì đóng gói bao gồm cả đặc điểm vật liệu chế tạo từng loại bao bì sơ cấp và tiêu chuẩn kỹ thuật của mỗi loại. Các tiêu chuẩn kỹ thuật phải có mô tả và định dạng (và những kích thước cơ bản thì nên thể hiện bằng hình vẽ khi có thể). Phải nêu các phương pháp không có trong dược điển (cùng kết quả thẩm định) nếu có thể.

Đối với bao bì thứ cấp không có chức năng bảo vệ (ví dụ những bao bì không có chức năng bảo vệ hỗ trợ hoặc không giữ vai trò gì trong vận chuyển phân phối sản phẩm) thì chỉ cần miêu tả tóm tắt. Nếu bao bì thứ cấp có chức năng bảo vệ thì cần bổ sung thêm thông tin.

Nên bàn luận về tính phù hợp, ví dụ việc lựa chọn chất liệu, đối với việc bảo vệ khỏi ảnh hưởng của ẩm và ánh sáng, đến tính tương hợp của các chất liệu chế tạo

với dược chất, kể cả tính hấp phụ của bao bì, tính thấm và/hoặc độ an toàn của vật liệu chế tạo.

## **S 7 Độ ổn định**

### ***Tóm tắt độ ổn định và kết luận***

Phải tóm tắt các loại nghiên cứu đã tiến hành, các đề cương đã sử dụng và các kết quả nghiên cứu. Phần tóm tắt phải bao gồm cả kết quả nghiên cứu, ví dụ nghiên cứu ở điều kiện thúc đẩy sự phân hủy và các điều kiện khắc nghiệt, cũng như các kết luận liên quan đến điều kiện bảo quản và ngày kiểm tra lại hoặc tuổi thọ, nếu thích hợp.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q1B, Q5C

### ***Đề cương và cam kết nghiên cứu độ ổn định sau khi được phép lưu hành***

Cần có đề cương nghiên cứu độ ổn định sau khi được phép lưu hành và bản cam kết về độ ổn định.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q5C

### ***Dữ liệu độ ổn định***

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định (như nghiên cứu ở điều kiện thúc đẩy sự phân hủy và các điều kiện khắc nghiệt) phải được trình bày dưới dạng thích hợp như bảng biểu, đồ thị hoặc bài tường thuật. Phải có cả thông tin về các quy trình phân tích được dùng để có được các số liệu đó và việc thẩm định các quy trình này.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B, Q5C.

### **MaV, MiV, G**

Số liệu độ ổn định của nhà sản xuất hoặc thông tin tương đương.

## **P THÀNH PHẨM THUỐC**

### **P 1 Mô tả và thành phần:**

Phải có sự mô tả về thành phẩm thuốc và thành phần của nó. Thông tin cần cung cấp gồm có:

- Mô tả dạng bào chế;
- Thành phần, nghĩa là nêu tên của tất cả các thành phần có trong dạng bào chế và hàm lượng có trong mỗi đơn vị (kể cả lượng đóng dư, nếu có), chức năng của các thành phần và tham khảo tiêu chuẩn chất lượng của chúng (ví dụ như các chuyên luận trong dược điển hoặc tiêu chuẩn chất lượng của nhà sản xuất)
- Mô tả dung môi để pha chế đi kèm theo sản phẩm; và

- Loại bao bì đóng gói của dạng bào chế và dung môi pha chế đi kèm theo sản phẩm (nếu có).

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

## **P 2 Sự phát triển dược học**

### ***P 2.1 Thông tin về những nghiên cứu phát triển***

#### **NCE và Biotech:**

Phần phát triển dược học thể hiện thông tin và dữ liệu về các nghiên cứu phát triển được tiến hành để xác định rằng dạng bào chế, công thức, quy trình sản xuất, hệ thống bao bì đóng gói, các thuộc tính về vi sinh vật và hướng dẫn sử dụng là phù hợp với mục đích nêu trong hồ sơ đăng ký. Các nghiên cứu được mô tả ở đây được phân biệt với những kiểm nghiệm thường quy được tiến hành theo tiêu chuẩn. Ngoài ra, phần này cũng xác định và miêu tả công thức bào chế và các thuộc tính của quy trình (các thông số lâm sàng) có thể ảnh hưởng đến khả năng tái lập lô mẻ, khả năng tác dụng của sản phẩm và chất lượng của thành phẩm thuốc. Các số liệu hỗ trợ và kết quả thu được từ những nghiên cứu đặc biệt hoặc tài liệu đã xuất bản có thể nằm trong hoặc đi kèm với phần phát triển dược học. Các số liệu hỗ trợ bổ sung có thể tham khảo ở các phần thích hợp khác ngoài phần lâm sàng trong hồ sơ đăng ký.

### ***P 2.2 Thành phần của thành phẩm thuốc***

#### ***P 2.2.1 Hoạt chất:***

##### **NCE và Biotech:**

Phải bàn luận về tính tương hợp của các dược chất với tá dược được liệt kê trong mục 2.1. Hơn nữa, các tính chất lý hoá chủ yếu (như hàm lượng nước, độ hoà tan, phân bố kích cỡ hạt, trạng thái rắn hoặc đa hình) của dược chất có thể ảnh hưởng đến tác dụng của thành phẩm thuốc cũng phải được thảo luận.

##### **MaV, MiV, G:**

Các số liệu đăng tải trong các tài liệu khoa học là đủ.

#### ***P 2.2.2 Tá dược***

Sự lựa chọn các tá dược được ghi ở mục P 1, nồng độ và các tính chất của chúng có ảnh hưởng đến tác dụng của thành phẩm thuốc cần được bàn luận liên quan đến chức năng tương ứng của chúng.

### ***P 2.3 Thành phẩm thuốc***

#### ***P 2.3.1 Phát triển công thức bào chế***

Mô tả tóm tắt ngắn gọn về sự phát triển thành phẩm thuốc, có tính đến đường dùng và cách sử dụng dự kiến. Phải có bàn luận về sự khác nhau giữa các công thức bào chế dùng trong lâm sàng và công thức bào chế (nghĩa là thành phần) được miêu tả trong mục P 1 và P 2. Kết quả của các nghiên cứu so sánh in-vitro (ví dụ thử độ hoà tan) và nghiên cứu so sánh in-vivo (ví dụ thử tương đương sinh học) phải được bàn luận khi có thể.

#### ***P 2.3.2 Lượng đóng dư***

Phải thuyết minh về lượng đóng dư trong công thức nêu ở mục P 1.

#### ***P 2.3.3 Đặc tính lý hoá và sinh học***

Các thông số có liên quan đến khả năng tác dụng của thành phẩm thuốc như pH, hàm lượng Ion, độ hoà tan, độ khuếch tán, sự tái tạo, sự phân bố cỡ hạt, sự kết tập, tính đa hình, tính lưu biến, hoạt tính sinh học, hoạt lực và hoạt tính miễn dịch cần phải được nêu rõ.

#### ***P 2.4 Sự phát triển quy trình sản xuất***

Phải giải thích sự chọn lựa và tối ưu hoá quy trình sản xuất được mô tả trong mục P 3.2, đặc biệt ở những khía cạnh thiết yếu. Phương pháp tiệt trùng phải được giải thích và thuyết minh nếu có liên quan.

Phải thảo luận về sự khác nhau giữa những quy trình dùng để sản xuất các lô thuốc thử lâm sàng chủ yếu với quy trình được mô tả ở mục P 3.2 mà có thể ảnh hưởng tới việc phát huy tác dụng của sản phẩm.

#### ***P 2.5 Hệ bao bì đóng gói***

Nếu cần, phải bàn luận về sự thích hợp hệ bao bì đóng gói dùng trong bảo quản, vận chuyển (đường biển) và sử dụng thành phẩm. Việc bàn luận này nên lưu ý đến những vấn đề như sự lựa chọn các vật liệu, việc bảo vệ khỏi ảnh hưởng của ẩm và ánh sáng, tính tương hợp của vật liệu chế tạo với dạng bào chế, kể cả việc hấp thụ đối với bao bì, tính an toàn không bị rò rỉ của vật liệu đóng gói và việc phát huy tác dụng ví dụ như khả năng tái lập trong phân phối liều lượng từ dụng cụ phân liều nếu như đó là một phần của thành phẩm thuốc.

#### ***P 2.6 Thuộc tính vi sinh vật***

Khi phù hợp, cần bàn luận về các thuộc tính vi sinh vật của dạng bào chế, kể cả tính lập luận cho việc không tiến hành thử giới hạn vi khuẩn đối với thành phẩm không vô trùng và việc lựa chọn cũng như hiệu quả của hệ thống chất bảo quản trong các sản phẩm có chứa chất bảo quản chống vi khuẩn. Đối với sản phẩm vô trùng, cần bàn luận về tính toàn vẹn của hệ bao bì đóng gói nhằm ngăn ngừa nhiễm khuẩn.

#### ***P 2.7 Tính tương hợp***

Cần phải bàn luận về tính tương hợp của thành phẩm thuốc với dung môi pha loãng hoặc dụng cụ để phân liều, ví dụ như để kết tủa dược chất trong dung dịch, sự hấp thu của ống dẫn tiêm truyền và độ ổn định, mục đích là để cung cấp các thông tin phù hợp và hỗ trợ cho việc ghi nhãn.

### **MaV, MiV, G:**

Có thể chấp nhận các dữ liệu đăng tải trong các tài liệu khoa học

## **P 3 Sản xuất**

### **P 3.1 Công thức lô**

Công thức bào chế, có tên và hàm lượng của tất cả các thành phần (thành phần hoạt tính và thành phần khác), kể cả những chất sẽ bị loại bỏ trong quá trình sản xuất, bao gồm:

- Lượng thực dùng của mỗi thành phần (bằng gam, kilôgam, lit);
- Lượng đóng dư: Phải có số liệu hỗ trợ và giải thích lý do đóng dư.
- Tổng lượng đơn vị liều dùng của một lô
- Cần mô tả tất cả các công đoạn trong quá trình sản xuất dạng bào chế.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Biotech: Q6B.

### **P 3.2 Quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình**

Phải có sơ đồ mô tả các công đoạn trong quy trình và chỉ rõ ở công đoạn nào thì các nguyên liệu được đưa vào. Phải xác định ở các bước quan trọng nào và ở thời điểm nào thì tiến hành kiểm soát quy trình, kiểm tra sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối cùng.

- Mô tả đầy đủ quy trình sản xuất với đủ các chi tiết bao quát các điểm thiết yếu ở mỗi giai đoạn sản xuất.
- Đối với các sản phẩm vô trùng thì việc mô tả phải bao quát cả việc pha chế và tiệt trùng các thành phần (như bao bì, nắp nút, ...).

### **P 3.3 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian**

- Các bước quan trọng: Cần nêu các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận (có thuyết minh, kể cả các số liệu thực nghiệm) được thực hiện ở các bước quan trọng của quy trình sản xuất như xác định ở mục P 3.3 để đảm bảo rằng quy trình đã được kiểm tra.
- Sản phẩm trung gian: phải cung cấp thông tin về chất lượng và việc kiểm tra các sản phẩm trung gian phân lập được trong quy trình.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q2A, Q2B, Q6A và Q6B.

**P 3.4 Thăm định và/hoặc đánh giá quy trình**

Phải có mô tả, dẫn chứng bằng tài liệu và kết quả của các nghiên cứu thăm định ở những bước sản xuất quan trọng hoặc các phép định lượng quan trọng sử dụng trong quy trình sản xuất (như thăm định quy trình tiệt trùng, quy trình chế biến hoặc đóng chai vô trùng).

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

**MaV, MiV, G:**

Tham khảo Hướng dẫn của ASEAN về thăm định quy trình sản xuất.

**P 4 Kiểm tra tá dược****P 4.1 Tiêu chuẩn chất lượng**

Phải cung cấp tiêu chuẩn chất lượng của các tá dược.

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

**MaV, MiV, G:**

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

**P 4.2 Quy trình phân tích**

Phải cung cấp quy trình phân tích dùng để thử các tá dược, khi thích hợp.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q2A; Biotech: Q6B.

**MaV, MiV, G:**

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

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

Đối với tá dược có nguồn gốc từ người và động vật phải cung cấp thông tin về các chất ngẫu nhiên (ví dụ: nguồn gốc, các tiêu chuẩn chất lượng, mô tả các phép thử, các số liệu an toàn về virus).

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q5A, Q5D; Biotech: Q6B.

**MaV, G:**

Áp dụng các yêu cầu của dược điển nếu có, nếu không thì áp dụng các yêu cầu tương tự khác.

**P 4.4 Tá dược mới:**

Đối với các tá dược mới được dùng lần đầu trong thành phẩm thuốc hoặc sử dụng đường dùng mới, phải cung cấp đầy đủ các chi tiết về sản xuất, đặc tính và biện pháp kiểm tra, có tham khảo chéo những số liệu an toàn hỗ trợ (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng).

**P 5 Kiểm tra thành phẩm:**

Tiêu chuẩn kỹ thuật và thuyết minh tiêu chuẩn kỹ thuật, tóm tắt quy trình phân tích và thẩm định quy trình, xác định đặc điểm các tạp chất.

**P 5.1 Tiêu chuẩn chất lượng**

Phải cung cấp tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm

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

**P 5.2 Quy trình phân tích**

Phải cung cấp các quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q2A; Biotech: Q6B.

**P 5.3 Thẩm định quy trình phân tích**

Phải có thông tin về thẩm định quy trình phân tích bao gồm các dữ liệu thực nghiệm đối với quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q2A và Q2B; Biotech: Q6B.

**MaV, MiV, G:**

Chỉ yêu cầu đối với các phương pháp không có trong dược điển, tuy nhiên, đối với phương pháp có trong dược điển, cần phải xác minh khả năng áp dụng được.

**P 5.4 Phân tích lô**

Cung cấp thông tin mô tả (bao gồm cỡ lô, nguồn gốc và việc sử dụng) và kết quả thử của tất cả các lô liên quan (ví dụ: lô thí nghiệm dùng để nghiên cứu lâm sàng và tiền 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.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3A, Q3C và Q6A; Biotech: Q6B.

*Generic:* tham khảo P 3.4

**MaV, MiV, G:**

Cần cung cấp tóm tắt phân tích lô (trình bày bằng dạng bảng biểu), cùng với đồ thị nếu có.

**P 5.5 Đặc tính của tạp chất**

Cần cung cấp thông tin về đặc tính của các tạp chất nếu chưa được nêu ra trong mục S 3.2 Tạp Chất.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3B và Q6A; Biotech: Q6B

**MaV, MiV, G:**

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.

**P 5.6 *Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng***

Cung cấp thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng dự kiến của thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3B và Q6A; Biotech: Q6B.

**MaV, MiV, G:**

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

**P 6 *Chất chuẩn hoặc chất đối chiếu***

Yêu cầu: thông tin về chất lượng và bảng biểu trình bày về chất chuẩn và chất đối chiếu được dùng để thử thành phẩm.

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

**MaV, MiV, G:**

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

**P 7 *Hệ thống bao bì đóng gói***

Phải có mô tả hệ thống bao bì đóng gói bao gồm cả đặc điểm của vật liệu chế tạo của từng loại bao bì sơ cấp và bao bì thứ cấp và tiêu chuẩn kỹ thuật của mỗi loại. Các tiêu chuẩn kỹ thuật phải có mô tả và định dạng (và những kích thước cơ bản thì nên thể hiện bằng hình vẽ, nếu có thể). Các phương pháp không có trong dược điển (với kết quả thẩm định) cũng phải nêu ra khi có thể.

Đối với bao bì thứ cấp không có chức năng bảo vệ (như bao bì không có tác dụng bảo vệ hỗ trợ hoặc không có vai trò trong phân phối vận chuyển sản phẩm) chỉ cần miêu tả tóm tắt. Đối với loại bao bì thứ cấp có chức năng bảo vệ thì phải có thêm thông tin.

Thông tin về tính phù hợp phải nêu ở mục P 2.

**P 8 *Độ ổn định của sản phẩm***

Cần có bằng chứng chứng minh rằng sản phẩm ổn định, đáp ứng được các tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm trong suốt tuổi thọ dự kiến của nó, rằng không có sản phẩm phân hủy độc hại được tạo ra ở mức có ý nghĩa trong thời gian này, và hoạt lực cũng như hiệu quả của chất bảo quản, vv... vẫn được duy trì.



### ***Tóm tắt và kết luận về độ ổn định***

#### **NCE và Biotech:**

Tất cả các tiêu chuẩn phù hợp với hướng dẫn ICH đều có thể chấp nhận được, trừ điều kiện bảo quản thực phải ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối 75%. Phải lưu ý đến biện pháp chống ẩm của bao bì đóng gói.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B và Q5C.

#### **MaV, G:**

Theo hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc.

### ***Đề cương theo dõi độ ổn định sau khi được phép lưu hành và cam kết về độ ổn định.***

Cần có đề cương theo dõi độ ổn định sau khi được phép lưu hành và cam kết về độ ổn định sản phẩm.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE, Biotech: Q1A (R2) và Q5C.

#### **Generic:**

Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc.

### ***Dữ liệu độ ổn định***

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định phải được trình bày dưới dạng phù hợp (như bảng biểu, đồ thị, bài tường thuật). Phải có thông tin về quy trình phân tích dùng để thu được các số liệu và việc thẩm định các quy trình này.

Tham khảo: Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc, Hướng dẫn ASEAN về thẩm định quy trình phân tích.

## **P 9 Khả năng thay thế lẫn nhau của sản phẩm**

### **Quy định này áp dụng đối với MaV, G**

Trình bày loại nghiên cứu đã được thực hiện, đề cương đã dùng và kết quả nghiên cứu trong báo cáo nghiên cứu.

Loại nghiên cứu đã thực hiện cần đề cập đến các quy định của ASEAN (dự kiến) về tương đương sinh học và sinh khả dụng, Hướng dẫn về nghiên cứu tương đương sinh học và sinh khả dụng hoặc sổ tay hướng dẫn của Tổ Chức Y Tế Thế Giới dành cho cơ quan quản lý thuốc.

Tham khảo:

- Báo cáo hỗ trợ quản lý của WHO, bộ số 5: “Nghiên cứu tương đương sinh học trên người”.
- Hướng dẫn ASEAN về *Nghiên Cứu Tương Đương Sinh Học*.

## **CHƯƠNG D: TÀI LIỆU THAM KHẢO CHỦ YẾU**

Cần cung cấp danh mục tài liệu tham khảo nếu có