

دليل إختبارات الثبات

GUIDELINE ON STABILITY TESTING

إختبارات الثبات للمواد الفعالة والمستحضرات
الصيدلانية الجاهزة

STABILITY TESTING OF EXISTING ACTIVE SUBSTANCES AND RELATED FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS

الدليل هو ترجمة للوثيقة الصادرة عن الوكالة الأوروبية لتقييم المستحضرات الدوائية
(EMA) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

وزارة الصحة - دمشق ٢٠٠٦

دليل إختبارات الثبات
GUIDELINE ON STABILITY TESTING

إختبارات الثبات للمواد الفعالة والمستحضرات الجاهزة
STABILITY TESTING OF EXISTING ACTIVE
SUBSTANCES AND RELATED FINISHED PRODUCTS

الدليل هو ترجمة للوثيقة الصادرة عن الوكالة الأوروبية لتقييم المستحضرات الدوائية
(EMA) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

١ - مقدمة INTRODUCTION

١-١ الهدف من هذا الدليل Objective of the Guideline

يستخدم هذا الدليل للمواد الأولية الفعالة والمستحضرات الجاهزة ذات العلاقة والمستحضرات النباتية الدوائية إلا أنها لا تشمل المستحضرات الصيدلانية الموسومة شعاعيا والمستحضرات الحيوية والمستحضرات المصنعة بطريقة الهندسة الوراثية.

١-٢ مجال هذا الدليل Scope of the Guideline

يبين هذا الدليل المعلومات التي تقدم في ملفات تسجيل المواد الفعالة والمستحضرات الصيدلانية ذات العلاقة.

١-٣ المبادئ العامة General Principles

إن الهدف من إختبارات الثبات هو تأكيد نوعية وجودة المواد الفعالة والمستحضرات الصيدلانية ذات العلاقة عند تعرضها للعوامل البيئية المختلفة المذكورة أعلاه ، وتهدف أيضا إلى وضع المقترحات الخاصة بظروف التخزين ، إعادة الفحص وتحديد مدة صلاحية الأدوية. إن أكثر العوامل التي تساهم في تحطم المستحضرات الصيدلانية هي : العوامل البيئية كالإشعاع ، الحرارة ، الرطوبة ، الضوء ، الأوكسجين والمؤثرات الفيزيائية (الاهتزاز ، التجميد) .

١ - عوامل مرتبطة بالمستحضرات الصيدلانية :

أ- الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة والسواغات.

ب- الصيغة الدوائية والتركيب.

ت- طرق التصنيع.

٢ - طبيعة مواد التعبئة والتغليف للمستحضر.

٢ - الدلائل Guidelines

١-٢ المادة الفعالة Active Substance

١,١,٢ عام General

- إن المعلومات عن ثبات المواد الفعالة تعتبر جزء أساسي في مفهوم تقييم دراسات الثبات.
- تطلب دراسات الثبات لجميع المواد الفعالة التي لم تذكر في دساتير الأدوية العالمية .
- أما المواد الفعالة التي تم وصفها في دساتير الأدوية العالمية والتي تغطي مواد التخرب وذكر لها حدود مناسبة وفي نفس الوقت لم يحدد لها تاريخ إعادة التحليل فإنه يمكن قبول إحتمالين:
- أ- على مقدم ملف التسجيل أن يبين بأن المادة الفعالة تتطابق مع النص الدستوري مباشرة قبل تصنيعها في المستحضر النهائي. في هذه الحالة لا يحتاج المصنع أن يقدم دراسات ثبات .
- ب- على مقدم ملف التسجيل أن يضع تاريخ إعادة التحليل بالاستناد على نتائج دراسات الثبات الطويلة الأمد.
- في حالة المستحضرات الدوائية النباتية وموادها الفعالة فإنها يجب أن تكون مطابقة للمواصفات قبل الاستعمال (مثل قبل الاستخلاص).

٢,١,٢ الدراسات التشديدية Stress Testing

- إن الدراسات التشديدية للمواد الفعالة يمكن أن تساعد في تحديد مواد التخرب المحتملة، والتي بدورها تساعد في معرفة آلية التخرب والثبات الحقيقي للمركب والتحقق من قوة مؤشرات الثبات المذكورة في طرق التحليل المستخدمة.
- الإختبارات التشديدية هي عادة غير ضرورية في حالة الأدوية النباتية والمستحضرات الدوائية النباتية.

- يمكن استخدام الطرق التالية للمواد الفعالة النباتية:
- أ- عند ذكر المادة في دستور الأدوية وتحقيقها لكافة المتطلبات الدستورية عندها لا يطلب تقديم بيانات تتعلق بمنتجات التخرب إذا ذكرت في الدستور بإسم تحت عنوان إختبار النقاوة أو القسم المتعلق بالشوائب.
- ب- إذا كانت المادة الدوائية غير منصوص عليها في دستور الأدوية عندها يوجد خيارين:

- يمكن قبول تقديم بيانات نشرت في المراجع العالمية في حال وجودها وذلك لتبين طرق التخرّب المقترحة.
- في حال عدم توفر بيانات في المراجع العلمية بما في ذلك دساتير الأدوية عندها يجب إجراء دراسات ثبات تشددية . تشكل المعلومات التي يتم الحصول عليها من تلك الدراسات الجزء الجوهرى الذي يقدم للسلطات الصحية.
- من المرجح أن تجرى إختبارات الثبات للمادة الفعالة على تحضيرية واحدة. يجب أن تتضمن تأثير درجات الحرارة بشكل متدرج كل ١٠ درجات (مثال ٥٠، ٦٠، ... الخ) ودرجات حرارة أعلى من ذلك بالنسبة للدراسات المتشددة ودرجة رطوبة نسبية (٧٥% أو أعلى من ذلك) وتطبق بحسب الضرورة إختبارات الأكسدة والتحلل الضوئى على المادة الفعالة . يجب أن تقيم الإختبارات أيضا لملائمة المادة الفعالة للإمهاء بدرجات حموضة مختلفة عندما تكون المادة بشكل محلول أو معلق . يجب أن تكون إختبارات الثبات الضوئى جزءا أساسيا من الإختبارات التشددية .
- إن فحص مواد التخرّب في دراسات الثبات التشددية مفيد في تحديد طرق التخرّب وبالتالي تطوير والتحقق من صلاحية خطط التحاليل . على أية حال ليس من الضروري البحث في مشتقات تخرّب محددة إذا ثبت أنها لا تتشكل في ظروف دراسات الثبات المسرعة أو الطويلة الأمد .

٣,١,٢ إختيار التحضيرات Selection of Batches

يوجد إختيارين مقبولين:

- أ) يجب تقديم بيانات ونتائج دراسات الثبات المسرعة والطويلة الأمد لتحضيرتين يتم إنتاجهما بطاقة إنتاجية كاملة للخط وبنفس طريقة التصنيع الموصوفة في ملف تسجيل الدواء ، وأن تكون مدة كل دراسة لا تقل عن ستة أشهر .
- أو
- ب) تقديم بيانات ونتائج دراسات الثبات المسرعة والطويلة الأمد لثلاث تحضيرات تجريبية يتم إنتاجهما بطاقة إنتاجية كاملة للخط وبنفس طريقة التصنيع الموصوفة في ملف تسجيل الدواء ، وأن تكون مدة كل دراسة لا تقل عن ستة أشهر .

٤,١,٢ نظام العبوة والإغلاق Container Closure System

يجب أن تجرى دراسات الثبات للمواد الفعالة في نفس نظام العبوة والإغلاق المستخدم في التخزين والتوزيع أو الذي يماثله .

٥,١,٢ المواصفات Specification

يجب أن تتضمن دراسات الثبات للمادة الفعالة الإختبارات التي تكشف التبدلات خلال فترة التخزين والتي تؤثر في الجودة والفعالية والسلامة الإختبارات يجب أن تشمل الفحوص الفيزيائية والكيميائية والحيوية والجرثومية . كما أنه يجب تطبيق خطط تحليل مؤشرة للثبات قد تم التحقق من صلاحيتها.

الحدود المقبولة هي قيم رقمية مجالات ومعايير أخرى للفحوص النوعية المحددة وأن تتضمن أفراديا وكلية الحدود القصوى للشوائب ومواد التخرب . يجب أن يستند التبرير الفردي والكلية للحدود القصوى لمواد التخرب على إعتبارات السلامة/ الفعالية. بالنسبة للمواد الفعالة المذكورة في دساتير الأدوية فإن الإختبارات يجب أن تجرى وفقا للنص الدستوري أو باستخدام إختبارات تم التحقق من صلاحيتها بأكثر من طريقة بالمقارنة مع النص الدستوري وأن تقدم التبريرات يحدد فيها بأن الشوائب المحتملة (الشوائب أثناء التحضير أو من مشتقات التخرب) عنها من أن الشوائب هي تتجم أثناء عملية التخليق(التصنيع) المتبعة وبأنها مراقبة بشكل كاف.

٦,١,٢ تكرارية الإختبارات Testing Frequency

في حالة دراسات الثبات الطويلة الأمد فإن تكرارية الفحوص يجب أن تكون كافية لتحقيق ملف ثبات المادة الفعالة . في حالة دراسات الثبات الطويلة الأمد فإن تكرارية الفحوص يجب أن تتم كل ثلاثة أشهر خلال السنة الأولى وكل ستة أشهر خلال السنة الثانية وسنويا بعد ذلك وفقا لتاريخ إعادة الإختبار المقترحة.

في حالة شروط تخزين مسرعة فإن الحدود الدنيا لدراسات الثبات لمدة ستة أشهر هي ثلاث نقاط، تشمل البداية والنهاية (مثل ٠,٣,٦ أشهر) . عند إيقاف الإختبارات في منتصف فترة التخزين بسبب تبدلات شديدة في شروط التخزين المسرعة عندها يطلب إجراء أربع نقاط إختبار كحد أدنى بحيث تشمل زمن البداية والنهاية (مثل ٠,٣,٦,١٢ شهر) لدراسة ١٢ شهر مقترحة.

في حالة الأدوية النباتية أو المستحضرات الدوائية النباتية التي يقدم المصنع لها بيانات تاريخية للتحضير فإنه يمكن تخفيض تكرارية الإختبارات لها.

٧,١,٢ شروط التخزين Storage Conditions

بشكل عام ، يجب تقييم المادة الفعالة بشروط تخزين (تحمل مناسب) تختبر ثباتها الحراري وكذلك إذا انطبق عليها ذلك حساسيتها للرطوبة . يجب أن تكون فترة الدراسة وشروطها كافية لتغطي التخزين والشحن والإستعمال اللاحق.

دراسات الثبات الطويلة الأمد للخيارين (أ) و (ب) يجب أن تغطي ما لا يقل عن ستة أشهر في فترة تقديم ملف التسجيل كما يجب أن تستمر لمدة من الزمن تكفي لتغطية فترة إعادة الاختبار. يجب تقديم بيانات إضافية تم تجميعها خلال فترة التقييم لملف التسجيل في حال تم طلبها من السلطات الصحية . بيانات دراسات الثبات المسرعة ومن شروط التخزين المتوسطة يمكن أن تستعمل لتقييم تأثير تعرض المادة لشروط تختلف عن شروط التخزين المصرح بها في العنونة (مثل التي تحصل خلال فترة الشحن).

إن شروط التخزين المسرعة والمتوسطة والطويلة الأمد للمادة الفعالة يتم ذكرها بالتفصيل في البنود المذكورة أدناه. تطبق الحالة العامة إذا لم تكن الفصول اللاحقة تغطي المادة الفعالة. يمكن استخدام شروط تخزين مختلفة إذا تم تبرير ذلك.

١,٧,١,٢ حالة عامة General case

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد *	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ or $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	٦ شهور (الخيار أ أو ب)
متوسطة **	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	٦ شهور
مسرعة **	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	٦ شهور

* على مقدم ملف التسجيل أن يحدد فيما إذا تم إجراء دراسات ثبات مسرعة بشروط 25°C $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ أو $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

**** في حالة الأدوية النباتية والمستحضرات الدوائية النباتية ، فإنه يمكن حذف إختبارات الثبات المخزنة بسرعة أو متوسطة إذا تم تبريرها من قبل مقدم ملف التسجيل في حال تم ظروف التخزين أقل من 25°C وبأنه قد تم عنونها بشكل واضح على المنتج.**

عند حدوث تبدلات ملحوظة في أي وقت خلال فترة الستة أشهر في نتائج مرحلة شروط التخزين المسرعة ، عندها يطلب إجراء إختبارات إضافية في شروط التخزين المتوسطة وأن تقيم بالمقارنة مع التبدلات الملحوظة المقاسة سابقا. يجب أن تشمل الإختبارات في شروط التخزين المتوسطة كافة الفحوص ، ما لم يتم تقديم أدلة تستثني ذلك. الطلب الأولي يجب أن يشمل نتائج ٦ أشهر على الأقل من أصل دراسة ١٢ شهر في ظروف تخزين متوسطة.

" التبدلات الملحوظة" تعرف بالنسبة للمادة الفعالة بأنها الفشل في مطابقة المواصفات.

٢,٧,١,٢ المواد الفعالة التي يجب أن تخزن في البراد

Active substances intended for storage in a refrigerator

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد	5°C ± 3°C	٦ شهور (الخيار أ أو ب)
مسرعة	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	٦ شهور

يجب تقييم نتائج دراسات التخزين في البراد تبعا للقسم المتعلق بتقييم دراسات الثبات المذكورة في هذا الدليل، باستثناء الذي سيتم ذكره أدناه بكل وضوح وصراحة.

إذا حصل تبدل ملحوظ بين ٣ و ٦ شهور في الدراسة بشروط تخزين مسرعة ، فإن تاريخ إعادة الفحص يجب أن يستند على نتائج الزمن الحقيقي المتوفرة في شروط التخزين الطويلة الأمد.

إذا حصل تبدل ملحوظ خلال الثلاثة أشهر الأولى في إختبارات الثبات المخزنة بشروط مسرعة ، فإن النقاش يجب أن يقدم دلائل تشير إلى التأثيرات التي تحصل عند تعريض المستحضر لشروط تخزين تختلف عن المنصوص عليها في العنونة. مثال عند شحن المادة أو التعامل معها. هذا النقاش يمكن أن يدعم ، إذا كان مناسباً، من خلال إختبارات إضافية تجرى على تحضير واحدة للمادة الفعالة لمدة تقل عن ثلاثة أشهر لكن بتكرارية أكثر

للإختبارات عن الذي يتم عادة. يعتبر غير ضروري الاستمرار في دراسة المادة الفعالة خلال ستة أشهر إذا حصل تبدلات ملحوظة خلال الثلاثة أشهر الأولى.

٣,٧,١,٢ المواد الفعالة التي تخزن في المجمدة

Active substances intended for storage in a freezer

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	٦ شهور (الخيار أ أو ب)

بالنسبة للمواد الفعالة التي يعد لها التخزين في المجمدة ، فإن فترة إعادة الإختبار يجب أن تعتمد على نتائج بيانات الزمن الحقيقي التي يتم الحصول عليها من الدراسة بشروط تخزين طويلة الأمد. في غياب الدراسة بشروط تخزين مسرعة للمادة الفعالة والتي يعد لها أن تخزن في المجمدة ، فإن الفحوص يجب أن تجرى على تحضير واحدة بدرجات حرارة مرتفعة (مثل $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ أو $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) وذلك لفترة زمنية مناسبة . مثل هذه الدراسة تقدم بيانات حول تأثير تعرض المادة لفترة قصيرة لظروف النقل والشحن والتعامل مع المادة تختلف عن شروط التخزين المصرح عنها في العنونة.

٤,٧,١,٢ المواد الفعالة المعدة للتخزين بشروط أقل من -20°C

Active substances intended for storage below -20°C

يجب معاملة المواد الأولية الفعالية المعدة للتخزين بشروط أقل من -20°C بحسب كل حالة.

٨,١,٢ تعهد الثبات Stability commitment

عندما تكون نتائج دراسات الثبات الطويلة الأمد للتحضيرات الأولية لاتغطي فترة إعادة الإختبار المقترحة والتي تم الموافقة عليها خلال فترة التقييم لملف التسجيل عندها يجب تقديم تعهد للإستمرار بإجراء دراسات الثبات بعد منح الترخيص اللازم من أجل تحقيق وبشكل مؤكد فترة إعادة الإختبار.

عند تقديم نتائج دراسات الثبات الطويلة الأمد لثلاث تحضيرات صناعية يتم فيها تغطية مدة الاختبار ، عندها ليس من الضروري تقديم تعهد الثبات بعد منح الترخيص اللازم . خلاف ذلك فإنه يجب تقديم أحد التعهدات التالية:

١. إذا كان الملف المقدم للتسجيل يتضمن نتائج دراسات الثبات لثلاث تحضيرات صناعية على الأقل ، عندها يجب تقديم تعهد للاستمرار بتلك الدراسات للوصول لفترة إعادة الاختبار .

٢. إذا كان الملف المقدم للتسجيل يتضمن نتائج دراسات ثبات أقل من ثلاث تحضيرات صناعية ، عندها يجب تقديم تعهد للاستمرار بتلك الدراسات للوصول لفترة إعادة الاختبار وإضافة تحضيرات صناعية للوصول لمجموع ثلاث تحضيرات وأن تجرى عليها دراسات ثبات طويلة الأمد للوصول إلى تاريخ إعادة الاختبار المقترحة في ملف التسجيل .

٣. إذا كان الملف المقدم للتسجيل لا يتضمن نتائج دراسات الثبات لثلاث تحضيرات صناعية ، عندها يجب تقديم تعهد للاستمرار بتلك الدراسات لثلاث تحضيرات صناعية وأن تجرى عليها دراسات ثبات طويلة الأمد للوصول إلى تاريخ إعادة الاختبار المقترحة في ملف التسجيل .

يجب أن يكون بروتوكول الثبات المتبع في تعهد دراسات الثبات الطويلة الأمد هو نفسه المستعمل للتحضيرات التجريبية الأولية ، ما عدا بعض الحالات التي يمكن تبريرها علميا .

٩,١,٢ التقييم Evaluation

إن الهدف من دراسات الثبات هو للتأكد ، بالاعتماد على الاختبارات التي تجرى على الأقل لتحضيرتين أو ثلاث تحضيرات من المادة الفعالة وتقييم معلومات الثبات (تتضمن بحسب الضرورة نتائج الاختبارات الفيزيائية والكيميائية والحيوية والجرثومية) ، فترة إعادة الاختبار تنطبق على جميع التحضيرات التي سيتم تصنيعها مستقبلا باتباع نفس طريقة التصنيع للمادة الفعالة وتحت شروط مماثلة . إن درجة التباين والاختلاف في التحضيرات الفردية يؤثر في الثقة بأن التحضيرات التي سيتم إنتاجها مستقبلا ستبقى ضمن المواصفات طيلة فترة إعادة الاختبار .

يمكن أن تظهر البيانات تخرب قليل واختلاف قليل جدا يمكن ملاحظته عند النظر في نتائج الدراسة بحيث يتم منح الموافقة على تاريخ إعادة الاختبار المطلوب . في مثل تلك الحالات ، فإنه من غير الضروري لإجراء تحليل إحصائي ؛ إذا ثبت بأن الحذف مقنعا .

إن المنحى لتحليل النتائج بشكل كمي للمواد التي يمكن أن تتبدل مع الزمن وذلك لتحديد الزمن التي تشكل فيه الثقة في النتائج باتجاه واحد نسبته ٩٥% وبأن المنحنى الوسطي يتقاطع مع متطلبات القبول القياسي . إذا بينت النتائج بأن الاختلافات من تحضيرة لتحضيرة صغير عندها يكون من المفضل جمع البيانات للوصول لتقدير إجمالي . يمكن تحقيق ذلك

من خلال تطبيق إختبارات إحصائية مناسبة (مثل .، حدود قيم الرفض ذو الأهمية إذا كانت أكثر من ٠,٢٥).

إن أي تقييم يجب أن يغطي ليس فقط المعايير ، بل يجب أن يغطي أيضا مواد التخرب والعوامل المشاركة الأخرى .

١٠,١,٢ ١٠,١,٢ تصريح/ العنونة Statements/ Labelling

شروط التخزين (حرارة ، ضوء ، رطوبة) المصرح بها يجب أن تستند على دليل تصريح شروط تخزين المستحضرات الدوائية – المواد الفعالة.

إن استعمال تعابير مثل الشروط الطبيعية أو حرارة الغرفة هو غير مقبول.

٢,٢ المستحضر الجاهز Finished product

١,٢,٢ عام General

إن تصميم دراسات الثبات للمستحضرات الجاهزة يمكن أن يستند إلى المعرفة في خواص وسلوك المواد الفعالة والشكل الصيدلاني .

٢,٢,٢ اختبارات الثبات الضوئي Photostability Testing

يجب إجراء اختبار الثبات الضوئي على تحضيرية تجريبية واحدة للمستحضر الجاهز على الأقل إذا كان ذلك ملائماً.

٣,٢,٢ اختيار التحضيرات Selection of Batches

في الوقت الذي يتم فيه تقديم نتائج دراسات الثبات فإنها يجب أن تكون لتحضيرات بنفس التركيب والشكل الصيدلاني ونظام التعبئة والتغليف للمستحضر الذي سيطرح في الأسواق . يوجد إختيارين مقبولين:

(أ) في حالة الأشكال الصيدلانية التقليدية (مثل، الأشكال الصيدلانية الفورية التحرير، المحاليل) وإذا كانت المادة الفعالة معروفة بأنها ثابتة ، فإنه يمكن قبول نتائج دراسات الثبات لتحضيرتين تجريبيتين .

(ب) في حالة الأشكال الصيدلانية الحرجة أو في حالة المواد الفعالة المعروف بأنها غير ثابتة ، عندها يجب تقديم نتائج دراسات الثبات لتحضيرتين تجريبيتين والتحضيرة الثالثة يمكن أن تكون أصغر .

يجب أن تكون طرق التصنيع للتحضيرات التجريبية تماثل طرق التصنيع التي ستتبع في التحضيرات الصناعية وأن يقدم مستحضر بنفس المواصفات والجودة للمستحضر الذي سيطرح في الأسواق . يفضل إذا كان ممكناً استخدام أرقام تحضيرات مختلفة من المواد الأولية الفعالة في تصنيع التحضيرات التجريبية لدراسات الثبات .

دراسات الثبات يجب أن تجرى لكل شكل صيدلاني ولكل عيار مستقل ولكل حجم تعبئة إلا في حالة إجراء دراسات الثبات بطريقة التعقيف (Bracketing) أو بطريقة التصفيف (Matrixing) .

يمكن تقديم بيانات إضافية تدعم الدراسات .

٤,٢,٢ نظام العبوة و الإغلاق Container Closure System

يجب أن تجرى دراسات الثبات للمستحضر في نفس نظام العبوة والإغلاق المستخدم في التخزين والتوزيع أو الذي يماثله (بما في ذلك التعبئة والعنونة الثانوية ، حيثما انطبق ذلك).
يمكن لأي دراسة ثبات مسرعة تتم مباشرة على المستحضر خارج العبوة أو أي مواد تعبئة أخرى ، أن تقدم معلومات مفيدة داعمة للدراسة.

٥,٢,٢ المواصفة Specification

يجب أن تتضمن دراسات الثبات للمستحضر الجاهز للاختبارات التي تكشف التبدلات خلال فترة التخزين والتي تؤثر في الجودة والفعالية والسلامة .الاختبارات يجب أن تشمل الفحوص الفيزيائية والكيميائية والحيوية والجرثومية ، كمية المادة الحافظة (مثال ، مضادات التأكسد ، المواد الحافظة المضادة للجراثيم) ، إختبارات الوظائف (مثال ، طرق نظام الجرعات الدوائية). كما أنه يجب تطبيق خطط تحليل مؤشرة للثبات قد تم التحقق من صلاحيتها.
إن معيار قبول عمر الدواء على الرف يجب أن يتم الوصول إليه بعد الأخذ بعين الاعتبار جميع المعلومات المتوفرة . قد يكون من المناسب وجود إختلاف مبرر بين عمر الدواء على الرف وبين معيار قبول وتحرير التحضيرة بالاستناد على تقييم الثبات والتبدلات التي يتم ملاحظتها أثناء فترة التخزين . إن أي إختلاف بين معايير قبول التحرير وعمر الدواء على الرف لمحتوى وفعالية العوامل الحافظة من الجراثيم في الشكل الصيدلاني الجاهز يجب أن تسند بمعايير قد تم التحقق من صلاحيتها تبين المحتوى من المواد الحافظة خلال فترة الدراسة .
يجب إختبار تحضيرية تجريبية واحدة للشكل الصيدلاني الجاهز يتم إجراء إختبارات التحقق من فعالية وتركيز العوامل الحافظة خلال فترة عمر الدواء على الرف ، وذلك بغض النظر فيما إذا كان هناك إختلاف بين معايير قبول عمر الدواء على الرف والتحرير لكمية العوامل الحافظة.

٦,٢,٢ تكرارية الإختبارات Testing Frequency

في حالة دراسات الثبات الطويلة الأمد فإن تكرارية الفحوص يجب أن تكون كافية لتحقيق ملف ثبات المستحضر الجاهز . في حالة دراسات الثبات الطويلة الأمد فإن تكرارية الفحوص يجب أن تتم كل ثلاثة أشهر خلال

السنة الأولى وكل ستة أشهر خلال السنة الثانية وسنوياً بعد ذلك وفقاً لعمر الدواء على الرف المقترح. في حالة تخزين مسرعة فإن الحدود الدنيا لدراسات الثبات لمدة ستة أشهر هي ثلاث نقاط، تشمل البداية والنهاية (مثل ٠،٣،٦ أشهر). عند إيقاف الاختبارات في منتصف فترة التخزين بسبب تبدلات شديدة في شروط التخزين المسرعة عندها يطلب إجراء أربع نقاط اختبار كحد أدنى بحيث تشمل زمن البداية والنهاية (مثل ٠،٣،٦،١٢ شهر) لدراسة ١٢ شهر مقترحة.

التصاميم المختصرة مثل التصنيف والتعقيم Bracketing & Matrixing ، والتي يتم فيها اختصار تكرارية الفحوص أو أن مجموع بعض البنود لا يتم اختبارها إطلاقاً ، فإنه يمكن تطبيقها إذا كان ذلك مبرراً.

٧،٢،٢ شروط التخزين Storage Conditions

بشكل عام ، يجب تقييم المستحضر الجاهز بشروط تخزين (تحمل مناسب) تختبر ثباتها الحراري وكذلك إذا انطبق عليها ذلك حساسيتها للرطوبة . يجب أن تكون فترة الدراسة وشروطها كافية لتغطي التخزين والشحن والاستعمال اللاحق.

يجب أن تجرى دراسات الثبات للمستحضر الجاهز بعد المزج والتمديد، إذا انطبق ذلك، لتعطي معلومات لعنونة المستحضر، شروط التخزين، وصلاحية المستحضر خلال فترة الاستعمال بعد المزج والتمديد. الاختبارات يجب أن تجرى على المستحضر بعد مزجه أو تمديده خلال فترة الاستعمال المقترحة وذلك على عينات تجريبية كجزء من دراسات الثبات وأن تجرى نقاط المعايرة في بداية الاستعمال ونهايته، إذا لم تتوفر نتائج كاملة عن دراسات الثبات طيلة فترة عمر الدواء على الرف وذلك قبل تقديم ملف تسجيل الدواء ، أي بعد ستة أشهر أو آخر نقطة معايرة. بشكل عام لا يوجد حاجة لتكرار تلك الاختبارات في التحضيرات المنصوص عليها في الدراسة.

دراسات الثبات الطويلة الأمد للخيار (أ) يجب أن تغطي ما لا يقل عن ستة أشهر وفترة ١٢ شهر للخيار (ب) في فترة تقديم ملف التسجيل كما يجب أن تستمر لمدة من الزمن تكفي لتغطية فترة إعادة الاختبار. يجب تقديم بيانات إضافية تم تجميعها خلال فترة التقييم لملف التسجيل في حال تم طلبها من السلطات الصحية . بيانات دراسات الثبات المسرعة ومن شروط التخزين المتوسطة يمكن أن تستعمل لتقييم تأثير تعرض المستحضر لشروط تختلف عن شروط التخزين المصرح بها في العنونة (مثل التي تحصل خلال فترة الشحن).

إن شروط التخزين المسرعة والمتوسطة والطويلة الأمد للمستحضر الجاهز يتم ذكرها بالتفصيل في البنود المذكورة أدناه. تطبق الحالة العامة إذا لم تكن الفصول اللاحقة تغطي المستحضر الجاهز. يمكن استخدام شروط تخزين مختلفة إذا تم تبرير ذلك.

General case ١,٧,٢,٢ حالة عامة

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد *	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ or $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	٦ شهور (الخيار أ) ١٢ شهر (الخيار ب)
متوسطة	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	٦ شهور
مسرعة	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	٦ شهور

* على مقدم ملف التسجيل أن يقرر في إجراء دراسات الثبات الطويلة الأمد بشروط $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ أو $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ في حال إجراء الخيار الثاني ، عندها لا يوجد حاجة لإجراء الدراسات بشروط متوسطة.

عند حدوث تبدلات ملحوظة في أي وقت خلال فترة الستة أشهر في نتائج مرحلة شروط التخزين المسرعة ، عندها يطلب إجراء اختبارات إضافية في شروط التخزين المتوسطة وأن تقيم بالمقارنة مع التبدلات الملحوظة المقاسة سابقا. يجب أن يتضمن الطلب الأولي نتائج دراسات الثبات لستة أشهر على الأقل من أصل ال ١٢ شهر في شروط تخزين المرحلة المتوسطة.

بشكل عام ، يعرف التبدل المهم للمستحضر الجاهز بأنه:

١- تبدل في الفعالية بنسبة ٥% عن القيمة الأولية (بداية الدراسة) : أو الفشل في تحقيق معايير الفعالية المقبولة عند استعمال خطط حيوية أو مناعية؛

٢- أي مواد تخرب تزيد عن الحدود المسموح بها.

٣- الفشل في تحقيق المعايير المقبولة المتعلقة بالمظهر ، الخواص الفيزيائية ، اختبارات الوظائف (مثل ، اللون ، فصل الطور ، إعادة التعليق ، الترسيب بشكل الكعكة ، القساوة ، كمية المادة في كل جرعة) ؛ على أية حال يمكن توقع بعض التبدلات التي تعزى إلى الخواص الفيزيائية (مثل ، ليونة التحاميل ، إنصهار الكريمات ، فقدان جزء من المادة اللاصقة للمسحورات المطبقة على الجلد ك لصاقات):

- وكذلك، بحسب طبيعة الشكل الصيدلاني :
- ٤ - الفشل في تحقيق مجال القبول لدرجة الحموضة.
- ٥ - الفشل في تحقيق معايير القبول بالنسبة لإنحلالية ١٢ وحدة جرعة.

٢,٧,٢,٢ المستحضرات الجاهزة المعلبة في أوعية غير نفوذة

Finished products packaged in impermeable container

الحساسية للرطوبة إحتمال فقدان المذيبات لايشكل إهتمام للمستحضرات الجاهزة المعبئة في أوعية غير نفوذة والتي تشكل حاجزا كتيما دائما تمنع عبور المذيب أو الرطوبة . وهكذا، فإنه يمكن إجراء دراسة الثبات للمستحضرات المعبأة في أوعية غير نفوذة تحت أية شروط مراقبة أو في شروط الرطوبة الطبيعية.

٣,٧,٢,٢ المستحضرات الجاهزة المعبأة في أوعية نصف نفوذة

Finished products packaged in semi-permeable containers

المستحضرات التي أساسها مائي المعلبة في أوعية نصف نفوذة فإنه يجب أن تقيم من حيث فقدان الماء إضافة الثبات الفيزيائي والكيميائي والجرثومي . يمكن أن يتم هذا التقييم تحت شروط منخفضة الرطوبة كما سيتم مناقشته لاحقا. وبشكل نهائي ، يجب أن يعرض ويوضح بأن المستحضرات الجاهزة التي أساسها مائي والمخزنة في أوعية نصف نفوذة بأنها يمكن أن تتحمل ظروف رطوبة منخفضة نسبيا. يمكن تطوير والإبلاغ عن بعض الطرق المماثلة الأخرى للمستحضرات التي أساسها غير مائي.

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد	25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	٦ شهور (الخيار أ) ١٢ شهر (الخيار ب)
متوسطة	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	٦ شهور
مسرعة	40°C ± 2°C/not more than(NMT) 25% RH	٦ شهور

عند حدوث أي تبدل جوهري خلال الستة أشهر في دراسة الثبات بشروط تخزين مسرعة باستثناء فقدان الماء ، عندها يجب إجراء دراسات ثبات بشروط تخزين متوسطة كما هو موضح في الحالة العامة بتقييم تأثير الحرارة بالدرجة 30°C .
إن فقدان الماء بكمية ملحوظة فقط أثناء دراسة الثبات بشروط تخزين مسرعة لا يحتم إجراء الاختبارات بشروط تخزين متوسطة. على أية حال، يجب تقديم نتائج دراسات الثبات لإثبات أن المستحضر الجاهز لن يتعرض لفقدان كمية كبيرة من الماء خلال فترة عمر الدواء على الرف إذا تم تخزينه بدرجة حرارة 25°C وبدرجة رطوبة نسبية $40\% \text{ RH}$.
إن فقدان 5% من الماء عن الكمية الأولية في بداية التصنيع يعتبر تبدل جوهري لمستحضر معبأ في أوعية نصف نفوذة بعد تخزينه لمدة ٣ أشهر بشروط $25\% \text{ RH}$ (NMT) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /not more than . على أية حال ، بالنسبة للعبوات الصغيرة (١ مل أو أقل) أو المستحضرات وحيدة الجرعات ، فإن فقدان كمية 5% أو أكثر من الماء بعد التخزين لمدة ٣ أشهر بشروط $25\% \text{ RH}$ (NMT) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /not more than فإنه يعتبر مقبولا ، إذا تم تبرير ذلك.

الطريقة البديلة للدراسة بشروط مرجعية للرطوبة النسبية كما أقرح في الجدول أعلاه (الاختبارات الطويلة الأمد أو المسرعة) هو إجراء دراسات الثبات في رطوبة نسبية أعلى ومن ثم اشتقاق كمية الماء المفقودة بطريقة حسابية. يمكن إنجاز ذلك تجريبيا من خلال تحديد معامل النفوذية permeation coefficient لنظام التعبئة والإغلاق أو، كما هو موضح في المثال المذكور أدناه، باستخدام نسبة حسابية لفقدان الماء بين شرطي رطوبة في نفس درجة الحرارة . يمكن تحديد عامل النفوذية تجريبيا لنظام التعبئة والإغلاق باستخدام أسوأ سيناريو (مثال.، أكبر تمديد لسلسلة تراكيز) للمستحضر الجاهز المقترح.

مثال يوضح طريقة تحديد فقدان الماء:

إن الطريقة المناسبة لاشتقاق نسبة كمية فقدان الماء لمستحضر معد بنظام تعبئة وإغلاق ، وبحجم عبوة وتعبئة محدد في رطوبة نسبية مرجعية هو في مضاعفة نسبة كمية فقدان الماء المقاسة برطوبة نسبية بنفس درجة الحرارة في نسبة سرعة فقدان الماء المحددة في الجدول المذكور أدناه . إن فقدان الماء بنسب خطية في الرطوبة النسبية البديلة خلال فترة التخزين يجب أن يوضح .

على سبيل المثال ، إن كمية نسبة فقدان الماء المقاسة بالدرجة 40°C ، وبرطوبة نسبية $25\% \text{ RH}$ (NMT) not more than هي كمية نسبة الماء المفقودة المقاسة برطوبة نسبية $75\% \text{ RH}$ مضاعفة ب ٣ ، من نسبة سرعة فقدان الماء بالشروط ذات العلاقة.

الرطوبة النسبية المرجعية	شروط التخزين العامة بنفس درجة الحرارة	نسبة سرعة فقدان الماء بدرجة الحرارة المذكورة
25°C /25% RH	25°C /60% RH	1.9 = (100-25) : (100-60)
25°C /40% RH	25°C /60% RH	1.5 = (100-40) : (100-60)
40°C /75% RH	25°C /75% RH	3.0 = (100-25) : (100-75)

يمكن استعمال نسب سرعة فقدان الماء بشروط رطوبة نسبية أخرى تختلف عن القيم المذكورة في الجدول أعلاه.

٤,٧,٢,٢ المستحضرات الجاهزة المعدة للتخزين في البراد

Finished products intended for storage in a refrigerator

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد	5°C ± 3°C	٦ شهور (الخيار أ أو ب)
مسرعة	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	٦ شهور

إذا تم تعبئة المستحضر النهائي في وعاء نصف نفوذ ، عندها يجب تقديم معلومات مناسبة تبين كمية فقدان الماء.

يجب تقييم نتائج دراسات التخزين في البراد تبعا للقسم المتعلق بتقييم دراسات الثبات المذكورة في هذا الدليل، باستثناء الذي سيتم ذكره أدناه بكل وضوح وصراحة.

إذا حصل تبدل ملحوظ بين ٣ و ٦ شهور في الدراسة بشروط تخزين مسرعة ، فإن تاريخ إعادة الفحص يجب أن يستند على نتائج الزمن الحقيقي المتوفرة في شروط التخزين الطويلة الأمد.

إذا حصل تبدل ملحوظ خلال الثلاثة أشهر الأولى في إختبارات الثبات المخزنة بشروط مسرعة ، فإن النقاش يجب أن يقدم دلائل تشير إلى التأثيرات التي تحصل عند تعريض المستحضر لشروط تخزين تختلف عن المنصوص عليها في العنونة. مثال عند شحن المادة أو التعامل معها. هذا النقاش يمكن أن يدعم ، إذا كان مناسباً، من خلال إختبارات إضافية

تجرى على تحضيرية واحدة للمادة الفعالة لمدة تقل عن ثلاثة أشهر لكن بتكرارية أكثر للاختبارات عن الذي يتم عادة. يعتبر غير ضروري الاستمرار في دراسة المادة الفعالة خلال ستة أشهر إذا حصل تبدلات ملحوظة خلال الثلاثة أشهر الأولى.

٥,٧,٢,٢ المستحضرات الجاهزة المعدة للتخزين في المجمدة

Finished products intended for storage in a freezer

نوع الدراسة	شروط التخزين	الفترة الزمنية الدنيا التي تغطيها البيانات في زمن تقديم ملف التسجيل
طويلة الأمد	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	٦ شهور (الخيار أ) ١٢ شهر (الخيار ب)

بالنسبة للمستحضرات الجاهزة المعدة للتخزين في المجمدة ، فإن فترة إعادة الاختبار يجب أن تعتمد على نتائج بيانات الزمن الحقيقي التي يتم الحصول عليها من الدراسة بشروط تخزين طويلة الأمد. في غياب الدراسة بشروط تخزين مسرعة للمستحضر النهائي والتي يعد لها أن تخزن في المجمدة ، فإن الفحوص يجب أن تجرى على تحضيرية واحدة بدرجات حرارة مرتفعة (مثل $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ أو $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) وذلك لفترة زمنية مناسبة . مثل هذه الدراسة تقدم بيانات حول تأثير تعرض المادة لفترة قصيرة لظروف النقل والشحن والتعامل مع المادة تختلف عن شروط التخزين المصرح عنها في العنونة.

٦,٧,٢,٢ المستحضرات النهائية المعدة للتخزين بشروط أقل من -20°C

Finished products intended for storage below -20°C

يجب معاملة المستحضرات النهائية المعدة للتخزين بشروط أقل من -20°C بحسب كل حالة.

٨,٢,٢ تعهد الثبات Stability commitment

عندما تكون نتائج دراسات الثبات الطويلة الأمد للتحضيرات الأولية لاتغطي فترة إعادة الإختبار المقترحة والتي تم الموافقة عليها خلال فترة التقييم لملف التسجيل عندها يجب تقديم تعهد للإستمرار بإجراء دراسات الثبات بعد منح الترخيص اللازم من أجل تحقيق وبشكل مؤكد فترة إعادة الإختبار .

عند تقديم نتائج دراسات الثبات الطويلة الأمد لثلاث تحضيرات صناعية يتم فيها تغطية مدة الإختبار ، عندها ليس من الضروري تقديم تعهد الثبات بعد منح الترخيص اللازم . خلاف ذلك فإنه يجب تقديم أحد التعهدات التالية:

١. إذا كان الملف المقدم للتسجيل يتضمن نتائج دراسات الثبات لثلاث تحضيرات صناعية على الأقل ، عندها يجب تقديم تعهد للإستمرار بتلك الدراسات للوصول لفترة إعادة الإختبار .
٢. إذا كان الملف المقدم للتسجيل يتضمن نتائج دراسات الثبات عدد أقل من ثلاث تحضيرات صناعية ، عندها يجب تقديم تعهد للإستمرار بتلك الدراسات للوصول لفترة إعادة الإختبار وإضافة تحضيرات صناعية للوصول لمجموع ثلاث تحضيرات وأن تجرى عليها دراسات ثبات طويلة الأمد للوصول إلى تاريخ إعادة الإختبار المقترحة في ملف التسجيل وكذلك تنمة دراسات الثبات المسرعة لمدة ستة أشهر .
٣. إذا كان الملف المقدم للتسجيل لا يتضمن نتائج دراسات الثبات لثلاث تحضيرات صناعية ، عندها يجب تقديم تعهد للإستمرار بتلك الدراسات لثلاث تحضيرات صناعية وأن تجرى عليها دراسات ثبات طويلة الأمد للوصول إلى تاريخ إعادة الإختبار المقترحة في ملف التسجيل وكذلك تنمة دراسات الثبات المسرعة لمدة ستة أشهر .

يجب أن يكون بروتوكول الثبات المتبع في تعهد دراسات الثبات الطويلة الأمد هو نفسه المستعمل للتحضيرات التجريبية الأولية ، ما عدا بعض الحالات التي يمكن تبريرها علميا.

عندما يتم إجراء دراسة الثبات في شروط متوسطة كحاجة بسبب حدوث تبدلات جوهرية أثناء فترة الثبات المسرعة لتحضيرات أولية (تجريبية) ، يمكن استكمال إجراء الدراسة الثبات على تحضيرات ملتزمة (التي تم التعهد بتقديم نتائجها) إما باتباع الدراسة في شروط مسرعة أو متوسطة. على أية حال إذا حصل تبدل مهم في شروط مسرعة عندها يجب استكمال الدراسة بشروط تخزين متوسطة.

٩,٢,٢ التقييم Evaluation

يجب إعتداد منهج منظم في تقديم وتقييم معلومات الثبات، والتي يجب أن تتضمن بحسب الحالة نتائج إختبارات دراسات الثبات الفيزيائية والكيميائية والحيوية والجرثومية، مع الأخذ بعين الاعتبار الإختبارات المتعلقة بالشكل الصيدلاني (مثل سرعة الإنحلالية للأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة)

إن الهدف من دراسات الثبات هو للتأكد ، بالاعتماد على الإختبارات التي تجرى على الأقل لتحضيرتين أو ثلاث تحضيرات من المستحضر النهائي وتقييم معلومات الثبات (تتضمن بحسب الضرورة نتائج الإختبارات الفيزيائية والكيميائية والحيوية والجرثومية) ، فترة إعادة الإختبار تنطبق على جميع التحضيرات التي سيتم تصنيعها مستقبلا باتباع نفس طريقة التصنيع للمستحضر الجاهز وتحت شروط مماثلة .إن درجة التباين والإختلاف في التحضيرات الفردية يؤثر في الثقة بأن التحضيرات التي سيتم إنتاجها مستقبلا ستبقى ضمن المواصفات طيلة فترة إعادة الإختبار .

إذا أظهرت النتائج تخرب قليل واختلاف قليل جدا يمكن ملاحظته عند النظر في نتائج الدراسة بحيث يتم منح الموافقة على تاريخ إعادة الإختبار المطلوب . في مثل تلك الحالات ، فإنه من غير الضروري لإجراء تحليل إحصائي؛ إذا ثبت بأن الحذف مقنعا . إن المنحى لتحليل النتائج بشكل كمي للمواد التي يمكن أن تتبدل مع الزمن وذلك لتحديد الزمن التي تشكل فيه الثقة في النتائج باتجاه واحد نسبة ٩٥% وبأن المنحنى الوسطي يتقاطع مع متطلبات القبول القياسي. إذا بينت النتائج بأن الإختلافات من تحضيرة لتحضيرة صغير عندها يكون من المفضل جمع البيانات للوصول لتقدير إجمالي. يمكن تحقيق ذلك من خلال تطبيق إختبارات إحصائية مناسبة (مثل ، حدود قيم الرفض ذو الأهمية إذا كانت أكثر من ٠,٢٥) .

إن أي تقييم يجب أن يغطي ليس فقط المعايير ، بل يجب أن يغطي أيضا مواد التخرب والعوامل المشاركة الأخرى .

١٠,٢,٢ تصريح/ العنونة Statements/ Labelling

شروط التخزين (حرارة ، ضوء ، رطوبة) المصرح بها يجب أن تستند على دليل تصريح شروط تخزين المستحضرات الدوائية – المواد الفعالة.
إن استعمال تعابير مثل الشروط الطبيعية أو حرارة الغرفة هو غير مقبول.

ملحق I Annex I

تعتبر المادة الفعالة ثابتة إذا بقيت محافظة على المواصفات المعروفة أو الصادرة عن السلطات الصحية لمدة لا تقل عن عامين عند تخزينها بشروط 25°C / 60% RH أو بشروط 30°C / 65% RH وكذلك لمدة ستة أشهر بشروط 40°C / 75% RH .

ملحق II Annex II

استخلاص النتائج

إذا كانت نتائج الزمن الحقيقي المدعومة بدراسات قد تمت بشروط تخزين مسرعة أو متوسطة ، فإن فترة إعادة الإختبار/عمر الدواء على الرف يمكن أن تمتد لفترة أطول من دراسات الزمن الحقيقي. عمر الدواء على الرف أو فترة إعادة الإختبار المستخلصة أو المستنتجة (المتوقعة) يمكن أن تكون ضعف الفترة الزمنية وذلك بالاعتماد على زمن التغيير، الاختلاف في النتائج، شروط التخزين المقترحة وكمية التحاليل الإحصائية المنجزة.

ملحق III Annex III

مرتسم شجرة الاحتمالات

يوضح المرتسم المرفق الاحتمالات المختلفة المتوقعة لتقييم النتائج لتقدير فترة إعادة الإختبار أو عمر الدواء على الرف للمواد الفعالة أو المستحضرات النهائية (باستثناء المستحضرات المجمدة).

ضع في جدول أو أرسم نتائج دراسات الثبات
لايوجد تنبؤ؛ فترة إعادة أو عمر الدواء على الرف

المطالبة بها ؛

قليلة والنتائج التي تغطي فترة مماثلة للشحن يمكن
التحليل الإحصائي للطويلة الأمد يبين

تياينا

التي تعود إلى كافة شروط التخزين وقيم كل خاصية
بشكل مستقل

تبدل سريع في الشروط المسرعة لمدة ٦ أشهر
لا

أظهرت النتائج الطويلة الأمد:

- ١- عدم وجود تغير أو تغير قليل مع الزمن
 - ٢- عدم وجود اختلاف أو اختلاف قليل
- نعم للإثنين

أظهرت النتائج المسرعة:

- ٣- عدم وجود تغير أو تغير قليل مع الزمن
 - ٤- عدم وجود اختلاف أو اختلاف قليل
- نعم للإثنين

التحليل الإحصائي عادة غير ضروري

Y= up to 2X, but not exceeding

X+12 months ,

Or if refrigerated,

Y= up to 1.5X, but not exceeding

X+6 months

Y= فترة إعادة الإختبار أو عمر الدواء على الرف
X= الفترة التي تغطيها نتائج الدراسة الطويلة الأمد

تبدل مهم في الشروط المسرعة خلال ٣ أشهر
نعم

معدة للتخزين في البراد