

ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ TUỔI THỌ CỦA THUỐC

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC

Mục tiêu

- Đưa ra những gợi ý tổng quát cho nghiên cứu độ ổn định đối với các thành phẩm thuốc.
- Có thể sử dụng để ước lượng tuổi thọ dựa trên các số liệu độ ổn định thu được từ nghiên cứu.

Phạm vi áp dụng

- Thành phẩm thuốc chứa dược chất mới (New Chemical entity - NCE)
- Thuốc generics
- Thuốc có sự thay đổi trong quá trình lưu hành (thay đổi lớn MaV và thay đổi nhỏ MiV)
- *Không áp dụng cho vắc xin, sinh phẩm và các thành phẩm thuốc chứa vitamin và muối khoáng.*

Nội dung

- Hướng dẫn này đưa ra những thông tin phải có trong hồ sơ đăng ký lưu hành các thành phẩm thuốc ở các nước ASEAN:
 - Các mẫu quy trình nghiên cứu độ ổn định
 - Mẫu báo cáo
 - Phụ lục (thiết kế rút gọn và việc ngoại suy số liệu, ví dụ về các loại, độ dày, hệ số thấm của vật liệu bao gói)

Thiết kế nghiên cứu

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. Thử nghiệm độ ổn định với ánh sáng | 7. Độ ổn định trong khi sử dụng thuốc |
| 2. Lựa chọn lô thử | 8. Hệ thống bao bì đóng gói |
| 3. Tiêu chuẩn chất lượng | 9. Đánh giá |
| 4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá | 10. Cam kết về độ ổn định |
| 5. Tần số thử nghiệm | 11. Cách ghi điều kiện bảo quản |
| 6. Điều kiện bảo quản | |

Thiết kế nghiên cứu

1. Thử nghiệm độ ổn định với ánh sáng

- Cần được thực hiện *tối thiểu với một lô đầu tiên* của thành phẩm thuốc nếu thích hợp.
- Những điều kiện chuẩn trong thử nghiệm độ ổn định đối với ánh sáng được mô tả trong ICH Q1B.

Thiết kế nghiên cứu

2. Lựa chọn lô thử

Vào thời điểm nộp hồ sơ đăng ký, phải cung cấp các dữ liệu thử độ ổn định trên các lô thuốc:

- Đối với NCE: ≥ 3 lô đầu tiên
- Đối với thuốc Generics và các thay đổi:
 - + Đối với các dạng BC qui ước/DC bền vững: ≥ 2 lô (pilot)
 - + Đối với các dạng BC đặc biệt/DC không bền vững: 3 lô đầu tiên (≥ 2 lô pilot)

Lưu ý:

QTSX: \approx thực.

Nguyên liệu: lấy ở các lô khác nhau

Bao bì: như loại sẽ lưu hành trên thị trường.

Nhiều hàm lượng, q/c đóng gói: bracket/matrix design.

Cỡ lô pilot theo dạng bào chế

Dạng bào chế	Cỡ lô pilot
Viên nén, nang	Max (100000 viên, 10% lô SX)
Thuốc bột, dung dịch, hỗn dịch uống	10% lô SX
Dung dịch tiêm, bột pha dung dịch tiêm/hỗn dịch tiêm, nhỏ mắt, nhỏ tai	Max (50 L, 10% lô SX)
Miếng dán cung cấp thuốc qua da	Max (25000 miếng, 10% lô SX)
Gel, kem, lotio dung ngoài	Max (100 kg, 10% lô SX)

Thiết kế nghiên cứu

3. Tiêu chuẩn chất lượng (Chỉ tiêu chất lượng)

- Mức chất lượng: TCCL khi xuất xưởng – TCCL khi lưu hành - Xây dựng dựa trên việc xem xét tất cả các thông tin độ ổn định cơ bản
- Sự khác nhau giữa mức chất lượng khi xuất xưởng và khi lưu hành có thể được điều chỉnh một cách hợp lý dựa trên *đánh giá về độ ổn định và các biến đổi quan sát được trong quá trình bảo quản*
- *Chất kháng VSV:*
 - + Sự khác nhau phải được chứng minh bằng mối tương quan đã được thẩm định giữa hàm lượng hoá học và hiệu quả bảo quản trong công thức bào chế cuối cùng (trừ nồng độ chất kháng VSV)
 - + Hiệu quả nên được đánh giá trên một lô đầu tiên của thành phẩm thuốc tại thời điểm hết hạn dùng đề xuất nhằm mục đích thẩm tra

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Các phép thử:

- Đặc tính vật lý
- Đặc tính hóa học
- Đặc tính sinh học, VS học
- Hàm lượng chất bảo quản
- Các phép thử chức năng

Quy trình phân tích phải được thẩm định → có cần lặp lại phép thử/ tần số lặp lại

Đối với các dạng BC: Tính chất, hàm lượng, các sản phẩm phân hủy

Với các thuốc Generics: mức chất lượng với sp phân hủy phải đáp ứng yêu cầu Dược điển

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Đối với các dạng bào chế:

- **Viên nén:** hình thức viên, mùi, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ hoà tan (hoặc độ rã, nếu có bản luận), hàm lượng nước và độ cứng/độ bền.
- **Viên nang**
 - **Nang gelatin cứng:** hình thức (kể cả sự rạn nứt), màu sắc, mùi của thành phần chứa trong nang, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ hoà tan, hàm lượng nước và giới hạn vi sinh vật.
 - **Nang mềm:** hình thức nang, màu sắc, mùi của thành phần chứa trong nang, định lượng, các sản phẩm phân hủy, độ hoà tan, giới hạn vi sinh vật, pH, độ rò rỉ, và sự hình thành màng. Thêm vào đó, cần kiểm tra sự kết tủa hay vẩn đục của thuốc đóng trong nang.

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Đối với các dạng bào chế:

- **Nhũ tương:** hình thức (kể cả sự tách pha), màu sắc, mùi, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, pH, độ nhớt, giới hạn vi sinh vật, hàm lượng chất bảo quản, kích thước trung bình và sự phân bố của giọt nhũ tương.
 - **Dung dịch và hỗn dịch uống:** hình thức (kể cả sự hình thành kết tủa, độ trong của dung dịch), màu sắc, mùi, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, pH, độ nhớt, giới hạn vi sinh vật và hàm lượng chất bảo quản.
- + **Đối với hỗn dịch:** khả năng tái phân tán, các tính chất lưu biến, kích thước trung bình và sự phân bố của các tiểu phân. Sau khi bảo quản, mẫu của các hỗn dịch cần được chuẩn bị cho việc định lượng theo chỉ dẫn ghi trên nhãn (chẳng hạn như lắc kỹ trước khi tiến hành định lượng).

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Đối với các dạng bào chế:

- **Bột pha thành dịch lỏng khi uống:** hình thức, màu sắc, mùi, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, độ ẩm, và thời gian pha thành dịch lỏng.
 - **Thuốc hít có van định liều và thuốc phun mù qua mũi:** hình thức (chất chứa bên trong, bình/ống chứa thuốc, van và các TP của nó), màu sắc, vị, DL, các sản phẩm phân huỷ, DL đồng dung môi (nếu có dùng), độ ĐĐHL phân liều (số lần ấn van), phân bố KTTTP khí lực học, đánh giá bằng KHV, HL nước, tốc độ rò rỉ, giới hạn VSV, sự phân phối thuốc của van (KLT được phun ra), các chất chiết/chất thổi ra từ các TP làm bằng chất dẻo và cao su.
- + **Đối với thuốc phun mù dạng hỗn dịch:** cần được đánh giá bằng KHV đối với các tiểu phân lớn và sự thay đổi hình thái bề mặt tiểu phân được chất, mức độ kết tụ, sự hình thành tinh thể, cũng như tiểu phân lạ.

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Đối với các dạng bào chế:

- **Thuốc xịt mũi:**

Hình thức, màu sắc, độ trong đối với dung dịch, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, hàm lượng chất bảo quản và chất chống oxy hoá, giới hạn vi sinh vật, pH

Tiểu phân lạ, độ đồng nhất về hàm lượng dược chất mỗi lần xịt, số lần xịt đạt sự đồng nhất về lượng xịt ra của một đơn vị đóng gói, sự phân bố kích thước giọt và/hoặc tiểu phân, sự giảm khối lượng, sự phân phối của bơm, soi kính hiển vi (đối với hỗn dịch)

Kích thước tiểu phân lạ, các chất chiết /chất thổi ra từ các thành phần của bao bì, nắp, bơm bằng chất dẻo và cao su.

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Đối với các dạng bào chế:

- **Các thành phẩm thuốc dùng tại chỗ, tại và thuốc nhân khoa** (thuốc mỡ, kem, lotion, bột nhào, gel, dung dịch và thuốc phun mù không phân liều dùng trên da):
Hình thức, độ trong, màu sắc, độ đồng nhất, mùi, pH, khả năng phân tán lại (đối với lotion)
Độ đặc, độ nhớt, phân bố kích thước tiểu phân (đối với hỗn dịch, khi có thể)
Định lượng, các sản phẩm phân huỷ, nồng độ chất bảo quản và chất chống oxy hoá (nếu có), giới hạn vi sinh vật/độ vô khuẩn và giảm khối lượng (khi thích hợp).
Kem, thuốc mỡ, dung dịch và hỗn dịch: + độ vô khuẩn, tiểu phân lạ và các chất thổi từ đồ bao gói.

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Đối với các dạng bào chế:

- **Thuốc đặt:** hình thức, màu sắc, định lượng, các sản phẩm phân huỷ, kích thước tiểu phân, khoảng nhiệt độ biến dạng, độ hoà tan (ở 37°C) và giới hạn vi sinh vật.
- **Thuốc tiêm thể tích nhỏ:** hình thức, độ trong, mùi, màu sắc, pH, định lượng (hoạt lực), chất bảo quản (nếu có), các sản phẩm phân huỷ/khối kết tủa, độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố và tiểu phân lạ.
- **Thuốc tiêm thể tích lớn:** hình thức, màu sắc, định lượng, hàm lượng chất bảo quản (nếu có), các sản phẩm phân huỷ, kích thước tiểu phân, pH, độ vô khuẩn, chất gây sốt/nội độc tố, độ trong và thể tích.

Thiết kế nghiên cứu

4. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

- **Miếng dán dùng qua da:** hình thức, định lượng, sản phẩm phân huỷ, tốc độ giải phóng *in vitro*, độ rò rỉ, giới hạn vi sinh vật/độ vô khuẩn, lực tháo và dính, và tốc độ giải phóng thuốc.
- **Các sản phẩm đông khô:** hình thức của cả thành phẩm đông khô và sản phẩm thuốc pha lại, định lượng, sản phẩm phân huỷ, pH, hàm lượng nước và tốc độ tạo thành dung dịch.
- **Hộp dịch thuốc:** hình thức, màu sắc, độ trong, định lượng, sản phẩm phân huỷ, pH, kích thước tiểu phân, tương tác với bao bì/nắp đậy/dụng cụ và độ vô khuẩn (được tiến hành vào các thời điểm 0, 6 đến 8 và 24 giờ hoặc phù hợp với khoảng thời gian sử dụng đã dự kiến ở nhiệt độ bảo quản/sử dụng đã nêu)

Thiết kế nghiên cứu

5. Tần số thử nghiệm

Điều kiện bảo quản	Các thành phẩm	Tần số thử nghiệm
Điều kiện 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
Cấp tốc (Accelerated)	NCE, Generics, và các thay đổi (MaV và MiV)	0, 3, và 6 tháng

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Loại bao bì/nghiên cứu	Điều kiện bảo quản
Dài hạn (cho các thành phẩm chứa trong bao bì sơ cấp bán thấm hơi nước)	Nhiệt độ 30°C ± 2°C, Độ ẩm tương đối 75% ± 5%
Dài hạn (cho các thành phẩm chứa trong bao bì không thấm hơi nước)	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Không cần chỉ rõ độ ẩm tương đối
Nghiên cứu cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%
Nghiên cứu khắc nghiệt*	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5% Hoặc tại các điều kiện khắc nghiệt hơn

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Số liệu thu được từ các điều kiện ít khắc nghiệt hơn điều kiện yêu cầu thì cần phải bổ sung thêm các số liệu thích hợp để tiến hành các đánh giá khoa học phù hợp, bao gồm:

- Có quan sát thấy sự không ổn định nào không;
- Có cung cấp các dữ liệu ở điều kiện cấp tốc không;
- Có cần thiết dùng bao bì có khả năng bảo vệ tốt hơn không.

Có thể thêm một hướng dẫn trên nhãn như "Bảo quản dưới 30°C và tránh ẩm" nếu thích hợp.

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Các điều kiện bảo quản khác có thể được phép nếu có lý do chính đáng:

- Các thành phẩm thuốc *nhạy cảm* với nhiệt phải được bảo quản ở điều kiện *nhiệt độ thấp hơn* và nhiệt độ đó chính là *nhiệt độ bảo quản dài hạn* được chọn lựa.
- Cần xem xét đặc biệt đối với các thành phẩm có *biến đổi về vật lý* hoặc thậm chí cả về *hoá học* ở điều kiện nhiệt độ bảo quản *thấp hơn*.
- Khi áp dụng điều kiện nhiệt độ thấp hơn, thì thử nghiệm cấp tốc trong 6 tháng phải được tiến hành ở nhiệt độ *cao hơn* nhiệt độ bảo quản thực đã chọn tối thiểu là 15°C (và điều kiện về độ ẩm tương đối phù hợp với nhiệt độ đó).

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Thuốc có dung môi là nước đựng trong bao bì bán thấm

Loại nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Thời gian nghiên cứu tối thiểu phải thực hiện (ong hồ)
D	Chứng minh được có thể chịu được môi trường có độ ẩm tương đối thấp ($\leq 5\%$) ở điều kiện cấp tốc trong 3 tháng)	g
C		g

Đánh giá khả năng mất nước

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản trong tủ lạnh

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 5°C \pm 3°C	12 tháng	Tối thiểu 3 lô
Cấp tốc	Nhiệt độ 25°C \pm 2°C Độ ẩm tương đối 60% \pm 5%	6 tháng	Tối thiểu 3 lô

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Các thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký
Dài hạn	-20°C ± 5°C	12 tháng

Thử nghiệm trên một lô ở một t° nâng cao /khoảng thời gian thích hợp → ảnh hưởng của việc chuyển chỗ ngắn hạn trong những điều kiện vượt ra ngoài điều kiện bảo quản đã ghi trên nhãn.

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Thuốc hóa dược mới (NCE)

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	12 tháng	Tối thiểu 3
Cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 3

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Thuốc Generics

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp HSDK	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
	Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	12 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ 40°C ± 2°C	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
	Độ ẩm		Tối thiểu 3 lô đối với

Thiết kế nghiên cứu

6. Điều kiện bảo quản

Thay đổi áp dụng đối với thuốc đã có số đăng ký (thay đổi lớn (MaV) và thay đổi nhỏ (MiV))

Thay đổi lớn (MaV)			
Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp HSDK	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
			Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững
	Nhiệt độ		Tối thiểu 2 lô đối với

Thay đổi nhỏ (MiV)			
Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp HSDK	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ Độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$	3 tháng*	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ Độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$	3 tháng*	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững

Thiết kế nghiên cứu

7. Độ ổn định trong khi sử dụng thuốc

- *Mục đích:* cung cấp thông tin cho việc ghi nhãn, điều kiện bảo quản và thời gian sử dụng của các thành phẩm đa liều sau khi mở, pha lại hoặc pha loãng dung dịch.
- Mô phỏng giống nhất cách sử dụng của thành phẩm thuốc trong thực tế
- Các phép thử nên được thực hiện tại thời điểm giữa và cuối của hạn dùng trong khi sử dụng thuốc
- Thực hiện trên tối thiểu 2 lô, với cỡ lô tối thiểu là pilot.
- Thực hiện trên thành phẩm pha loãng hoặc pha lại của lô đầu tiên trong suốt thời hạn sử dụng đề xuất tại thời điểm đầu và cuối của hạn dùng /thời điểm cuối trước khi nộp dữ liệu nghiên cứu độ ổn định

Thiết kế nghiên cứu

8. Hệ thống bao bì đóng gói

- Thử nghiệm độ ổn định phải tiến hành đối với *dạng bào chế đã đóng gói trong bao bì dự kiến sẽ lưu hành* trên thị trường.
- Các thông số yêu cầu để phân loại vật liệu bao bì là bản thân hay không thân phụ thuộc vào tính chất vật liệu làm bao bì *như độ dày, hệ số thấm và các thông số liên quan khác*.
- Khi sử dụng *bao bì thấm ẩm* để đóng gói, cần phải cân nhắc độ ổn định của chất đựng bên trong dưới điều kiện *độ ẩm cao*.
- Độ ẩm có thể có các ảnh hưởng không mong muốn đến độ ổn định hoá học và độ ổn định vật lý
- Ảnh hưởng của độ ẩm cao lên dạng bào chế rắn đóng gói trong bao bì có khả năng thấm ẩm phải được *chứng minh bằng số liệu*.

Thiết kế nghiên cứu

9. Đánh giá

Ngoại suy dữ liệu:

- Tuổi thọ được tính trên cơ sở ngoại suy luôn cần được thẩm tra bằng dữ liệu độ ổn định dài hạn bổ sung ngay khi dữ liệu có sẵn
- Nếu dữ liệu dài hạn được hỗ trợ bởi những kết quả từ những nghiên cứu cấp tốc, tuổi thọ có thể được suy rộng vượt quá thời điểm cuối cùng của nghiên cứu dài hạn
- Tuổi thọ ngoại suy có thể tới gấp đôi, nhưng không vượt quá 12 tháng so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn

Thiết kế nghiên cứu

9. Đánh giá

Đánh giá dữ liệu cho việc ước lượng tuổi thọ của thành phẩm thuốc dự định bảo quản ở nhiệt độ phòng

Việc đánh giá nên bắt đầu khi có bất kỳ sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc và tiếp tục theo xu hướng và sự dao động của dữ liệu dài hạn

Nếu có "biến đổi có ý nghĩa" xảy ra trong vòng 3 đến 6 tháng khi thử nghiệm ở điều kiện cấp tốc, thì tuổi thọ đề xuất nên dựa trên các số liệu thu được khi bảo quản ở điều kiện dài hạn.

Thiết kế nghiên cứu

9. Đánh giá

Đối với thành phẩm thuốc dự định bảo quản ở nhiệt độ phòng

"Biến đổi có ý nghĩa"

- Hàm lượng giảm 5% so với giá trị ban đầu hoặc vượt quá mức chất lượng;
- Có bất kỳ sản phẩm phân huỷ nào đó vượt quá mức chất lượng;
- Không đạt các chỉ tiêu về hình thức, tính chất vật lý và các thử nghiệm chức năng, tuy nhiên, một vài biến đổi về tính chất vật lý (ví dụ như thuốc đặt bị mềm, kem bị chảy) có thể gặp ở điều kiện cấp tốc thì được xem như là bình thường đối với các dạng bào chế này;
- Không đạt mức chất lượng pH;
- Không đạt giới hạn về độ hoà tan đối với 12 đơn vị phân liều (nang cứng hoặc viên nén)

Thiết kế nghiên cứu

9. Đánh giá

Đối với thành phẩm thuốc dự định bảo quản ở nhiệt độ phòng

Không có sự biến đổi có ý nghĩa ở điều kiện cấp tốc

Dữ liệu dài hạn và cấp tốc ít biến đổi/ không biến đổi theo thời gian và ít/ không dao động

Dữ liệu dài hạn hoặc cấp tốc biến đổi theo thời gian và/hoặc có dao động

Dữ liệu không thể đem phân tích thống kê: + các dữ liệu hỗ trợ liên quan được cung cấp, tuổi thọ đề xuất có thể gấp tới 1,5 lần, nhưng không vượt quá 6 tháng

Dữ liệu có thể đem phân tích thống kê:

- + Phân tích thống kê không được thực hiện, mức độ ngoại suy sẽ tương tự như khi dữ liệu không thể đem phân tích thống kê.
- + Phân tích thống kê được thực hiện, có thể hợp lý nếu đề xuất tuổi thọ tới gấp đôi, nhưng không vượt quá 12 tháng, so với khoảng thời gian nghiên cứu dài hạn, khi đề xuất được cùng cơ sở bằng kết quả phân tích và dữ liệu hỗ trợ có liên quan.

Thiết kế nghiên cứu

9. Đánh giá

Đánh giá dữ liệu để ước lượng tuổi thọ của thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản ở nhiệt độ dưới nhiệt độ phòng

- **Thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản trong tủ lạnh:** đánh giá theo nguyên tắc tương tự thuốc ở nhiệt độ phòng
- **Thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản đông lạnh**
- **Thành phẩm thuốc dự kiến bảo quản dưới -20°C**

Đánh giá: nên dựa trên dữ liệu dài hạn để xác định tuổi thọ

Thiết kế nghiên cứu

11. Cách ghi điều kiện bảo quản

Các điều kiện bảo quản bổ sung trên nhãn khi kết quả nghiên cứu độ ổn định chứng minh được các yếu tố ảnh hưởng	
Các yếu tố ảnh hưởng	Điều kiện bảo quản bổ sung trên nhãn tương ứng
Thành phẩm thuốc không thể bảo quản trong tủ lạnh	“Không bảo quản trong tủ lạnh hoặc đông lạnh” ^a
Thành phẩm thuốc không thể bảo quản đông lạnh	“Không bảo quản đông lạnh” ^a
Thành phẩm thuốc nhạy cảm với ánh sáng	“Tránh ánh sáng”
Thành phẩm thuốc không thể bảo quản ở nhiệt độ cao, ví dụ như thuốc đặt	“Không bảo quản và vận chuyển ở nhiệt độ trên 30°C”
Thành phẩm thuốc dễ hút ẩm	“Bảo quản ở điều kiện khô ráo”

Thiết kế nghiên cứu

11. Cách ghi điều kiện bảo quản

- **Lưu ý:**
 - Các cụm từ như “*điều kiện phòng*” hoặc “*nhiệt độ phòng*” không được chấp nhận.
 - Phải ghi các yêu cầu như hạn dùng và điều kiện bảo quản sau khi mở nắp, sau khi pha loãng hoặc sau khi pha lại thành dung dịch, nếu có

Ví dụ về thiết kế nghiên cứu

- **VIÊN NÉN PARACETAMOL 500 mg ÉP TRONG VỎ PVC (10 viên)**

Thiết kế nghiên cứu

- **Thiết kế rút gọn**

Thiết kế đầy đủ	Thiết kế rút gọn
<ul style="list-style-type: none"> • Các mẫu thử <i>có</i> sự kết hợp của tất cả các yếu tố được thử nghiệm ở tất cả các thời điểm 	<ul style="list-style-type: none"> • Các mẫu thử <i>không có</i> sự kết hợp của tất cả các yếu tố tại tất cả các thời điểm thử nghiệm • Áp dụng thay thế khi có nhiều yếu tố cần xem xét

Thiết kế nghiên cứu

• Thiết kế rút gọn

Thiết kế phân cực (bracketing)

-Thiết kế về một lịch trình độ ổn định trong đó chỉ những mẫu ở về các cực của các yếu tố thiết kế nào đó được thử nghiệm tại tất cả các thời điểm như

Giả thiết: độ ổn định của hàm lượng trung gian được đại diện bởi độ ổn định của các cực thử

Thiết kế ma trận (matrixing)

-Thiết kế cho một chương trình nghiên cứu độ ổn định trong đó chỉ có **một nhóm mẫu** được chọn trong tổng số mẫu có sự kết hợp tất cả các yếu tố sẽ được thử nghiệm tại một thời điểm

Giả thiết: tại từng thời điểm thử nghiệm, độ ổn định của mỗi nhóm mẫu đã được thử nghiệm sẽ đại diện cho độ ổn định của toàn bộ mẫu

Thiết kế nghiên cứu

• Thiết kế rút gọn

Ví dụ thiết kế phân cực

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	Trung gian			T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Thiết kế nghiên cứu

• Thiết kế rút gọn - Ví dụ thiết kế ma trận

“Rút gọn một nửa”	Thời điểm (tháng)			0	3	6	9	12	18	24	36
	Hàm lượng	S1	Lô 1	T	T		T	T		T	T
			Lô 2	T	T		T	T	T		T
			Lô 3	T		T		T	T		T
		S2	Lô 1	T		T		T		T	T
			Lô 2	T	T		T	T	T		T
			Lô 3	T		T		T		T	T

		Thời điểm (tháng)		0	3	6	9	12	18	24	36
“Rút gọn một phần ba”	S1		Lô 1	T	T		T	T		T	T
			Lô 2	T	T	T		T	T		T
			Lô 3	T		T	T	T	T		T
	S2		Lô 1	T		T	T	T	T		T
			Lô 2	T	T		T	T		T	T
			Lô 3	T	T	T		T	T		T