

ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ TUỔI THỌ CỦA THUỐC

ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐỘ ỔN ĐỊNH THUỐC

Lịch sử độ ổn định thuốc

- Đầu 1970s ở Mỹ, chương trình nghiên cứu độ ổn định thuốc, có đánh giá thống kê xử lý số liệu
- Khuyến cáo đối với cp' thuốc:
 - + Ghi HSD trên nhãn
 - + Đạt TCDĐ trong thời gian lưu hành
- 1975: Dược Điển Mỹ đưa ra HD thuốc – chưa có phương pháp xác định HD
- 1984: FDA có văn bản đầu tiên về thử ĐÔĐT
- 1993: tài liệu hướng dẫn chi tiết về Thử ĐÔĐT
- 1994: WHO xuất bản lần đầu trên tài liệu hướng dẫn nghiên cứu ĐÔĐT

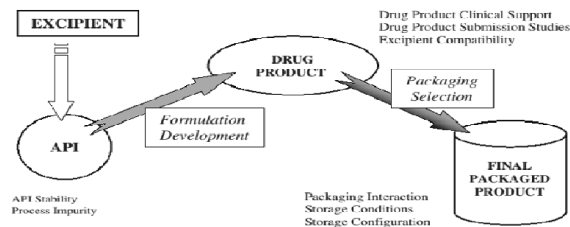
Định nghĩa

- *Độ ổn định của thuốc* là khả năng của thuốc (nguyên liệu hoặc thành phẩm) bảo quản trong điều kiện xác định giữ được những đặc tính vốn có về vật lý, hoá học, vi sinh, tác dụng dược lý và độc tính trong giới hạn qui định của tiêu chuẩn chất lượng thuốc.

Một số thuật ngữ liên quan

- **Nghiên cứu độ ổn định (stability studies)**

bao gồm một chuỗi các thử nghiệm để đảm bảo độ ổn định của một thành phẩm thuốc, đó là khả năng duy trì các tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm thuốc được đóng gói trong bao bì phù hợp cho thành phẩm đó và bảo quản ở điều kiện đã thiết lập trong một khoảng thời gian xác định.



Một số thuật ngữ liên quan

- **Tiêu chuẩn chất lượng (specifications)**

là danh sách các chỉ tiêu chất lượng, với quy trình phân tích kèm theo và các mức chất lượng bao gồm cả các mức chất lượng khác nhau giữa tiêu chuẩn chất lượng khi xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng khi lưu hành

Một số thuật ngữ liên quan

- **Tuổi thọ của thuốc (shelf-life) – Thời hạn bảo quản thuốc (expiration dating period)**

là khoảng thời gian bảo quản thuốc trong điều kiện xác định mà thuốc vẫn giữ được các tính chất đã đăng ký trong tiêu chuẩn chất lượng

- **Hạn dùng (Expiration date)**

Hạn dùng của thuốc là thời hạn ghi trên bao bì nhận thuốc đảm bảo thuốc vẫn còn đáp ứng yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn xin đăng ký lưu hành, hạn dùng của thuốc chỉ ghi tháng và năm.

Thời hạn sử dụng của thuốc là khoảng thời gian kể từ ngày sản xuất đến khi hết hạn dùng thuốc.

- **Thời hạn thử nghiệm lại (re-test period)**

Là khoảng thời gian mà ngay sau đó thành phẩm dược chất phải được khảo sát lại sao cho còn đạt tiêu chuẩn, và có thể sử dụng thích hợp trong việc sản xuất Dược phẩm

Một số thuật ngữ liên quan

- **Lô đầu tiên (primary/exhibit batch)**

Lô dược chất/ dược phẩm được dùng trong nghiên cứu độ ổn định mà các số liệu về ĐOD của nghiên cứu này được nộp trong hồ sơ đăng ký với mục đích thiết lập kỳ thử nghiệm lại hoặc tuổi thọ

- **Lô ở quy mô thử nghiệm (pilot batch)**

Một lô DC/DP được sản xuất bởi một quy trình đại diện và mô phỏng cho quy trình áp dụng ở quy mô sản xuất

- **Lô sản xuất (production batch)**

Lô DC/DP được sản xuất ở quy mô sản xuất bằng cách sử dụng các thiết bị sản xuất trong cơ sở sản xuất như mô tả trong hồ sơ đăng ký

- **Lô cam kết (Commitment batch)**

Lô sản xuất DC/DP mà trên những lô này các nghiên cứu ĐOD được bắt đầu thực hiện hoặc hoàn thiện sau khi được cấp giấy phép theo một cam kết trong hồ sơ đăng ký

Một số thuật ngữ liên quan

- **Thử nghiệm độ ổn định dài hạn (long term/real time stability testing)**

Là các nghiên cứu ĐÔĐ ở các điều kiện bảo quản xác định

- **Thử nghiệm lão hóa cấp tốc (Accelerated testing)**

Là nghiên cứu được thiết kế để tăng tốc độ phân hủy hóa học hoặc biến đổi vật lý của một dược chất hoặc một dược phẩm bằng cách dùng điều kiện bảo quản khắc nghiệt như là một phần của các nghiên cứu độ ổn định chính thức

Một số thuật ngữ liên quan

- **Thử nghiệm khắc nghiệt (Dược chất) (Stress Testing – Drug substance)**

Là các nghiên cứu được tiến hành để làm rõ ĐÔĐ thực chất của một dược chất. Thử nghiệm này là một phần của chiến lược phát triển và thông thường được tiến hành ở các điều kiện khắc nghiệt hơn điều kiện dùng trong thử nghiệm lão hóa cấp tốc.

- **Thử nghiệm khắc nghiệt (Dược phẩm) (Stress Testing – Drug substance)**

Là các nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của điều kiện khắc nghiệt lên dược phẩm

Mục tiêu nghiên cứu

- **Mục tiêu** của nghiên cứu độ ổn định là *xác định tuổi thọ*
- Về nguyên tắc, thử nghiệm độ ổn định nên được thực hiện ở các điều kiện khắc nghiệt hơn là ở các điều kiện ít khắc nghiệt để đảm bảo sai số thừa ưu tiên cho hiệu quả điều trị thuốc trên bệnh nhân và để tăng xác suất phát hiện chất hay công thức bào chế có vấn đề về độ ổn định.

Mục tiêu đánh giá độ ổn định

TT	Mục tiêu	Phương pháp nghiên cứu	Giai đoạn áp dụng
1	Xây dựng công thức, kỹ thuật pha chế và bao gói	Thử nghiệm cấp tốc	Phát triển sản phẩm
2	Xác định tuổi thọ và điều kiện bảo quản	Thử cấp tốc và dài hạn	Phát triển sản phẩm và lập hồ sơ đăng ký
3	Khẳng định bằng thực nghiệm tuổi thọ thuốc	Thử dài hạn	Lập hồ sơ đăng ký
4	Thẩm định độ ổn định liên quan đến công thức và qui trình sản xuất	Thử cấp tốc và dài hạn	Thuốc lưu hành trên thị trường

Phân vùng khí hậu

- **Vùng 1:** Khí hậu ôn hoà. Đó là các nước bắc Âu, Anh, Canada, Nga.
- **Vùng 2:** Khí hậu á nhiệt đới có thể có độ ẩm cao như Mỹ, Nhật bản, các nước nam Âu (Hy Lạp, Bồ Đào Nha).
- **Vùng 3:** Khí hậu nóng khô như Iran, Irac, Sudan.
- **Vùng 4:** Khí hậu nóng ẩm. Đó là một số nước nam Mỹ (Brazil, Nicaragua,...), Đông Nam Á (Việt Nam, Philippin, Indonesia...)

Vùng	Điều kiện bảo quản	
	Nhiệt độ (°C)	Độ ẩm (%)
1	21	45
2	25	60
3	30	35
4	30	70

Phân vùng khí hậu

Country	City	T [°C]	MKT [°C]	Y _T [%] T = 30°C	P _D [hPa]	RH [%]	RH [%] at 30°C	Testing condition [°C/% RH]	Y _{PD} [%]
	Roxas, Panay	27.4	27.6	9	29.10	79.7	68.5	30/65 30/70 30/75	-5 2 10
Singapore		27.2	27.5	9	29.14	80.7	68.6	30/65 30/70 30/75	-5 2 9
Thailand	Bangkok	27.9	28.4	6	27.17	72.3	64.0	30/65 30/70 30/75	2 9 17
Vietnam	Hanoi	23.8	24.9	21	24.08	81.9	56.7	30/65 30/70 30/75	15 24 32
	Ho Chi Minh City (Saigon)	27.3	27.6	9	28.11	77.6	66.2	30/65 30/70 30/75	-2 6 13

Phân vùng khí hậu

Table 4.5 Long-term testing conditions for ASEAN member countries

Country	30°C/65% RH CZ IVA	30°C/70% RH	30°C/75% RH CZ IVB
Brunei		+	
Cambodia		+	
Indonesia			+
Laos	+		
Malaysia		+	
Myanmar	+		
Philippines			+
Singapore			+
Thailand		+	
Vietnam			+

Phân vùng khí hậu

Table 4.6 Conditions for stability testing in ASEAN countries

Type	Conditions
Products in primary containers permeable to water vapour	30°C ± 2°C/75% ± 5% RH
Products in primary containers impermeable to water vapour	30°C ± 2°C/RH not specified
Accelerated studies	40°C ± 2°C/75% ± 5% RH
Stress studies	Unnecessary if accelerated studies at above conditions are available

Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định

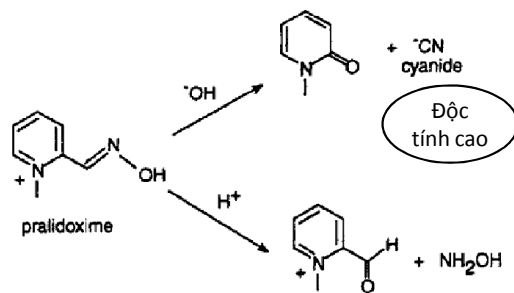
- Độ ổn định hóa học
- Độ ổn định vật lý
- Độ ổn định vi sinh
- Độ ổn định điều trị
- Độ ổn định độc tính

Độ ổn định hóa học

- **Các nguyên nhân về sự giảm chất lượng của thuốc**
 - Giảm hoạt tính
 - Thuốc phân hủy thành chất có độc tính
 - Sự phân hủy thuốc làm giảm chất lượng thẩm mỹ
 - Đường sử dụng thuốc

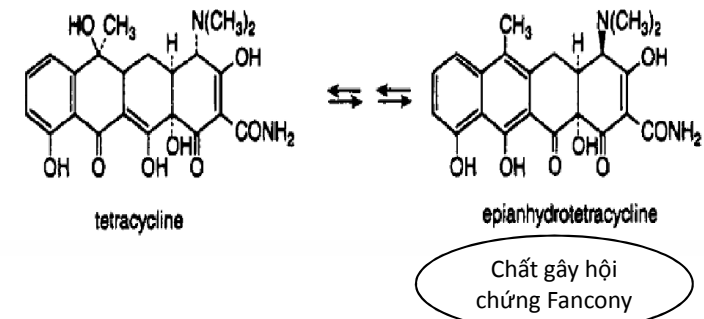
Độ ổn định hóa học

Ví dụ Thuốc phân hủy thành chất có độc tính:



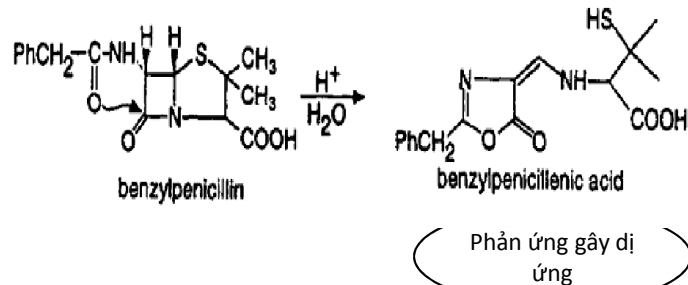
Độ ổn định hóa học

Ví dụ Thuốc phân hủy thành chất có độc tính:



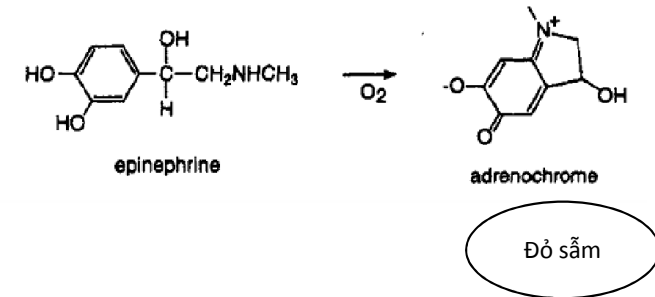
Độ ổn định hóa học

Ví dụ Thuốc phân hủy thành chất có độc tính:



Độ ổn định hóa học

- Sự phân hủy thuốc làm giảm chất lượng thẩm mỹ



Độ ổn định hóa học

• Đường sử dụng thuốc

Mặc dù thuốc đã được chứng minh ổn định trong công thức pha chế, vẫn cần phải chứng minh bền vững trong môi trường pH thay đổi của dạ dày, ruột, nếu thuốc dùng đường uống.

Những hiểu biết liên quan đến tính bền của thuốc trong môi trường acid (pH 1-2) ở 37 °C rất quan trọng cho thiết kế phân tử thuốc có hoạt chất nhạy cảm với môi trường acid.

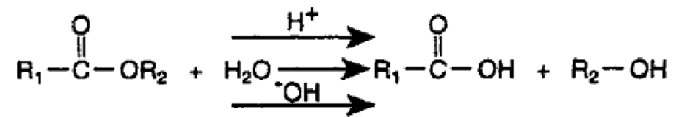
Độ ổn định hóa học

- Các con đường phân hủy hóa học của thuốc**
 - Quá trình thủy phân
 - Quá trình dehydrat hóa
 - Quá trình biến đổi đồng phân và racemic hóa
 - Phản ứng loại bỏ nhóm carboxylic
 - Phản ứng oxy hóa
 - Quá trình quang phân hủy thuốc
 - Phản ứng chuyển đổi gốc acetyl

Độ ổn định hóa học

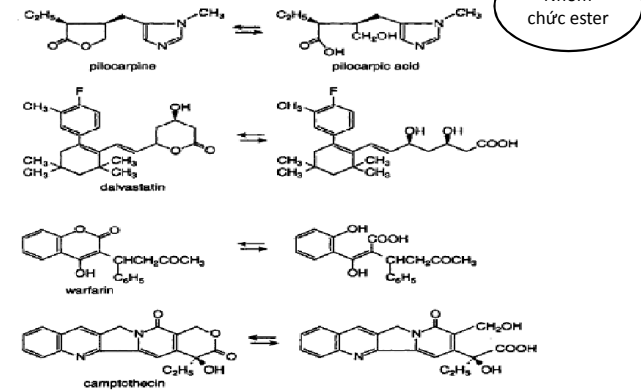
• Quá trình thủy phân

- là một trong phản ứng hóa học phổ biến nhất có tác động đến độ bền vững của thuốc.
- thường xảy ra nhất khi bảo quản các *thuốc có gốc ester, amid, lacton, lactam, imid...*



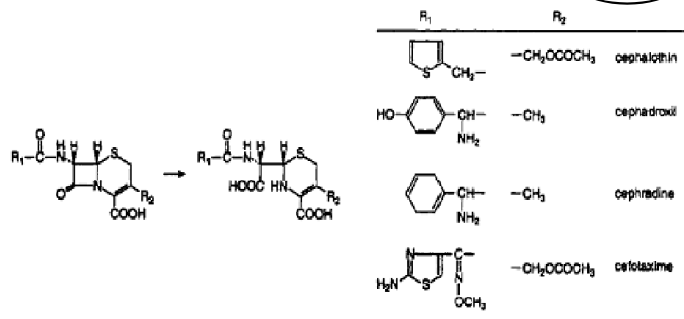
Độ ổn định hóa học

• Quá trình thủy phân



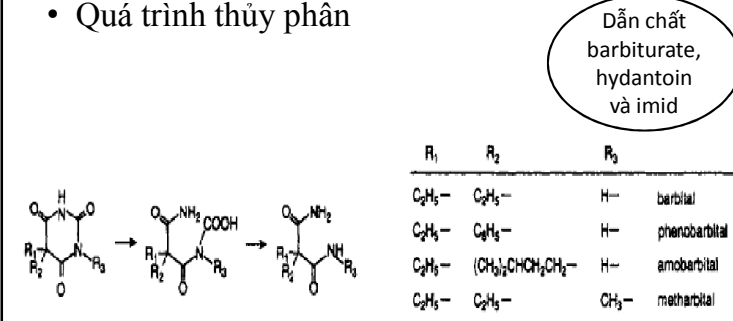
Độ ổn định hóa học

• Quá trình thủy phân



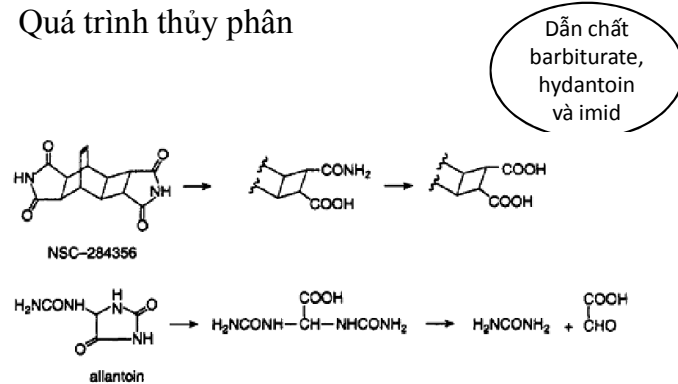
Độ ổn định hóa học

• Quá trình thủy phân



Độ ổn định hóa học

• Quá trình thủy phân



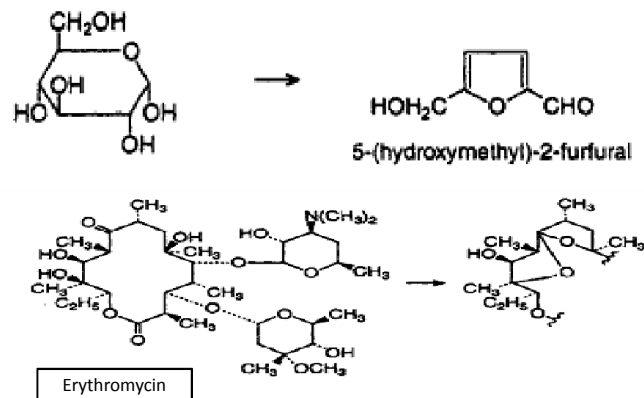
Độ ổn định hóa học

• Quá trình dehydrat hóa

- Các phân tử đường như glucose, lactose bị dehydrat tạo sản phẩm 5-(hydroxymethyl)-furfural.
- Một số dẫn chất trong công thức phân tử mang những nhóm hydroxy có khả năng bị loại nước khi tiếp xúc với các tác nhân proton hóa ví dụ acid tạo các sản phẩm dehydrat
- Các tetracyclin có mang nhóm hydroxy tại C6, trong môi trường acid cũng loại một phân tử nước tạo dẫn chất anhydrotetracyclin giảm tác dụng, nhưng độc tính cao

Độ ổn định hóa học

• Quá trình dehydrat hóa



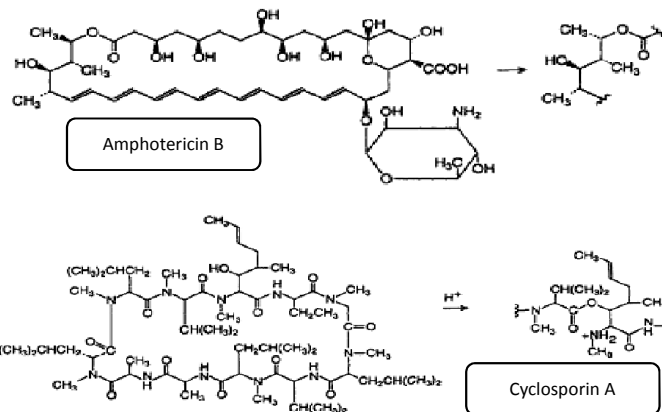
Độ ổn định hóa học

• Quá trình biến đổi đồng phân và racemic hóa

- Đồng phân và racemic, epime hóa có thể xảy ra với các thuốc có chứa nối đôi, nhóm OH phenol, carbon bất đối... trong phân tử.
- Racemic hóa và epimer hóa có thể xảy ra đối với các thuốc có cấu trúc mang carbon bất đối trong phân tử. Khi bị racemic hóa và epimer hóa thuốc sẽ thay đổi tác động dược lý, nhiều trường hợp thuốc vừa mất hoàn toàn tác dụng, vừa có nguy cơ độc tính gia tăng.

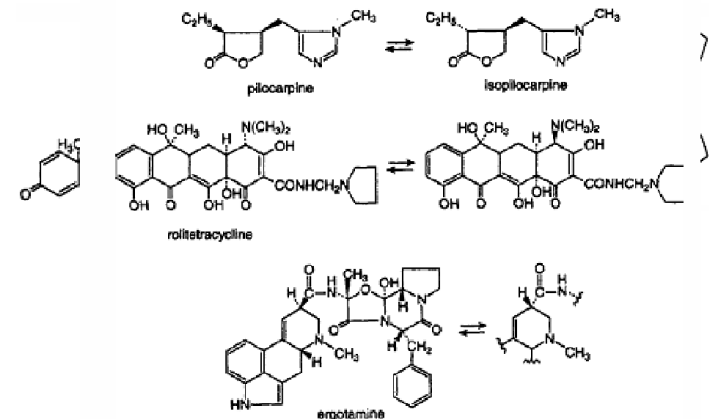
Độ ổn định hóa học

Ví dụ



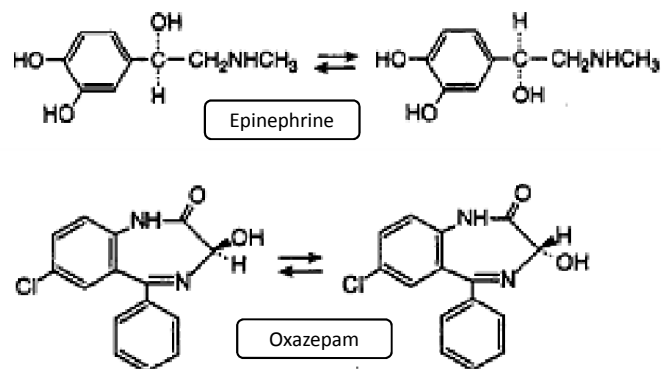
Độ ổn định hóa học

Ví dụ



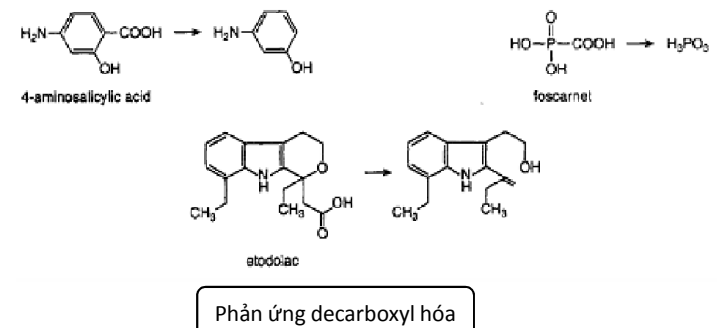
Độ ổn định hóa học

• Ví dụ racemic hóa



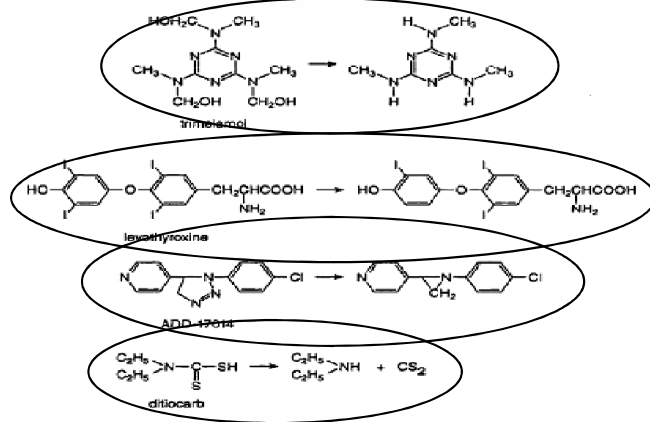
Độ ổn định hóa học

• Phản ứng tách loại các nhóm chức



Độ ổn định hóa học

- Phản ứng tách loại các nhóm chức



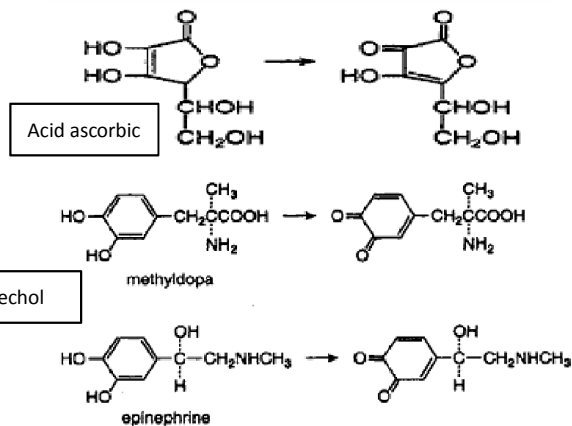
Độ ổn định hóa học

- Phản ứng oxy hóa**

- Oxy hóa là một trong những nguyên nhân quan trọng gây nên sự phân hủy thuốc
- Oxy, chất tham dự hầu hết các phản ứng oxy hóa thuốc, hiện diện rất nhiều trong không khí, tiếp xúc với thuốc trong quá trình sản xuất, bảo quản.
- Cơ chế oxy hóa thuốc phụ thuộc vào cấu trúc hóa học của thuốc và sự hiện diện của các gốc oxy hoạt tính hoặc chất oxy hóa khác.

Độ ổn định hóa học

Ví dụ

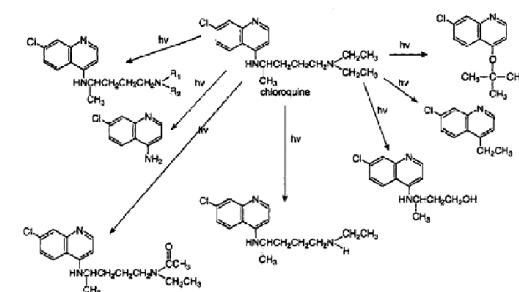


Độ ổn định hóa học

- Quá trình quang phân**

- Được ghi nhận là quá trình ảnh hưởng đến độ ổn định của nhiều thuốc.
- Cơ chế của quá trình này rất phức tạp

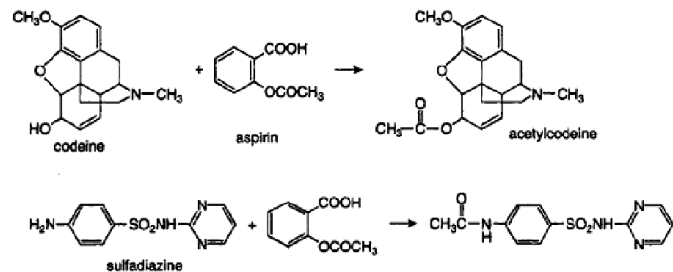
Ví dụ:



Độ ổn định hóa học

- Phản ứng chuyển đổi gốc acetyl

Ví dụ



Độ ổn định vật lý

- Trạng thái vật lý của một thuốc xác định những tính chất vật lý của thuốc
- Do các tính chất lý học này gây ảnh hưởng đến tính hiệu quả, an toàn của hoạt chất đối với người sử dụng thuốc, nên khi trạng thái vật lý thay đổi hoạt chất này cần phải kiểm định lại.

Độ ổn định vật lý

- **Sự biến đổi trạng thái vật lý**
 - Sự kết tinh của dạng thuốc vô định hình
 - Sự biến đổi trạng thái tinh thể
 - Sự hình thành và phát triển kích thước tinh thể
 - Sự chuyển pha hơi
 - Sự hút ẩm

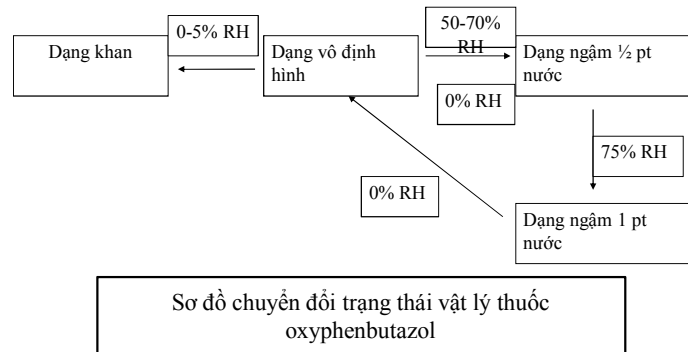
Độ ổn định vật lý

- **Sự kết tinh của dạng thuốc vô định hình**
 - Do mức năng lượng tự do thấp hơn của dạng tinh thể, nên theo thời gian trạng thái vô định hình cũng sẽ biến đổi từng phần sang dạng tinh thể.
 - Sự kết tinh của nguyên liệu có thể xảy ra trong thời hạn bảo quản lâu dài và có thể dẫn đến những thay đổi mạnh mẽ về tính chất của thuốc

Độ ổn định vật lý

• Sự kết tinh của dạng thuốc vô định hình

Ví dụ



Độ ổn định vật lý

• Sự kết tinh của dạng thuốc vô định hình

Ví dụ

- Nifedipin dạng vô định hình đồng kết tủa với tá dược polyvinyl pyrrolidon
- Sucrose khan, dạng bột vô định hình chịu sự biến đổi kết tinh hóa xảy ra khi gặp ẩm và nhiệt độ thích hợp.



Độ ổn định vật lý

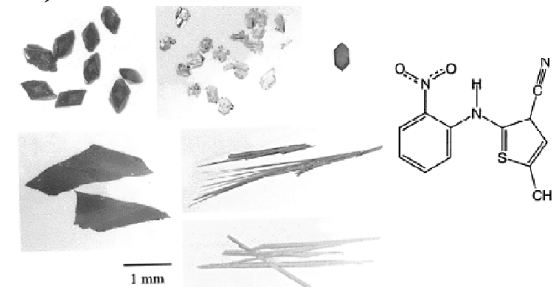
• Sự biến đổi trạng thái tinh thể (hiện tượng đa hình)

- Chất đa hình là những dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất, do các dạng này có mức năng lượng tự do hoặc khả năng hoạt động hóa học khác nhau.
- Tùy thuộc vào điều kiện nhiệt độ và độ ẩm và độ ẩm sự biến đổi đa hình xảy ra.
- Biến đổi đa hình xảy ra trong quá trình bảo quản có thể dẫn đến sự thay đổi sâu sắc về tính chất của thuốc như độ hòa tan, độ tan rã

Ví dụ: pyridoxal hydroclorid có 2 dạng tinh thể, bromovalerylurea có 3 dạng kết tinh.

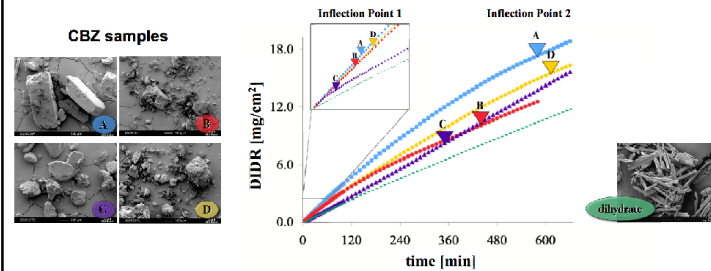
Độ ổn định vật lý

• Sự biến đổi trạng thái tinh thể (hiện tượng đa hình)



6 dạng polymorphism khác nhau của phân tử 5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino] thiophenecarbonitrile

Độ ổn định vật lý



Ảnh hưởng của dạng thù hình carbamazepin
đến độ hòa tan

Độ ổn định vật lý

• Sự hình thành và phát triển kích thước tinh thể

Các phân tử dạng tinh thể không thể xem như tồn tại trong trạng thái tĩnh. Tinh thể có thể tăng kích thước hoặc giảm kích thước tùy thuộc vào môi trường mà tinh thể tiếp xúc.

Ví dụ: hoạt chất và tá dược ở dạng thuốc rắn như viên nén, cốm có thể kết tinh lại hoặc thăng hoa kết tinh trên bề mặt của viên nén trong quá trình bảo quản

• Sự chuyển pha hơi

Các thuốc chứa thành phần có tính chất thăng hoa dễ bị làm thay đổi hàm lượng hoạt chất thuốc do thăng hoa của thuốc hoặc tá dược.

Độ ổn định vật lý

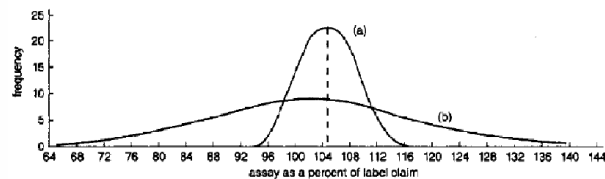


Figure 140. Change in nitroglycerin content uniformity in sublingual tablet due to vapor-phase transfer, before (a) and after storage at 25°C for 5 months (b). (Reproduced from Ref. 596 with permission.)

Độ ổn định vật lý

• Sự hút ẩm

- Sự hút ẩm có thể quan sát thấy ở các thành phẩm thuốc dạng rắn.
- Ảnh hưởng của sự hút ẩm lên độ bền vững của thuốc xảy ra trong quá trình bảo quản thuốc dẫn đến sự thay đổi về tính chất thuốc như cảm quan, và độ hòa tan.
- Sự hút ẩm được kiểm soát dựa vào tính chất vật lý của hoạt chất và tá dược.

Độ ổn định vi sinh

- Một số DC là môi trường tốt cho VK và nấm phát triển, kể cả những VK gây bệnh
- Các men do VK tiết ra xúc tác quá trình phân hủy thuốc
- Việt Nam là điều kiện tốt cho VK, nấm mốc phát triển