



الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

إرشادات محتوى ملف دراسة الثبات عام 2024

الكود: EDREX:NP. CAPP.090

رقم الإصدار : 1

تاريخ الإصدار: 2024/8/21

تاريخ التفعيل: 2024/8/21

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

جدول المحتويات

المحتوى	صفحة
<u>النطاق</u>	3
<u>الهدف</u>	3
<u>محتوى ملف دراسة الثبات للمستحضرات الصيدلانية البشرية</u>	3
<u>محتوى ملف دراسة الثبات للمستحضرات الصيدلانية البيطرية والعشبية والمبيدات الحيوية</u>	15
<u>الملحقات</u>	18

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

• النطاق:

يتم تطبيق هذه الإرشادات على بيانات التقديم المطلوبة لملف دراسات الثبات للمستحضرات الدوائية المحلية والمستوردة، وذلك لضمان أن تكون الطلبات المقدمة متسقة وكاملة ومتوافقة مع معايير هيئة الدواء المصرية، مما يسهم في الحصول على إجراءات الموافقة ودخول المنتجات إلى السوق بطريقة أسرع.

• الهدف:

تهدف هذه الإرشادات إلى دعم الشركات المتقدمة في إعداد ملف منظم بشكل احترافي لتقديمه إلى الإدارة العامة للثبات، مما يحقق فائدة لكل من المتقدمين والجهات المختصة في التقييم.

كما أن اعتماد هذا النموذج الموحد للملف يسهم في تسهيل إجراءات التقديم والتقييم، حيث يضمن عرض جميع المعلومات الأساسية بشكل واضح ومنظم، و يقلل من أي التباسات ويحد من الحاجة إلى استفسارات إضافية، مما يؤدي في النهاية للحصول على الموافقة على المستحضرات الدوائية البشرية بطريقة أسرع وأكثر كفاءة.

محتوى ملف دراسة الثبات للمستحضرات الصيدلانية البشرية

العناصر	اسم المستند	الوصف والمتطلبات (إن وجدت)	تحت التسجيل	إعادة التسجيل	التغيير (Variation)	متطلبات ترخيص التسجيل أو متطلبات ما بعد الموافقة
ملف المستندات التنظيمية (Regulatory Documents Folder)						
		للمستحضرات تحت التسجيل: - موافقة التسجيل المبدئي (Box) - موافقة الاسم - موافقة اليقظة الدوائية (PV) - موافقة التسعير - موافقة المد (إن وجدت) - شهادة المنتج الصيدلي / CPP شهادة التداول الحر مرفق بها النشرة العلمية (SmPC)	√	لا ينطبق	لا ينطبق	لا ينطبق
		للتجديد / إعادة التسجيل / ما بعد الموافقة: - رخصة التسجيل مرفق بها بيان التركيب - موافقة إعادة التسجيل المبدئية و/أو خطاب نقل للترخيص المنتهي صلاحيته	لا ينطبق	√	√	√

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

				-موافقة المد (إن وجدت) -شهادة التداول الحر CPP مرفق بها النشرة العلمية SmPC	
√	√	√	إن أمكن	تقرير هيئة الدواء المصرية (EDA) : -موافقات الثبات السابقة ومرفقاتها -موافقات التغييرات الحديثة ومرفقاتها -تقرير شهادة التحليل COA للتشغيلات الأساسية (الرقم/النوع/الترتيب) -تقرير معامل الرقابة الدوائية CADAC النهائي (يجب أن يكون لنفس التشغيلات المقدمة) -موافقة الجودة و بيان التركيب و مواصفات المنتج النهائي FPS	
إن أمكن	إن أمكن	إن أمكن	إن أمكن	عقد دراسة الثبات (إذا كان منفذ الدراسة محلي ≠ مقدم الطلب أو المصنع): -ملحق باسم المنتج والتركيز والشكل الصيدلي والاختبارات التي تم إجراؤها -توثيق العقد والملحق (بنك + الشئون القانونية بهيئة الدواء)	
لا ينطبق	في حالة مد فترة الصلاحية/ تغيير ظروف التخزين/ إضافة أثناء الاستخدام: بعد الفتح/ بعد التخفيف	لا ينطبق	لا ينطبق	- إيصال الدفع / كود الدفع: في حالة التغيير (عن اخر موافقة ثبات / ترخيص التسجيل) مثل مد الصلاحية أو تغيير ظروف التخزين أو إضافة ظروف تخزين أثناء الاستخدام أو مدة الصلاحية	
إذا كان ذلك مناسبا	إن أمكن	إن أمكن	√	(الملحق الثاني) • مقدم من الشركة وموقع ومختوم • تقديم تفسير علمي لدرجة الحرارة لان مصر تقع ضمن المنطقة المناخية IVA	تعهد بظروف التخزين ومدة الصلاحية
√	√	√	√	(الملحق الثالث) • شهادة المسؤولية موقعة من (محلل مراقبة الجودة رئيس مراقبة الجودة -رئيس ضمان الجودة -يجب ان يقدم موقعا ومختوما من المسؤول عن إجراء الدراسة	شهادة المسؤولية COR

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

√	√	√	√	<p>(الملحق الرابع)</p> <ul style="list-style-type: none"> • يجب تقديمها من قبل الشركة المتقدمة للدراسة (موقعًا و / أو مختومًا) -ذكر كل شركة المصنعة لكل مادة خام تدخل في تصنيع المنتج النهائي -ذكر رقم التشغيل التي تم اجراء دراسة الثبات عليها وبلد المنشأ -ذكر حجم ونوع التشغيل -مطابق لما ورد في القسم 3.2. S.2.1 Section من CTD: الشركات المصنعة للمادة الخام في حالة المنتجات المستوردة من البلدان المرجعية أو في المنتجات بتنسيق وحدة الجودة هو شرط للتسجيل) 	خطاب إقرار لمصنع المادة الفعالة	
ملف المستندات الفنية						
√	√	√	√	- يرجى الرجوع إلى المرفق الأول للاطلاع على التفاصيل الكاملة	التركيب	
√	√	√	√	<p>- النشرة التجارية / ملخص خصائص المنتج باللغة الإنجليزية مع تسليط الضوء على:</p> <ul style="list-style-type: none"> • مدة الصلاحية، • ظروف التخزين، • دراسة أثناء الاستخدام (بعد الفتح/بعد التخفيف)، • المذيبات المستخدمة وحجمها (إن وجدت)، • العبوة 	النشرة العلمية (المنتج المرجعي، ملخص خصائص المنتج)	
√	√	√	√	<p>(الملحق العاشر)</p> <p>-تعهد باستكمال دراسات الثبات</p> <p>-تشغيلات الإنتاج + البروتوكول المقترح</p> <p>-دراسات طويلة الأجل علي نفس التشغيلية المقدمة للدراسات المعجلة</p> <p>-دراسات الثبات المستمرة + البروتوكول المقترح</p>	بروتوكول الثبات بعد الاعتماد والتعهد	

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
 الإدارة العامة للثبات

√	√	√	√	شهادة المنشأ من صاحب الترخيص يوضح مدة الصلاحية وظروف التخزين و التعبئة والاستخدام في حالة وجود معلومات مفقودة في شهادة المستحضر الصيدلي	إقرار خطاب
√	√	√	√	** (الملحق الخامس) <ul style="list-style-type: none"> ● مقدم من موقع إجراء الدراسة وموقع ومختوم -يشمل اسم المنتج والشكل الصيدلي والتركيز (إن أمكن) -يشمل قائمة الاختبارات ومعايير القبول والمراجع لكل من الإجراءات التحليلية ومعايير القبول -يشمل طرق التحليل لكل اختبار <ul style="list-style-type: none"> ● يجب أن يتضمن ● <u>التحليل الفيزيائي</u>: اللون، الشكل، الحجم، انقسام للأقرص، تفسير ان وجد اختلاف في لون القرص (تبع) التحليل للسوائل: الشفافية، التجانس، اللون ● <u>التحليل الكيميائي</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ تحليل المادة الفعالة ○ الشوائب ○ المواد الحافظة / مضادات الأكسدة ● التحليل الميكروبيولوجي للمضادات الحيوية (إن وجد) ● التحليل البيولوجي (للإنزيمات/المبيدات الحيوية ان وجد) . ● إختبارات الأداء: الذوبان، اللزوجة، فعالية المطهر <ul style="list-style-type: none"> ● ملاحظات ● أي اختبار تم تخطيه (Skip test) يُذكر كحاشية ● يجب تحديد حدود أي إختبار (Release / Shelf life) كإختبار صلاحية و/أو إختبار تخزين. ● يجب إدراج المذيبات المتبقية (إن وجدت كإختبار صلاحية) <p>* في حالة المنتجات المستوردة من البلدان المرجعية أو في المنتجات التي يكون فيها تنسيق CTD متطلبًا للتسجيل: يجب أن يكون مطابقاً لما ورد في قسم P.5.1 3.2 CTD</p>	مواصفات المنتج النهائي P.5.1

ملحوظة:

يجب أن تتوافق الاختبارات المطلوبة لكل شكل صيدلي مع ما يلي:

- الالتزام بإرشادات هيئة الدواء المصرية (EDA) للتقييم الفني لملفات المستحضرات الدوائية البشرية .

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

- الالتزام بسلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية **WHO TRS 1010 الملحق 10** الخاص بدراسات الثبات للمواد الفعالة والمستحضرات الدوائية النهائية .
- الالتزام بإرشادات المجلس الدولي لتنسيق المتطلبات الفنية لأدوية الاستخدام البشري **ICH Q6A** الخاصة بالموصفات، وطرق الاختبار، ومعايير القبول للمواد الدوائية الجديدة والمستحضرات الدوائية (المواد الكيميائية) .

• **أقسام الثبات المطلوبة أقسام في وحدة الجودة**

(مطلوب في حالة المنتجات المستوردة من الدول المرجعية أو في المنتجات التي يكون فيها تنسيق CTD شرطاً للتسجيل)

رقم	الاسم	الوصف	المتطلبات	المتطلبات	المتطلبات	المتطلبات	المتطلبات
√	√	√	√	3.2.S.2.1 مصنع المادة الفعالة 3.2.P.1 وصف وتركيب المنتج النهائي 3.2.P.3 مصنع المنتج النهائي 3.2.P.5.1 مواصفات المنتج النهائي 3.2.P.5.2 طرق التحليل 3.2.P.5.3 التحقق من صحة الإجراء التحليلي 3.2.P.5.4 تحليل التشغيل 3.2.P.5.5 خصائص الشوائب 3.2.P.5.6 مبررات المواصفات 3.2.P.7 نظام إغلاق العبوة 3.2.P.8.1 ملخص دراسة الثبات 3.2.P.8.1 بروتوكول الثبات والالتزام بالثبات بعد الاعتماد 3.2.P.8.3 بيانات الثبات	البروتوكول		
لا ينطبق	لا ينطبق	لا ينطبق	√	• أقسام الملف الرئيسي للأدوية DMF المطلوبة أو تقديم شهادة صلاحية صالحة لمخططات الدستور الأوروبي CEP يحتوي على فترة إعادة الاختبار ونظام إغلاق العبوة : 3.2.S.2.1 المصنع 3.2.S.3.2 الشوائب 3.2.S.4.1 المواصفات 3.2.S.4.2 طرق التحليل 3.2.S.4.3 التحقق من صحة الإجراء التحليلي 3.2.S.4.4 تحليل التشغيل 3.2.S.4.5 مبررات المواصفات 3.2.S.6 نظام إغلاق العبوة 3.2.S.7.1 ملخص الثبات 3.2.S.7.2 بروتوكول الثبات والالتزام بعد الموافقة 3.2.S.7.3 بيانات الثبات	البروتوكول		

ملف نتائج دراسات الثبات

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

√	√	√	√	<p>- مقدمة من موقع إجراء الدراسة وموقعة ومختومة -تتضمن اسم المنتج، رقم التشغيل، تاريخ التصنيع والانتها، نوع وحجم الدفعة -النتائج ضمن حدود المواصفات عند الإفراج -تشمل: تحليل فيزيائي، كيميائي، ميكروبيولوجي، بيولوجي، واختبارات الأداء</p> <ul style="list-style-type: none"> • يجب أن يتضمن ما يلي: <ul style="list-style-type: none"> ✓ التحليل الفيزيائي ✓ التحليل الكيميائي؛ <p>يجب أن يتضمن تحديد وفحص المكونات الفعالة، والشوائب والمواد ذات الصلة، ومحتوى المواد الحافظة و/أو مضادات الأكسدة (عند الاقتضاء)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ التحليل الميكروبيولوجي ✓ التحليل البيولوجي (عند الاقتضاء) ✓ اختبار الأداء (ذويان، تفكك، لزوجة 	شهادة تحليل تشغيلات الثبات للمادة الفعالة (API)	
√	√	√	√	<p>- مقدمة ومختومة من موقع الدراسة - يجب أن تتضمن طرق تحليل دالة على الثبات (فيزيائية، كيميائية، ميكروبية) - يجب اتباع الدساتير الدوائية إن وجدت</p> <p>ملاحظات: يرجى إرفاق وملء الملحق (VI) في إجراء تحليل الشوائب إذا لم يكن هناك مرجع دوائي للمنتج ويتم اتباع إرشادات ICH أو جزء CTD لتوصيف الشوائب (P.5.5) و/أو (S.3.2) ✓ يجب تقديم تبرير لتوضيح أي انحراف عن حدود ICH. ✓ يجب تقديم إجراءات الاختبار التي تم إجراؤها في دراسات الثبات فقط بتفاصيل كاملة</p>	كل من مواصفات المنتج النهائي و/ أو المادة الخام - طريقة التحليل (P.5.2)	
√	√	√	√	<p>يجب أن يتم تقديمها من جهة إجراء دراسة الثبات، موقعة ومختومة. يجب أن تتضمن بوضوح: اسم المنتج، الشكل الصيدلي، التركيز (إن وجد)، رقم التشغيل التي أجريت عليها دراسة الثبات، تاريخ التصنيع وتاريخ انتهاء الصلاحية، تاريخ بدء دراسة الثبات في حال اختلافه عن تاريخ التصنيع، ظروف الدراسة، فترات الاختبار، تفاصيل العبوة من حيث حجم ونوع التشغيل</p>	جداول دراسات الثبات	

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

			<p>• يجب أن تتضمن النتائج ضمن فترة صلاحية الدواء ما يلي: (Shelf-life specifications) ✓ التحليل الفيزيائي ✓ التحليل الكيميائي ✓ التحليل الميكروبيولوجي ✓ التحليل البيولوجي</p> <p>• قد تشمل النتائج ضمن فترة صلاحية الدواء ما يلي (إن وجد) ✓ في حالة دراسة الثبات بعد الفتح (In-use): يجب إجراء الدراسة على تشغيلتين على الأقل (تشغيلات تجريبية علي الأقل)، على أن تكون إحدهما قريبة من نهاية مدة الصلاحية. ✓ اختبار كفاءة المواد الحافظة المضادة للميكروبات في حالة وجود مواد حافظة.</p> <p>دراسات ثبات الكميات الكبيرة ان وجدت (Bulk): يجب مراعاة دراسات وقت الانتظار (Hold-time) مثل الأقراص المغلفة قبل التعبئة النهائية، خاصة إذا تم تخزين المنتج لأكثر من 30 يوماً قبل التعبئة أو شحنه من مكان التصنيع إلى مكان التعبئة، مع تقييم مدي الثبات داخل عبوة التخزين. ✓ دراسات الثبات طويلة الأجل، بما في ذلك وقت الانتظار (إن وجدت). ✓ بيانات التحليل الإحصائي (إن وجدت). ✓ تقديم مبررات لأي تغيرات ملحوظة (إن وجدت). ✓ دراسة العبوات متعددة الأحجام (مواد التعبئة). • في حالة تطبيق التصميم الحصري والمصفوفات: (Matrixing and Bracketing): يجب تقديم جدول التصميم، ومبرراته، وبيانات التصميم، والتحليل الإحصائي (إن وجد) (وفقاً للملحق التاسع) • يجب تقديم ملخص الدراسة وفقاً للملحق الثامن</p>		
--	--	--	--	--	--

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

				<p>ملاحظات:</p> <ul style="list-style-type: none"> • يجب توصيف نتائج الذوبان على هيئة (متوسط النتائج + مدى النتائج الفردية) لكل فترة زمنية . • يجب تقديم مبرر علمي لأي نتائج خارج المواصفات • يجب تقديم مبرر علمي لأي انحراف عن الاتجاه (Out of Trend)، مع عرض البيانات في جداول أو رسوم بيانية أو كليهما . • يجب تبرير أي تغير ملحوظ • يجب تبرير أي اختبار تم تخطيه تبريراً علمياً 		
√	√	√	√	<ul style="list-style-type: none"> • يجب تقديم أحدث نسخة من المرجع الدوائي (Monograph) الخاص بالمنتج النهائي . • في حالة المستحضرات المركبة (Combination Products): • في حال عدم وجود مرجع دوائي للمستحضر النهائي المركب، يجب تقديم المرجع الدوائي لكل مادة فعالة على حدة . • يجب أن تتوافق حدود الشوائب مع إرشادات المجلس الدولي لتنسيق المتطلبات الفنية لأدوية الاستخدام البشري لكل مادة فعالة (ICH) . • في حالة كون الشوائب ناتجة عن تفاعل بين المواد الفعالة، يتم حسابها وفقاً لأقل تركيز للمادة الفعالة) أسوأ حالة Worst – Case) طبقاً لإرشادات TRS 929 الملحق 5 . • يجب تقديم تعهد من جهة إجراء دراسة الثبات بأن طرق التحليل المستخدمة لتقدير المادة الفعالة، والشوائب ومضادات الأكسدة، والمواد الحافظة هي نفس الطرق المقدمة والمعتمدة في الإدارة المركزية للرقابة الدوائية CADAC وفقاً لأحدث إرشادات تقييم ملفات المستحضرات الدوائية البشرية . • في حال إجراء أي اختبار ضمن دراسات الثبات فقط : يجب تقديم جميع المستندات الخاصة به (طريقة التحليل، التحقق من صحة الإجراء التحليلي والنتائج) مع تقديم مبرر علمي لاعتماد هذه الطرق الجديدة . 	المرجع الدوائي + التعهدات	

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> • يجب أن تتضمن اسم المنتج، رقم التشغيل، وتاريخ/وقت الحقن . • يجب أن تتضمن مخططات كروماتوغرافية لتحليل لتقدير كمية المادة الفعالة (Assay)، وتحديد كميات الشوائب والمواد ذات الصلة، ومحتوى المواد الحافظة و/أو مضادات الأكسدة (إن وجدت)، وكذلك اختبار الذوبان . • يجب أن تتضمن 3 حقن لكل من العينة القياسية (Standard) والعينة المختبرة (Test) في كل فترة زمنية . • يجب إرفاق مخططات صلاحية النظام (System suitability charts). • يجب أن تكون مختومة بختم جهة إجراء دراسة الثبات . <p>ملاحظات:</p> <ul style="list-style-type: none"> • يجب تقديم كل فترة زمنية في ملف PDF منفصل 	4 الكروماتوجرامات الخاصة بالتقدير (Assay Chromatograms)	ملف التقدير (Assay) والتحقق (Validation) والكروماتوجرامات للمستحضرات المصنعة محليًا والمستوردة من دول غير مرجعية
✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> • يجب أن يتضمن التحقق من صحة الإجراءات التحليلية طرق التحليل لتقدير المادة الفعالة ، وتحديد كميات الشوائب والمواد ذات الصلة، ومحتوى المواد الحافظة و/أو مضادات الأكسدة (إن وجدت). • يجب أن تكون بيانات التحقق مطابقة لما ورد في القسم P.5.3 من ملف CTD، أو مماثلة لما تم تقديمه واعتماده من إدارة CADC. • في حال استخدام طريقة تحليل جديدة في ملف الثبات تختلف عن المذكورة في القسم P.5.3: فيجب تقديم بيانات التحقق الكاملة من صحة الطريقة. • في حالة وجود تغيير في التركيب (إضافة مواد مساعدة / تغيير كمياتها / تغيير الدرجة): فيلزم إجراء توثيق كامل للطريقة. • في حالة نقل موقع التصنيع ضمن التغيير (variation): فيجب تطبيق متطلبات نقل الطريقة التحليلية وفقاً لـ USP 1224. • في حالة تقديم بيانات تحقق كاملة Full Validation Data • يجب إجراء توثيق كامل لطرق التحليل. • يجب تقديم خصائص التحقق التالية: النوعية، الدقة ، الخطئية ، الصحة، المتانة، الصلابة • يجب عرض نتائج كل عنصر تحقق في شكل جدول ملخص. 	5- التحقق من الإجراءات التحليلية		

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

			<p>في حالة استخدام إجراء تحليلي موجود في دستور الأدوية يجب إجراء تحقق (Verification) للطريقة التحليلية، ويشمل على الأقل: النوعية، الدقة، الصحة وفقاً لـ USP1226)</p> <ul style="list-style-type: none"> لا يلزم التحقق لطريقة تقدير المادة الفعالة للمادة الخام (API) <p>ملاحظة هامة:</p> <p>في الاختبارات الكمية (مثل نواتج التحلل الفردية أو الكلية): يجب تقديم القيم الرقمية الفعلية، وليس الاكتفاء بعبارات مثل "ضمن الحدود" أو "مطابق".</p> <ul style="list-style-type: none"> فيما يخص دراسات الثبات تحت ظروف الإجهاد: يجب تطبيق ظروف قاسية بدرجة كافية تؤدي إلى تحلل بنسبة 10-30%، مع استيفاء الملحق السابع وفقاً لـ TRS 929 الملحق 5 . يجب تقديم مراجع وأدلة علمية في حالة المنتجات التي ثبت ثباتها تحت ظروف الإجهاد. <p>في حال استخدام طريقة دستورية معترف بها للتحكم في الشوائب غير المذكورة في المرجع الدوائي: فيجب إجراء توثيق كامل للطريقة بالنسبة لهذه الشوائب .</p> <p>في حال الادعاء باستخدام طريقة دستورية معتمدة، ولكن يتم استخدام طريقة داخلية (In-house) بدلاً منها (مثل تقدير المادة الفعالة أو الشوائب) : فيجب إثبات تكافؤ الطريقتين الداخلية والدستورية Equivalency ويمكن ذلك من خلال إجراء تحليل مزدوج لنفس العينة باستخدام الطريقتين وتقديم النتائج للمقارنة</p> <ul style="list-style-type: none"> في حالة تغيير طريقة التحليل الخاصة بدراسات الثبات أو إضافة اختبارات جديدة: يجب تقديم ما يثبت تكافؤ الطريقة 		
--	--	--	---	--	--

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

√	√	√	√	<ul style="list-style-type: none"> • يجب أن تتضمن كروماتوجرامات التحقق لطرق التحليل الخاصة بتقدير المادة الفعالة ، وتحديد كميات الشوائب والمواد ذات الصلة، ومحتوى المواد الحافظة و/أو مضادات الأكسدة (إن وجدت)، وكذلك اختبار الذوبان . • يجب أن تكون مختومة بختم جهة إجراء دراسة الثبات . • يجب أن تتضمن ما يلي: ✓ النوعية: (Specificity) • ويلزم إجراء حقن عينات محفوظة تحت ظروف الإجهاد المختلفة (الضوء، الحرارة، الرطوبة، التحلل الحمضي/القاعدي، والأكسدة) ، بالإضافة إلى حقن الـ Placebo و Blank ✓ الدقة: (Precision) • الحد الأدنى: 6 حقن ✓ الخطية: (Linearity) • يوصى بـ 5 تركيزات • حقنة واحدة لكل تركيز ✓ الصحة: (Accuracy) • 3 تركيزات • 3 حقن لكل تركيز ✓ المتانة: (Ruggedness) • 3 حقن لكل تغيير عشوائي ✓ الصلابة: (Robustness) • 3 حقن لكل تغيير بسيط في ظروف الطريقة <p>ملاحظات:</p> <ul style="list-style-type: none"> • يجب تقديم كل كل معيار من معايير التحقق في ملف PDF منفصل . • يجب أن تكون كروماتوجرامات دراسات الإجهاد لكل مادة فعالة على حدة، وبدقة مناسبة تُظهر قمع المادة الفعالة ونواتج التحلل بوضوح . • يجب إرفاق الكروماتوجرامات المطلوبة لعمليات التحقق • يجب إرفاق الكروماتوجرامات المطلوبة في حالة نقل الطريقة 	كروماتوجرامات التحقق – (Validation Chromatograms) القسم 3.5.P	
√	√	√	√	<ul style="list-style-type: none"> • شهادة المادة المرجعية (Reference Standard - RS) المستخدمة في طريقة التحليل (سواء كانت مادة مرجعية أولية أو ثانوية) . • وذلك وفقاً لما هو مطلوب في / TRS 986 الملحق 6 أو طبقاً لتقييم ملف CTD في الأقسام P.6 / S.5 	شهادة المادة المرجعية	

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

محتوى ملف الثبات للمستحضرات البيطرية والعشبية والمبيدات الحيوية

اسم الملف	الوصف والمتطلبات (إن وجد)	الطب البيطري	عشبية	المبيدات الحيوية
		تحت التسجيل / التجديد / إعادة التسجيل / ما بعد الموافقة (التنوع، متطلبات الترخيص، الموافقة على الثبات)		
المستندات التنظيمية (Regulatory documents)				
موافقة مبدئية للتسجيل مع التركيب المرفق (إن وجد)		غير مطلوب في حالة التغيير / إعادة التسجيل		
موافقة علي الاسم (إن وجد)	(أي الأعشاب)	غير مطلوب في حالة التغيير / إعادة التسجيل		
موافقة إعادة التسجيل و/أو خطاب نقل		غير مطلوبة في حالة تحت التسجيل -مطلوبة في إعادة التسجيل -مطلوبة في التغيير إذا كانت الرخصة غير سارية		
رخصة التسجيل والتركيب		غير مطلوبة في حالة تحت التسجيل		
موافقة المد(Extension)	(إذا لزم الأمر)	مطلوبة في جميع الحالات (إن وجدت)		
CPP / شهادة تداول حر + SmPC / النشرة	مع ملخص خصائص المنتج (SmPC) المرفق	مطلوبة في المستحضرات المستوردة		
تقارير هيئة الدواء المصرية (EDA)	موافقات الثبات السابقة ومرفقاتها -موافقات التغيير الحديثة -شهادات التحليل للتشغيلات الأولية -تقرير CADC النهائي للتشغيلات المقدمة -موافقة الجودة والتركيب ومواصفات المنتج النهائي	جميع التقارير المتاحة		
إيصال الدفع / كود الدفع	يتم تقديم نسخة من إيصال الدفع في الحالات التالية: 1- مد مدة الصلاحية 2- تغيير ظروف التخزين 3- تغيير ظروف الاستخدام	مطلوب عند تغيير أثناء الاستخدام / ظروف التخزين / مد فترة الصلاحية للمنتج النهائي منذ آخر موافقة/تسجيل على الثبات		
عقد دراسة الثبات	ملحق باسم المنتج والتركيز والشكل الصيدلي والاختبارات -توثيق العقد (بنك + الشؤون القانونية من قبل هيئة الدواء المصرية)	مطلوب إذا كانت موقع اجراء دراسة الثبات مختلفاً عن موقع مقدم الطلب أو الشركة المصنعة للمنتج النهائي		
تعهد بظروف التخزين (Annex II)	في حالة تقديم درجة حرارة مختلفة عن 30°م يقدم من الشركة وموقع ومختوم مع مبرر علمي لدرجة الحرارة المقترحة حيث تقع مصر في المنطقة المناخية الرابعة	ينطبق فقط في حالة المنتجات العشبية أو البيطرية		

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

مطلوب	(الملحق الثالث)	شهادة المسؤولية COR (Annex III)
مطلوب	<p>الملحق الرابع</p> <ul style="list-style-type: none"> • (يجب ان تقدم الشركة المتقدمة الطلب موقع ومختوم • ينبغي ذكر الشركة المصنعة لكل مادة فعالة تدخل في عملية التصنيع • ينبغي ذكر رقم التشغيل التي أجريت عليها الدراسة وبلد المنشأ • ذكر نوع التشغيل (مثلاً: البحث والتطوير، تجريبي، إنتاجي...) 	خطاب إقرار لمصنع المادة الفعالة
المستندات الفنية (Technical Documents)		
غير متوفر في حالة المبيدات الحيوية المادة الفعالة للأعشاب: يجب أن تكون مكتوبة بالتفصيل كتسجيل أعشاب معتمد) راجع الملحق الأول لمزيد من التفاصيل	الملحق 1	التركيب
<p>مطلوب:</p> <p>في حالة المستحضرات البيطرية:</p> <p>يجب أن تتوافق مع إرشادات VICH GL39 الخاصة بالموصفات، وطرق الاختبار، ومعايير القبول للمواد الدوائية البيطرية الجديدة والمستحضرات الطبية (المواد الكيميائية).</p> <p>في حالة المستحضرات العشبية:</p> <p>➤ يجب أن تتوافق مع إرشادات هيئة الدواء المصرية (EDA) لتسجيل المستحضرات العشبية.</p> <p>➤ يجب أن تتوافق مع إرشادات الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) الخاصة بالموصفات، وطرق الاختبار، ومعايير القبول للمواد العشبية، والمستحضرات العشبية، والمستحضرات العشبية التقليدية.</p> <p>في حالة المبيدات الحيوية: (Biocides)</p> <p>(مثل المطهرات والمعقمات) يجب الالتزام بالمراجع والإرشادات الخاصة بها.</p>	** (الملحق الخامس)	موصفات المنتج النهائي
مطلوب اختبار فعالية المطهر مطلوب في حالة المطهر		شهادة التحليل
مطلوب		طريقة التحليل
مطلوب		جداول دراسة الثبات

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

مطلوب إذا كان ذلك ينطبق	يجب تقديم أحدث نسخة من المرجع الدوائي (Monograph) للمنتج النهائي (إن وجد) . يجب تقديم المراجع الدستورية مع توضيح/تمييز الحدود الخاصة بها (إن وجدت)	المراجع + التعهدات
مطلوب إذا كان ذلك ينطبق		فحص المخططات الكروماتوغرافية لتقدير المادة الفعالة
مطلوب إذا كان ذلك ينطبق	- توضيح أن هذه الطرق والتحقق منها هي نفسها المقدمة والموافقة عليها من قبل الإدارة المركزية للرقابة علي الأدوية إذا كان ذلك ينطبق	التحقق من صحة الإجراءات التحليلي
مطلوب إذا كان ذلك ينطبق		كروماتوجرامات التحقق
مطلوب	شهادة المادة المرجعية المستخدمة في طريقة التحليل (المعيار الأساسي أو الثانوي) المعيار في حالة الأعشاب	شهادة المادة المرجعية
مطلوب في جميع الحالات	لجميع فترات دراسة الثبات	جداول الحسابات

الملحقات

العنوان	التسلسل
مراجعة التركيب	I
تعهد بظروف التخزين المختلفة عن المنطقة المناخية الرابعة	II
تعهد بالمسؤولية / "صحة ودقة البيانات المقدمة"	III

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

إقرار بالمادة الفعالة	IV
مواصفات المنتج النهائي	V
حسابات الشوائب وفقاً لإرشادات ICH	VI
نتائج دراسات الثبات تحت ظروف الإجهاد	VII
جدول ملخص دراسات الثبات	VIII
تصميم المجموعات والمصفوفات Bracketing & Matrixing	IX
تعهد الثبات	X

المراجع:

- سلسلة التقارير الفنية – TRS 1010 الملحق 10 (2018)
- إرشادات وكالة الأدوية الأوروبية الخاصة بدراسات الثبات أثناء الاستخدام للمستحضرات الدوائية البشرية
- إرشادات هيئة الدواء المصرية للتقييم الفني لملفات المستحضرات الدوائية البشرية
- إرشادات ICH Q6A الخاصة بالمواصفات
- إرشادات ICH المنسقة ثلاثية الأطراف بشأن اختبارات ثبات المستحضرات الدوائية
 - ICH Q1A(R2):
 - ICH Q1D: تصميم دراسات الثبات (Bracketing and Matrixing)

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الأول (Annex I)

شهادة التركيب

الاسم التجاري والشكل الصيدلي | يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة.

الوصف:

يشمل وصف المنتج النهائي، ويتضمن الوصف الفيزيائي، والتركيز المقترح، والشكل الصيدلي المقدم.

تركيب الشكل الصيدلي (P.3.1)

المرجع (دستوري أو داخلي)	الوظيفة (Function)	النسبة المئوية المئوية (%) (w/v % أو w/w)	الكمية/الوحدة (Amount/Unit)	المكونات
				المادة الفعالة (API)
				المواد المساعدة (Excipient)
				الوزن/الحجم الكلي

توقيع الشركة المتقدمة، التاريخ والختم:

ملاحظات:

- 1- يجب نسخ هذا النموذج وتقديمه على الورق الرسمي للشركة المتقدمة بالطلب
- 2- يجب تحديد المواد الفعالة (API)، وأشكالها المائية (Hydrates) وأملاحها (Salts)، مع ذكر الكمية لكل وحدة جرعة.
- 3- يجب ذكر درجة (Grade) كل مادة مساعدة بجانب اسمها.
- 4- يجب ذكر غلاف القرص أو الكبسولة (Capsule Shell) بشكل منفصل عن قلب القرص أو محتوى الكبسولة.
- 5- يجب ذكر وزن قلب القرص أو محتوى الكبسولة بشكل منفصل عن الوزن الكلي.
- 6- يجب الإفصاح عن المذيبات وغاز النيتروجين (مع تحديد درجته) المستخدمة أثناء عملية التصنيع.
- 7- يجب توضيح تركيب جميع المكونات المستخدمة كمخاليط بالتفصيل، وتقديمها على الورق الرسمي للمورد (مثل: الحبيبات Pellets، الخلطات الجاهزة Premixes، الملونات، الطلاءات، أغلفة الكبسولات، وأحبار الطباعة).
- 8- يجب ذكر الكمية الزائدة (Overage)، مع تقديم مبرر لها في مستند منفصل.
- 9- يجب ذكر مذيبات إعادة التحضير (Reconstitution Solvents) إن وجدت (ولا ينطبق ذلك على المذيبات التي لها ترخيص تسجيل).
- 10- في حالة الحبيبات أو الخلطات الجاهزة: يجب إرفاق التركيب على الورق الرسمي للمورد (وفقًا للنموذج 4).
- 11- في حالة وجود عامل لضبط التوتر الأسموزي (عامل الإيزوتونية)، يجب تقديم حسابات الأسمولالية.
- 12- في حالة تكافؤ المادة الفعالة: (API equivalence) يجب تقديم حسابات التكافؤ.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

13- في حالة اختلاف كمية المادة الفعالة حسب الفاعلية: يجب توضيح معادلة الحساب في الهامش السفلي، مع ذكر المكون الذي يعوض هذا التعيير (وفقاً للنموذج 4).

• إقرار يوضح المستحضر المرجعي المستخدم في الدراسات التطويرية / دراسات التكافؤ الحيوي (BE)

اسم الشركة المتقدمة:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الاسم التجاري:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الاسم العام (Generic Name) و التركيز:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الشكل الصيدلي:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة

بيانات المستحضر المرجعي: (Reference Product Details)

منتج دوائي مرجعي	
اسم المستحضر المرجعي، التركيز، والشكل الصيدلي:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
اسم صاحب الترخيص، الشركة المصنعة، وبلد المنشأ:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة

توقيع الشركة المتقدمة، التاريخ، والختم:

• حساب المكافئ للمادة الفعالة / المنتج شبه النهائي أو الوسيط – كمية الحبيبات / الخلطة الجاهزة

اسم الشركة المتقدمة:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الاسم التجاري:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الاسم العام + التركيز:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الشكل الصيدلي:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة

ينبغي تقديم حسابات تفصيلية

توقيع الشركة المتقدمة، التاريخ، والختم

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الثاني

تعهد بظروف التخزين المقترحة

تعهد بظروف التخزين المقترحة

بالنسبة للمستحضر التي:

نتعهد نحن شركة /مكتب علمي بتخزين المستحضر عند درجة حرارة
لاتزيد عن درجات الحرارة الموجودة في موافقة دراسة الثبات وكذلك الزام جميع الموزعين بذلك
في مخازنهم وفي تعاملاتهم مع الصيدليات التي تراعي هذه الاشتراطات .

رئيس مجلس ادارة الشركة / مدير المكتب العلمي

الملحق الثالث (Annex III)

"تعهد بالمسؤولية "صحة ودقة البيانات المقدمة"

يشهد مصنع/مركز ثبات بأنه قام بعمل دراسة الثبات الخاصة بمستحضر و مسنول عنها مسنولية كاملة
و هذه دراسة مقدمة على

رقم التشغيلية	نوع التشغيلية	نوع الدراسة

التي تمت بمعرفة فريق العمل المكون من : (محلل مراقبة الجودة):..... تمت المراجعة
بواسطة (رئيس قسم مراقبة الجودة):..... تمت الموافقة
بواسطة (رئيس قسم ضمان الجودة):.....

الطابع.....

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الرابع (Annex IV)

إقرار بالمادة الفعالة

اسم المنتج، شكل الجرعة، التركيز (إذا كان ذلك ينطبق)

نوع التشغيلية	رقم التشغيلية	المادة الفعالة	الشركة المصنعة للمادة الفعالة	بلد المنشأ

الملحق الخامس (Annex V)

مواصفات المنتج النهائي

اسم المنتج، التركيز (إن وجد)، والشكل الصيدلي				
الاختبار	الطريقة	معايير القبول		المرجع
		المواصفات عند الإفراج	المواصفات خلال فترة الصلاحية	طريقة التحليل
الوصف				معايير القبول
التعريف				
الشوائب				
كمية المادة الفعالة				
وهكذا.				

- في حالة وجود اختلاف بين مواصفات الإفراج (Release) ومواصفات فترة الصلاحية (Shelf)، يجب تقديم مبرر لذلك.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الملحق السادس

حسابات الشوائب وفقاً لإرشادات ICH

< x مجم في اليوم >			الحد الأقصى للجرعة اليومية للمادة الفعالة
النتائج الفعلية	الحد حسب إرشادات ICH أو حد التركيز	البند	نواتج التحلل
		حد الإبلاغ (Reporting Threshold)	
		حد التعريف (Identification Threshold)	
		حد التأهيل (Qualification Threshold)	

- يجب تحديد الجرعة اليومية القصوى (أي كمية المادة الفعالة التي يتم إعطاؤها يومياً)، وكذلك حدود ICH الخاصة بالإبلاغ والتعريف والتأهيل لنواتج التحلل في المنتج الدوائي النهائي.

الملحق السابع (Annex VII)

نتائج دراسة الثبات تحت ظروف الإجهاد

نسبة التحلل (%)	المدة	الظروف / المعاملات المستخدمة	نوع الإجهاد (Stress Type)
			حمضي
			قلوية
			المؤكسدة
			التدفئة
			الضوء
			الثبات الضوئي
			دورات أخرى (تجميد/توبان)

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
 الإدارة العامة للثبات

الملحق الثامن (Annex VIII)

جدول ملخص دراسات الثبات

خارج عن المألوف (OOT)*	خارج المواصفات (OOS)*	التغير الملحوظ * (Significant Change)	النتائج		معايير القبول	الاختبار
			الحد الأدنى الأقصى (Max)	الحد الأدنى (Min)		

* في حال وجود مبرر علمي، يجب تقديم تبرير له

الملحق التاسع (Annex IX)

التقسيم إلى مجموعات ومصفوفات Matrixing & Bracketing

التجميع الطرفي (Bracketing)

يُعرّف بأنه تصميم جدول دراسات الثبات بحيث يتم فقط اختبار العينات عند الحدود القصوى (الاطراف) لبعض عوامل التصميم، مثل التركيز و حجم العبوة، عند جميع النقاط الزمنية للاختبار كما في التصميم الكامل. ويفترض هذا التصميم أن ثبات المستويات البيئية يمكن تمثيله من خلال ثبات الحدود القصوى التي تم اختبارها. عند رغبة المنشأة في اختبار نطاق من التركيزات، يمكن تطبيق الـ **Bracketing** إذا كانت التراكيز متماثلة أو متقاربة جداً في التركيب، مثل:

- الأقراص المصنعة بأوزان كبس مختلفة من نفس الحبيبات الأساسية.
- الكبسولات التي تختلف في وزن الحشو داخل أغلفة كبسولات مختلفة ولكن بنفس التركيب الأساسي .
- كما يمكن تطبيق **Bracketing** على:
- أحجام عبوات مختلفة
- أو كميات تعبئة مختلفة داخل نفس نظام العبوة.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

مثال تصميمي											
المجموع=27 مختبر=12			الجدول: مثال على تصميم الأقواس								
100 ملغ			75 ملغ			50 ملغ			القوة		
3	2	1	3	2	1	3	2	1	التشغيلية		
T	T	T				T	T	T	15 مل		
									100 مل		
T	T	T				T	T	T	500 مل		
المفتاح: T=عينة مختبرة											

التصميم المصفوفي Matrixing:

يُعرّف بأنه تصميم جدول دراسات الثبات بحيث يتم اختبار مجموعة فرعية مختارة من إجمالي عدد العينات الممكنة لجميع تركيبات العوامل عند نقطة زمنية محددة، ثم في نقطة زمنية لاحقة يتم اختبار مجموعة فرعية أخرى من العينات لجميع تركيبات العوامل. ويفترض هذا التصميم أن ثبات كل مجموعة فرعية من العينات المختبرة يمثل ثبات جميع العينات عند نفس النقطة الزمنية. يجب تحديد أوجه الاختلاف بين العينات لنفس المنتج الدوائي، مثل:

- تشغيلات مختلفة
- تركيزات مختلفة
- أحجام مختلفة لنفس نظام إغلاق العبوة
- وفي بعض الحالات، أنظمة عبوات مختلفة
- ملاحظة:
- في حالة تطبيق تصميم Matrixing & Bracketing، يجب إرفاق تصميم الدراسة والجدول الخاصة بها.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

مثال تصميمي									
المجموع=48 16=3/1 مختصر=10		الجدول: مثال على تصميم مصفوفة "تقليل الثلث"							
36	24	18	12	9	6	3	0	فترة زمنية (أشهر)	
T	T		T	T		T	T	S1	اتشغيلة الأولى
T		T	T		T	T	T		اتشغيلة الثانية
T	T	T	T	T	T		T		اتشغيلة الثالثة
T	T	T	T	T	T		T	S2	اتشغيلة الأولى
T	T		T	T		T	T		اتشغيلة الثانية
T		T	T		T	T	T		اتشغيلة الثالثة
المفتاح: T=عينة مختبرة									

مثال تصميمي									
المجموع=48 16=3/1 مختصر=10		الجدول: مثال على تصميم مصفوفة "تقليل الثلث"							
36	24	18	12	9	6	3	0	نقطة زمنية (أشهر)	
T	T		T	T		T	T	S1	اتشغيلة الأولى
T		T	T		T	T	T		اتشغيلة الثانية
T	T	T	T	T	T		T		اتشغيلة الثالثة
T	T	T	T	T	T		T	S2	اتشغيلة الأولى
T	T		T	T		T	T		اتشغيلة الثانية
T		T	T		T	T	T		اتشغيلة الثالثة
المفتاح: T=عينة مختبرة									

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلانية
الإدارة العامة للثبات

الملحق العاشر (X)

تعهد الثبات

بروتوكول الثبات بعد الموافقة (Post-approval Stability Protocol) وتعهد الثبات

للتقديم إلى الجهات المختصة في جمهورية مصر العربية

نحن (الشركة المتقدمة) بصفتنا صاحب ترخيص التسويق للمنتج (اسم المنتج)، والذي سيتم تسجيله وتسويقه في مصر، نؤكد ما يلي بخصوص مدة الصلاحية الموصى بها، وظروف التخزين، ونظام إغلاق العبوة لهذا المنتج، وذلك بناءً على المعرفة الحالية المدعومة بدراسات الثبات طويلة الأجل المحدثة

مواد التغليف	مدة الصلاحية	ظروف التخزين

نتعهد بما يلي:

- تطبيق دراسات الثبات على تشغيلات الإنتاج التجاري (Commercial Scale) وإجراء دراسات الثبات المستمرة (Ongoing Stability) وفقاً لنفس البروتوكول المستخدم في دراسات التشغيلات الأولية (Primary Batches)، من حيث عناصر الاختبار، ومعايير القبول، وتكرار الاختبارات.
- استكمال دراسات الثبات المستمرة للمنتج بعد الانتهاء من دراسات الثبات طويلة الأجل لتشغيلات الإنتاج.
- استكمال دراسات مدة الصلاحية (Shelf-life) لمدة (12 و/أو 24 شهرًا) على التشغيلات التجريبية المقدمة