

**Serial: 2015**

### تحديث القواعد المنظمة لدراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية

الهدف من هذا الإصدار هو تحديث القواعد المنظمة لتقييم دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية (مستحضرات بشرية، مستحضرات بيطرية، مكملات غذائية، مستحضرات حيوية، مطهرات، مبيدات و مستحضرات التجميل) ويشمل التالي:-.

- 1- تعديلات على القواعد السابق إصدارها في ٢٠٠٨/٥/٢.
- 2- إضافة قواعد ومتطلبات جديدة لم تكن مذكورة من قبل.

(أ) دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية البشرية تحت التسجيل التابعة للقرارات الوزارية ٣٧٠ لسنة ٢٠٠٦، ٢٩٦ لسنة ٢٠٠٩، ٦٤٥ لسنة ٢٠١٢.

تطبق هذه القواعد على المستحضرات تحت التسجيل طبقاً للقرارات الوزارية السابق ذكرها.

#### **أولاً:-متطلبات وبروتوكول دراسة الثبات**

- 1- تقوم الشركة بإجراء دراسة ثبات معجلة لمدة ٦ أشهر على تشغيلية بحثية (R&D) يتراوح حجمها بين ١٠٠٠/١ إلى ١٠٠/١ من حجم التشغيلية الإنتاجية المقترحة وتستخدم نتائج هذه الدراسة فيما يلي:
  - إستنتاج تاريخ نهاية الصلاحية المحتمل (tentative expiry date).
  - تحديد ظروف التخزين التي سوف تدون على البطاقة.
  - تحديد العبوة التي سوف يتداول بها المستحضر النهائي.
- 2- تقدم دراسة الثبات لقسم الثبات بالإدارة العامه للتسجيل على هيئة نسخة ورقية (hard copy) و إسطوانة مدمجة (soft copy) ويقبل الملف إذا كان مستوفياً للشروط ويعرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات على أن يكون متضمناً بيان التركيب للمستحضر الذي أجريت عليه دراسة الثبات وفي حالة الموافقة على الدراسة وإعتماد بيان التركيب يتم الموافقة على إنتاج الثلاث تشغيليات الإنتاجية الأولى بعد الحصول على إخطار التسجيل المبدئي.
- 3- يتم إجراء دراسة ثبات معجلة لمدة ٦ أشهر وطويلة المدى لمدة الصلاحية المطلوبة على الثلاث تشغيليات الإنتاجية الأولى المنتجة بنفس الصياغة ونفس طريقة التصنيع المتبعة في التشغيلية البحثية (R&D) والمعبئة في نفس العبوات التي سوف يتم تداولها في الأسواق ويتم تقديم نتائج هذه الدراسة للثلاث تشغيليات الإنتاجية الأولى معاً خلال مدة صلاحية الإخطار المبدئي.
- 4- على الشركة تقديم ما يثبت مصدر المادة الخام للتشغيلية البحثية (R&D) على أن يتم الإلتزام بنفس المصدر عند إنتاج الثلاث تشغيليات الإنتاجية الأولى بعد الحصول على الإخطار المبدئي.
- 5- في حالة تعدد مصادر المادة الخام يجب أن تجرى دراسة الثبات المعجلة لمدة ٦ أشهر على التشغيلية الإنتاجية الأولى المحضرة من المادة الخام من كل من المصادر المتعددة المستعملة والمذكوره بالإخطار المبدئي مع تقديم المستندات الدالة على مصادر المادة الخام.
- 6- عند تقديم دراسة الثبات لأي مستحضر صيدلي فإنه يتم تقديم عينة للمستحضر في الشكل النهائي وفي حالة عدم تقديمها يتم توضيح الأسباب.
- 7- في حالة الرغبة في تسجيل مستحضر صيدلي بأكثر من تركيز أو أن يكون معبأ في عبوات بأحجام مختلفة وكميات مختلفة (filling volumes & container size) يمكن إجراء دراسة الثبات على كل من المستحضر الأعلى تركيزاً والمستحضر الأقل تركيزاً (bracketing) و تستثنى التركيزات المتوسطة بشرط أن يكون بيان التركيب وطريقة التصنيع متماثلة وتتبع نفس الطريقة مع أحجام العبوات.

٨- فى حالة المستحضرات الصيدلانية المحتوية على أكثر من مادة فعالة يتم إجراء دراسة ثبات على جميع المواد الفعالة وفى حالة إجراء الدراسة على بعض المواد الفعالة وليس جميعها يكون ذلك بعد موافقة اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات وبعد تقديم أسباب طلب الإستثناء.  
٩- فى حالة ما إذا كانت المادة الفعالة تتصف بحساسيتها للضوء فإنه تجرى دراسة منفصلة للثبات الضوئى على تشغيلية واحدة وإذا لم يتم إجراء هذه الدراسة يجب أن يكتب على البطاقة

"To be stored away from light or protected from light".

١٠- تجرى دراسة ثبات للمستحضر الصيدلى بعد الفتح أو الحل أو التخفيف "فى حال كان ذلك مطلوباً" على تشغيلية واحدة على الأقل و يجب أن تكون عند بداية و نهاية الدراسة لعينات مخزنة على الرف وذلك بعد المعالجة المطلوبة ولمدة الصلاحية التى سوف تدون على البطاقة والتي من غير المسموح إستخدام المستحضر الصيدلى بعد إنتضاءها على أن تجرى هذه الدراسة بعد الحل على ثلاث فترات زمنية مختلفه وتقدم مع دراسة الثبات المعجلة أو طويلة المدى .

١١- يتم إجراء دراسة ثبات intermediate على التشغيلية البحثية (R&D) فى حالة ما إذا كان المستحضر لا يتحمل ظروف التخزين الخاصة بدراسة الثبات المعجلة و يتم تقديم ما يثبت عدم ثبات المستحضر عند الظروف المعجلة (مرجع أو دراسة ثبات ) على أن تتم هذه الدراسة عند درجة حرارة  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  ونسبة رطوبه 65% لمدة ١٢ شهراً وعند قبول الدراسة يتم منح المستحضر مدة صلاحية قدرها عامين على أن يتم التخزين عند درجة حرارة لا تزيد عن 25 درجة مئوية.

١٢- يتم سحب العينات للدراسة طويلة المدى كل ثلاثة أشهر فى السنة الأولى وكل ستة أشهر فى السنة الثانية ومرة سنوياً بعد ذلك طوال مدة الصلاحية المقترحة أما فى حالة الدراسة المعجلة لمدة ستة أشهر فيتم سحب ثلاث عينات على الأقل عند بداية الدراسة وبعد ثلاثة أشهر وبعد ستة أشهر.

### ثانياً:- ظروف التخزين

تجرى دراسة الثبات عند ظروف التخزين وللمدد الموضحة كالتالى:

1- General case:-

Study	Storage conditions	Study period
Long term	$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ or $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	For the required shelf life
Intermediate	$30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	12 months
Accelerated	$40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6 months

RH: relative humidity

-Egypt is located at zone IV a ( $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ ), the products shall be stored at temperature not exceeding  $30^{\circ}\text{C}$ .

-If  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  is the long term storage condition, no studies at intermediate condition is required.

-Studies performed at  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  should be justified.

2-Drug products packaged in impermeable containers :- (عبوات غير نفاذة)

Sensitivity to moisture or potential for solvent loss is not a concern for drug products packaged in impermeable containers that provide a permanent barrier to passage of moisture or solvent. Thus, stability studies for products stored in impermeable containers can be conducted under any controlled or ambient humidity conditions.

3-Aqueous based drug products packaged in semi-permeable containers :(عبوات شبه نفاذة)

Study	Storage conditions	Study period
Long term	25°C±2°C/40% RH ±5% RH or 30°C±2°C/35% RH ±5% RH	For the required shelf life
Intermediate	30°C±2°C/35% RH ±5% RH	12 months
Accelerated	40°C±2°C/ not more than (NMT) 25% RH ±5% RH	6 months

RH: relative humidity

- في حالة تقديم دراسة الثبات للمستحضرات الصيدلانية المعبأة في عبوات شبه نفاذة عند درجات رطوبة عالية مثل ما هو مذكور تحت general case يتم حساب نسبة الفاقد من الماء (extent of water loss) طبقاً لما هو مذكور بالـ ICH Q1A (R2) 6 February 2003

4-Drug products intended for storage in refrigerator:-

Study	Storage conditions	Study period
Long term	5°C±3°C	For the required shelf life
Accelerated	25°C±2°C/ 60% RH ±5% RH	6 months

RH: relative humidity

5-Drug products intended for storage in freezer:-

Study	Storage condition	Study period
Long term	-20 °C±5°C	For the required shelf life

- يمكن إجراء دراسة معجلة عند درجة حرارة 5°C ±3°C or 25°C ±2°C لمدة مناسبة وذلك لدراسة تأثير تعرض المستحضر لظروف مختلفة عما هو مدون على البطاقة أثناء النقل والتوزيع.

### ثالثاً :- العبوات

- ١- تجرى دراسة الثبات للمستحضرات فى العبوات النهائية والمجهزة للتسويق وتجرى هذه الدراسة تحت ظروف تخزين من الرطوبة النسبية ودرجات الحرارة كما هو موضح بقسم ظروف التخزين .
- ٢- فى حالة العبوات الصغيرة (١ مللى فأقل) وكذلك مستحضرات الجرعة الواحدة يعتبر فقد الماء بنسبة تزيد عن ٥% عند التخزين عند درجة حرارة 40°C ورطوبة نسبية لا تتجاوز 25% لمدة ثلاثة أشهر مقبولاً إذا قدمت تبريرات مناسبة.
- ٣ - بالنسبة للمستحضرات الصيدلانية على شكل أقراص أو كبسولات والمعبأة فى شرائط يتم تقديم دراسة الثبات على المستحضر المعبأ بالعبوات الداخلية (الشرائط) التى سيتم تداولها بالأسواق بغض النظر عن عدد الأقراص فى الشريط الواحد.
- ٤ - المستحضرات الصيدلانية على شكل سائل أو مسحوق والمعبأة فى زجاجات أو على شكل أقراص أو كبسولات والمعبأة فى برطمانات يتم إجراء دراسة الثبات على العبوات والأحجام المسعرة.
- ٥- فى حالة المستحضرات متعددة العبوات يجب أن تكون سعة العبوات (capacity) متناسبة مع حجم المستحضر (filling volume) حتى يتم تطبيق رقم ٧ من البند أولاً وإلا يتم تقديم دراسة ثبات لكل عبوة.
- ٦- يجب أن يشتمل الملف المقدم على وصف تفصيلى للعبوة على أن يكون متضمناً الأتى:-

- Type of the packaging materials (in details).
- Appearance and color of the pack (opaque, transparent, amber, colourless).
- Complete description of the closure system including the cap linear.
- Clarification of the container capacity and filling volume.

### رابعاً:-الإقرارات و التعهدات التى يتم تقديمها داخل ملف دراسات الثبات

- ١- إقرار معتمد من الشركة صاحبة الترخيص بأن جميع التجارب قد تم إجراؤها بمعاملها أو بمعرفتها وأن النتائج المقدمة على مسئوليتها التامة.
- ٢- إقرار من الشخص المسئول بالمكان الذى أجريت به دراسة الثبات موضحاً به مسئوليته عن الدراسة المقدمة ويكون مختوماً بختم بارز أو ذى علامة مائية.
- ٣- إقرار معتمد من الشركة التى قامت بعمل دراسة الثبات بأن الإسطوانة المدمجة صورة طبق الأصل و مطابقة تماماً للنسخة الورقية المقدمة بملف الثبات.
- ٤- تعهد من الشركة صاحبة المستحضر موقع من رئيس مجلس الإدارة بعدم إجراء أى تغيير على المستحضر مثل المواصفات الفيزيائية،بيان التركيب،العبوة،صاحب المستحضر،مكان التصنيع عما تم ارفاقه بالملف و عدم سحب ملف الثبات لاي سبب كان.
- ٥- تعهد بظروف التخزين المقترحة.
- ٦- تعهد بإستكمال دراسة الثبات المعجلة و طويلة المدى على التشغيلات الإنتاجية عند تقديم دراسة الثبات المعجلة على التشغيلية البحثية.
- ٧- تعهد بأن يكون التخزين عند درجة حرارة 25°C±2°C أو عند إجراء دراسة ثبات intermediate عند درجة حرارة 30°C±2°C درجة مئوية.

### خامساً: متطلبات وطرق التحليل

- ١- يجب أن تكون الطريقة المتبعة في التحليل الكمي للمادة الفعالة في المستحضر الصيدلي الخاضع لدراسة الثبات طريقة دقيقة وحساسة ومتخصصة ويمكنها قياس المادة الفعالة في وجود نواتج تلف المادة الفعالة Stability indicating assay و يتوافر ذلك عادة في طرق تحليل معينة مثل الـ HPLC .
- ٢- يجب أن تشمل دراسة الثبات المقدمة على تقرير يوضح طريقة التحليل للمادة الفعالة ويكون مذكوراً به تقيماً لمصادقية الطريقة (Validation) طبقاً للمعايير العلمية وتذكر تفاصيل طريقة التحليل والـ regression equation used for calculation بما يسمح بالتحقق من النتائج من قبل الجهات الرقابية وتقدم الـ HPLC Chromatograms الأصلية كاملة البيانات مثل Date, time, injection volume, concentration, name of API, peak area, retention time, peak height & peak area, etc.

### 3-Acceptance criteria for retention time variation

- \*On using the same instrument, the percentage of RSD of retention times should be calculated and must be  $\leq 1\%$ ,  
If it is more than 1% specificity and peak identification should be repeated.
- \*On using different instruments, the method should be verified by repeating accuracy and specificity

- ٤- تقدم الـ chromatograms الخاصة بالتحليل بطريقة HPLC للعينات المخزنه عند المراحل المختلفة للدراسة وذلك لدراسات الثبات على التشغيله البحثية والتشغيلات الإنتاجية وتستخدم هذه الـ chromatograms للتحقق من النتائج المقدمه.
- ٥- في حالة استخدام طرق تحليل أخرى خلاف HPLC يجب إثبات أنها specific أى أنها تفصل بين نتائج المادة الفعالة والمواد الأخرى (impurities - degradation products - related substances) ويمكن استخدام TLC وتقدير قيمة المادة الفعالة باستخدام جهاز الدنستوميترى.
- ٦- يجب أن تشمل دراسة الثبات على تقييم للمادة أو المواد الحافظة (Anti-microbial preservatives) وكذلك تقييم لفاعليتها وكفاءتها (preservative effectiveness testing) حتى نهاية فترة الدراسة (عند تاريخ نهاية الصلاحية) وإذا قلت نتائج التحليل الكمي عن الحد الأدنى المسموح به يكتفى بإيجابية إختبار الفاعلية والكفاءة.
- ٧- يجب أن تشمل الدراسة على تقييم للمواد المانعة للأكسدة (antioxidant) .

- ٨- عند تقديم طرق تحليل غير مذكورة بدساتير الأدوية يتم إجراء دراسة validation كاملة تشمل على الاتى:-
  - 1- Linearity and range:- it should be done at least for 5 concentrations(calibration curve and regression equation should be submitted)
  - 2-Accuracy: - the results of 3 concentrations should be presented and for each concentration the results of the standard and test should be submitted
  - 3-Precision
  - 4-Specificity
  - 5-Robustness:-to reveal the effect of changing pH, flow rate, mobile phase composition, columns (different lots and/ or supplier), temperature.  
Detailed results with chromatograms should be submitted.  
A table for each parameter with calculated %RSD should be submitted.

6-Ruggedness: - table including full data about effect on Rt change with chromatograms should be submitted

٩- فى حالة طرق التحليل المذكورة بدساتير الأدوية يتم إجراء دراسة validation تشمل فقط على Specificity , precision and accuracy ويجب إتباع مواصفات وطرق التحليل طبقاً لأحدث الإصدارات.

١٠- فى حالة عدم توافر ال- degradation product يمكن إجراء forced degradation تحت الظروف التالية:-

-Acid degradation:-by treating active pharmaceutical ingredient( API) with HCl on cold ,then with heating.

-Alkaline degradation: - by treating API with NaOH on cold ,then with heating.

-Oxidative degradation: by treating API with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

-Thermal degradation:-performed when the previously mentioned degradation methods failed.

.Photolytic degradation:-subjecting API to U.V lamp (specification reported if applicable).

-Detailed results with chromatograms including placebo chart should be submitted.

١١ يجب أن تشمل الدراسة على إختبارات الحمية و العقامة أو النقاوه البكتيرية (عند بداية ونهاية مدة الصلاحية ) طبقاً لطبيعة المستحضر كما يلى:

-Sterility for small volume & large volume parenteral and ophthalmic preparations.

-Bacterial endotoxins for parental preparations.

-Microbial contamination for capsules, emulsions, oral solutions & suspensions, powders & granules for oral solution or suspension, metered dose inhalers & nasal aerosols, nasal sprays, topical preparations and transdermal patches.

١٢- تقدم طرق التحليل للخواص الفيزيائية لكل شكل صيدلى وتكون هذه الطرق كمية(quantitative) إلا إذا كانت هذه الخواص من النوع الكيفى(qualitative) ويجب أن تذكر هذه الطرق بالتفصيل.

١٣- يجب البدء فى إجراء دراسة الثبات على المستحضر خلال مدة لا تزيد عن شهر من تاريخ الإنتاج ويجب أن يكون تاريخ تحليل العينات كيميائياً وفيزيائياً وميكروبيولوجياً بعد مدة لا تزيد عن أسبوع من تاريخ سحب العينات على أن يتوافق ذلك مع ال- validation method و تحسب مدة الدراسة من تاريخ بدايتها وليس من تاريخ الإنتاج.

١٤- فى حالة حدوث أى تغيير فى الجهاز أثناء التحليل خلال إجراء الدراسة يتم إجراء دراسة تشمل على Chromatographic condition وفى حالة وجود تعديل بسيط فى ال- specificity, accuracy & precision يتم إجراء robustness.

سادساً:- البطاقة الخارجية للمستحضر

١- بعض ظروف التخزين من حيث درجات الحرارة والتي يتم كتابتها على العبوة الخارجية للمستحضر اعتماداً على دراسات الثبات المقدمة:-

Testing condition under which the stability of the FPP has been demonstrated	Recommended labeling statement
25 °C/60% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	Do not store above 25 °C
25 °C/60% RH (long-term) 30 °C/65% RH (intermediate, failure of accelerated)	Do not store above 25 °C
30 °C/65% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	Do not store above 30 °C
30 °C/75% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	Do not store above 30 °C”
5 °C ± 3 °C	Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C)”
-20 °C ± 5 °C	Store in freezer

FPP: finished pharmaceutical product

RH: relative humidity

٢- يمكن إضافة تعليمات محددة للتخزين تبعاً لطبيعة المستحضر والمادة الفعالة و ذلك بناءً على دراسات الثبات المقدمة<sup>3</sup>:-

Limiting factors	Additional labeling statement, where relevant
FPPs that cannot tolerate refrigeration	Do not refrigerate or freeze
FPPs that cannot tolerate freezing	Do not freeze
Light-sensitive FPPs	Protect from light
FPPs that cannot tolerate excessive heat, e.g. suppositories	Store and transport not above 30 °C
Hygroscopic FPPs	Store in dry condition

FPP: finished pharmaceutical product

RH: relative humidity

سابعاً :- قواعد عامة

١- في حالة المضادات الحيوية synthetic or semisynthetic antibiotics يحصل المنتج النهائي على فترة صلاحية كاملة بداية من تاريخ إنتاج التشغيل بصرف النظر عن مدة صلاحية المادة الخام و في حالة المضادات الحيوية antibiotics prepared by fermentation تنتهي صلاحية المنتج النهائي بإنهاء صلاحية المادة الخام.  
٢- في حالة إجراء الدراسة في إحد المراكز المرخصة لإجراء دراسات الثبات أوفى مصنع آخر غير الذي يقوم بتصنيع المستحضر يتم تقديم عقد بين الشركة صاحبة المستحضر ومكان إجراء دراسة الثبات ( على أن يكون مرخصاً من وزارة الصحة) بحيث أن يشمل هذا العقد على الاسم التجاري للمستحضر مكتوباً بشكل واضح وليس اسم المادة الفعالة ويتم الحصول على موافقة الشئون القانونية بالإدارة المركزية للشئون الصيدلية على العقد قبل تسليم ملف الثبات.

(ب) دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية البشرية تحت التسجيل التابعة للقرار الوزاري ٤٢٥ لسنة ٢٠١٥ تطبق جميع القواعد المذكورة تحت عنوان (أ) دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية البشرية تحت التسجيل التابعة للقرارات الوزارية ٣٧٠ لسنة ٢٠٠٦، ٢٩٦ لسنة ٢٠٠٩، ٦٤٥ لسنة ٢٠١٢ مع التغيير الآتي فقط وهو :-  
- تقوم الشركة بإجراء دراسة الثبات المعجلة لمدة ستة أشهر على تشغيل pilot .  
- يتم إجراء دراسة الثبات المعجلة لمدة ٦ أشهر وطويلة المدى لمدة الصلاحية المطلوبة على الثلاث تشغيلات الإنتاجية الأولى المنتجة بنفس الصياغة ونفس طريقة التصنيع المتبعة على التشغيل pilot والمعباه في نفس العبوات التي سوف يتم تداولها ويتم تقديم نتائج هذه الدراسة للثلاث تشغيلات الإنتاجية الأولى معاً خلال خمس سنوات من تاريخ إصدار الإخطار النهائي.

(ج) دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية البيطرية و المكملات الغذائية والمطهرات تحت التسجيل  
١- تقوم الشركة بإجراء دراسة ثبات معجلة لمدة ٦ أشهر أو طويلة المدى لمدة الصلاحية المطلوبة على المستحضرات في عبواتها النهائية المقترحة وذلك على ثلاث تشغيلات بحثية (R&D) يتراوح حجم كل منها بين ١٠٠٠/١ - ١٠٠/١ من حجم التشغيل المقترحة وتستخدم نتائج هذه الدراسة لإستنتاج تاريخ نهاية الصلاحية (expiry date) وتحديد ظروف التخزين التي سوف تدون على البطاقة وتحديد العبوة التي سوف يحفظ بها المستحضر النهائي.  
٢- تقدم دراسة الثبات لقسم الثبات بالإدارة العامة للتسجيل على هيئة نسخة ورقية (hard copy) و إسطوانه مدمجة (soft copy) ويقبل الملف إذا كان مستوفياً للشروط ويعرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات و يكون متضمناً بيان التركيب للمستحضر الذي أجريت عليه دراسة الثبات وفي حالة الموافقة على الدراسة وإعتماد بيان التركيب يمنح المستحضر مدة الصلاحية المتناسبة مع دراسة الثبات المقدمة.  
٣- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقي القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين : ظروف التخزين - العبوات - الأقرارات والتعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات - متطلبات وطرق التحليل - البطاقة الخارجية للمستحضر - قواعد عامة.

(د) دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية المستوردة ( الأدوية البشرية والأدوية البيطرية والمطهرات) تحت التسجيل

١- في حالة المستحضرات الصيدلانية المستوردة من البلاد المرجعية فقط يتم تحديد الـ shelf life & storage condition اعتماداً على The certificate of pharmaceutical product وذلك عن طريق الأقسام المعنية بالإدارة العامة للتسجيل دون الرجوع إلى قسم الثبات وفي حالة وجود إختلاف في مدة الصلاحية أو ظروف التخزين أو أى تغيير آخر يخص المستحضر عما يتم التداول به في بلد المنشأ والمثبت في الـ CPP يتم عرض الأمر على لجنة تقييم دراسات الثبات ويرفق به دراسة الثبات التي تستوفى هذا التغيير.

٢- في حالة المستحضرات الصيدلانية المستوردة من البلاد غير المرجعية تقوم الشركة بتقديم دراسة الثبات لقسم الثبات بالإدارة العامة للتسجيل على هيئة نسخة ورقية (hard copy) و إسطوانه مدمجة (soft copy) ويقبل الملف إذا كان مستوفياً للشروط ويعرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات و يكون متضمناً بيان التركيب للمستحضر الذي أجريت عليه دراسة الثبات وفي حالة الموافقة على الدراسة يمنح المستحضر مدة الصلاحية المتناسبة مع دراسة الثبات المقدمة ويؤخذ في الإعتبار مدة الصلاحية الواردة بشهادة التداول ببلد المنشأ(CPP) (يجب أن تكون موثقة).  
٣- دراسة الثبات المقدمة تكون على ثلاث تشغيلات إنتاجية لمدة الصلاحية المطلوبة وذلك على المستحضر النهائي في العبوات المعدة للتسويق على أن تكون التشغيلات التي أجريت عليها دراسة الثبات قد تم إنتاجها خلال العشرة سنوات السابقة لتقديم الدراسة

٤- يجب أن تتوافق مدة الصلاحية للمستحضر وظروف التخزين المذكورة بدراسة الثبات والمقدمه من الشركة مع ما ورد بشهادة التداول ببلد المنشأ الخاصة بالمستحضر أما في حالة عدم ورودها بشهادة التداول ببلد المنشأ أو إختلافها عما هو مذكور بهذه الشهادة يتم تقديم خطاب موثق من الشركة مالكة المستحضر مذكور به مدة الصلاحية وظروف التخزين.  
٥ - تكون دراسة الثبات مختومة من الشركة التي قامت بإجراء دراسة الثبات بالخارج وفي حالة عدم إمكانية ذلك فيتم ختمها عن طريق الـ applicant بمصر مع تقديم خطاب من الشركة بالخارج موضحاً به أرقام التشغيلات التي تم إجراء دراسة الثبات عليها.



٦- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الأقرارات والتعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات – متطلبات وطرق التحليل – البطاقة الخارجية للمستحضر-قواعد عامة.

### هـ) دراسات الثبات الخاصة بالمستحضرات الصيدلانية للتصدير فقط تحت التسجيل

١- يمكن للمستحضرات الصيدلانية الحاصلة على موافقة السير فى إجراءات التسجيل للتصدير فقط الحصول على إخطار تسجيل نهائى بعد الموافقة على دراسة الثبات المقدمة.  
٢- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الأقرارات و التعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات –متطلبات و طرق التحليل - البطاقة الخارجية للمستحضر-قواعد عامة.

### و) دراسات الثبات الخاصة بالمستحضرات الصيدلانية المحلية المصنعة بترخيص من الخارج (under license)

١- فى حالة المستحضرات تحت التسجيل يسمح بتقديم الدراسة التي تم إجراؤها بالخارج على المستحضر بنفس بيان التركيب وذلك للحصول على إخطار تسجيل مبدئى ثم تقدم دراسات الثبات على التشغيلات الإنتاجية المصنعة محليا وذلك للحصول على إخطار تسجيل نهائى.  
٢- فى حالة إعادة التسجيل يتم تقديم دراسة ثبات ongoing stability study على التشغيلات الإنتاجية المصنعة محليا .  
٣-يمكن قبول الـ validation study التي تم إجرائها بمعامل الشركة الأم بالخارج بشرط أن تكون كاملة ومتضمنة ( interlab precision & robustness ) ويمكن إجراء الأختبارين المذكورين بمعامل الشركة بمصر فى حالة عدم ورودها بتقرير الـ validation المقدم من الشركة بالخارج.  
٤- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الإقرارات والتعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات – ومطالبات وطرق التحليل - البطاقة الخارجية للمستحضر- قواعد عامة.

### ز) دراسات الثبات الخاصة بالمستحضرات الحيوية

١- تقوم الشركة بإجراء دراسة ثبات طويلة المدى على المستحضرات الحيوية فى عبواتها النهائية لمدة الصلاحية المطلوبة وذلك على ثلاث تشغيلات إنتاجية وتستخدم نتائج هذه الدراسة لتحديد تاريخ نهاية الصلاحية (expiry date) وكذلك ظروف التخزين التي سوف تدون على البطاقة وتحديد العبوة التي سوف يحفظ بها المستحضر النهائى.  
٢- تقدم الدراسة لقسم الثبات بالإدارة العامة للتسجيل على هيئة نسخة ورقية (hard copy) و إسطوانة مدمجة (soft copy) ويقبل الملف إذا كان مستوفياً للشروط ويعرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات و يكون متضمناً بيان التركيب للمستحضر الذى أجريت عليه دراسة الثبات وفى حالة الموافقة على الدراسة يمنح المستحضر مدة الصلاحية المتناسبة مع دراسة الثبات المقدمة.  
٣-يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الإقرارات والتعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات – متطلبات وطرق التحليل –البطاقة الخارجية للمستحضر-قواعد عامة.

### ح) دراسات الثبات للمستحضرات الصيدلانية المحلية والمستوردة وللتصدير المقدمة لإعادة التسجيل

١-تقوم الشركة بتقديم دراسة الثبات طويلة المدى أو Ongoing stability study على تشغيلة إنتاجية واحدة (بحد أدنى) لمدة الصلاحية المطلوبة وذلك على المستحضر النهائى فى العبوات المعدة للتسويق على أن تكون التشغيلات التي أجريت عليها دراسة الثبات قد تم إنتاجها خلال مدة سريان إخطار التسجيل للمستحضر وتستخدم هذه الدراسة لإعادة تقييم تاريخ نهاية الصلاحية (expiry date) وكذلك ظروف التخزين التي سوف تدون على البطاقة وتحديد العبوة التي سوف يحفظ بها المستحضر النهائى.

- ٢- تقدم الدراسة لقسم الثبات بالإدارة العامة للتسجيل على هيئة نسخة ورقية (hard copy) و إسطوانه مدمجة (soft copy) ويقبل الملف إذا كان مستوفياً للشروط ويعرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات و يكون متضمناً بيان التركيب للمستحضر الذي أجريت عليه دراسة الثبات وفي حالة الموافقة على الدراسة يمنح المستحضر مدة الصلاحية المتناسبة مع دراسة الثبات المقدمة.
- ٣- في حالة المستحضرات الصيدلانية المقدمة لإعادة التسجيل والتي تم تغيير بيان تركيب الخاص بها يتم تقديم دراسة ثبات طويلة المدى على تشغيل إنتاجية واحده (بحد أدنى) تم إنتاجها طبقاً لبيان التركيب القديم لمدة الصلاحية الواردة بإخطار التسجيل السابق ودراسة ثبات معجله لمدة ٦ أشهر على تشغيل إنتاجية واحدة تم إنتاجها طبقاً لبيان التركيب الجديد ويكون تاريخ إنتاجها بعد موافقة لجنة المتغيرات وفي حالة قبول دراسات الثبات يحتفظ المستحضر بمدة الصلاحية الواردة بإخطار التسجيل السابق.
- ٤- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الإقرارات و التعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات – متطلبات وطرق التحليل – البطاقة الخارجية للمستحضر-قواعد عامة.

#### ط) دراسات الثبات الخاصة بالمبيدات

- ١- تقوم الشركة بتقديم دراسة ثبات طويلة المدى على تشغيلين لمدة الصلاحية المطلوبة وذلك على المستحضر النهائي في العبوات المعدة للتسويق وتستخدم هذه الدراسة لتحديد نهاية الصلاحية (expiry date) وكذلك ظروف التخزين التي سوف تدون على البطاقة وتحديد العبوة التي سوف يعبأ بها المستحضر النهائي.
- ٢- تقدم الدراسة لقسم الثبات بالإدارة العامة للتسجيل على هيئة نسخة ورقية (hard copy) و إسطوانه مدمجة (soft copy) ويقبل الملف إذا كان مستوفياً للشروط ويعرض على اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات و يكون متضمناً بيان التركيب للمستحضر الذي أجريت عليه دراسة الثبات وفي حالة الموافقة على الدراسة يمنح المستحضر مدة الصلاحية المتناسبة مع دراسة الثبات المقدمة.
- ٣- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الإقرارات و التعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات – متطلبات وطرق التحليل – البطاقة الخارجية للمستحضر-قواعد عامة.

#### و) دراسات الثبات المقدمة على متغيرات المستحضرات الصيدلانية المسجلة

- ١- في حالة الرغبة في مد صلاحية المستحضر أو تغيير ظروف التخزين يتم التقدم مباشرة إلى قسم الثبات لتقديم دراسة ثبات بعد إجراء هذا التغيير أما في حالة أى تغيير آخر يتم التعامل من خلال قسم متغيرات المستحضرات الصيدلانية المسجلة.
- ٢- يتم تقديم دراسة الثبات طبقاً لما هو مذكور بكتاب التحويل من قسم المتغيرات.
- ٣- يتم إتباع نفس القواعد المدرجة تحت عنوان متطلبات وبروتوكول دراسات الثبات بداية من النقطة الرابعة حتى الثانية عشر دون تغيير كما يتم أيضاً إتباع باقى القواعد السابقة الذكر الواردة تحت العناوين: ظروف التخزين – العبوات – الإقرارات و التعهدات التي يتم تقديمها داخل ملف الثبات – متطلبات وطرق التحليل – البطاقة الخارجية للمستحضر-قواعد عامة.

### Appendix 1

### الإختبارات المطلوبة لكل شكل صيدلى

In general physical character including appearance, chemical including (assay and degradation products), microbiological & biological analysis including skin sensitivity test eye irritation test only in ophthalmic and topical preparation) should be evaluated for all dosage forms as well as preservative and antioxidant content

Dosage Form	Tests to be done
1-Tablets	<ul style="list-style-type: none"><li>- Physical characters (appearance and color of capsule shell &amp; content )</li><li>- Average weight</li><li>- Dissolution (or disintegration, if justified)</li><li>-Water content (if the specification stated that)</li><li>-Hardness / Friability (for un coating tablet)</li><li>-Level of microbial contamination.</li></ul>
2- Hard gelatin capsules	<ul style="list-style-type: none"><li>- Physical characters (appearance and color )</li><li>-Average weight (of whole capsule and capsule content)</li><li>-Dissolution (or disintegration, if justified)</li><li>-Water content(if the specification stated that)</li><li>- Level of microbial contamination.</li></ul>
3- Soft gelatin capsules	<ul style="list-style-type: none"><li>- Physical characters (appearance and color of the shell &amp; content)</li><li>-Average weight (of whole capsule and capsule content)</li><li>-Dissolution (or disintegration, if justified)</li><li>-Level of microbial contamination</li><li>-Leakage</li></ul>
4-Emulsions	<ul style="list-style-type: none"><li>-Physical characters (appearance and color )</li><li>-Phase separation</li><li>- Viscosity</li><li>-Level of microbial contamination</li></ul>
5-Oral Solutions	<ul style="list-style-type: none"><li>- Physical characters (appearance and color )</li><li>-Clarity for solutions</li><li>-pH</li><li>-Viscosity (if the specification stated that)</li><li>-Level of microbial contamination.</li></ul>

6-Suspensions	Physical characters (appearance and color ) -pH -Viscosity(if the specification stated that) -Level of microbial contamination. -Additionally for suspensions: -redispersibility -Rheological properties for the viscous suspension -Mean size(if applicable) -Distribution of particles should be considered. -anti microbial preservative effectiveness at zero & at the end
7-Powders & Granules for Oral Solutions or Suspensions	- Physical characters (appearance and color ) - Water content - Reconstitution time. - Reconstituted products (solutions & suspensions) should be evaluated as described in “Oral solutions & Suspensions” above, after preparation according to the recommended labeling, through the maximum intended use period.
8-Metered-dose inhalers & Nasal Aerosols	-Dose content uniformity -Labeled number of medication actuations per container meeting dose content uniformity, -Water content -Leak rate -Level of microbial contamination -Samples should be stored in upright & inverted/on-the-side orientations.
9-Nasal Sprays: Solutions & Suspensions	-Clarity (for solutions) -level of microbial contamination -pH -Weight loss
10-Topical, Ophthalmic & Otic preparations	- Included in this broad category: Ointments, creams, lotions, pastes, gels, solutions, Eye drops, & cutaneous sprays.

	<ul style="list-style-type: none"><li>-Topical preparations should be evaluated for:<ul style="list-style-type: none"><li>- Physical characters (appearance and color )</li><li>-Clarity</li><li>-Homogeneity</li><li>-pH</li><li>-Viscosity</li><li>-Level of microbial contamination /sterility</li><li>- Weight loss (when appropriate).</li></ul></li><li>- Evaluation of ophthalmic or otic products (e.g. creams, ointments, solutions &amp; suspensions) should include the following additional attributes:<ul style="list-style-type: none"><li>-sterility (in case of otic products if antibiotics are present only)</li><li>- Evaluation of cutaneous sprays should include:<ul style="list-style-type: none"><li>-Weight loss</li><li>-Net weight dispensed</li><li>-Level of microbial contamination</li><li>-Water content</li></ul></li></ul></li></ul>
11-Suppositories	<ul style="list-style-type: none"><li>Physical character(color &amp;average weight)</li><li>-Softening range or disintegration time</li><li>-Dissolution (at 370C)</li></ul>
12-Small Volume Parenteral (SVPs)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Color</li><li>-Clarity (for solutions)</li><li>-Particulate matter</li><li>-pH</li><li>-Sterility(at the beginning and at the end)</li><li>-Endotoxins.</li></ul>
13-powders for solution for injection	<ul style="list-style-type: none"><li>-Monitoring for color</li><li>-Reconstitution time</li><li>- Water content</li></ul> <p>Specific parameters to be examined at appropriate intervals throughout the maximum intended use period of the reconstituted drug product, stored under condition(s)</p>

	<p>recommended in labeling should include:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Clarity</li><li>-Color</li><li>-pH</li><li>-Sterility</li><li>-Pyrogen or/ bacterial endotoxin (at the release only)</li><li>-Particulate matter</li><li>-The stability studies for suspensions for injection should include, in addition:<ul style="list-style-type: none"><li>-dispersibility</li><li>-Rheological properties (viscosity &amp; specific gravity)(if applicable)</li></ul></li><li>-The stability studies for emulsion for injection should include, in addition:<ul style="list-style-type: none"><li>-Phase separation</li><li>-Viscosity</li></ul></li></ul>
14-Large Volume Parenterals(LVPs)	<ul style="list-style-type: none"><li>-Color,</li><li>-Clarity</li><li>-particulate matter</li><li>-pH</li><li>-Sterility</li><li>-Pyrogen / endotoxin</li><li>-Volume.</li></ul>
15-Transdermal Patches	<ul style="list-style-type: none"><li>-In vitro release rates</li><li>-Level of microbial contamination/ sterility</li></ul>

## Appendix 2

بعض التعريفات الهامة الخاصة بدراسات الثبات

The following definitions are provided to facilitate interpretation of the guideline.

### Accelerated testing

Studies designed to increase the rate of chemical degradation or physical change of a drug substance or drug product by using exaggerated storage conditions as part of the formal stability studies. Data from these studies, in addition to long term stability studies, can be used to assess longer term chemical effects at non-accelerated conditions and to evaluate the effect of short term excursions outside the label storage conditions such as might occur during shipping. Results from accelerated testing studies are not always predictive of physical changes.

### Bracketing

The design of a stability schedule such that only samples on the extremes of certain design factors, e.g., strength, package size, are tested at all-time points as in a full design. The design assumes that the stability of any intermediate levels is represented by the stability of the extremes tested. Where a range of strengths is to be tested, bracketing is applicable if the strengths are identical or very closely related in composition

(e.g., for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells). Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

### Container closure system

The sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the drug product. A packaging system is equivalent to a container closure system.

### Dosage form

A pharmaceutical product type (e.g., tablet, capsule, solution, cream) that contains a drug substance generally, but not necessarily, in association with excipients.

### Drug product

The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing.

### Drug substance

The unformulated drug substance that may subsequently be formulated with excipients to produce the dosage form.

### Excipient

Anything other than the drug substance in the dosage form.

### Expiration date

The date placed on the container label of a drug product designating the time prior to which a batch of the product is expected to remain within the approved shelf life

### Formal stability studies

Long term and accelerated (and intermediate) studies undertaken on primary and/or commitment batches according to a prescribed stability protocol to establish or confirm the re-test period of a drug substance or the shelf life of a drug product.

### Impermeable containers

Containers that provide a permanent barrier to the passage of gases or solvents, e.g., sealed aluminum tubes for semi-solids, sealed glass ampoules for solutions.

### Intermediate testing

Studies conducted at 30°C/65% RH and designed to moderately increase the rate of chemical degradation or physical changes for a drug substance or drug product intended to be stored long term at 25°C.

### Long term testing

Stability studies under the recommended storage condition for the re-test period or shelf life proposed (or approved) for labeling.

### Mass balance

The process of adding together the assay value and levels of degradation products to see how closely these add up to 100% of the initial value, with due consideration of the margin of analytical error.

### Matrixing

The design of a stability schedule such that a selected subset of the total number of possible samples for all factor combinations is tested at a specified time point. At a subsequent time point, another subset of samples for all factor combinations is tested. The design assumes that the stability of each subset of samples tested represents the stability of all samples at a given time point. The differences in the samples for the same drug product should be identified as, for example, covering different batches, different strengths, different sizes of the same container closure system, and, possibly in some cases, different container closure systems.

### Pilot scale batch

A batch of a drug substance or drug product manufactured by a procedure fully representative of and simulating that to be applied to a full production scale batch. For solid oral dosage forms, a pilot scale is generally, at a minimum, one-tenth that of a full production scale or 100,000 tablets or capsules, whichever is the larger.

### Production batch

A batch of a drug substance or drug product manufactured at production scale by using production equipment in a production facility as specified in the application.

### Re-test date

The date after which samples of the drug substance should be examined to ensure that the material is still in compliance with the specification and thus suitable for use in the manufacture of a given drug product.

### Re-test period



The period of time during which the drug substance is expected to remain within its specification and, therefore, can be used in the manufacture of a given drug product, provided that the drug substance has been stored under the defined conditions. After this period, a batch of drug substance destined for use in the manufacture of a drug product should be re-tested for compliance with the specification and then used immediately. A batch of drug substance can be re-tested multiple times and a different portion of the batch used after each re-test, as long as it continues to comply with the specification. For most biotechnological/biological substances known to be labile, it is more appropriate to establish a shelf life than a re-test period. The same may be true for certain antibiotics.

### **Semi-permeable containers**

Containers that allow the passage of solvent, usually water, while preventing solute loss. The mechanism for solvent transport occurs by absorption into one container surface, diffusion through the bulk of the container material, and desorption from the other surface. Transport is driven by a partial-pressure gradient. Examples of semi-permeable containers include plastic bags and semi-rigid, low-density polyethylene (LDPE) pouches for large volume parenterals (LVPs), and LDPE ampoules, bottles, and vials.

### **Shelf life (also referred to as expiration dating period)**

The time period during which a drug product is expected to remain within the approved shelf life specification, provided that it is stored under the conditions defined on the container label.

### **Specification – Release**

The combination of physical, chemical, biological, and microbiological tests and acceptance criteria that determine the suitability of a drug product at the time of its release.

### **Specification - Shelf life**

The combination of physical, chemical, biological, and microbiological tests and acceptance criteria that determine the suitability of a drug substance throughout its re-test period, or that a drug product should meet throughout its shelf life.

### **Storage condition tolerances**

The acceptable variations in temperature and relative humidity of storage facilities for formal stability studies. The equipment should be capable of controlling the storage condition within the ranges defined in this guideline. The actual temperature and humidity (when controlled) should be monitored during stability storage. Short term spikes due to opening of doors of the storage facility are accepted as unavoidable. The effect of excursions due to equipment failure should be addressed, and reported if judged to affect stability results. Excursions that exceed the defined tolerances for more than 24 hours should be described in the study report and their effect assessed.

### **Stress testing (drug substance)**

Studies undertaken to elucidate the intrinsic stability of the drug substance. Such testing is part of the development strategy and is normally carried out under more severe conditions than those used for accelerated testing.

### Stress testing (drug product)

Studies undertaken to assess the effect of severe conditions on the drug product. Such studies include photostability testing (see ICH Q1B) and specific testing on certain products, (e.g., metered dose inhalers, creams, emulsions, refrigerated aqueous liquid products).

### Supporting data

Data, other than those from formal stability studies, that support the analytical procedures, the proposed re-test period or shelf life, and the label storage statements. Such data include (1) stability data on early synthetic route batches of drug substance, small scale batches of materials, investigational formulations not proposed for marketing, related formulations, and product presented in containers and closures other than those proposed for marketing; (2) information regarding

#### References

1-[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002913.pdf)

2-

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf)

3-[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_953\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_953_eng.pdf)

4-

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_\\_Guide\\_line.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guide_line.pdf)

5- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>

6-USP latest version