الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

دليل محتوى ملف دراسة الثبات

سنة 2026

الكود: EDREX:NP. CAPP.090
رقم الإصدار: 2
تاريخ الإصدار:6/8/2026
تاريخ التفعيل (إذا لزم الآمر): 2026/8/6

المحتويات

الموضوع	الصفحة
نطاق التطبيق	3
الهدف	3
محتوى ملف الثبات للمستحضرات الصيدلية البشرية	3
محتوى ملف الثبات للمستحضرات البيطرية والعشبية والمطهرات والمبيدات الحشرية	16
الملحقات	22

• نطاق التطبيق:

يُطبَّق هذا الدليل على البيانات المطلوب تقديمها في ملف دراسة الثبات للمستحضرات الصيدلية محلية الصنع والمستوردة، بما يضمن أن تكون الملفات المقدمة متسقة ومكتملة ومتوافقة مع معايير هيئة الدواء المصرية (EDA)، الأمر الذي ييسر في النهاية سرعة صدور الموافقات والنفاذ إلى السوق.

• الهدف:

يساعد هذا الدليل الشركة مقدمة الطلب على إعداد ملف متكامل ومنظم لتقديمه إلى الإدارة العامة للثبات بما يعود بالنفع على كل من الشركات مقدمة الطلبات والمقيّمين التنفيذيين. ويساعد استخدام هذا النموذج الموحد للملف على تيسير عمليتي التقديم والتقييم، وضمان عرض جميع المعلومات الأساسية بوضوح وكفاءة، وتقليل حالات سوء الفهم والحاجة إلى ايضاحات إضافية، بما يؤدي في النهاية إلى عملية اعتماد أكثر كفاءة للمستحضرات الصيدلية البشرية.

محتوى ملف الثبات للمستحضرات الصيدلية البشرية

م	اسم المستند	الوصف والاشتراطات (إن وُجد)	إعادة التسجيل	المتغيرات	اخطار التسجيل أو اشتراطات ما بعد الاعتماد
مجلد المستندات التنظيمية (Regulatory Documents Folder)					
		1. المستندات الإدارية: - رخصة التسجيل بمرفقاتها (بيان التركيب، مواصفات المستحضر النهائي، ...) - الموافقة المبدئية على إعادة التسجيل في حالة انتهاء سريان رخصة التسجيل - شهادة المستحضر الصيدلي (الإلكترونية) / شهادة التداول الحر، مرفقًا بها ملخص خصائص المستحضر (SmPC) / النشرة الداخلية - شهادات تحليل الموردين لمواد التعبئة والتغليف للمستحضر (لجميع الأحجام / جميع العبوات) — الأولية والثانوية (إذا كانت وظيفية).	√	√	√
		2. تقارير هيئة الدواء المصرية: - موافقة / موافقات دراسات الثبات السابقة بمرفقاتها - موافقات المتغيرات الحديثة بمرفقاتها - تقرير الإدارة المركزية للعمليات (CAO) للتشغيلة / التشغيلات المقدمة - التقرير النهائي التفصيلي للإدارة المركزية للرقابة الدوائية (CADC) للتشغيلة / التشغيلات المقدمة بمرفقاته - شهادة تجديد ملف التحليل لمستحضر صيدلي مسجل الصادرة من الإدارة المركزية للرقابة الدوائية (CADC) بمرفقاتها - موافقة الجودة على المستحضر الدوائي (P-Part) بمرفقاتها	√	√	√
		3. مستندات الشركة مقدمة الطلب: - مراجعة لجميع التغييرات التي أُجريت على المستحضر وعملية التصنيع وطريقة التحليل - مراجعة لنتائج برنامج متابعة الثبات - قائمة الإجراءات التحليلية والتصنيعية الموثقة (Validated) وتواريخ إعادة التحقق منها	√	√	√

	4. **تعهدات الشركة مقدمة الطلب:** -استيفاء البيانات المطلوبة على النموذج الوارد في (ملحق II) ملحوظة: يجب أن يكون مُصنِّع المادة الفعالة (API) هو نفسه المذكور في قسم CTD رقم 3.2.S.2.1 (مُصنِّع المادة الفعالة) في حالة المستحضرات المستوردة من الدول المرجعية أو المستحضرات التي يُشترط لتسجيلها تقديم ملف الجودة (Quality Module).	√	√	√
	5. **مستندات التعاقد الخارجي (Outsourcing):** - **ترخيص هيئة الدواء المصرية للجهة القائمة بدراسة الثبات** - **عقد إجراء دراسة الثبات مرفقًا به:** • ملحق يوضح اسم المستحضر والتركيز والشكل الصيدلي والاختبارات التي تم إجراؤها • يجب توثيق كل من العقد والملحق (توقيعات بنكية وتوثيق الشؤون القانونية بهيئة الدواء المصرية) - **عقد التحليل الميكروبيولوجي، ويُقدَّم أحد الخيارين التاليين:** • **الخيار الأول:** - عقد ساري وموثق وموقّع (توقيعات بنكية و/أو الشؤون القانونية بهيئة الدواء المصرية) بين موقع إجراء دراسة الثبات والجهات المرخصة من الهيئة لإجراء الاختبارات الميكروبيولوجية (مراكز الثبات، المعامل المرجعية، مصانع الأدوية). - يجب أن يوضح العقد نوع الاختبارات الميكروبيولوجية. - ملحق يوضح اسم المستحضر والتركيز والشكل الصيدلي والاختبارات التي تم إجراؤها. • **الخيار الثاني:** - عقد ساري وموثق وموقّع (توقيعات بنكية و/أو الشؤون القانونية بهيئة الدواء المصرية) بين موقع إجراء دراسة الثبات والجهات المرخصة من الهيئة لإجراء الاختبارات الميكروبيولوجية (مراكز الثبات، المعامل المرجعية، مصانع الأدوية). - يجب أن يوضح العقد نوع الاختبارات الميكروبيولوجية. - تسليم النسخ الورقية الأصلية المختومة لشهادات الاختبارات الميكروبيولوجية إلى المسؤول المختص.			في حالة اختلاف الجهة المحلية القائمة بدراسة الثبات عن الشركة المحلية مقدمة الطلب أو مُصنِّع المستحضر النهائي
	6. **الرسوم:** - كود الدفع / صورة الإيصال			**في حالة وجود تغيير في أي مما يلي عن آخر موافقة ثبات / رخصة تسجيل:** 1- مد مدة الصلاحية 2- ظروف التخزين 3- مدة / ظروف الاستخدام بعد الفتح (In-use)

مجلد المستندات الفنية (Technical Documents Folder)

	اسم المستند / القسم	التفاصيل والمتطلبات	إعادة التسجيل	المتغيرات	إخطار التسجيل
	بيان التركيب	- يُرجع إلى ملحق I للتفاصيل الكاملة	√	√	√
	النشرة المرجعية (أي ملخص خصائص المستحضر الخاص بالمستحضر المرجعي (SmPC)	**-النشرة التعريفية للمستحضر (Brand Leaflet) أو ملخص خصائص المستحضر باللغة الإنجليزية، مع تمييز البيانات التالية بوضوح:** ● مدة الصلاحية (Shelf Life). ● ظروف التخزين. ● مدة الصلاحية وظروف التخزين أثناء فترة الاستخدام (In-use)، سواء: ○ بعد فتح العبوة (After Opening)، ○ أو بعد التخفيف (After Dilution)، ○ أو بعد إعادة التحضير (After Reconstitution). ● المذيبات المستخدمة وأحجامها (إن وجدت). ● المواد المخففة المستخدمة وأحجامها (إن وجدت). ● العبوة (Package).	√	√	√
	بروتوكول الثبات بعد الاعتماد وتعهد الثبات	**(الملحق التاسع – Annex IX)** ● تعهد باستكمال دراسات الثبات الآتية: 1 . دراسة الثبات طويلة المدى على نفس التشغيلات المقدمة للدراسات المعجلة + البروتوكول المقترح. 2 . دراسات الثبات المستمرة (On-going) + البروتوكول المقترح. 3 . خطاب إقرار بإخطار الإدارة العامة للثبات في حالة ظهور نتائج خارج المواصفات (OOS) في دراسات الثبات المستمرة وطويلة المدى في حالة المتغيرات.	√	√	√

	خطاب إقرار	- خطاب إقرار من مالك الرخصة يوضح مدة الصلاحية وظروف التخزين والعبوة ومدة الاستخدام (In-use) في حالة نقص هذه البيانات في شهادة المستحضر الصيدلي (CPP)	√	√	√

أقسام الثبات المطلوبة في ملف الجودة (Quality Module)

(مطلوبة في حالة المستحضرات المستوردة من الدول المرجعية أو المستحضرات التي يُشترط لتسجيلها تقديم الملف بنظام CTD)

الأقسام المطلوبة من ملف CTD	P-Part	• **3.2.S** المادة الفعالة (API) • **القسم 3.2.S.2.1**: مُصنّع المادة الفعالة • **S.3.2** : الشوائب ، عند اللزوم • **3.2.S.4.4** تحليل التشغيلات (عند اللزوم) • **القسم 3.2.P.1**: وصف وتركيب المستحضر الدوائي • **3.2.P.2.6** التوافقية (الاسم، الشكل الصيدلي) عند اللزوم • **القسم 3.2.P.3.3**: وصف عملية التصنيع (عند اللزوم) مثل حالات التبقع (Mottling) وثبات مدة الاحتفاظ (Holding Time) • **القسم 3.2.P.5.1**: مواصفات المستحضر الدوائي • **القسم 3.2.P.5.2**: طريقة التحليل • **القسم 3.2.P.5.3**: التحقق من صحة طريقة التحليل (Validation) • **القسم 3.2.P.5.4**: تحاليل التشغيلات • **القسم 3.2.P.5.5**: توصيف الشوائب • **القسم 3.2.P.5.6**: تبرير المواصفات • **القسم 3.2.P.6**: المادة القياسية المرجعية • **القسم 3.2.P.7**: نظام العبوة والغلق • **القسم 3.2.P.8.1**: ملخص الثبات و والاستنتاجات (مرفق VI) • **القسم 3.2.P.8.2**: بروتوكول الثبات بعد الاعتماد وتعهد الثبات (مرفق IX) • **القسم 3.2.P.8.3**: بيانات الثبات	√	√	√

ملاحظات هامة:

- يجب بيان الحد الأقصى لمدة الاحتفاظ (Holding Time) بالمستحضر النهائي السائب (المستحضر قبل التعبئة النهائية، مثل الأقراص في براميل HDPE)، ويجب دعم مدة الاحتفاظ بتقديم بيانات ثبات إذا زادت عن 30 يومًا. أما بالنسبة للمستحضرات النهائية المصنعة بطريقة معقمة (Aseptic)، فيُفضل أن تكون الفلترة المعقمة للمنتج السائب والتعبئة في العبوات النهائية عمليتين متصلتين، ويجب تبرير أي مدة احتفاظ.

(المرجع: TRS 986 ANNEX 6)

- يجب تبرير أي مدة استخدام بعد الفتح (In-use) وما يرتبط بها من ظروف تخزين ببيانات تجريبية، على سبيل المثال بعد الفتح أو إعادة التكوين و/أو التخفيف لأي مستحضرات معقمة و/أو متعددة الجرعات، أو بعد الفتح الأول للمستحضرات النهائية المعبأة في عبوات سائبة متعددة الجرعات (مثل عبوات 1000 قرص). وعند انطباق ذلك يجب ذكر مدة الاستخدام وظروف التخزين في

بيانات المستحضر.
(المرجع: TRS 986 ANNEX 6)

	3.2.P.2.6 التوافقية (Compatibility)	**القسم 3.2.P.2.6** • يجب تناول توافق المستحضر الدوائي النهائي (FPP) مع المذيب (أو المذيبات) المستخدم لإعادة التحضير أو مع أدوات إعطاء الجرعة – مثل حدوث ترسب للمادة الفعالة في المحلول، أو الامتصاص على جدران أوعية الحقن، أو ثباتها – وذلك لتوفير معلومات مناسبة وداعمة للبيانات المدونة على الملصق، عند الحاجة. • في حالة المستحضرات المعقمة التي تتطلب إعادة التحضير ثم التخفيف قبل الاستخدام، يجب إثبات توافق المستحضر مع جميع المذيبات عبر نطاقات التخفيف المقترحة والمذكورة في بطاقة البيان أو النشرة . ويُفضل إجراء هذه الدراسات باستخدام عينات مخزنة لفترة زمنية، عند الحاجة. • يجب أن تغطي هذه الدراسات مدة التخزين المذكورة في البيانات المدونة على الملصق، ، على سبيل المثال: 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة المضبوطة، و72 ساعة تحت ظروف التبريد.			
	مواصفات المستحضر النهائي (3.2.P.5.1)	**(الملحق III)**
• يجب أن تُقدَّم من موقع إجراء اختبارات الثبات موقعة ومختومة
• يجب أن تتضمن بوضوح اسم المستحضر والشكل الصيدلي والتركيز (إن وُجد)
• يجب أن تتضمن قائمة الاختبارات ومعايير القبول والمرجع لكل من طرق التحليل ومعايير القبول
• يجب أن تتضمن طريقة التحليل لكل اختبار مذكور
• يجب أن تتضمن ما يلي:
✓**التحليل الفيزيائي:**
• اللون، الشكل، الحجم، وجود خط تقسيم (Scoring)، والتبقع (Mottling) (يلزم تقديم مبرر لظاهرة التبقع مع مخطط انسيابي مفصل لعملية التصنيع) للأشكال الصيدلانية الصلبة.
• الوضوح، التجانس، التعكر واللون للأشكال الصيدلانية السائلة.	√	√	√

		✓ **التحليل الكيميائي:** يجب أن يتضمن اختبار المحتوى للمادة/المواد الفعالة، وتقدير الشوائب والمواد المرتبطة، واختبار محتوى المواد الحافظة، والمثبتات، والعوامل المخلبية و/أو مضادات الأكسدة (عند اللزوم) ، وكذلك المضادات الحيوية. ✓**التحليل الميكروبيولوجي** (عند اللزوم). ✓**التحليل البيولوجي** (عند اللزوم) ، مثل: الإنزيمات / المبيدات الحيوية ✓**اختبارات الأداء:** اختبار الذوبان, اللزوجة, حجم الجسيمات الديناميكي الهوائي (Aerodynamic Particle Size) للمستنشقات و الحبيبات و المعلقات والمساحيق. اختبار فعالية المطهرات للمطهرات والمعقمات. ✓**اختبار الوظائف (Functionality Test)** (خصائص الأداء الوظيفي المعتمدة على طريقة الإعطاء للعبوات/ الأجهزة في حالة المنتجات المركبة مثل: ● البخاخات وأجهزة الاستنشاق و المحاقن المعبأة مسبقًا.....إلخ. ✓اعتبارات إضافية للمستحضرات المركبة مع جهاز طبي مثال على اختبار الوظيفية (الجرعة المنطلقة لكل ضغطة) **ملاحظات:** ● يجب ذكر أي اختبار تم تخطيه في هامش الصفحة. ● يجب تحديد حدود أي اختبار على أنها مواصفات الإفراج (Release Specifications) و/أو مواصفات فترة الصلاحية (Shelf-life Specifications) فقط. ● يجب إدراج المذيبات المتبقية (إذا كانت موجودة في تركيبة المستحضر) ضمن مواصفات الإفراج *(يجب أن تكون مطابقة لما هو مذكور في القسم 3.2.P.5.1 من ملف CTD مواصفات المستحضر الدوائي في حالة المستحضرات المستوردة من الدول المرجعية أو المستحضرات التي يُشترط لتسجيلها تقديم الملف بنظام CTD			

ملحوظة:
ينبغي أن تتوافق الاختبارات المطلوبة لكل شكل دوائي مع:

- إرشادات الهيئة المصرية بشأن التقييم الفني للمنتجات الصيدلانية النهائية للاستخدام البشري.
«EDA Guidelines for technical assessment of finished pharmaceutical products for human use files».

- الملحق 10 من المواصفة TRS1010: اختبارات ثبات المكونات الصيدلانية الفعالة والمنتجات الصيدلانية النهائية.
TRS 1010 Annex 10 — Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products
- مواصفات ICHQ6A: إجراءات الاختبار ومعايير القبول للمواد والمنتجات الدوائية الجديدة - إرشادات علمية للمواد الكيميائية
ICH Q6A Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products — Chemical substances (Scientific guidelines)

	طريقة التحليل (P.5.2.3.2) للمستحضر النهائي و/أو المادة الفعالة	• يجب أن تُقدَّم طرق التحليل من قبل جهة إجراء دراسات الثبات،موقعة ومختومة • يجب أن تتضمن **الإجراءات التحليلية الدالة على الثبات** المستخدمة في التحاليل الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية. • يجب اتباع طرق التحليل الواردة في الدساتير الدوائية (Pharmacopoeia) في حال وجود مرجع دستوري دوائي. **<u>ملاحظات:</u>** ✓ يُرجى إرفاق واستيفاء الملحق الرابع الخاص بطريقة تحليل الشوائب وفق إرشادات ICH إذا لم يكن هناك مرجع دستوري للمنتج، أو الاعتماد على الجزء الخاص بتوصيف الشوائب في ملف CTD (P.5.5 و/أو S.3.2) ✓ يجب تقديم تبرير يوضح أي حيود عن حدود ICH. • يجب تحديد وإبراز الإجراءات الخاصة بالاختبارات التي يتم إجراؤها ضمن دراسات الثبات فقط، وتقديمها بالتفاصيل الكاملة.	√	√	√

مجلد التقدير الكمي والتحقق من صحة الطرق والرسوم البيانية (محلي /مستورد من دول غير مرجعية)	**مراجع طرق + التحليل التعهدات**	• يجب تقديم أحدث إصدار من المونوجراف (Monograph) الخاص بالمنتج النهائي. • يجب تقديم تعهد من جهة إجراء دراسة الثبات بأن طريقة التحليل الخاصة بالتقدير الكمي للمادة الفعالة (Assay/ الشوائب / مضادات الأكسدة / العوامل المخلبية (Chelating Agents) / المثبتات (Stabilizers) / المواد الحافظة، هي نفس طريقة التحليل المقدمة والمعتمدة لدى الإدارة المركزية للرقابة الدوائية CADC (وفقًا لأحدث الإرشادات الخاصة بتقييم الملفات للمنتجات الدوائية للاستخدام البشري). • في حال إجراء اختبار ضمن دراسات الثبات فقط، يجب تقديم جميع المستندات المتعلقة به (الإجراء/التحقق من الصلاحية /النتائج)، مع تقديم مبرر لاعتماد طرق تحليل جديدة.	√	√	√

	كروماتوجرامات التقدير الكمي (Assay)	• يجب أن يتضمن اسم المنتج، رقم التشغيلة ، وتاريخ/وقت الحقن. • يجب أن يتضمن الكروماتوجرامات الخاصة بـ: ● اختبار محتوى المادة/المواد الفعالة. ● تقدير الشوائب . ● محتوى المواد الحافظة ، والعوامل المخلبية، والمثبتات و/أو مضادات الأكسدة (عند انطباق ذلك). ● و/أو اختبار الذوبان (Dissolution). كما يجب: • أن تتضمن 3 حقنات للمادة القياسية والعينة عند كل نقطة تحليل • تضمين نتائج ملاءمة النظام (System Suitability). • يجب أن تكون مختومة من موقع إجراء اختبارات الثبات **ملاحظات:** • يجب أن تكون كل نقطة تحليل في ملف PDF منفصل	√	√	√
	التحقق من صحة الطريقة (Validation)	• يجب أن يتضمن **التحقق من صلاحية الإجراءات التحليلية (Validation of Analytical Procedures)** الخاصة بـ: ● اختبار محتوى المادة/المواد الفعالة . ● تقدير الشوائب. ● محتوى المواد الحافظة ، والمثبتات، والعوامل المخلبية، و/أو مضادات الأكسدة (عند انطباق ذلك). ● و/أو اختبار الذوبان. • يجب أن تكون **بيانات التحقق من** الصلاحية (Validation Data) في القسم 5.3.P من ملف CTD مماثلة للبيانات المقدمة والمعتمدة من قبل CADC. • في حالة تطبيق طريقة تحليل جديدة في ملف الثبات تختلف عن الطريقة المذكورة في القسم 5.3.P، يجب تقديم بيانات التحقق الكامل من صلاحية الطريقة الجديدة(Complete Method Validation Data).	√	√	√

			• في حالة وجود تغيير في التركيب مثل: ● إضافة سواغات (Additional of Excipients). ● تغيير كمية السواغات (Change of Amount of Excipients). ● تغيير درجة/نوع السواغات (Excipient Grades). يجب تقديم إعادة التحقق من صلاحية الطريقة (Revalidation of Method). • في حالة نقل موقع التصنيع/التحليل ضمن طلب تغيير ، يجب تطبيق متطلبات نقل الطريقة التحليلية وفقًا لـ USP <1224>. **في حالة تقديم بيانات التحقق الكامل من صلاحية الطريقة (Full Validation Data):** • يجب إجراء التحقق الكامل من صلاحية الإجراءات التحليلية يجب تقديم خصائص التحقق التالية: ● الانتقائية/النوعية (Specificity). ● الدقة (Precision). ● الخطية (Linearity). ● الصحة أو الدقة الحقيقية (Accuracy). ● المتانة التشغيلية (Ruggedness). ● قوة التحمل للتغيرات الصغيرة (Robustness). • يجب تلخيص نتائج كل خاصية من خصائص التحقق في جدول. • في حالة استخدام إجراء تحليلي وارد في أحد دساتير الأدوية ، يجب إجراء التحقق من الإجراء التحليلي (Verification of Analytical Procedures)، مع مراعاة خصائص التحقق التالية: ● الانتقائية/النوعية (Specificity). ● الدقة (Precision). ● الصحة (Accuracy). وذلك وفقًا لما هو مطلوب في .USP <1226> **بالنسبة للاختبارات الكمية**، مثل: ● الشوائب الفردية (Individual Degradation Products). ● إجمالي نواتج التحلل (Total Degradation Products). يجب تقديم النتائج الرقمية الفعلية، وليس الاكتفاء بعبارات عامة مثل "ضمن الحدود المسموح بها" أو "مطابق". **ملاحظات:** • فيما يتعلق بدراسة الثبات تحت ظروف الإجهاد (Stress Conditions Stability Study)، يرجى تطبيق ظروف إجهاد كافية لإحداث تحلل يتراوح بين 10% و30%، مع استكمال الملحق السابع وفقًا لـ TRS 929 – الملحق 5. • يجب تقديم المرجع العلمي والأدلة العلمية للمنتجات التي ثبت أنها مستقرة في دراسة الثبات تحت ظروف الإجهاد.		

		• إذا تم استخدام طريقة تحليل دستور دوائي معترف بها رسميًا للتحكم في الشوائب غير المحددة في المونوجراف، فيجب إجراء التحقق الكامل من صلاحية الطريقة (Full Method Validation) فيما يتعلق بهذه المواد المرتبطة. • إذا تم الادعاء بالامتثال لمعيار دستور دوائي معترف به رسميًا ، مع استخدام طريقة داخلية (In-house Method) بدلاً من الطريقة الدستورية (على سبيل المثال: لاختبار المحتوى أو الشوائب ، فيجب إثبات تكافؤ الطريقتين (Method Equivalency) من خلال إجراء التحليل المكرر لنفس العينة باستخدام كلتا الطريقتين، مع تقديم نتائج الدراسة. • في حالة تغيير طريقة التحليل الخاصة بدراسة الثبات أو إضافة أقسام جديدة، يجب تقديم دليل على تكافؤ الطرق التحليلية (Method Equivalency).	√	√	√
	كروماتوجرامات التحقق من صحة الطريقة (Validation of Analytical Procedures) (3.2.P.5.3)	• يجب أن يتضمن كروماتوجرامات التحقق من صلاحية الإجراءات التحليلية الخاصة بـ: ● اختبار محتوى المادة/المواد الفعالة. ● تقدير الشوائب. ● محتوى المواد الحافظة و/أو مضادات الأكسدة (عند انطباق ذلك). ● اختبار الذوبان. • يجب أن تكون مختومة من قبل موقع اختبار الثبات. • يجب أن تتضمن ما يلي: ✓ بالنسبة للانتقائية/النوعية (Specificity): يجب تقديم حقنات للعينات المخزنة تحت ظروف الإجهاد مختلفة مثل: ● الضوء . ● الحرارة . ● الرطوبة. ● التحلل المائي الحمضي/القاعدي. ● الأكسدة . بالإضافة إلى حقنات المحلول الوهمي (Placebo) والعينة الفارغة (Blank)	√	√	√

		• **الحد الأدنى للحقنات المطلوبة:** • **الدقة:** ست حقنات .(6) • **الخطية:** خمس تراكيز على الأقل مع حقنة واحدة لكل تركيز . • **الصحة/الدقة الحقيقية:** ثلاث تراكيز مع ثلاث حقنات لكل تركيز . • **المتانة التشغيلية:** ثلاث حقنات لكل تغير عشوائي . • **المتانة:** ثلاث حقنات لكل تغير بسيط في ظروف الطريقة. **ملاحظات:** • يجب تقديم كل عنصر تحقق (Validation Parameter) في ملف PDF منفصل. • يجب أن تكون الرسوم البيانية الخاصة بدراسة الثبات تحت ظروف الإجهاد لكل مادة فعالة بشكل منفصل ذات دقة مقبولة، بحيث تُظهر قمم المادة الفعالة ونواتج التحلل. • يجب تقديم الكروماتوجرامات المطلوبة للتحقق (Chromatograms Required for Verification). • يجب تقديم الكروماتوجرامات المطلوبة لنقل الطريقة التحليلية (Chromatograms Required for Method Transfer).			
	3.2.P.6 المواد القياسية المرجعية الاسم، الشكل) (الصيدلي	•**شهادة المادة القياسية المرجعية (RS Certificate)** المستخدمة في طريقة التحليل (المعيار الأولي أو المعيار الثانوي وفقًا لما يتطلبه TRS 986 / Annex 6 أو وفقًا لتقييم ملف CTD في القسمين P.6 / S.5	√	√	√
	3.2.P.7 نظام العبوة والغلق الاسم، الشكل) (الصيدلي	• شهادة تحليل (COA) مادة التعبئة الأولية / الجهاز في حالة المستحضرات المركبة.	√	√	√

	جداول دراسة الثبات (3.2.P.8.3)	• يجب تقديم جداول دراسة الثبات من قبل موقع اختبار الثبات مع التوقيع والختم. • يجب أن أن توضح الجداول بشكل واضح ما يلي: ● اسم المنتج. ● الشكل الصيدلي. ● التركيز (إذا كان منطبقًا). ● رقم التشغيلة التي أُجريت عليها دراسة الثبات. ● تاريخ التصنيع وتاريخ انتهاء الصلاحية. ● تاريخ بدء دراسة الثبات في حالة اختلافه عن تاريخ التصنيع. ● ظروف الدراسة. ● الفترات الزمنية للاختبار. ● تفاصيل عبوة المنتج. ● حجم التشغيلة ونوعها. • يجب أن يتضمن النتائج ضمن مواصفات فترة الصلاحية (Shelf-life Specifications). • يجب أن يتضمن ما يلي: ✓ التحليل الفيزيائي ✓ التحليل الكيميائي. ✓ التحليل الميكروبيولوجي. ✓ التحليل البيولوجي (عند انطباق ذلك). • يمكن أن يتضمن ، عند الاقتضاء، ما يلي: 1- في حالة دراسة الثبات أثناء الاستخدام (In-use Stability Study): • يجب إخضاع حد أدنى من تشغيلتين للدراسة، • على أن تكون على الأقل تشغيلات بالحجم التجريبي (Pilot Scale Batches)، • ويجب اختيار إحدى التشغيلات علي الأقل لتكون في نهاية فترة صلاحيتها	√	√	√

		2- اختبار فعالية المواد الحافظة المضادة للميكروبات في حالة وجود مواد حافظة. 3- يجب تقديم دراسات ثبات المنتج السائب عند الحاجة (Bulk Stability Studies). 4- يجب تقديم جدول مقارنة لدراسات الثبات في حالة دراسات التغييرات (الملحق السابع – **Annex VII**). 5- يجب تقديم دراسات الثبات طويلة الأمد (Long-term Stability Studies) بما في ذلك دراسة مدة الاحتفاظ (Holding Time) إذا كانت موجودة. 6- يجب تقديم بيانات التحليل الإحصائي (Statistical Analysis Data) إذا كان ذلك منطبقًا. 7- يجب تقديم مبرر لأي اختلاف/تغير جوهري إذا كان ذلك منطبقًا. **في حالة تعدد أحجام العبوات (Multi Container Volume) (مواد التعبئة والتغليف):** ● في حالة تطبيق نظام المصفوفة (Matrixing) أو نظام التمثيل/التغطية (Bracketing): يجب تقديم: ○ جدول تصميم الدراسة. ○ مبرر التصميم (Justification of the Design). ○ بيانات جدول التصميم/التحليل الإحصائي والبيانات (عند انطباق ذلك). وفقا للملحق الثامن – **Annex VIII**). ● في حالة تطبيق Matrixing أو Bracketing لمواد التعبئة والتغليف، يجب تقديم شهادات التحليل (COA) الخاصة بموردي مواد التعبئة والتغليف للعبوات المختلفة الداخلة ضمن تصميم الدراسة. • يجب تقديم ملخص الدراسة (Study Summary) وفقًا للملحق السادس (**Annex VI**). **ملاحظة تنظيمية مهمة:** • يجب التعبير عن نتائج اختبار الذوبان (Dissolution Results) على شكل (المتوسط ومدى النتائج الفردية) لكل فترة زمنية اختبارية على حدة. • يجب تبرير أي نتائج خارج المواصفات (Out of Specifications Results - OOS) تبريرًا علميًا. • يجب تبرير أي نتائج خارج الاتجاه المتوقع (Out of Trend - OOT) تبريرًا علميًا. • يجب تقديم البيانات إما في صورة جداول أو رسوم بيانية أو كليهما. ● يجب تبرير أي تغير جوهري. (Significant Change) يجب تبرير أي اختبار تم تخطيه تبريرًا علميًا			

محتوى ملف الثبات للمستحضرات البيطرية والعشبية والمطهرات والمبيدات الحشرية

اسم المجلد	الوصف والاشتراطات (إن وُجد)	بيطري / عشبي / مكمل / مطهرات ومبيدات تحت التسجيل التجديد / إعادة التسجيل ما بعد الاعتماد (متغيرات، اشتراطات رخصة، موافقة ثبات)
المستندات التنظيمية (Regulatory documents)		
الموافقة المبدئية على التسجيل مرفقًا بها بيان التركيب «إن وُجد»	-	غير مطلوبة في حالة المتغيرات / إعادة التسجيل
موافقة التسمية «إن وُجدت»	(أي المستحضرات العشبية)	غير مطلوبة في حالة المتغيرات / إعادة التسجيل
موافقة إعادة التسجيل و/أو خطاب النقل	-	- غير مطلوبة في حالة المستحضرات تحت التسجيل - مطلوبة في حالة إعادة التسجيل - مطلوبة في حالة المتغيرات إذا كانت رخصة التسجيل غير سارية
رخصة التسجيل وبيان التركيب المرفق بها	-	غير مطلوبة في حالة المستحضرات تحت التسجيل
- موافقة المد	(عند اللزوم)	مطلوبة في جميع الحالات (عند اللزوم)
- شهادة المستحضر الصيدلي (CPP) / شهادة التداول الحر/ النشرة	مرفقًا بها ملخص خصائص المستحضر (SmPC) / النشرة الداخلية	مطلوبة في المستحضرات المستوردة
- شهادات تحليل المواد الفعالة	شهادات تحليل الموردين للمادة/المواد الفعالة (COAs)	غير مطلوبة في حالة المتغيرات / إعادة التسجيل
- شهادات تحليل مواد التعبئة	شهادات تحليل الموردين لمواد التعبئة والتغليف للمستحضر (لجميع الأحجام / جميع العبوات) ، وتشمل العبوة الأولية والثانوية (إذا كانت وظيفية).	
تقارير هيئة الدواء المصرية (EDA)	- موافقة / موافقات دراسات الثبات السابقة بمرفقاتها - موافقات المتغيرات الحديثة بمرفقاتها - تقرير الإدارة المركزية للعمليات (CAO) للتشغيلة / التشغيلات المقدمة - التقرير النهائي التفصيلي للإدارة المركزية للرقابة الدوائية (CADC) للتشغيلة / التشغيلات المقدمة بمرفقاته - شهادة تجديد ملف التحليل لمستحضر صيدلي مسجل الصادرة من الإدارة المركزية للرقابة الدوائية (CADC) بمرفقاتها	يجب تقديم جميع التقارير المتاحة
مستندات التعاقد الخارجي (Outsourcing)	- **ترخيص هيئة الدواء المصرية للجهة القائمة بدراسة الثبات (Stability Performer)** - **عقد إجراء دراسة الثبات مرفقًا به:** • ملحق يوضح اسم المستحضر والتركيز والشكل الصيدلي والاختبارات التي تم إجراؤها • يجب توثيق كل من العقد والملحق (توقيعات	في حالة اختلاف الجهة المحلية القائمة بدراسة الثبات عن الشركة المحلية مقدمة الطلب أو مُصنّع المستحضر النهائي

	بنكية وتوثيق الشؤون القانونية بهيئة الدواء المصرية (EDA Legal Affairs)) - **عقد الاختبارات الميكروبيولوجية** (Microbiological Testing Contract)، **ويُقدَّم أحد الخيارين التاليين:** • **الخيار الأول:** ● عقد ساري وموثق وموقع (التوقيعات البنكية و/أو الشؤون القانونية بهيئة الدواء المصرية) بين موقع اختبار الثبات وجهات اختبار ميكروبيولوجي مرخصة من هيئة الدواء المصرية (EDA) مثل: ○ مراكز الثبات (Stability Centers). ○ المعامل المرجعية (Reference Laboratories). ○ مصانع الأدوية (Pharmaceutical Factories). ● يجب أن يوضح العقد نوع الاختبارات الميكروبيولوجية. ● ملحق يوضح اسم المنتج، التركيز، الشكل الصيدلاني، والاختبارات التي تم إجراؤها. **الخيار الثاني:** ● عقد ساري وموثق وموقع (التوقيعات البنكية و/أو الشؤون القانونية بهيئة الدواء المصرية) بين موقع اختبار الثبات وجهات اختبار ميكروبيولوجي مرخصة من هيئة الدواء المصرية (EDA) مثل: ○ مراكز الثبات. ○ المعامل المرجعية. ○ مصانع الأدوية. ● يجب أن يوضح العقد نوع الاختبارات الميكروبيولوجية. ● يجب تسليم النسخ الأصلية الورقية المختومة من شهادات الاختبارات الميكروبيولوجية إلى المسؤول المختص (Responsible Administrator).	
المصاريف	كود الدفع / صورة الإيصال	**في حالة وجود تغيير في أي مما يلي عن آخر موافقة ثبات / رخصة تسجيل:** 1- مد مدة الصلاحية 2- ظروف التخزين 3- مدة / ظروف الاستخدام (In-use)
التعهدات	استيفاء البيانات المطلوبة على النموذج الوارد في (ملحق II)	

المستندات الفنية (Technical Documents)		
بيان التركيب	(ملحق I)	- غير مطلوبة في حالة المطهرات والمبيدات - المادة الفعالة العشبية: يجب كتابتها بالتفصيل كما هو معتمد في تسجيل المستحضر العشبي - يُرجع إلى ملحق I لمزيد من التفاصيل
مواصفات المستحضر النهائي*	(ملحق III)	**مطلوب:** **في حالة المستحضرات البيطرية (:Vet)** يجب أن تتوافق مع إرشادات **VICH GL39** الخاصة بالمواصفات، وطرق الاختبار، ومعايير القبول للمواد الدوائية البيطرية الجديدة والمستحضرات الطبية (المواد الكيميائية). **في حالة المستحضرات العشبية:** 1- يجب أن تتوافق مع إرشادات هيئة الدواء المصرية لتسجيل المستحضرات العشبية. 2- يجب أن تتوافق مع إرشادات الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) الخاصة بالمواصفات، وطرق الاختبار، ومعايير القبول للمواد العشبية، والمستحضرات العشبية، والمستحضرات العشبية التقليدية. **في حالة المطهرات والمبيدات: المراجع الخاصة بـ (المبيدات - المطهرات - المعقمات):** يجب الالتزام بالمراجع والإرشادات الخاصة بها.
شهادة التحليل	شهادة تحليل حديثة للمستحضر النهائي	مطلوبة اختبار فعالية المطهر مطلوب في حالة المطهرات
طريقة التحليل	طريقة تفصيلية مع ذكر المرجع	مطلوبة
جداول دراسة الثبات	(ملحق VI)	مطلوبة
المراجع + التعهدات	• يجب تقديم أحدث نسخة من المرجع الدوائي (Monograph) للمنتج النهائي (إن وجد). • يجب تقديم المراجع الدستورية (Pharmacopeia) مع توضيح/تمييز الحدود (Limits) الخاصة بها (إن وجدت)	مطلوب إذا كان ذلك ينطبق
كروماتوجرامات التقدير الكمي (Assay)	• يجب أن يتضمن اسم المنتج، ورقم التشغيلة ، وتاريخ/وقت الحقن. • يجب أن يتضمن الكروماتوجرامات الخاصة بتقدير المادة (المواد) الفعالة، والتقدير الكمي للشوائب والمواد ذات الصلة (Quantitation of Impurities and Related Substances)، ومحتوى المواد الحافظة، المواد الخالبة (Chelating Agent)، و/أو المثبت (Stabilizer)، و/أو مضادات الأكسدة – عند الاقتضاء – و/أو اختبار الذوبان (Dissolution). • يجب أن يتضمن ثلاث (3) حقنات لكلٍ من المحلول القياسي والعينة عند كل فترة زمنية.	مطلوب إذا كان ذلك ينطبق

	• يجب إرفاق مخططات صلاحية النظام (System Suitability Charts). يجب أن تكون مختومة من موقع/معمل إجراء اختبار الثبات. **ملاحظات:** يجب تقديم كل فترة زمنية في ملف **PDF** منفصل.	
التحقق من صحة طريقة التحليل (Validation of Analytical Procedure)	• يجب أن يتضمن التحقق من صحة الطرق التحليلية (Validation of Analytical Procedures) الخاصة بتقدير المادة (المواد) الفعالة ، والتقدير الكمي للشوائب والمواد ذات الصلة ومحتوى المواد الحافظة ، والمثبت المواد الخالبة ، و/أو مضادات الأكسدة – عند الاقتضاء – و/أو اختبار الذوبان. • يجب أن تكون بيانات التحقق من الصحة مماثلة لتلك المقدمة والمعتمدة من قبل CADC. • في حالة استخدام طريقة تحليلية جديدة في ملف الثبات تختلف عن الطريقة المستخدمة عند الإفراج عن المنتج ، يجب تقديم بيانات كاملة للتحقق من صحة الطريقة (Complete Method Validation Data). • في حالة وجود تغيير في التركيب مثل إضافة سواغات (Excipients)، أو تغيير كميات السواغات، أو تغيير درجاتها (Grades)، يجب تقديم إعادة التحقق من صحة الطريقة (Method Revalidation). • في حالة نقل موقع إجراء الاختبار ضمن طلب التغيير، يجب تطبيق متطلبات نقل الطريقة التحليلية وفقًا لدستور الأدوية الأمريكي USP <1224>.	مطلوب إذا كان ذلك ينطبق - إقرار بأن هذه الطرق وعمليات التحقق من صحتها هي نفسها المقدمة والمعتمدة لدى الإدارة المركزية للرقابة الدوائية (CADC) إذا كان ذلك ينطبق
كروماتوجرامات التحقق من صحة الطريقة	• يجب أن يتضمن الكروماتوجرامات الخاصة بالتحقق من صحة الطرق التحليلية (Validation of Analytical Procedures) لتقدير المادة (المواد) الفعالة ، والتقدير الكمي للشوائب والمواد ذات الصلة (Quantitation of Impurities and Related Substances)، ومحتوى المواد الحافظة و/أو مضادات الأكسدة – إذا كان ذلك ينطبق – و/أو اختبار الذوبان. • يجب أن تكون مختومة من موقع/معمل إجراء اختبار الثبات. • **يجب أن يتضمن** ما يلي: ✓ **بالنسبة للنوعية (Specificity)** يجب تقديم حقنات للعينات المخزنة تحت ظروف الإجهاد المناسبة، وتشمل: **الضوء، والحرارة، والرطوبة، والتحلل المائي الحمضي/القاعدي والأكسدة ،** بالإضافة إلى حقنات **البلاسيبو (Placebo)** و**العينة الفارغة (Blank).**	مطلوب إذا كان ذلك ينطبق

	✓ **الحد الأدنى لعدد الحقنات المطلوبة لاختبار الدقة (Precision)** ست (6) حقنات. ✓ **الحد الأدنى لعدد الحقنات المطلوبة لاختبار الخطية (Linearity)** يُوصى باستخدام خمسة (5) تركيزات، مع حقنة واحدة لكل تركيز. • ✓ **الحد الأدنى لعدد الحقنات المطلوبة لاختبار الصحة (Accuracy)** يُوصى باستخدام ثلاثة (3) تركيزات، مع ثلاث (3) حقنات لكل تركيز. • ✓ **الحد الأدنى لعدد الحقنات المطلوبة لاختبار المتانة/التكرارية بين الظروف المختلفة (Ruggedness) ثلاث (3)** حقنات مطلوبة لكل تغيير عشوائي. • ✓ **بالنسبة لاختبار المتانة (Robustness) ثلاث (3) حقنات** مطلوبة لكل تغيير طفيف في معاملات/ظروف الطريقة التحليل. **ملاحظات:** • يجب تقديم كل معامل من معاملات التحقق من صحة الطريقة (Validation Parameter) في ملف PDF منفصل. • يجب أن تكون الرسوم البيانية الخاصة بدراسة الثبات تحت ظروف الإجهاد (Stress Conditions Stability Study) — لكل مادة فعالة على حدة — ذات دقة (Resolution) مقبولة، بحيث تُظهر بوضوح قمم المادة الفعالة (Active Peaks) ونواتج التحلل (Degradation Products). • الكروماتوجرامات المطلوبة لأغراض التحقق. • الكروماتوجرامات المطلوبة لنقل الطريقة التحليلية.	
شهادة المادة القياسية المرجعية	• شهادة المادة القياسية المرجعية المستخدمة في طريقة التحليل (قياسي أولي أو ثانوي) • المادة القياسية في حالة المستحضرات العشبية	مطلوبة
أوراق الحسابات (Calculation sheets)	لجميع نقاط تحليل دراسة الثبات	مطلوبة في جميع الحالات
دراسة ثبات الاستخدام (In-use)	(يجب إخضاع تشغيلتين على الأقل — بحد أدنى تشغيلات تجريبية Pilot Scale — للاختبار، على أن تُختار إحداها على الأقل قرب نهاية مدة صلاحيتها.)	عند الطلب
التصميم بالحدود القصوى والتصميم المصفوفي	• في حالة تطبيق التصميم المصفوفي (Matrixing) أو التصميم المتطرف	مطلوب إذا كان ذلك ينطبق

& Bracketing) (Matrixing	(Bracketing)، يجب تقديم جدول التصميم، ومبررات التصميم، وبيانات جدول التصميم و/أو التحليل الإحصائي والبيانات – عند الاقتضاء – وذلك وفقًا لـ الملحق الثامن **(Annex VIII)** • في حالة تطبيق التصميم المصفوفي أو التصميم المتطرف على مواد التعبئة والتغليف، يجب تقديم شهادات التحليل (COAs) الخاصة بمواد التعبئة والتغليف للحاويات المختلفة المدرجة ضمن التصميم. • يجب تقديم ملخص الدراسة وفقًا لـ **الملحق السادس (Annex VI).**	
النشرة الداخلية للمنتج المرجعي (Brand Leaflet) (أي: ملخص خصائص المنتج (SmPC) الخاص بالمنتج المرجعي (Generic Reference Product).	• **النشرة الداخلية للمنتج المرجعي (Brand Leaflet) / ملخص خصائص المنتج (SmPC) باللغة الإنجليزية**، مع تمييز ما يلي: ○ مدة الصلاحية. ○ ظروف التخزين. ○ مدة الصلاحية وظروف التخزين أثناء الاستخدام (In-Use)، بعد فتح العبوة و/أو بعد التخفيف و/أو بعد إعادة التحضير، حسبما ينطبق. ○ المذيبات المستخدمة (Solvents) وأحجامها إذا كان ذلك ينطبق. ○ المخففات المستخدمة (Diluents) وأحجامها، إذا كان ذلك ينطبق. ○ العبوة.	مطلوب إذا كان ذلك ينطبق

المراجع: TRS 986 annex 6

- سلسلة التقارير الفنية (TRS) رقم 986، الملحق 6.
- سلسلة التقارير الفنية (TRS) رقم 1010، الملحق 10، 2018.
- الأسئلة الشائعة الخاصة بدراسة الثبات أثناء الاستخدام - هيئة الدواء المصرية 2024
- الدليل الاسترشادي للتقييم الفني لملفات المستحضرات الصيدلانية النهائية البشرية – هيئة الدواء المصرية.
- مواصفات المجلس الدولي للتنسيق ICH Q6A, Specifications
- إرشادات ICH Q1A–Q1D: تصميمات دراسات التصميم المتطرف (Bracketing) والتصميم المصفوفي (Matrixing).
- إرشادات ICH Q2 وICH Q14: تطوير الإجراءات التحليلية (Analytical Procedures Development).
- سلسلة التقارير الفنية (TRS) رقم 992، الملحق 4: الإرشادات العامة لدراسة زمن الاحتجاز (Hold Time Study).
- سلسلة التقارير الفنية (TRS) رقم 928، الملحق 5: الدليل الاسترشادي لتسجيل المستحضرات المركبة ذات الجرعات الثابتة (Fixed-Dose Combination Products).
- أدلة التوافق الفني البيطري VICH (GL3, GL4, GL5, GL7, GL45, GL51/GL81, GL58).

- مذكرة إلى مقدمي طلبات التسجيل (Notes to Applicant): متطلبات تقديم دراسات الثبات بعد الموافقة (Post-Approval Stability Studies)، بما في ذلك مد فترة الصلاحية ، وتغيير دراسة الثبات أثناء الاستخدام ، تغيير ظروف التخزين الخاصة بدراسة الثبات 2024.
- الأسئلة الشائعة الصادرة عن هيئة الدواء المصرية (EDA FAQ) بشأن دراسات الثبات للمستحضرات البيطرية.
- الدليل المصري لتسجيل المستحضرات العشبية، 2021.

الملحقات

م	العنوان
I	شهادة بيان التركيب
II	تعهد الشركة مقدمة الطلب
III	مواصفات المستحضر النهائي
IV	حسابات الشوائب طبقًا لإرشادات ICH
V	نتائج دراسة الثبات تحت الظروف القاسية (Stress Conditions (Stability Study
VI	جدول ملخص دراسة الثبات
VII	جدول الثبات المقارن
VIII	التصميم المتطرف (Bracketing) والتصميم المصفوفي ((Matrixing
IX	تعهد الثبات
X	تعهد الإبلاغ عن الحيود

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الأول (Annex I)

شهادة التركيب (Composition Certificate)

الاسم التجاري والشكل الصيدلي	يُستوفى هذا الجزء من قِبل الشركة مقدمة الطلب

يُقدَّم وصف المستحضر النهائي شاملًا الوصف الفيزيائي والتركيز المقترح والشكل الصيدلي.

بيان تركيب الشكل الصيدلي: (P.3.1) - Composition of the Dosage Form)

المكونات	الكمية / الوحدة	النسبة المئوية % وزن/ وزن أو % وزن/حجم	الوظيفة	المرجع (دستوري أو داخلي)
المادة الفعالة (API)				
السواغات (Excipient)				
الوزن / الحجم الكلي				

توقيع وتاريخ وختم الشركة مقدمة الطلب:

ملاحظات:

1- يجب نسخ هذا النموذج وتقديمه على الورق الرسمي للشركة المتقدمة .
2- يجب تحديد المادة/المواد الفعالة، ورطوبتها/أملاحها مع ذكر الكمية لكل وحدة جرعة.
3- يجب ذكر درجة كل مادة مساعدة بجانب اسمها.
4- يجب ذكر الغلاف (Coating) أو غلاف 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، المواد الملونة، أغلفة الكبسولات، الجيلاتين، وأحبار الطباعة).
8- يجب ذكر الزيادة (Overage)، مع تقديم مبرر لها في مستند منفصل.
9- يجب ذكر مذيبات إعادة الحل (Reconstitution Solvents) إن وجدت (ولا ينطبق ذلك على المذيبات التي لها ترخيص تسجيل).
10- في حالة الحبيبات (Pellets) أو الخلطات الجاهزة (Premix): يجب إرفاق التركيب على الورق الرسمي للمورد (وفقًا للنموذج 4).
11- في حالة وجود عامل ضبط الضغط الأسموزي (Iso-tonicity agent): يجب تقديم حساب الأسمولالية (Osmolality).
12- في حالة تكافؤ المادة الفعالة (API equivalence): يجب تقديم حسابات التكافؤ.
13- في حالة اختلاف كمية المادة الفعالة حسب الفاعلية (Potency): يجب ذكر معادلة الحساب في الحاشية (Footnote) مع توضيح المكون الذي يعوض هذا التغيير (وفقًا للنموذج 4).

- **إقرار يوضح المستحضر المرجعي المستخدم في دراسات التطوير / دراسات التكافؤ الحيوي**

اسم الشركة المتقدمة:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة
الاسم التجاري:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة

الاسم العلمي (Generic Name) + 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 (MAH)، الشركة المصنعة، وبلد المنشأ:	يتم استيفاء هذا الجزء بواسطة الشركة المتقدمة

توقيع الشركة المتقدمة، التاريخ، والختم:

- **حساب القاعدة المكافئة للمادة الفعالة / المنتج نصف المصنع أو الوسيط – كمية الحبيبات / (Pellets) الخلطة الجاهزة (Premix)**

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

توقيع الشركة المتقدمة، التاريخ، والختم

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الثاني (Annex II)

تعهدات الشركة مقدمة الطلب

(النموذج الرسمي لمستندات الشركة مقدمة الطلب)

المستحضر النهائي	**الاسم**	.....	
	التركيز	.....	
	الشكل الصيدلي	.....	
	رقم التشغيلة	.....	
	نوع وحجم التشغيلة	.....	
المادة / المواد الفعالة	**اسم المادة الفعالة**	**المُصنِّع**	**بلد المنشأ**
	1.	.....	.....
	2.	.....	.....
	3.	.....	.....
تعهد المسؤولية (COR) <u>(للمستحضرات محلية الصنع فقط)</u>	نتعهد بصحة ودقة جميع بيانات دراسة الثبات المقدمة ونتحمل المسؤولية الكاملة عنها.	**توقيع القائم بالتحليل**	.....
		توقيع مشرف المعمل	.....
		توقيع مدير المعمل	.....
		ختم الجهة القائمة بدراسة الثبات	.....
تعهد الصحة والمصداقية <u>(للمستحضرات المستوردة فقط)</u>	نتعهد بصحة ودقة جميع بيانات دراسة الثبات المقدمة ونتحمل المسؤولية الكاملة عنها.		
تعهد ظروف التخزين <u>(للمستحضرات محلية الصنع / المستوردة)</u>	نتعهد بأن يتم تخزين المستحضر عند درجة حرارة لا تتجاوز الدرجات المعتمدة المحددة في موافقة دراسة الثبات، كما نلزم جميع الموزعين بذلك في مخازنهم وفي تعاملاتهم مع الصيدليات الملتزمة بهذه الاشتراطات.		

توقيع وتاريخ الشخص المفوض عن الشركة مقدمة الطلب

ختم الشركة مقدمة الطلب

تذييل (Footer) (النموذج الرسمي لمستندات الشركة مقدمة الطلب)

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الثالث (Annex III)

مواصفات المنتج النهائي (Finished Product Specifications):

اسم المنتج، التركيز (إن وجد)، والشكل الصيدلي					
الاختبار (Test)	**الطريقة**	**معايير القبول**		**المرجع**	
		المواصفات عند الإفراج Release) (Specification	**المواصفات خلال فترة الصلاحية (Shelf (Specification**	**طريقة التحليل**	**معايير القبول**
الوصف					
التعريف					
الشوائب					
المعايرة/النسبة					
وهكذا.					

ملاحظة:

- **في حالة وجود اختلاف بين مواصفات الإفراج ومواصفات فترة الصلاحية ، يجب تقديم مبرر لذلك.**

الملحق الرابع (Annex IV)

حسابات الشوائب وفقًا لإرشادات ICH (Impurities ICH Calculations)

الجرعة اليومية القصوى للمادة الفعالة	**x> ملغ في اليوم<**		
	المعيار لكل ناتج تكسر	**الحد حسب إرشادات ICH أو حد التركيز**	**النتائج الفعلية**
نواتج التحلل (Each Degradation Product)	حد الإبلاغ (Reporting (Threshold		
	حد التعريف Identification) (Threshold		
	حد التأهيل Qualification) (Threshold		

ملاحظة:

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

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

الملحق الخامس (Annex V)

نتائج دراسة الثبات تحت ظروف الإجهاد (Stress Conditions Stability Study Results)

نوع الإجهاد ((Stress Type	الظروف / المعايير المستخدمة	المدة	نسبة التحلل (%)
حمضي			
قلوي			
أكسدة			
حراري			
ضوئى			
الاستقرار الضوئي			
دورات أخرى (تجميد/ذوبان)			

الملحق السادس (Annex VI)

جدول ملخص دراسات الثبات (Stability Summary Table)

سجل التحليل لدراسة الثبات (Stability Analytical Record)									
اسم العينة: رقم التشغيلة: رقم الدراسة: رقم البروتوكول: تاريخ بدء الدراسة: الغرض من الدراسة:				تاريخ التصنيع: موقع التصنيع: تاريخ انتهاء الصلاحية: موقع التحليل: موقع التعبئة:			ظروف التخزين: وضع العينة (إن وُجد): بيانات التعبئة: تاريخ التعبئة:		
اسم الاختبار	الطريقة	حدود القبول	الزمن صفر	1 شهر	2 شهر	3 شهور	6 شهور	9 شهور	12 شهرًا
تاريخ سحب العينة									
تاريخ التحليل									
المظهر									
التقدير الكمي (Assay)									
الشوائب – الفردية									
الشوائب – الكلية									
الذوبانية – (المتوسط، الانحراف، المدي)									
الرطوبة									
تم التحليل بواسطة:							التاريخ:		
تمت المراجعة بواسطة:							التاريخ:		
تم الاعتماد بواسطة:							التاريخ:		

* في حالة وجود نتائج خارج المواصفات (OOS) أو اتجاه في البيانات، يجب تقديم تبرير علمي

الملحق السابع (Annex VII)

جدول المقارنة لبيانات الثبات

المعيار / المواصفة	المواصفة والطريقة السابقة	المواصفة والطريقة الجديدة	بيانات الثبات المقارنة	الاستنتاج
التقدير الكمي (Assay) (محتوى المادة الفعالة)	المواصفة: ..... الطريقة:	المواصفة: ..... الطريقة:	طويلة المدى (30°م / 65% رطوبة نسبية): ..... معجلة (40°م / 75% رطوبة نسبية):	.....
الشوائب	المواصفة: ..... الطريقة:	المواصفة: ..... الطريقة:	ملف الشوائب المقارن:	.....
الذوبانية (Dissolution)	المواصفة: ..... الطريقة:	المواصفة: ..... الطريقة:	النتائج:	.....
خصائص الجودة الأخرى (مثل: محتوى الماء، الصلابة، التفتت، الأس الهيدروجيني)	المواصفة: ..... الطريقة:	المواصفة: ..... الطريقة:	النتائج المقارنة:	.....
الثبات المرتبط بمواد التعبئة (عند الاقتضاء)	المواصفة: ..... الطريقة:	المواصفة: ..... الطريقة:	البيانات المقارنة تحت ظروف التخزين:	.....

الملحق الثامن (Annex VIII)

تصميم Bracketing و Matrixing

Bracketing (التجميع الطرفي):
يُعرّف بأنه تصميم جدول دراسات الثبات بحيث يتم اختبار العينات عند الحدود القصوى فقط لبعض عوامل التصميم، مثل التركيز أو حجم العبوة، في جميع النقاط الزمنية كما في التصميم الكامل. ويعتمد هذا التصميم على افتراض أن ثبات المستويات الوسيطة يمكن تمثيله من خلال ثبات الحدود القصوى التي تم اختبارها.
في حالة اختبار نطاق من التراكيز، يمكن تطبيق الـ **Bracketing** إذا كانت التركيزات متطابقةأو متقاربة جدًا في التركيب، مثل:

- الأقراص التي تختلف فقط في وزن الضغط (Compression weight) لنفس 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 ((Container Closure System

مثال على التصميم									
جدول: مثال على تصميم Bracketing									**27=المجموع** **12=مختبر**
التركيز		**50ملغ**			**75ملغ**			**100ملغ**	
التشغيلة		1	2	3	1	2	3	1	2	3
حجم العبوة	**15مل**	T	T	T				T	T	T
	100مل									
	500مل	T	T	T				T	T	T
المفتاح: T = عينة تم اختبارها										

Matrixing التصميم المصفوفي:

يُعرّف بأنه تصميم جدول دراسات الثبات بحيث يتم اختبار مجموعة فرعية مختارة من إجمالي عدد العينات الممكنة لجميع تركيبات العوامل في نقطة زمنية محددة، ثم في نقطة زمنية لاحقة، يتم اختبار مجموعة فرعية أخرى من العينات لجميع تركيبات العوامل. ويعتمد هذا التصميم على افتراض 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:

- دفعات مختلفة
- تراكيز مختلفة
- أحجام مختلفة لنفس نظام العبوة (Container Closure System)
- وفي بعض الحالات، أنظمة عبوات مختلفة

ملاحظة:

- في حالة تطبيق تصميم **Bracketing** أو **Matrixing**، يجب إرفاق تصميم الدراسة والجداول الخاصة بها.

مثال على التصميم

جدول: مثال على تصميم Matrixing «تخفيض بمقدار الثلث»

المجموع= 48
1/3= 16
مختصر= 10

		نقطة التحليل (بالشهور)	0	3	6	9	12	18	24	36
التركيز	S1	التشغيلة 1	T	T		T	T		T	T
		التشغيلة 2	T	T	T		T	T		T
		التشغيلة 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	التشغيلة 1	T		T	T	T	T	T	T
		التشغيلة 2	T	T		T	T		T	T
		التشغيلة 3	T	T	T		T	T		T

المفتاح: T = عينة تم اختبارها

مثال على التصميم

جدول: مثال على تصميم Matrixing «تخفيض بمقدار الثلث»

المجموع= 48
1/3= 16
مختصر= 10

		نقطة التحليل (بالشهور)	0	3	6	9	12	18	24	36
التركيز	S1	التشغيلة 1	T	T		T	T		T	T
		التشغيلة 2	T	T	T		T	T		T
		التشغيلة 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	التشغيلة 1	T		T	T	T	T	T	T
		التشغيلة 2	T	T		T	T		T	T
		التشغيلة 3	T	T	T		T	T		T

المفتاح: T = عينة تم اختبارها

هيئة الدواء المصرية
EGYPTIAN DRUG AUTHORITY
EDA

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

الملحق التاسع (Annex IX)

تعهد الثبات

بروتوكول الثبات بعد الاعتماد وتعهد الثبات

للتقديم إلى الجهات المعنية بجمهورية مصر العربية

نحن (الشركة مقدمة الطلب) بصفتنا مالك رخصة التسويق للمستحضر (اسم المستحضر)، المراد تسجيله وتداوله في مصر، نؤكد مدة الصلاحية وظروف التخزين ونظام العبوة والغلق الموصى بها لهذا المستحضر، استنادًا إلى المعرفة الحالية المؤكدة بدراسات الثبات طويلة المدى المحدَّثة:

مادة التعبئة والتغليف	مدة الصلاحية	ظروف التخزين

نتعهد بما يلي ----------

- إجراء دراسات الثبات على تشغيلات الإنتاج بالحجم التجاري ودراسات الثبات المستمرة (Ongoing) باتباع نفس البروتوكول المستخدم في ثبات التشغيلات الأولية من حيث بنود الاختبار وحدود القبول وتكرار التحليل.
- استكمال دراسة الثبات المستمرة للمستحضر بعد الانتهاء من دراسة الثبات طويلة المدى لتشغيلات الإنتاج
- استكمال دراسة مدة الصلاحية (12 و/أو 24 شهرًا) على التشغيلات التجريبية المقدمة

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة للثبات

الملحق العاشر: تعهد الحيود (Deviation Commitment)

تعهد

بالنسبة للمستحضر التالي :

نتعهد نحن شركة /مكتب علمي ..... بالإبلاغ عند حدوث أي حيود في دراسات الثبات الخاصة بالمستحضرات في حالة التغيير

Ongoing stability & long term in case of variation

سجل التعديلات:

الإصدار (تاريخ التفعيل)	الأقسام المحدّثة	ملخص التعديلات
1/8/2025	اشتراطات التوثيق والاستيفاء	- توضيح أقسام ملف CTD المطلوبة لتقييم الثبات في حالة المستحضرات محلية الصنع والمستوردة - تحديث الملحقات - إضافة الملحقات: II, VI, VII, IX, X - إلغاء متطلبات تقديم شهادة تحليل المادة الفعالة أو المادة الوسيطة (بموجب البند S.3.2) (اشتراطات المستحضرات البشرية تحت التسجيل) وذلك تماشياً مع مبدأ "التقديم لمرة واحدة" (One Submission Requirement). - تحديث المستندات التنظيمية والفنية في حالة المستحضرات العشبية والمطهرات والمبيدات.