

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

## دليل الأسئلة الشائعة لدراسات الثبات أثناء الاستخدام سنة 2024

الكود: EDREX:NP. CAPP.094

رقم الإصدار: 1

تاريخ الإصدار: 4-11-2024

تاريخ التفعيل: 4-11-2024

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

**س1: ما هي دراسة الثبات أثناء الاستخدام وما الهدف منها؟**

تُقيم دراسات الثبات أثناء الاستخدام جودة المنتج (كيميائيًا، فيزيائيًا، وميكروبيولوجيًا) بعد فتحه أو تخفيفه أو إعادة تحضيره (حله)، وذلك لتحديد الفترة التي يمكن خلالها استخدام المنتج متعدد الجرعات ضمن المواصفات المقبولة.

**س2: لماذا تتطلب المستحضرات الدوائية متعددة الجرعات إجراء دراسات الثبات أثناء الاستخدام؟**

بالنسبة للأدوية المعبأة في عبوات متعددة الجرعات، يجب على مقدم الطلب تقديم دليل يثبت أن الاستخدام المتكرر (أي الفتح والإغلاق المتكرر) لا يؤثر على الجودة الفيزيائية أو الكيميائية أو الميكروبيولوجية للدواء. حيث إن الفتح والإغلاق المتكرر قد يُعرض محتوى العبوة لخطر التلوث الميكروبي، أو نمو الكائنات الدقيقة، و/أو التحلل الفيزيائي-الكيميائي بعد كسر نظام الإغلاق.

**س3: كيف يتم استخدام بيانات الثبات أثناء الاستخدام في تحديد مدة الصلاحية أثناء الاستخدام، وماذا يجب أن يتضمن ملف التسجيل للمنتجات متعددة الجرعات؟**

يجب أن يتضمن ملف التسجيل للمنتج إما بيانات ثبات أثناء الاستخدام تدعم مدة الصلاحية المعلنة أثناء الاستخدام، أو تقديم مبرر علمي لعدم الحاجة إلى تحديد مدة صلاحية أثناء الاستخدام. ويمكن أن يستند هذا المبرر إلى بيانات تجريبية أو خصائص المنتج ذات الصلة

- بالنسبة للأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية، مثل الأقراص أو الكبسولات، فعادةً ما يكون من الكافي تقديم مبرر لعدم وجود مدة صلاحية أثناء الاستخدام. لا يُطلب عادةً تحديد فترة صلاحية أثناء الاستخدام إذا كانت الدراسات الأصلية (المعجلة وطويلة الأمد) تدعم استقرار المنتج. لأن هذه الأشكال تكون أكثر ثباتاً بعد الفتح بسبب طبيعتها الصلبة، مما يقلل من تعرضها للعوامل البيئية مثل الرطوبة أو التلوث الميكروبي. لذلك، قد لا تكون دراسات الثبات أثناء الاستخدام مطلوبة إلا في حالات خاصة

مثال: بالنسبة للعبوات المبردة التي تحتوي على وحدات جرعات صلبة (مثل الكبسولات)، يجب إعطاء اهتمام خاص لاحتمالية تكاثف الرطوبة وتأثيرها على المنتج، ويجب تقديم بيانات ومبررات كافية لضمان سلامة الكبسولات.

بشكل عام، تُعتبر فترة استخدام لمدة 30 يومًا مقبولة عادةً دون الحاجة إلى بيانات داعمة.

- في المقابل، بالنسبة للأشكال الصيدلانية غير المعقمة مثل الشراب، الكريمات أو المعلقات، يكون احتمال التلوث الميكروبي أو التحلل بعد الفتح أعلى. لذلك، في هذه الحالات، قد تكون بيانات الثبات أثناء الاستخدام — وغالبًا ما تكون مستمدة من نتائج تجريبية — ضرورية لتحديد مدة صلاحية مناسبة أثناء الاستخدام وأي شروط تخزين إضافية مطلوبة.

**س4: ما أنواع دراسات الثبات أثناء الاستخدام المطلوبة لمختلف المنتجات؟**

- دراسات ما بعد الفتح: مطلوبة للمنتجات المعرضة للتحلل أو التلوث الميكروبي نتيجة الاستخدام المتكرر بعد الفتح .
- بالنسبة للأدوية التي قد تُخفف أو يُعاد تحضيرها باستخدام مجموعة من المحاليل، على سبيل المثال دواء عن طريق الحقن يتم تخفيفه للتسريب الوريدي:

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

- أ. المنتجات المعاد تحضيرها: يُعد الاختبار بعد إعادة التحضير ضروريًا لكل من الاستخدام البشري والبيطري.
- ب. دراسات الثبات بعد التخفيف: ضرورية عندما يتم تخفيف المنتج قبل الاستخدام، حيث تُقيم هذه الدراسات تأثير التخفيف على الثبات، وهو أمر بالغ الأهمية للحقن والتسريبات .

**س5: ما هي المدة التي يجب أن تستغرقها دراسة الثبات أثناء الاستخدام؟**

تعتمد مدة دراسة الثبات أثناء الاستخدام على الغرض المقصود من استخدام المنتج الدوائي. ويجب تحديد مدة صلاحية أثناء الاستخدام فقط عند الضرورة، أي عند ملاحظة تغيرات ملحوظة كما هو محدد في إرشادات ICH Q1A (R2) أو VICH GL3 للمستحضرات البيطرية حسب الاقتضاء.

- إذا كانت عبوة واحدة متعددة الجرعات كافية للعلاج بالكامل، فيجب أن تغطي دراسات الثبات أثناء الاستخدام مدة العلاج على الأقل، مع مراعاة أسوأ سيناريو من حيث حجم العبوة. وإذا كانت هناك حاجة لأكثر من عبوة، فيتم اتباع الإرشادات المذكورة أدناه .
- إذا كانت مدة العلاج محددة ولكن محتوى العبوة الواحدة لا يكفي ، أو إذا كان العلاج مستمرًا دون نهاية محددة، فيجب أن تغطي الدراسات على الأقل المدة اللازمة لاستهلاك محتوى عبوتين؛ وذلك لمراعاة الحالات التي قد يتناول فيها المريض جرعات من عبوتين في وقت واحد (بالتوازي).
- إذا كان العلاج متقطعًا مع تعليمات الجرعات " عند اللزوم" ، فيجب تصميم دراسات الثبات أثناء الاستخدام بهدف تحديد النقطة الزمنية التي يفشل عندها الثبات أثناء الاستخدام. ويمكن تصميم الدراسة بفتح العبوة بشكل أقل من المعدل اليومي .
- إذا لم يُلاحظ أي تغير ذي صلة خلال دراسة الثبات أثناء الاستخدام بعد مرور 6 أشهر للمنتج في عبوته الأولية، فلا يلزم استكمال الدراسة، ولا ينبغي تحديد مدة صلاحية أثناء الاستخدام. ويُقصد بالتغير ذي الصلة هنا أي تغير في أحد خصائص الجودة يتجه نحو الخروج عن المواصفات المحددة .

**س6: كيف يجب تصميم اختبار الثبات أثناء الاستخدام، وما العوامل التي يجب أخذها في الاعتبار؟**

يجب تصميم الاختبارات بحيث تحاكي الاستخدام الفعلي للمنتج، مع مراعاة حجم التعبئة في العبوة وأي عملية تخفيف أو إعادة تحضير قبل الاستخدام. يجب أن تكون فترات سحب العينات مماثلة لما يحدث عمليًا، مع سحب كميات مناسبة باستخدام الطرق المعتادة والموضحة في النشرة الخاصة بالمنتج. ويتم ذلك تحت الظروف البيئية الطبيعية للاستخدام.

بعد ذلك، يجب تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية المناسبة للمنتج، والتي قد تكون عرضة للتغير أثناء التخزين، وذلك طوال فترة الصلاحية المقترحة أثناء الاستخدام. وإذا أمكن، يجب إجراء الاختبارات عند نقاط زمنية متوسطة وعند نهاية فترة الصلاحية أثناء الاستخدام، وذلك على الكمية المتبقية الأخيرة من المنتج داخل العبوة.

أما بالنسبة لظروف التخزين أثناء الاختبار، فيجب أن يتم تخزين المنتج وفقًا للشروط الموصى بها في النشرة طوال فترة الدراسة، وأي شروط تخزين أخرى يجب تقديم مبرر لها.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

**س7: ما هي أنواع معايير الاختبارات المطلوبة في دراسة الثبات أثناء الاستخدام؟**  
يجب مراقبة الخصائص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية المناسبة للمستحضر، والتي قد تكون عرضة للتغير أثناء الاستخدام. ويجب أن تكون الاختبارات المستخدمة مناسبة لكل شكل صيدلاني، وفيما يلي أمثلة على أنواع المعايير التي قد يلزم دراستها:

**فيزيائية:** اللون، الصفاء، سلامة نظام الإغلاق، الجسيمات العالقة، حجم الجسيمات.  
**كيميائية:** تقدير المادة الفعالة، محتوى المواد الحافظة المضادة للميكروبات ومضادات الأكسدة، مستويات نواتج التحلل، الأس الهيدروجيني.  
**ميكروبية:** العدد الكلي للكائنات الحية الدقيقة، و اختبار التعقيم.

**س8: كم عدد التشغيلات التي يجب تضمينها في دراسة الثبات أثناء الاستخدام؟**  
يجب اختبار ما لا يقل عن تشغيلتين، على الأقل بحجم تجريبي. ويجب أن تكون واحدة على الأقل من هذه التشغيلات المستخدمة في دراسة الثبات أثناء الاستخدام قريبة من نهاية مدة صلاحيتها. كما يجب توضيح رقم التشغيل، تاريخ التصنيع، وحجم كل تشغيل. ويجب أن تكون العبوة ونظام الإغلاق، وكذلك أداة الاستخدام الدوائي إن وجدت، مماثلة لما هو مقترح للتسويق.

**س9: ماذا إذا لم تتوفر نتائج التشغيلتين لدراسة الثبات أثناء الاستخدام؟**  
إذا لم تكن نتائج التشغيل الثانية عند نهاية مدة الصلاحية متاحة وقت التقديم وقيل انتهاء الدراسة، فيجب تقديم تعهد بتقديم نتائج دراسة تشغيل واحدة عند النقطة النهائية، سواء عند اكتمال الدراسة أو بعدها. كما يجب اختبار تشغيل واحدة عند النقطة النهائية لدراسات الثبات المقدمة.

**س10: ماذا إذا كان المنتج سيتم تداوله بأكثر من حجم عبوة أو بتركيزات مختلفة؟**  
يجب تطبيق دراسة الثبات أثناء الاستخدام على جميع التركيزات أو أحجام العبوات، أو تطبيقها على المنتج الأكثر عرضة للتغير (أسوأ حالة). ويجب دائماً تقديم مبرر لاختيار المنتج الذي تم اختياره.

**س11: هل يلزم تكرار دراسات الثبات أثناء الاستخدام للمنتجات المسجلة؟**  
بوجه عام، لا يلزم تكرار هذه الدراسات على التشغيلات الالتزامية، إلا في حالات:

- تمديد مدة الصلاحية (Shelf-life Extension)
- أو حدوث تغيير في التركيب Change in Composition
- أو حدوث تغيير ظروف التخزين Change in Storage Conditions خاصة إذا كانت شروط التخزين ومدة الاستخدام متماثلة.

**س12: ما المتطلبات الأساسية لإجراء وتقديم دراسات الثبات أثناء الاستخدام بما في ذلك التحقق من صحة الطرق التحليلية، وعرض البيانات، والاعتبارات الخاصة بطلبات التسجيل؟**

تتطلب دراسات الثبات أثناء الاستخدام استخدام طرق تحليل مُتحقق منها بالكامل، خاصة الاختبارات الدالة على الثبات. ويجب تلخيص نتائج هذه الدراسات وعرضها في جداول، وعند الحاجة، يتم تقديمها بشكل بياني.

## الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية الإدارة العامة للثبات

بالنسبة لطلبات التسجيل، تُعد النتائج الكمية ضرورية (Quantitative Results)، كما يجب توضيح أي انحرافات أو تغييرات في طرق التحليل. بالإضافة إلى ذلك، يجب مراعاة ميزان الكتلة لكل من المادة الفعالة ونواتج التحلل.

**س13: ما الاعتبارات الرئيسية للتحقق من طرق تحليل جودة المنتج أثناء دراسة الثبات أثناء الاستخدام للأدوية المخففة، ولماذا يُعد التركيز على حساسية الاختبار مهمًا؟**

عند التحقق من طرق تحليل جودة المنتج في دراسات الثبات أثناء الاستخدام للأدوية المخففة، تُعد معاملات التوثيق والاعتبارات التالية أساسية:

### 1. حساسية الاختبار:

قد تكون هناك حاجة إلى اختبار أكثر حساسية من ذلك المستخدم في اختبارات الإفراج أو الثبات. وترجع أهمية ذلك إلى أن الأدوية المخففة غالبًا ما تتطلب الكشف عند تركيزات أقل، وقد لا يكون الاختبار الأقل حساسية قادرًا على تأكيد الفعالية والثبات بدقة.

### 2. توثيق صلاحية/التحقق من الاختبار:

يجب التحقق من الاختبار وفقًا للمعايير التالية:

- **الدقة (Accuracy):** مدى قرب النتائج من القيمة الحقيقية.
- **الإحكام/التكرارية (Precision):** قابلية إعادة إنتاج النتائج تحت نفس الظروف.
- **حد الكمية القابلة للقياس (LOQ):** أقل تركيز للمادة الدوائية يمكن قياسه كميًا بدقة وإحكام مقبولين.
- **الانتقائية/الخصوصية (Specificity):** قدرة الاختبار على قياس المادة الفعالة في وجود مكونات أخرى مثل المواد المساعدة أو نواتج التحلل.

### 3. الموثوقية عند التركيزات المنخفضة:

يجب إعطاء اهتمام خاص لموثوقية الاختبار ضمن نطاق التركيز المتوقع للأدوية المخففة المستخدمة في دراسات التوافق. نظرًا لاحتمال انخفاض الجرعة الابتدائية، يجب أن يكون الاختبار قادرًا على الكشف الكمي والقياس للمادة الفعالة بدقة عند هذه المستويات المنخفضة.

ويعد التركيز على هذه المعايير، وخاصة حساسية الاختبار أمرًا بالغ الأهمية لأنه يضمن قدرة الطريقة التحليلية على قياس تركيز الدواء بدقة خلال دراسات الثبات أثناء الاستخدام. وهذا ضروري لتأكيد فعالية الدواء وثباته عند التخفيف، وتجنب أخطاء الجرعات أو الوصول إلى استنتاجات غير صحيحة بشأن ثبات الدواء.

**س14: ما الفرق بين الثبات أثناء الاستخدام ودراسة التوافقية (Compatibility) للمستحضرات الصيدلانية؟**

يُعد كل من الثبات أثناء الاستخدام والتوافق جانبيين مختلفين ولكنهما أساسيان في تقييم المستحضرات الصيدلانية، وذلك لضمان الجودة والسلامة طوال دورة حياة المنتج.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

• **الثبات أثناء الاستخدام:**

يشير إلى الفترة التي يحتفظ خلالها المنتج على سلامته وفعالته وجودته بعد فتحه أو إعادة تحضيره أو تجهيزه للاستخدام. ويركز هذا النوع من الدراسات على مدة بقاء المنتج ثابتًا وخاليًا من التلوث بعد التعرض للعوامل الخارجية. ويتم إجراء هذه الدراسات على تشغيلات تجريبية أو إنتاجية (تشغيلتين على الأقل)، كما يجب تقديم نتائج دراسات الثبات أثناء الاستخدام ضمن القسم (P.8)

• **دراسة التوافقية (Compatibility):**

هي دراسة تُجرى خلال مرحلة التطوير، ولا توجد متطلبات خاصة بشأن التشغيلات المستخدمة فيها، حيث يمكن إجراؤها على عينات البحث والتطوير (R & D Samples) أو عينات مُتقدمة (Aged Samples). وتهدف إلى ضمان ثبات وسلامة المنتج عند تفاعله مع مواد أخرى أو أثناء الإعطاء مثل: توافق دواء-دواء و/أو دواء-غذاء. ويجب تقديم نتائج دراسات التوافقية ضمن قسم ال-CTD (CTD 3.2.P.2.6 Compatibility).

وتعد كلتا الدراستين ضروريتي

ن للحفاظ على سلامة المنتج خلال فترة استخدامه.

**س15: ماذا إذا لم تكن ظروف التبريد مناسبة للدواء بعد إعادة التحضير و/أو التخفيف؟**  
في حال عدم إمكانية التخزين عند 2-8°م بسبب تأثيرات سلبية على الدواء :

• يجب تحديد وتبرير الحد الأقصى لمدة التخزين في درجة حرارة الغرفة (بعد أقصى 6 ساعات) .

إذا كان من الممكن حفظ الدواء بعد إعادة التحضير و/أو التخفيف لمدة أطول من 24 ساعة عند 2-8°م (أو أكثر من 6 ساعات عند درجة حرارة أعلى من 8°م):

• فيجب تقديم بيانات تُثبت أنه عند تعريض الدواء لتحدي ميكروبي (مثل اختبار فعالية المواد الحافظة Preservative Efficacy Test)، فمن المفضل وجود دليل على القضاء على الكائنات الدقيقة. ومع ذلك، فإن الحد الأدنى المطلوب هو إثبات حالة الثبات الميكروبي (Stasis)، أي ألا يزيد عدد الكائنات الدقيقة بأكثر من 0.5 لو غار يتم 10 وحدة مقارنة بالقيمة الابتدائية للقاح الميكروبي، وذلك خلال فترة التخزين المقترحة.

**س16: من الناحية الميكروبيولوجية، ما الحد الأقصى لفترة التخزين للمستحضرات المعقمة المعدة للحقن البشري بعد الفتح أو إعادة التحضير؟**

بالنسبة للمستحضرات المعقمة متعددة الجرعات، تُعتبر مدة 28 يومًا كفترة استخدام بعد الفتح مناسبة، ما لم يُذكر خلاف ذلك. ويستند ذلك إلى نجاح اختبار فعالية المواد الحافظة المضادة للميكروبات (AET) وفقًا لمتطلبات دساتير الأدوية. ويجب على مقدم الطلب تبرير مدة التخزين وظروفه بعد الفتح لكل منتج على حدة، وعادةً لا ينبغي أن تتجاوز هذه المدة 28 يومًا.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

### س17: ما البيانات المطلوبة لتحديد فترة ما بعد الفتح في حالة وجود عبوة تغليف وظيفية خارجية- (Functional overwrapping)؟

تشمل البيانات المطلوبة عادةً ما يلي:

1. **بيانات الثبات:** وتشمل اختبار المنتج تحت ظروف مختلفة لضمان بقائه ثابتاً وفعالاً بعد الفتح، بما في ذلك الثبات الكيميائي والفيزيائي والميكروبيولوجي .
2. **ظروف التخزين:** معلومات عن ظروف التخزين الموصى بها بعد الفتح مثل درجة الحرارة، الرطوبة، والضوء .
3. **مدة الصلاحية بعد الفتح:** أقصى فترة يمكن خلالها استخدام المنتج بعد الفتح دون التأثير على جودته .

### لأسئلة الشائعة الصادرة عن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)

#### س1: كيف يجب تحديد مدة دراسة ثبات الأقراص المقسومة؟

يجب أن تستند مدة دراسة ثبات الأقراص المقسومة إلى ظروف التخزين الروتينية المتوقعة لدى المستخدم النهائي. وينبغي أن تعكس أسوأ الظروف المحتملة، مع الأخذ في الاعتبار تعليمات الجرعات المدونة على الملصق وعدد الأقراص المخزنة في العبوة المتداولة. ويجب أن يستند تبرير مدة الدراسة إلى الممارسات الفعلية للإستخدام، وقد تختلف المدة بحيث تكون أقل أو أكثر من 90 يوماً.

#### س2: ما العوامل التي تؤثر على ظروف دراسة ثبات الأقراص المقسومة؟

تعتمد ظروف الدراسة على عدة عوامل، منها:

- حساسية المنتج الدوائي للضوء والرطوبة والأكسدة،
  - مدة تخزين الجزء المقسوم قبل الاستخدام
  - نوع نظام إغلاق العبوة؛
- فعلى سبيل المثال، إذا كانت الأقراص المشقوق (Scored Tablets) مخزنة في شريط (Blister)، فقد تكون هناك حاجة إلى ظروف ثبات مختلفة نظراً لعدم وجود نظام غلق يحمي الجزء المقسوم من القرص.

#### س3: متى لا تكون دراسة ثبات الأقراص المقسومة ضرورية؟

قد لا تكون الدراسة ضرورية إذا كان ملصق المنتج يشير إلى ضرورة التخلص من نصف القرص (مثل: "يتم التخلص من نصف القرص") أو إذا نصّت التعليمات على استخدام النصف الآخر في اليوم التالي. في هذه الحالات، يمكن استخدام جميع أجزاء القرص في دراسات الثبات، حيث إن الجزء المقسوم لن يتم تخزينه لفترة طويلة.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

### الأسئلة الشائعة الصادرة عن الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA Frequently Asked Questions)

**س1: هل يمكن استخدام دراسة الثبات في طبق مفتوح لتقييم الثبات أثناء الاستخدام (Open Dish Stability Study)؟**  
نعم. يُعتبر التخزين دون حماية العبوة الأولية بمثابة أسوأ الظروف الممكنة، ويمكن في بعض الحالات استخدامه لتقييم الحاجة إلى تحديد مدة صلاحية أثناء الاستخدام.

وتُعد هذه الدراسات ذات أهمية لأن الأشكال الصلبة الفموية قد تُخزن عملياً في أدوات تقسيم الجرعات متعددة الخانات أو عبوات صرف متعددة الجرعات، وذلك لضمان الالتزام بالعلاج، وتجنب الأخطاء الدوائية، و/أو تسهيل تداول الدواء.

إذا لم يُلاحظ أي تغييرات جوهرية بعد 3 أشهر من التخزين في طبق مفتوح، فلا حاجة لتحديد مدة صلاحية أثناء الاستخدام.

أما إذا لوحظت تغييرات، فيجب إجراء دراسات الثبات أثناء الاستخدام التقليدية مع الفتح والإغلاق المتكرر للعبوة كما هو موضح سابقاً، وذلك لتحديد فترة صلاحية أثناء الاستخدام.

ويجب أن تكون ظروف دراسات الطبق المفتوح مضبوطة ومحددة حتى تكون النتائج قابلة للمقارنة.

وتُعد الدراسات عند 25°م / 60% رطوبة نسبية مقبولة دون مبرر إضافي، حيث يُعتبر التعرض المستمر للرطوبة أسوأ حالة.

**س2: هل يمكن لمقدم الطلب التقدم بطلب للحصول على فترة صلاحية أثناء الاستخدام حتى لو لم تدعمها نتائج الثبات؟**  
لا، هذا القرار ليس من صلاحيات مقدم الطلب. ويجب فرض هذه القيود فقط عند الضرورة القصوى نظراً لما قد يترتب على فترات الصلاحية أثناء الاستخدام من تأثيرات على المرضى.

**س3: ما مسؤوليات المستخدم فيما يتعلق بظروف ومدة التخزين أثناء الاستخدام للمنتجات المعقمة، وما أفضل الممارسات للتعامل مع هذه المنتجات بعد الفتح أو إعادة التحضير أو التخفيف؟**

تعد مدة وظروف التخزين أثناء الاستخدام مسؤولية المستخدم. كما يُفضل استخدام المنتجات المعقمة المخصصة للاستخدام البشري فوراً بعد الفتح أو إعادة التحضير أو التخفيف.

ومع ذلك، يجب على حامل ترخيص التسويق تحديد مدة الصلاحية أثناء الاستخدام بناءً على الممارسة الفعلية، خاصة في الحالات التي تقل فيها مخاطر التلوث الميكروبي ويمكن فيها تخزين المنتج الجاهز للاستخدام لفترة أطول.

كما يجب الإشارة أيضاً إلى أن التخزين في الثلاجة بعد الفتح أو إعادة التحضير أو التخفيف من أفضل الممارسات، ما لم يُثبت أن المنتج لا يمكن حفظه مبرداً (وفي هذه الحالة تُضاف تحذيرات مناسبة في معلومات المنتج).

## الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية الإدارة العامة للثبات

### س4: متى يجب استخدام "النص الخاص بالمستحضرات المعدة للتسريب أو الحقن" ؟

يُستخدم هذا النص للمستحضرات المعقمة غير المحتوية على مواد حافظة والمخصصة للتسريب أو الحقن، وذلك في الحالات التالية:

- إذا تم إثبات الثبات الكيميائي والفيزيائي أثناء الاستخدام لمدة تزيد عن 24 ساعة،
- إذا تم إثبات الثبات عند درجة حرارة 2 إلى 8° م .

#### مثال:

أظهرت البيانات المقدمة في الملف ثباتًا كيميائيًا و فيزيائيًا أثناء الاستخدام لمدة 36 ساعة عند 2+ إلى 8° م، ولمدة 18 ساعة عند 25° م.

#### الصياغة الموصى بها:

"تم إثبات الثبات الكيميائي والفيزيائي أثناء الاستخدام لمدة 36 ساعة عند 2 إلى 8° م أو لمدة 18 ساعة عند 25° م.

ومن الناحية الميكروبيولوجية، يجب استخدام المنتج فورًا. وإذا لم يتم استخدامه فورًا، فإن مدة وظروف التخزين أثناء الاستخدام قبل الاستعمال تقع على عاتق المستخدم، وعادةً لا تتجاوز 24 ساعة عند 2 إلى 8° م، ما لم تتم عملية إعادة التحضير/التخفيف (إلخ) في ظروف معقمة محكمة ومثبتة".

#### ملاحظة:

يجب الأخذ في الاعتبار أن المنتج المُحضَّر الجاهز للاستخدام يمكن تخزينه لمدة تصل إلى 36 ساعة عند 2+ إلى 8° م أو لمدة 18 ساعة عند 25° م فقط إذا تمت عملية إعادة التحضير/التخفيف في ظروف معقمة مُتحكم فيها ومثبتة. أما في جميع الحالات الأخرى، فيجب استخدام المنتج خلال 24 ساعة، ويجب تخزينه فقط في الثلجة.

### س5: متى تُستخدم الصياغة الخاصة بالمنتجات المعقمة المائية المحتوية على مواد حافظة (أو ذاتية الحفظ) وغير المائية؟

تتطبق هذه الصياغة على المنتجات المعقمة متعددة الجرعات التي تحتوي على مواد حافظة، وكذلك المنتجات المعقمة ذاتية الحفظ (مثل قطرات العين).

يجب إثبات فعالية المادة الحافظة (وفقاً للدستور الأدوية الأوروبي) أثناء مرحلة التطوير باستخدام عينات من المستحضر تحتوي على تركيز المادة الحافظة عند أو أقل من الحد الأدنى المحدد لها، وكذلك عند الادعاء بوجود خاصية الحفظ الذاتي.

يجب أن تستند مدة الثبات أثناء الاستخدام المذكورة في معلومات المستحضر إلى نتائج دراسات الثبات الكيميائي والفيزيائي والميكروبيولوجي أثناء الاستخدام، كما تم إثباتها في ملف التسجيل. كما يجب أن يتضمن ذلك دليلاً أو مبرراً علمياً لتوضيح ما إذا كان يمكن تخزين المنتج عند 2 إلى 8° م أم لا.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

يجب تحديد مدة الصلاحية أثناء الاستخدام بوضوح، وأن تستند إلى:  
إما الثبات الفيزيائي والكيميائي،  
أو الثبات الميكروبيولوجي، أيهما أقصر.

**مثال:**

أظهرت البيانات المقدمة في الملف ثباتاً ميكروبيولوجياً لمدة 28 يوماً، وثباتاً كيميائياً وفيزيائياً لمدة 3 أيام.  
بالتالي، فإن مدة الصلاحية المقبولة أثناء الاستخدام هي 3 أيام، ولا يجب ذكر 28 يوماً في معلومات المنتج.

إذا كان لا يمكن تبريد المنتج بعد إعادة التحضير أو التخفيف، فيجب إضافة عبارة "لا يُحفظ في الثلاجة".

**الصياغة الموصى بها:**

"تم إثبات الثبات الكيميائي والفيزيائي أثناء الاستخدام لمدة 3 أيام عند 25°م. بعد الفتح، يمكن تخزين المنتج لمدة أقصاها 3 أيام عند 25°م."

أما فترات وظروف التخزين الأخرى أثناء الاستخدام الأخرى فتقع ضمن مسؤولية المستخدم. لا يُحفظ في الثلاجة (إذا كان ذلك ينطبق)".

**س6: هل يُسمح بأن تختلف شروط الثبات أثناء الاستخدام لمنتج عن منتجات أخرى مرخصة (مثل مدة التخزين أو ظروف التخزين)؟**

من حيث المبدأ، يتم تقييم كل منتج على حدة وفقاً لخصائصه وبياناته الخاصة وقد توجد اختلافات بين المستحضرات. ومع ذلك، إذا كانت هذه الاختلافات في الثبات أثناء الاستخدام و/أو التوافق من شأنه أن يؤدي بشكل محتمل إلى أخطاء دوائية ضارة في الممارسة اليومية، فإن مثل هذا الاختلاف لا يمكن قبوله.

**المراجع:**

1- الوكالة الأوروبية لتقييم المنتجات الطبية. (EMA) مذكرة إرشادية بشأن اختبارات الثبات أثناء الاستخدام للمستحضرات الدوائية البشرية.

متاح على- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability-testing-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability-testing-human-medicinal-products_en.pdf)

2- الوكالة الأوروبية لتقييم المنتجات الطبية. (EMA) دليل إرشادي لاختبارات الثبات: اختبار ثبات المواد الفعالة الموجودة والمنتجات النهائية ذات الصلة.

متاح على- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-and-related-finished-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-and-related-finished-products_en.pdf)

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية  
الإدارة العامة للثبات

3- منظمة الصحة العالمية (WHO) إرشادات اختبار الثبات للمواد الفعالة والمنتجات الصيدلانية النهائية. سلسلة التقارير الفنية رقم 1010، 2018، الملحق 10.

متاح على: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-who-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf>

وكذلك: الوكالة الأوروبية للأدوية – (EMA) أسئلة وأجوبة حول جودة الأدوية (الجزء الثاني).

متاح على: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/quality-medicines-qa-introduction/quality-medicines-questions-answers-part-2>

4- لمؤتمر الدولي لتنسيق المتطلبات الفنية لتسجيل الأدوية للاستخدام البشري (ICH) الدليل الإرشادي (R2) Q8 حول تطوير المستحضرات الصيدلانية – المرحلة الخامسة.

متاح على: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf)

5- الدليل التنظيمي الأسترالي للأدوية التي تُصرف بدون وصفة طبية. الملحق 2: إرشادات الجوانب المتعلقة بالجودة لطلبات أدوية OTC.

متاح على: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/argom-appendix-2-guidelines-quality-aspects-otc-applications.pdf>

6- الثبات – تأليف دان توو وآخرون، 2023، في كتاب Practical Pharmaceutics، الصفحات 809–837. متاح على: [Practical Pharmaceutics Stability Chapter](#)