



الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

دليل للأسئلة الشائعة الخاصة بالإدارة العامة للثبات سنة 2024

الكود: **EDREX:NP. CAPP.087**

رقم الاصدار: **1**

تاريخ الاصدار: **2024-08-21**

تاريخ التفعيل: **2024-08-21**

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الأسئلة الشائعة بالإدارة العامة للثبات

الأسئلة الإدارية المتكررة للإدارة العامة للثبات:

1. ما هي آلية تنفيذ تقديم دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية بنظام المسار السريع (Fast Track) ؟

- في التقديم الأول:
يتم إدراج نظام المسار السريع وأكواد دفع الخدمات في نفس رابط التقديم دون الحاجة إلى تقديم طلب منفصل أو حضور ممثلي الشركات المتقدمة لتسليم الطلبات أو إيصالات الدفع، حيث يمكن للشركات اختيار نظام (Fast Track) مباشرة.
- أثناء العملية:
يمكن للشركات تقديم طلب المسار السريع إلكترونياً بعد تقديم دراسة الثبات وخلال مرحلة المراجعة والتقييم.
- رابط التقديم
يمكن للشركات التقديم من خلال آلية الرابط الموحد (البوابة الإلكترونية للإدارة العامة للثبات) وذلك باختيار خدمات الإدارة العامة للثبات ثم اختيار طلب المسار السريع، على أن يتم التقديم يوم الإثنين من كل أسبوع عبر الرابط التالي:

<https://forms.gle/dk1yp5BjtjKC9DqK8>

طلبات إضافية:

- أثناء تقديم دراسات الثبات أو الالتماسات، يمكن للشركات أيضاً التقديم على الطلبات التالية وفقاً للآليات المعلنة:
- أ. التقدم بطلب لزيادة عدد ملفات دراسات الثبات المقدمة بما يتجاوز الحد الشهري المسموح به لكل شركة (ملف واحد أسبوعياً).
 - ب. التقدم بطلب لزيادة عدد الالتماسات دراسات الثبات المقدمة بما يتجاوز الحد الشهري المسموح به لكل شركة (ملف واحد أسبوعياً).

2. كيف يمكن للشركة الاطلاع على آخر التحديثات الخاصة بتقديم ملفات الثبات إلى الإدارة العامة للثبات؟

من خلال تصفح موقع هيئة الدواء المصرية، ثم اختيار القوانين والقرارات واللوائح، ثم الإعلانات، ثم إشعارات متلقي الخدمة، ثم إشعارات الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية، ثم إشعارات الإدارة العامة للثبات.

3. ما هي مواعيد تقديم دراسات ثبات جديدة لمراجعتها للمستحضرات الدوائية المصنعة محلياً والمستوردة (لأول مرة أو استيفاء)؟

- تم تحديث آلية تقديم دراسات الثبات لتكون على مرحلتين فقط:
- خلال المرحلة الأولى: يتم مراجعة المستندات التنظيمية .
 - ثم ينتقل ملف دراسة الثبات مباشرة إلى المرحلة الثانية: وهي التقييم الفني، حيث يتم إرسال ملاحظات التقييم الفني بشكل مجمع – إن وجدت .
 - يتم تحديد عدد دراسات الثبات المسموح بتقديمها وفقاً لدليل التقديم المنشور .

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

• رابط التقديم: <https://forms.gle/yVZCEUKWEvj1N7iu8>

• مواعيد التقديم:

يومي الثلاثاء والأربعاء من كل أسبوع لجميع دراسات الثبات للمستحضرات المحلية والمستوردة بكافة أنواعها .

• استكمال المستندات التنظيمية: تقوم الشركة بإرسال استيفاءات المستندات التنظيمية المطلوبة بهيئة الدواء المصرية يوم الإثنين من كل أسبوع لجميع دراسات الثبات لمختلف المستحضرات من خلال الرابط التالي:

<https://forms.gle/x4zt445p7SkdPsn29>:

• استكمال التقييم الفني: تقوم الشركة بإرسال استيفاءات التقييم الفني المطلوبة لجميع دراسات الثبات لمختلف المستحضرات عبر الروابط التالية:

بالنسبة للمنتجات المحلية: <https://forms.gle/a2iYJeE3ot9Nsnyq8>

بالنسبة للمنتجات المستوردة: <https://forms.gle/33QLnPMmzGiX2ZVu7>

4. في حالة وجود استفسار، كيف يمكن للشركة التواصل مع الإدارات والوحدات المختصة بالإدارة العامة للثبات؟

نافذة الاستفسارات: خصصت الإدارة العامة للثبات شبكًا لتلقي استفسارات الشركات بمقر الهيئة بالمنيل (شباك رقم 15) أسبوعيًا، وذلك في المواعيد التالية:

- من 10 صباحًا إلى 11 صباحًا: لإدارة الشؤون الفنية والتنظيمية
- من 11 صباحًا إلى 12 ظهرًا: لإدارة فحص المستحضرات المستوردة
- من 12 ظهرًا إلى 1 ظهرًا: لإدارة فحص المستحضرات المحلية

التواصل الهاتفي: كما يمكن التواصل هاتفياً عبر الخط الأرضي في المواعيد التالية:

- وحدة المتابعة (1302): من 9 صباحًا إلى 3 عصرًا
- إدارة الشؤون الفنية والتنظيمية (1301): من 10 صباحًا إلى 12 ظهرًا
- إدارة فحص المحلي (1303): من 10 صباحًا إلى 12 ظهرًا
- إدارة فحص المستورد (1304): من 10 صباحًا إلى 12 ظهرًا

ويمكن أيضًا تقديم الاستفسارات من خلال الرابط الموحد (البوابة الإلكترونية للإدارة العامة للثبات) عبر اختيار خدمات الإدارة العامة للثبات ثم اختيار (الاستفسارات – الشكاوى)، وذلك يومي الأحد والأربعاء من كل أسبوع من الساعة 9 صباحًا إلى 11 صباحًا:

<https://forms.gle/dk1yp5BjtjKC9DqK8>

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

المقابلات: بالإضافة إلى ذلك، يمكن للشركات طلب عقد اجتماع مع مديري الإدارات ومدير الإدارة العامة للثبات، حيث يتم تحديد الاجتماعات يوم الإثنين من الساعة 10 صباحًا حتى 3 عصرًا.

5. متى يمكن للشركات المعنية تقديم التماسات خاصة بدراسات الثبات للمستحضرات المحلية والمستوردة؟

- تقوم الشركات بتقديم مستندات الالتماس كاملة يوم الخميس من كل أسبوع عبر رابط التقديم الإلكتروني للالتماسات، مع سداد الرسوم المقررة للخدمة .
- تقوم الإدارة العامة للثبات بإجراء التقييم الفني واتخاذ القرار بشأن الالتماس المقدم:
 - في حالة الموافقة: يتم إصدار الموافقة وإخطار الشركة عبر البريد الإلكتروني لاستلامها .
 - في حالة عدم استيفاء الالتماس: يتم إرسال خطاب للشركة بالمطلوب لاستيفائه .
- تقوم الشركة بتقديم استكمالات الالتماس يوم الخميس من كل أسبوع على نفس رابط التقديم الإلكتروني للالتماسات .

ملاحظة:

يُسمح بتقديم التماس واحد فقط أسبوعيًا لكل شركة، وفي حالة الرغبة في تقديم عدد إضافي يتم ذلك وفقًا لآلية المسار السريع

رابط الالتماس للمنتجات المحلية: <https://forms.gle/sy1aXZ8zCz998snb6>

رابط الالتماس للمنتجات المستوردة: <https://forms.gle/YL6NDTmKRg4mp8bm6>

6. كيف يمكن للشركات المعنية تتبع موقف المستحضر بعد إرسال رقم تتبع الثبات (Stability Tracking ID) عبر البريد الإلكتروني؟

يرجى متابعة موقف المستحضر من خلال الجدول الإلكتروني باستخدام الكود المُرسَل عبر البريد الإلكتروني، وذلك من خلال الرابط التالي وفقًا لنوع المستحضر والبحث في الصفحة الفرعية المناسبة. يمكن للشركات الوصول من خلال آلية الرابط الموحد (البوابة الإلكترونية للإدارة العامة للثبات) أو على هذا الرابط:

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/128qkyHnMqGFIMqQfgOFFLFIOZKcRf93xUEMIMNx5-Dw/edit?usp=sharing>

7. ما هي متطلبات تقديم دراسة الثبات لإعادة التسجيل؟

يتم تقديم دراسة ثبات طويلة الأجل أو دراسة ثبات مستمرة (Ongoing) على تشغيل إنتاجية واحدة على الأقل، بشرط عدم حدوث أي تغيير في بيانات المنتج المسجل خلال العشر سنوات السابقة.

يرجى الرجوع إلى دليل قرار رئيس هيئة الدواء المصرية رقم 150 لسنة 2022 الخاص بمتطلبات إعادة التسجيل:

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

https://www.edaegypt.gov.eg/media/3x4hcqc1/%D8%AF%D9%84%D9%8A%D9%84-D8%AA%D9%86%D8%B8%D9%8A%D9%85%D9%8A_%D9%84%D9%82%D8%B1%D8%A7%D8%B1_%D8%B1%D9%8A-%9%8A%D8%B3_%D8%A7%D9%84%D9%87%D9%8A%D9%8A-D8%A9_150_%D9%84%D8%B3%D9%86%D8%A9_2022_hdr-receptf820-edaegy.pdf%0

8. ما هي الشروط الواجب توافرها عند التقدم بطلب مد مدة الصلاحية للمستحضرات الدوائية؟

يجب تقديم دراسة ثبات طويلة الأجل على 3 تشغيلات إنتاجية لفترة الصلاحية المطلوبة، وإلا يمكن تطبيق الاستقراء (Extrapolation) وفقاً لإرشادات ICH Q1E.

9. ما المطلوب لاستكمال إجراءات تسجيل مستحضر دوائي مستورد في حالة عدم توفر دراسات ثبات معجلة وطويلة الأجل على ثلاث تشغيلات إنتاجية؟

تقوم الشركة بتقديم دراسة ثبات معجلة ودراسة ثبات طويلة الأجل على ثلاث تشغيلات إنتاجية أساسية من المنتج، مصنعة بنفس بيان التركيب وبفس عبوة التداول المقترحة.

كما يجب على الشركة المالكة للترخيص الالتزام بإجراء دراسات ثبات معجلة وطويلة الأجل على ثلاث تشغيلات إنتاجية وتقديمها عند الانتهاء منها.

10. ما المطلوب لاستكمال إجراءات تسجيل مستحضر دوائي مستورد في حالة عدم توفر دراسات ثبات على ثلاث تشغيلات إنتاجية تم إنتاجها خلال آخر عشر سنوات؟

يمكن تقديم دراسات ثبات معجلة وطويلة الأجل على ثلاث تشغيلات إنتاجية تم تصنيعها منذ أكثر من عشر سنوات، مدعومة بدراسة ثبات مستمرة (Ongoing) على تشغيلة إنتاجية تم تصنيعها خلال آخر عشر سنوات.

11. ما هي الدراسات وعدد التشغيلات المطلوبة لدراسات الثبات في حالة إعادة تسجيل مستحضر دوائي مستورد؟

يتم تقديم دراسة ثبات مستمرة (Ongoing) على تشغيلة إنتاجية واحدة فقط. أما في حال تغيير مدة الصلاحية أو ظروف التخزين عن تلك المذكورة في رخصة التسجيل، فيتم تقديم دراسة ثبات مستمرة على ثلاث تشغيلات إنتاجية وفق مدة الصلاحية وظروف التخزين المقترحة.

12. ما هي الدراسات المطلوبة للمطهرات في حالات إعادة التسجيل، والتغييرات، واختلاف أحجام العبوات؟

• في حالة إعادة التسجيل:

يتم تقديم دراسة ثبات طويلة الأجل على تشغيلة إنتاجية واحدة فقط، بشرط عدم تغيير أي بيانات للمنتج المسجل سابقاً .

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

- في حالة وجود تغييرات على المستحضر:
- يتم تقديم دراسات الثبات المطلوبة وفقاً لخطاب الموافقة على التغيير الصادر للمنتج .
- في حالة اختلاف أحجام العبوات:
- يجب تقديم دراسات الثبات لكل حجم عبوة، ما لم يتم تطبيق تصميم التوسيع Bracketing وفقاً لإرشادات ICH Q1D مع تقديم مبررات علمية مناسبة.

13. هل توجد قائمة بالدول غير المرجعية؟

لا توجد قائمة محددة بالدول غير المرجعية. ومع ذلك، توجد قائمة بالدول المرجعية المعتمدة من قبل اللجنة الفنية بتاريخ 31 ديسمبر 2009، وآخر تحديث لها بتاريخ 18 يناير 2024. وأي دولة غير مدرجة ضمن هذه القائمة تُعتبر دولة غير مرجعية.

وتشمل قائمة الدول المرجعية ما يلي:

1. أستراليا – النمسا – بلجيكا – كندا – الدنمارك – ألمانيا – فنلندا – أيسلندا – فرنسا – أيرلندا – لوكسمبورغ – هولندا – نيوزيلندا – النرويج – السويد – سويسرا – الولايات المتحدة الأمريكية – المملكة المتحدة – اليابان – إيطاليا – إسبانيا – البرتغال
2. الجهات المدرجة من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO Listed Authorities)
3. الدول التي تعمل بمستوى النضج الرابع (ML4) وفقاً لمعايير منظمة الصحة العالمية، وهي: سنغافورة وكوريا الجنوبية

وذلك طبقاً للقرارات المنشورة

<https://edaegypt.gov.eg/media/0p5dtowr/reference-countries.pdf>
https://edaegypt.gov.eg/media/55hgxe0/%D9%82%D8%B1%D8%A7%D8%B1-D8%A7%D9%84%D9%84%D8%AC%D9%86%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D9%81%D9%86%D9%8A%D8%A9-%D9%84%D9%85%D8%B1%D8%A7%D9%82%D8%A8%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D8%A3%D8%AF%D9%88%D9%8A%D8%A9-%D9%81%D9%8A-18-1-2024-%D9%84%D9%84%D8%AF%D9%88%D9%84-%D8%A7%D9%84%D9%85%D8%B1%D8%AC%D8%B9%D9%8A%D8%A9_.pdf

14. ما هو المطلوب لتقليل فترة الصلاحية لمستحضر دوائي مستورد؟

- بالنسبة للمستحضرات المسجلة:
- يتم التواصل مع الإدارة العامة المختصة بالمنتج للنظر في الطلب والحصول على موافقة تغيير (Variation Approval).
- بالنسبة للمستحضرات قيد التسجيل:
- تقوم الشركة بالتقديم عبر رابط الالتماسات يوم الخميس من كل أسبوع، مع رفع المستندات المطلوبة، وتشمل:
- خطاب إقرار من صاحب الترخيص يطلب فيه تقليل مدة الصلاحية مع توضيح المبررات العلمية لهذا التخفيض

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

15. ماذا يتضمن تقديم دراسة الثبات لاعتماد دراسة الثبات بعد الفتح (In-use) للمستحضرات المحلية أو المستوردة؟

يتم تقديم دراسة ثبات بعد الفتح على تشغيلتين تجريبيتين (Pilot Batches) على الأقل، على أن تكون إحدى التشغيلات قريبة من نهاية مدة صلاحيتها. ويتم إجراء الدراسة طوال فترة الاستخدام المقترحة، مع القياس عند نقطة البداية ونقطة النهاية.

16. كيف يتم استيفاء التعهد (Commitment) في موافقة الثبات؟

- يتم تقديم التماس عبر رابط الالتماسات يوم الخميس من كل أسبوع .
- تقوم الإدارة بمراجعة الالتماس والرد عبر البريد الإلكتروني بالملاحظات – إن وجدت .
- يتم إصدار موافقة الالتماس واستلامها من الإدارة يومي الثلاثاء والخميس.

17. كيف يتم تقديم دراسات الثبات للمستحضرات المستوردة التي تعهدت الشركة بتقديمها في موعد محدد كشرط في موافقة الثبات؟

- يتم التقديم مباشرة يومي الثلاثاء والأربعاء من كل أسبوع وفقاً لدليل التقديم الجديد .
- في حال إذا تجاوزت الشركة الموعد المحدد في موافقة الثبات لتقديم الدراسة :
 - يجب أولاً تقديم التماس للحصول على إيصال سداد للموافقة على مد المهلة .
 - ثم يتم تقديم الدراسة بعد ذلك.

18. كيف يمكن تعديل أو إضافة أي بيانات في موافقة الثبات (مثل إضافة دراسة بعد الفتح، إضافة مذيب، أو تعديل مواصفة الدواء؟

- تقوم الشركات بتقديم مستندات الالتماس يوم الخميس من كل أسبوع عبر الرابط الإلكتروني للالتماسات، مع سداد الرسوم المقررة .
- تقوم الإدارة العامة للثبات بإجراء التقييم الفني واتخاذ القرار بشأن الإلتماس المقدم:
 - في حالة الموافقة : يتم إصدار الموافقة وإخطار الشركة عبر البريد الإلكتروني لاستلامها .
 - في حالة عدم الاستيفاء : يتم إرسال خطاب للشركة بالمطلوب لاستكمال الالتماس.

19. ما هي أنواع الالتماسات التي يمكن للشركات تقديمها؟

يمكن للشركات تقديم الأنواع التالية من الالتماسات:

1. التماس فني: (Technical Appeal) للرد على ملاحظات التقييم الفني .
2. تعديل خطاب الموافقة: مثل إضافة دراسة بعد الفتح ، أو إضافة مذيب، أو تعديل المواصفة الدوائية .
3. التماسات الحالات الخاصة: (Certain Cases Appeal) وذلك وفقاً لدليل التقديم المعتمد .
4. بدل فاقد لموافقة مفقودة: في حالة فقدان خطاب الموافقة الصادر.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الأسئلة الفنية الشائعة للإدارة العامة للثبات:

1. هل من المقبول إجراء تحليل المادة الفعالة باستخدام طريقة تحليل غير HPLC ؟

نعم، وفقاً لإرشادات ICH Q6A ، في حال تبرير استخدام طريقة تحليل غير نوعية، يمكن استخدام طرق تحليلية أخرى مدعومة لتحقيق النوعية الكلية. على سبيل المثال، عند استخدام طريقة المعايرة (Titration) لتقدير المادة الفعالة، يمكن تدعيمها باختبار مناسب للشوائب لضمان الدقة والنوعية.

2. هل يتم تقديم دراسة الثبات الضوئي (Photostability) كجزء من دراسة الثبات للمستحضرات المستوردة؟

نعم، وفقاً لإرشادات WHO TRS 986 Annex 6 ، يجب أن تكون دراسة الثبات الضوئي جزءاً أساسياً من دراسات الإجهاد (Stress Testing). كما تم تحديد الشروط القياسية في ICH Q1B.

- إذا ذكر في أحد الدساتير الدوائية المعترف بها عبارة "يحفظ بعيداً عن الضوء" ، فيكفي وضع هذه العبارة على الملصق دون الحاجة لإجراء الدراسة .
- إذا ثبت أن نظام العبوة يوفر حماية من الضوء، يمكن تقديم بيانات علمية منشورة مثل تقارير CMC أو التقييمات العامة لدعم ذلك .

3. هل توجد دراسات ثبات إضافية مطلوبة لتسجيل أو إعادة تسجيل المستحضرات الخام (Bulk) المحلية أو المستوردة؟

وفقاً للملحق 10 من تقرير منظمة الصحة العالمية WHO TRS 1010 Annex 10

- يجب إجراء دراسات فترة الانتظار (Hold-time studies) للمنتجات الغير مغلفة (مثل الأقراص قبل التعبئة النهائية) .
- علي سبيل المثال: إذا تم تخزين المنتج الغير معبأ لأكثر من 30 يوماً قبل التعبئة أو الشحن من موقع التصنيع إلى موقع التعبئة، يجب تقييم ثباته داخل عبوة التخزين .

كما يجب مراعاة أن: في حالة دراسات فترة الانتظار، يتم تخزين المواد الوسيطة (Intermediates). ويمكن العثور على مزيد من الإرشادات في تقرير المنظمة رقم 992 الملحق رقم (TRS 992 annex 4)، حيث يجب وضع تشغيلات المنتجات النهائية المصنوعة من مواد وسيطة خضعت لدراسة فترة انتظار في الاعتبار عند إجراء اختبارات الثبات طويلة الأمد.

4. ما هي المستندات والدراسات المطلوبة في حال حدوث انحراف (Excursion) عن شروط التخزين المعتمدة للمنتج أثناء شحن مستحضر دوائي مستورد؟

- يجب على المستورد: توثيق تفاصيل الانحراف (النوع، المدة) .
- تقييم تأثيره على ثبات المنتج وفقاً لخصائص المنتج وشدة الانحراف. (ICH Q1A(R2))

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

وقد تشمل الإجراءات التصحيحية:

- إعادة الاختبار
- أو تمديد مدة الصلاحية مع مبرر علمي (التوثيق السليم للانحراف والإجراء المتخذ ضروري للحصول على الموافقة التنظيمية)

ويجب تقديم ما يلي:

- دراسة ثبات معجلة لتقييم تأثير الانحراف أثناء الشحن وضمان استقرار المنتج عند درجة الحرارة المذكورة للفترة المذكورة في تقرير التفيتش .
- تقرير التفيتش موضحاً تفاصيل الانحراف، أو بريد إلكتروني من إدارة التفيتش على المستحضرات المستوردة إلى الإدارة العامة للثبات مرفقاً به التقرير الذي يوضح الانحراف

5. ما هي المتطلبات عند استخدام طريقة الأشعة فوق البنفسجية UV بدلاً من تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC في دراسات الثبات؟

في حالة استخدام التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية: (UV)
أ. اختيار الطول الموجي:

- يجب أن يكون الاختيار حصرياً عند القمة العظمى (Maximum) بزيادة أو نقصان لا يتجاوز 2 نانومتر.
- يتم اختيار طول موجي تظهر عنده المادة المراد تحليلها (Analyte) امتصاصاً قوياً ونوعياً ضمن النطاق من 220 إلى 400 نانومتر

ب. الخطية (Linearity) ضمن قانون بير-لامبرت :

- أي اختيار تركيزات تعطي قيمة امتصاصية تتراوح بين 0.2 وأقل من 1 وحدة امتصاصية.

ج. النوعية (Specificity):

العمل تحت طول الموجة المختارة بما يضمن عدم تداخل امتصاص المادة المحللة مع المواد المضافة (Excipients) أو نواتج التحلل المحتملة

د. المتانة (Robustness):

- تقييم تأثير التغيرات البسيطة مثل الأس الهيدروجيني pH ودرجة الحرارة وتحضير العينة
- تقييم قدرة الطريقة التحليلية على البقاء دون تأثر بالتغيرات الطفيفة.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

ملحوظة: يعتبر تغيير المذيب أو تغيير الأس الهيدروجيني (pH) أمراً حرجاً، وقد يؤدي إلى إزاحة في طول الموجة (إزاحة باتوكرومية "نحو الأحمر" أو هيبسوكرومية "نحو الأزرق")

هـ. القدرة على الكشف عن الثبات (Stability-Indicating) :

- التأكد من قدرة الطريقة التحليلية على إمكانية قياس المادة الفعالة في وجود نواتج التحلل
- قد يتطلب ذلك مقارنة الطريقة المستخدمة بطريقة مرجعية مثل (HPLC) أو أي تقنيات متعامدة (Orthogonal techniques)

و. تحضير العينة:

- يجب إذابة العينة بالكامل لتجنب زيادة الامتصاص بشكل خاطئ بسبب العكارة

ملاحظة : التفاصيل موجودة في مرجع دستور الأدوية الأمريكي رقم 857 الخاص بمطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية

(USP <857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy).

6. هل دراسة التحلل القسري (Forced Degradation) مطلوبة حتى لو تم إجراء اختبار الشوائب وفقاً لمواصفات الدستور الدوائي؟

نعم، لأن اختبار الشوائب وحده لا يغني عن دراسة التحلل القسري، وذلك لأنها:

- توضح مسارات التحلل والثبات الذاتي للمادة (Intrinsic stability)
- تتطلب تنظيمي أساسي ضمن دراسات الإجهاد
- توفر معلومات حيوية إضافية حول سلوك تحلل المنتج لضمان سلامته وفعالته

7. هل اختبار الشوائب غير مطلوب إذا كان المنتج النهائي غير مدرج في أي دستور دوائي؟

لا، يجب إجراء اختبار الشوائب وفقاً لإرشادات ICH Q3B.

8. في حالة دراسة الثبات بعد الفتح (In-use) ، هل من الضروري إجراء الدراسة على تشغيل قريبة من تاريخ الانتهاء؟

نعم، وفقاً لإرشادات WHO TRS 1010، يجب تقديم تشغيل واحدة على الأقل قريبة من تاريخ انتهاء الصلاحية.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

أسئلة مستندة إلى إرشادات FDA و EMA حول دراسات الثبات:

1. متى يجب البدء في دراسات الثبات المتوسطة (Intermediate) في حالة حدوث فشل في ظروف المعجلة (Accelerated conditions)؟

يجب على مقدم الطلب بدء دراسات الثبات المعجلة والمتوسطة وطويلة الأجل في نفس الوقت، وذلك لضمان توفر البيانات اللازمة للتقديم في حال فشل الدراسة المعجلة.

2. ماذا يجب فعله إذا أظهرت إحدى التشغيلات الثلاث تغيراً ملحوظاً تحت الظروف المعجلة؟

في حالة حدوث تغير ملحوظ أو فشل في أي خاصية لواحدة أو أكثر من التشغيلات يجب على مقدم الطلب تقديم الآتي:

- تقديم بيانات الدراسة المتوسطة لجميع التشغيلات الثلاث .
- إدراج تحليل للفشل (Failure analysis) ضمن ملف التقديم، مع مناقشة أسباب هذا الفشل.

3. كيف يتم حساب مدة الصلاحية المقترحة؟ وهل تعادل 6 أشهر من البيانات المعجلة 24 شهراً طويلة الأجل؟

- يتم تحديد مدة الصلاحية وفقاً لإرشادات ICH Q1E.
- يمكن دعم مدة صلاحية 24 شهراً دون تحليل إحصائي إذا توفرت :
 - بيانات 6 أشهر للتشغيلات الثلاث المقدمة
 - البيانات المستمدة من ثلاث تشغيلات تقديم (لمدة 6 أشهر)، مع بيانات معجلة ناجحة (لا يوجد بها تغير ملحوظ وفقاً لدليل ICH Q1A(R2) وبيانات ثبات طويلة الأجل لمدة 12 شهراً بدون تباين ملحوظ يمكن أن تدعم استقرار فترة صلاحية تصل إلى 24 شهراً دون الحاجة لتقييم إحصائي مع الالتزام بتعهد بإجراء دراسات ثبات بعد الموافقة (Post-approval commitments) لدعم استقرار الصلاحية لـ 24 شهراً.
 - في حال حدوث تغير ملحوظ في الدراسة المعجلة: يتم الرجوع إلى ICH Q1E الملحق (A) لتحديد الحاجة إلى بيانات دراسات متوسطة .

4. ما هو عدد التشغيلات المطلوب لدعم اختبارات مثل كفاءة المواد الحافظة (Preservative Effectiveness)؟

- يجب اختبار فعالية المواد الحافظة على تشغيلية واحدة أساسية على الأقل عند نهاية مدة الصلاحية المقترحة .
- يجب أن تتضمن مواصفات المنتج اختبار لمحتوى المواد الحافظة، ويتم إجراؤه في جميع دراسات الثبات.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

أسئلة مستندة إلى إرشادات EMA الخاصة بالمستحضرات العشبية:

1. هل يمكن تطبيق اختبار بالتخطي (Skip testing) للجودة الميكروبيولوجية للمنتجات العشبية في دراسات الثبات تحت الظروف المعجلة أو المتوسطة؟

لا، لا يمكن ذلك، لأن:

- درجات الحرارة بين 30-40 درجة مئوية مع رطوبة مرتفعة (مثل 75%) تعتبر بيئة مثالية لنمو الكائنات الدقيقة، خاصة المسببة للأمراض البشرية.
- لذلك، يجب إجراء اختبار الجودة الميكروبيولوجية، على الأقل في :
 - بداية الدراسة (وقت الإفراج عن التشغيلة)
 - ونهاية دراسة الثبات كحد أدنى من المتطلبات.

2. هل يمكن استبدال اختبار الجودة الميكروبيولوجية باختبار قياس النشاط المائي (Water Activity - AW) ؟

لا، لا يمكن استبداله.

- اختبار الجودة الميكروبيولوجية إلزامي في بداية ونهاية الدراسة .
- يمكن استخدام اختبار النشاط المائي (AW) كبيان إضافي فقط أثناء دراسة الثبات، وليس كبديل.

3 هل يُسمح باستخدام زيادة في التركيز (Overages) للمواد الفعالة العشبية لأغراض الثبات؟

- بشكل عام، لا يُسمح باستخدام زيادة المادة الفعالة، لأن المادة العشبية بالكامل تُعتبر هي المادة الفعالة .
- ومع ذلك، يمكن قبول تلك الزيادة في حالة المستخلصات القياسية (Standardized extracts) إذا تم تقديم مبرر علمي مناسب.

المراجع:

1- هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA): طلبات الأدوية الجنيسة المختصرة (ANDAs) - اختبار الاستقرار للمواد والمنتجات الدوائية - أسئلة وأجوبة.

<https://www.fda.gov/files/drugs/published/ANDAs--Stability-Testing-of-Drug-Substances-and-Products--Questions-and-Answers.pdf>

2- وكالة الأدوية الأوروبية (EMA): أسئلة وأجوبة حول جودة المنتجات الطبية العشبية / المنتجات الطبية العشبية التقليدية - دليل علمي (متاح عبر أكاديمية امتثال ممارسات التصنيع الجيد - GMP).

http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/2010_EMA_HERBAL_Q_AS.PDF