فصل ١٤- ضوابط پرونده دارو

این دستورالعمل در مورد نحوه ارائه اطلاعات پرونده فرآورده های دارویی برای کلیه محصولات داروئی است. این دستورالعمل راهنمای چگونگی انجام مطالعات نبوده، بلکه شکل مناسبی را به منظور ارائه اطلاعات فراهم شده معرفی می نماید متقاضیان دریافت پروانه ساخت یا ورود دارو در ایران مطابق با شرایط ذکر شده در این دستورالعمل، پرونده دارو را تکمیل و ارائه نمایند به منظور دریافت پروانه ساخت یا ورود داروهای ژنریک تکمیل ماژول های ۱، ۲ و ۳ الزامی می باشد.فهرست مندرجات ماژول های ۴ و ۵ متعاقبا اعلام خواهد شد.متقاضیان در تنظیم مدارک پرونده دارو مجاز به تغییر رئوس مطالب پرونده بر اساس آنچه که در این دستورالعمل عنوان گردیده است، نمی باشند. اگرچه در قسمت خلاصه مطالب غیر بالینی و بالینی، متقاضیان می توانند برای ارائه بهتر مطالب تخصصی به منظور تفهیم و ارزیابی به‌ترنتایج، در صورت لزوم تغییراتی در فرم های جداگانه خود داشته باشند.

١٤-٨٨-١-شرایط و نحوه ارائه مدارک

١-کلیات :

کلیه اطلاعات ارائه شده در پرونده دارو بایستی واضح، روشن و شفاف باشد. بطوریکه اطلاعات کلیدی در پرونده به آسانی قابل دسترسی بوده و کارشناس مسئول بررسی پرونده را در ردیابی مندرجات پرونده به سرعت راهنمایی نماید. حواشی، متون و جداول بایستی به اندازه مناسب باشد بطوریکه چاپ مدارک، در کاغذ *A4* امکان پذیرگردد. حاشیه سمت راست برای متون فارسی و حاشیه سمت چپ برای متون انگلیسی بایستی به میزان کافی بوده تا در هنگام صحافی نمودن پرونده، مطلبی پوشیده نماند. متون و جداول با اندازه وقلم مناسب نوشته شده باشد. برای متون فارسی قلم، یاقوت با اندازه حداقل ۱۲ ومتون انگلیسی قلم *Times New Roman* با اندازه حداقل ۱۱ توصیه می گردد.

۲-روش شماره گذاری پرونده [۱]

به منظور هماهنگی با دستورالعمل *ICH*[۲] ، شماره گذاری درپرونده ارائه شده با فونت انگلیسی و از سمت چپ به راست بترتیب شامل: شماره ماژول *(Module)*، فصل *(Volume)*، قسمت *(Section)* و زیر قسمت *(Subsection)* تعریف می گردد. در هر ماژول شمارهٔ فصل بطور جداگانه از شماره ۱ شروع می گردد. بعنوان مثال شماره *1.3* مشخص کننده ماژول *1* و فصل *3* می باشد(بسته بندی و برچسب دارو در ماژول *1*).

بهمین ترتیب در شماره ***3.2.P.4***

شماره *3* : ماژول *3* (کیفیت)

شماره*2* : فصل *2* (بدنه اطلاعات)

حرف (*P*) : محصول *(Product)*

شماره *4* : قسمت *4* (کنترل اکسپیان ها)

---

[۱] - Numbering

[۲] – International Conference on Harmonisation

۳- صفحه بندی [۳]

هرقسمت *(Section)* از پرونده بایستی بطور جداگانه صفحه بندی شود و بوسیله یک جداکننده *(Tab)* از قسمت قبل جدا گردد. در خصوص زیرقسمتها *(Subsection)* ، متقاضی می‌تواند صفحات را در کل زیرقسمتهای یک قسمت که بعد از جداکننده شروع شده است، بطور مسلسل صفحه بندی نماید.

برای آدرس دادن به قسمتهای مختلف پرونده می بایست بترتیب به شماره ماژول، شماره فصل و شماره قسمت، شماره زیرقسمت و متعاقباً در صورت لزوم به شماره صفحه زیرقسمت اشاره شود.

مثلا *3.2.p.5.3* صفحه ۱۲ منظور معتبر سازی روش آزمایش محصول نهایی صفحه ۱۲ می باشد.

٤-نامه درخواست [۴]

پرونده دارو همراه با نامه تایپ شده خطاب به مدیر کل اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر در سر برگ موسسه داروئی متقاضی پروانه ساخت یا ورود دارو، ارائه گردد. نامه با امضاء و نام مسئول فنی و مدیر عامل موسسه داروئی و همچنین ذکر تاریخ و شماره در روی مدارک، تحویل گردد.

١٤-٨٨-٢- ماژول ١: اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز دارو

(Administrative Information and Prescribing Information)

١- فهرست مندرجات (ماژول های ١ الی ٥)

متقاضیان دراین قسمت از پرونده، فهرست کاملی از مندرجات ماژول ١ و فهرست کلی مندرجات ماژول های ٢ الی ٥ را مطا بق جدول زیر ارائه نمایند:

---

[۳] – *Pagination*

[۴] – *Covering Letter*

فهرست مطالب ماژول های ۱ الی ۵

شماره ماژول ها	عنوان مطالب
1.	**اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز دارو**
1.1.	**فهرست مندرجات (ماژول های ۱ الی۵)**
1.2.	**اطلاعات اداری**
1.2.1	فرم درخواست پروانه ساخت / ورود دارو
1.2.2	رسید پرداخت هزینه صدور پروانه ساخت/ ورود
1.2.3	فرم تعهد صحت مدارک
1.2.4	شماره ثبت محصول (*IRC*)
1.2.5	شماره پروانه تاسیس کارخانه
1.2.6	گواهی *GMP*
1.2.7	وضعیت ثبت دارو در سایر کشورها
1.2.8	سایر اطلاعات
1.3.	**بسته بندی و برچسب دارو**
1.3.1	خلاصه مشخصات محصول (SPC)
1.3.2	اطلاعات دارویی فرآورده
1.3.3	برگه راهنمای دارو
1.3.4	متن پیشنهادی بسته بندی اولیه وثانویه دارو
1.3.5	نمونه فرآورده دارویی در بسته بندی نهایی
1.4	**خلاصه ای از مطالعات فراهمی زیستی دارو**
1.5	**اطلاعات مربوط به متخصصین**
1.5.1	اطلاعات مربوط به متخصصین – کیفیت
1.5.2	اطلاعات مربوط به متخصصین – غیر بالینی
1.5.3	برگه راهنمای دارو
1.6	**تائیدیه محیط زیست**

2	**خلاصه ای از پرونده دارو**
2.1	فهرست مطالب در پرونده دارو (ماژول های ۲ الی ۵)
2.2	معرفی
2.3	خلاصه ای از کیفیت کلی فرآورده
2.4	بررسی اجمالی ازمطالعات غیر بالینی
2.5	بررسی اجمالی ازمطالعات بالینی
2.6	خلاصه مطالب و جداول مطالعات غیر بالینی
2.6.1	فارماکولوژی
2.6.2	فارماکوکینتیک
2.6.3	سم شناسی (*Toxicology*)
2.7	خلاصه مطالعات بالینی
2.7.1.	مطالعات بیوفارماسی و روش های آزمایش مربوطه
2.7.2.	کارائی بالینی
2.7.3.	ایمنی بالینی
2.7.4.	منابع
2.7.5.	خلاصه مطالعات جداگانه
3	**کیفیت**
3.1	فهرست مطالب ماژول ۳
3.2	بدنه اطلاعات
3.3	فهرست منابع
4	**گزارش های مطالعات غیر بالینی**
4.1.	فهرست مطالب ماژول ۴
4.2.	گزارش مطالعات
4.3.	فهرست منابع
5	**گزارش های مطالعات بالینی**
5.1	فهرست مطالب ماژول ۵
5.2	فهرست موضوعات کلیه مطالعات بالینی
5.3	گزارش مطالعات بالینی

۲-شرح کامل اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز دارو

1.2.	***Application Information*** **اطلاعات اداری**
1.2.1	*Drug Submission Application Form* فرم درخواست پروانه ساخت / ورود به منظور دریافت پروانه ساخت / ورود دارو لازم است فرم درخواست پروانه ساخت / ورود دارو تکمیل و در این بخش از پرونده قرار گیرد. فرم مذکور در این بخش آورده شده است.
1.2.2	*Registration Fee* رسید پرداخت هزینه صدور پروانه ساخت / ورود تصویر رسید پرداخت هزینه صدور پروانه ساخت / ورود دارو که ممهور به مهر معاونت غذا ودارو باشد در این قسمت ضمیمه گردد.
1.2.3	*Submission Certification Form* فرم تعهد صحت مدارک این فرم توسط مسئول فنی موسسه داروئی متقاضی اخذ پروانه ساخت / ورود دارو تکمیل و در این بخش از مدارک ارائه گردد. مسئول فنی با ارائه این فرم تعهد می نماید که پرونده دارو مطابق با دستورالعمل حاضر تدوین گردیده است. فرم مذکور در این بخش آورده شده است.
1.2.4	*Iranian Registration Code (IRC)* شماره ثبت دارو شماره ای اختصاصی در نظام دارویی کشور، برای هر فرآورده دارویی می باشد. جهت اخذ این شماره لازم است متقاضی ثبت دارو، فرم *IRC* را تکمیل و در این قسمت قرار دهد.
1.2.5	شماره پروانه تاسیس کارخانه در این قسمت از پرونده شماره پروانه تأسیس کارخانه درج می گردد. در صورتی که فرآورده بصورت ساخت قراردادی تولید می شود شماره پروانه تأسیس کارخانه طرف قرارداد درج گردد.
1.2.6	*GMP Status* گواهی *GMP* (رعایت اصول روشهای خوب ساخت) به منظور اطمینان از تولید فرآورده مطابق با اصول روشهای خوب ساخت (*GMP*) لازم است تصویر گواهی *GMP* ازخط تولید در این قسمت از پرونده ضمیمه گردد.
1.2.7	*International Registration Status* وضعیت ثبت دارو در سایر کشورها اطلاعات مربوط به ثبت و فروش دارو (موضوع پرونده ارسالی) در سایر کشورها در این قسمت قرار داده شود. این اطلاعات شامل حذف و جمع آوری دارو از بازار نیز می گردد.

Other Application Information سایر اطلاعات چنانچه متقاضی خواستار ارائه اطلاعات بیشتری باشد که عنوان آن در این ماژول ذکر نگردیده است در این قسمت از پرونده ضمیمه گردد.	*1.2.8*
Labeling and Packaging **بسته بندی و برچسب دارو** متقاضی بایستی اطلاعات مربوط به خلاصه مشخصات محصول، برگه راهنمای دارو، اطلاعات روی برچسب و نمونه دارو در بسته بندی نهایی را مطابق با شرایط ذیل ارائه نماید.	***1.3.***
Summary of Product Characteristics (SPC) خلاصه مشخصات محصول شامل موارد ذیل می باشد: ➢ *Generic name* نام ژنریک محصول ➢ *Trade name* نام اختصاصی محصول ➢ *Pharmaceutical form and strengths* شکل داروئی و دوزهای مختلف محصول ➢ *Route of administration* راه مصرف ➢ *Qualitative and quantitative composition* ترکیب کیفی و کمی محصول ➢ مشخصات و جنس بسته بندی (ظرف – درب)، اپلیکاتور یا قطره چکان، پیمانه، ..... بطور کامل *Packaging specifications* ➢ *Primary packaging* مشخصات و جنس بسته بندی اولیه ➢ *Secondary packaging* مشخصات و جنس بسته بندی ثانویه ➢ *Package size* اندازه بسته بندی ➢ *Clinical particulars* ویژگی های بالینی ➢ *Pharmacological properties* ویژگی های فارماکولوژیکی ➢ *Pharmaceutical particulars* ویژگی های داروئی ➢ تاریخ انقضاء (عمر قفسه ای محصول) ➢ *Proposed shelf life* تاریخ انقضاء پیشنهادی ➢ مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن پس از اولین باز شدن *Proposed shelf life after first opening* ➢ مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن پس از آماده سازی *Proposed shelf life after reconstitution* ➢ *Proposed storage condition* شرایط نگهدای پیشنهادی برای محصول ➢ شرایط نگهداری پیشنهادی برای محصول پس از آماده سازی *Proposed storage condition after reconstitution*	*1.3.1*

➢ شرایط نگهداری پیشنهادی برای بعد از اولین باز شدن *Proposed storage condition after first opening*	
اطلاعات دارویی فرآورده Product Information به منظور ارائه اطلاعات دارویی فرآورده یک نسخه خوانا از آخرین چاپ مآخذ معتبر از جمله Facts, PDR, USPDI و Medicines Compendium (ABPI) و درمورد محصولات جدید، در صورت عدم وجود اطلاعات مذکور در کتب معتبر تصویر منابع مورد استفاده در این قسمت ضمیمه گردد (نام و سال چاپ مأخذ، بر روی هر یک از صفحات تصویر منابع درج گردد) .	*1.3.2*
برگه راهنمای دارو *Package Leaflet* یک نسخه از متن برگه راهنمای دارو با توجه به فصل ۱۶ (ضوابط برگه راهنمای داروها)تنظیم و در این قسمت پرونده قرار داده شود.	*1.3.3*
متن پیشنهادی بسته بندی اولیه وثانویه دارو (به زبان فارسی و انگلیسی) *Proposed text for primary and second packaging* طرح مطالب عنوان شده بر روی بسته بندی اولیه وثانویه برای دوزهای مختلف یک شکل دارویی (بصورت رنگی) در این قسمت قرار داده شود. متن بسته بندی اولیه و ثانویه مطابق با فصل ۱۵(ضوابط مطالب بسته بندی داروها) تنظیم گردد.	*1.3.4*
نمونه محصول در بسته بندی نهائی Mock – Ups and Specimens in final packaging نمونه محصول در بسته بندی اولیه و بسته بندی ثانویه یا نهایی به پیوست ارائه گردد	*1.3.5*
خلاصه ای از مطالعات فراهمی زیستی دارو *Summary of Bioequivalence Study* یک نسخه از خلاصه مطالعات فراهمی زیستی دارو در این قسمت ضمیمه گردد.	***1.4.***
اطلاعات مربوط به متخصصین *Information about the Experts* اسامی کلیه متخصصین و یا مشاوران اعم از داخلی و یا خارجی که درتحقیق و توسعه داروی مورد نظر فعالیت داشته اند با ذکر زمینه فعالیت آنها بهمراه نمونه امضای متخصصین مربوطه ارائه گردد.	***1.5.***
اطلاعات مربوط به متخصصین – کیفیت *Information about the Experts - Quality*	*1.5.1*
اطلاعات مربوط به متخصصین – غیر بالینی *Information about the Experts- Nonclinical*	*1.5.2*

Information about the Experts - Clinical	اطلاعات مربوط به متخصصین – بالینی	*1.5.3*
(Environmental Assessment Statement)	**تائیدیه محیط زیست**	***1.6.***

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت غذا و دارو

اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

<u>فرم درخواست پروانه ساخت/ورود دارو</u>

۱. نام غیر اختصاصی دارو(مطابق با فهرست دارویی ایران) :
1.International Non-Proprietary Name:
۲. نام اختصاصی دارو :
2. Proprietary name:
۳. شماره ثبت دارو در ایران :
3. Iranian Registration Code (IRC):
٤.شکل و دوز دارویی ماده / مواد مؤثره (مطابق با فهرست دارویی ایران) :
3. Pharmaceutical form & Dosage:
٥.شکل بسته بندی (نوع، تعداد یا حجم):
4. Packaging Form & Number in each pack / volume
٦.پایداری دارو : • مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن (پس از باز شدن بسته بندی اولیه) • مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن (پس از آماده سازی ویا به حجم رساندن دارو) • شرایط نگهداری دارو: • شرایط نگهداری دارو پس از باز شدن بسته بندی اولیه : • روش انجام مطالعات پایداری : ☐ تسریع شده ☐ ادواری

4. Proposed Shelf life:

- *Proposed Shelf life (after first opening container):*
- *Proposed Shelf life (after Reconstitution or dilution):*
- *Proposed storage conditions:*
- *Proposed storage conditions after first opening:*
- *Method of stability test:* ☐ *Accelerated* ☐ *Long term*

۷.دسته دارویی:

7. Category:

۸.هدف از ارسال مدارک

☐ صدور پروانه

☐ تمدید پروانه

☐ تغییر (هر گونه تغییر عنوان گردد)

8. Aim of Applications:

☐ *Registration*

☐ *Renewal*

☐ *Variation (Describe any changes)*

۹.شکل عرضه در داروخانه:

☐ تجویز با نسخه

☐ تجویز بدون نسخه

9. Supply for Product:

☐ *Prescribe only medicine (POM)*

☐ *Over the counter (OTC)*

۱۰.نام سازنده (ها) و کشورهای مربوطه:

***10. Name of Manufacturer (s) / Country (s)*:**

۱۱. نام و نام خانوادگی و نمونه امضاء مسئول فنی:

آدرس :

تلفن:

نمابر:

آدرس الکترونیکی:

امضاء :

11. Authorized Person Name:

Address:

Telephone:

fax:

E-Mail:

Signature

وزارت بهداشت،درمان و آموزش پزشکی
معاونت غذا و دارو
اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

فرم تعهد صحت مدارک

نام دارو:

نام ماده مؤثره:

مقدار ماده موثره:

نام موسسه داروئی متقاضی:

نام مسئول فنی:

اینجانب ..... مسئول فنی شرکت ..... متعهد می گردم که مندرجات این پرونده مطابق

با دستورالعمل پرونده دارو در ایران تنظیم و ساخت / واردات این محصول با اطلاعات فراهم شده در این پرونده مطابقت دارد .

نام ونام خانوادگی: **تاریخ:** **امضاء:**

۱۴-۸۸-۳- ماژول ۲:خلاصه پرونده دارو

2	**خلاصه ای از کلیات کیفیت** ***Quality Overall Summary*** خلاصه ای از کلیات کیفیت محصول و چکیده ای از دامنه و نمای کلی بدنه اطلاعات در ماژول۳ را شامل می گردد. این خلاصه نباید اطلاعات یا توجیهاتی که در ماژول ۳ و یا قسمت های دیگر پرونده دارو وجود ندارد را شامل گردد. خلاصه ای از کلیات کیفیت محصول باید شامل اطلاعات کافی از هر یک از قسمت ها باشد که یک برداشت کلی از ماژول۳ را برای بررسی کننده پرونده ارائه نماید. این خلاصه باید بر روی موارد کلیدی حساس از محصول تاکید نماید و بعنوان مثال در مواردی که در دستورالعمل ها اشاره نگردیده است توجیه ارائه گردد. .خلاصه کیفیت محصول باید شامل بحث و گفتگو در مورد موارد کلیدی قسمت های مختلف در ماژول کیفیت و اطلاعات پشتیبانی کننده در ماژول های دیگر را شرح و خلاصه نماید (بعنوان مثال توصیف ناخالصی ها از طریق مطالعات سم شناسی که در ماژول ۴ بحث گردیده است)، از جمله به شماره صفحات ماژول های دیگر ارجاع متقابل داده شود. به استثنای جداول ونمودارها متن این خلاصه نباید بیشتر از ۴۰ صفحه باشد.
2.3	**معرفی خلاصه کلیات کیفیت** ***Introduction to the Quality Overall Summary*** معرفی باید شامل نام اختصاصی، نام غیر اختصاصی ماده مؤثره، نام موسسه داروئی، شکل (اشکال) دارویی، دوز دارویی، راه تجویز و موارد مصرف را شامل گردد.
2.3.S	**ماده مؤثره (با ذکر نام وسازنده)** ***Drug Substance***
2.3.S.1	**اطلاعات عمومی (با ذکر نام وسازنده)** ***General Information*** اطلاعاتی ازقسمت *3.2.S.1* از ماژول ۳ در اینجا عنوان گردد.
2.3.S.2	**ساخت (با ذکر نام وسازنده)** ***Manufacture*** ذکر اطلاعاتی از قسمت *3.2.S.2* از ماژول ۳ که موارد ذیل راشامل گردد: • اطلاعاتی مربوط به سازنده ارائه گردد. • شرح مختصری از فرآیند های ساخت (شامل، مرجع مواد اولیه، مراحل بحرانی و فرآوری مجدد[۵]) و کنترل هایی که نمایانگر نتایج کیفیت مناسب مواد در تولید عادی و مستمر باشد . • نموداری از چرخه تولید که در قسمت *3.2.S.2.2* در ماژول *3* ارائه شده است . • شرحی از منابع مواد آغازین و مواد اولیه با منشاء بیولوژیک که در تولید ماده مؤثره مورد استفاده قرار گرفته و در

[۵] – Reprocessing

قسمت *3.2.S.2.3* ماژول ۳ شرح داده شده است. • دلائل انتخاب و توجیه مراحل بحرانی ساخت، کنترل ها و محدوده قابل قبول آنها و مراحل بحرانی مواد بینابینی که در قسمت *3.2.S.2.4* ماژول ۳ شرح داده شده است، مشخص گردد. • شرحی از مراحل اعتبارسنجی / و یا ارزیابی آنها که در قسمت *3.2.S.2.5* مطرح شده است. • شرح مختصری از تغییرات عمده که در توسعه ساخت انجام شده است و نتیجه گیری های مورد سنجش در ارزیابی یکنواختی محصول، که در قسمت *3.2.S.2.6* شرح داده شده است، ارائه گردد. همچنین در خلاصه ای از کلیات کیفیت در مورد بچ هایی که تحت تاثیر تغییرات تولید قرار گرفته اند باید به مطالعات غیر بالینی و بالینی در ماژول های ۴و ۵ پرونده ارجاع متقابل داده شود.	
تعیین ویژگی ها (با ذکر نام و سازنده) ***Characterisation*** برای مواد شیمیایی جدید[6] *(NCE)*: خلاصه ای از شرح اثبات ساختمان شیمیایی مولکول و ایزومر فعال که در قسمت *3.2.S.3.1* شرح داده شده است ضمیمه گردد. در صورتی که ماده مؤثره دارای شکل فضایی می باشد باید در رابطه با ایزومر فضایی خاص یا مخلوط ایزومرهای فضایی که در مطالعات غیر بالینی و بالینی استفاده می گردد توضیح داده شود و در مورد ایزومر فضایی ماده مؤثره که در محصول نهایی که برای فروش در بازار مورد استفاده قرار می گیرد نیز اطلاعاتی ارائه گردد. جدول خلاصه ای از اطلاعات ارائه شده در قسمت *3.2.S.3.2* همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی ضمیمه گردد. برای محصولات زیست فن آوری: شرحی از محصول مورد نظر و مواد جانبی و همچنین مختصری در مورد خواص عمومی، ویژگی های محصول مورد نظر و اطلاعات مربوطه (برای مثال، ساختمان اولیه و مراحل پیشرفته و فعالیت بیولوژیکی) که در قسمت *3.2.S.3.1* عنوان شده، ارائه گردد. برای مواد شیمیایی جدید و محصولات زیست فن آوری: خلاصه کلیات کیفیت[7] *(QOS)* باید شامل خلاصه ای از اطلاعات مربوط به بالا رفتن ناخالصی های بالقوه و موجود در طی سنتز، تولید و تجزیه محصول و مختصری در مورد علل قرار دادن محدوده قابل قبول برای هر یک از ناخالصی های اختصاصی و کل ناخالصی ها ارائه گردد. خلاصه کلیات کیفیت همچنین باید ارائه خلاصه ای از سطح ناخالصی ها در بچ هایی از ماده اولیه دارویی که مورد استفاده در مطالعات غیر بالینی، مطالعات بالینی، ودر بچ هایی که برای بازار تولید شده است را	***2.3.S.3***

[6] New Chemical Entities
[7] Quality Overall Summary

شامل گردد. در خلاصه کلیات کیفیت باید چگونگی تعیین محدودهٔ پیشنهاد شده برای ناخالصی ها ذکر گردد. باید جدول خلاصه ای از اطلاعات فراهم شده در *3.2.S.3.2* همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی ضمیمه گردد.	
کنترل ماده مؤثره (با ذکر نام و سازنده) ***Control of Drug Substance*** خلاصه ای از توجیه مشخصات، روشهای آنالیز و اعتبار سنجی آن ضمیمه کردد. مشخصات باید از قسمت *3.2.S.4.1* ارائه گردد. باید جدول خلاصه ای از آنالیز های بچ ها از قسمت *3.2.S.4.4* همراه بانمایش تصویری به نحو مقتضی ارائه گردد.	***2.3.S.4***
استانداردهای مرجع(با ذکر نام و سازنده) ***Reference Standards or Materials*** اطلاعاتی از قسمت *3.2.S.5* با نمایش جدول، به نحو مقتضی ضمیمه گردد.	***2.3.S.5***
سیستم ظرف-درپوش (با ذکر نام و سازنده) ***Container Closure System*** شرح و بحث مختصری از اطلاعات ارائه شده در *3.2.S.6* باید ضمیمه گردد.	***2.3.S.6***
پایداری (با ذکر نام و سازنده) ***Stability*** این قسمت باید خلاصه ای از مطالعات پایداری مورد تعهد (از نظر شرایط پایداری، بچ ها، روش های آنالیز) و شرح مختصری از نتایج و نتیجه گیری ها در شرایط نگهداری پیشنهاد شده، تاریخ آزمایش مجدد یا عمر قفسه ای، که مرتبط با آنچه که در قسمت *3.2.S.7.1* عنوان گردیده است را، شامل گردد. پروتکل پایداری پس از ثبت و تعهد انجام پایداری که در قسمت *3.2.S.7.2* شرح داده شده است باید ضمیمه گردد. جدول خلاصه ای از نتایج پایداری ارائه شده در قسمت *3.2.S.7.3* بهمراه نمایش تصویری به نحو مقتضی باید ارائه گردد.	***2.3.S.7***
محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)	***2.3.P***
توصیف و فرمولاسیون محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی) ***Description and Composition of the Drug Product*** اطلاعاتی باید از قسمت *3.2.P.1.* ارائه گردد. شرح فرمولاسیون از قسمت*3.2.P.1* باید ارائه گردد.	**2.3.P.1**
توسعه دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی) ***Pharmaceutical Development*** شرحی از اطلاعات و داده های ارائه شده در قسمت *3.2.P.2* ارائه گردد. جدول خلاصه ای از ترکیبات فرمولاسیون که در کارآزمائی بالینی و ارائه خصوصیات انحلال مورد استفاده قرار گرفته است، در صورت ارتباط، باید تهیه گردد	**2.3.P.2**
ساخت (با ذکر نام و شکل دارویی) ***Manufacture***	**2.3.P.3**

	اطلاعاتی از قسمت *3.2.P.3* شامل موارد ذیل ارائه شود: • اطلاعاتی در مورد سازنده • شرحی از مراحل ساخت و کنترل ها، که مربوط به کیفیت مناسب ساخت محصول در شرایط عادی و یکنواخت باشد. • نمودار فرآیند ساخت که در قسمت *3.2.P.3.3* عنوان گردیده است. • شرح مختصری از مراحل اعتبار سنجی و/یا ارزیابی آن که در قسمت *3.2.P.3.5* عنوان گردیده است.
2.3.P.4	**کنترل مواد کمکی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Control of Excipients*** توضیح مختصری در مورد کیفیت مواد کمکی که در قسمت *3.2.P.4* شرح داده شده است باید ضمیمه گردد.
2.3.P.5	**کنترل محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Control of Drug Product*** توضیح مختصری از توجیه مشخصات، خلاصه ای از مراحل آنالیز و اعتبار سنجی، و شناسایی ناخالصی ها باید ارائه گردد. مشخصات از قسمت *3.2.P.5.1* باید ارائه گردد. جدول خلاصه ای از آنالیز بچ ها که در قسمت *3.2.P.5.4* ارائه شده است، همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی ضمیمه گردد.
2.3.P.6	**استاندارد یا مواد مرجع (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Reference Standards or Materials*** اطلاعاتی مربوط به قسمت *3.2.P.6* با ارائه جدول به نحو مقتضی ضمیمه گردد.
2.3.P.7	**سیستم ظرف – درپوش (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Container Closure System*** شرح و خلاصه مختصری از اطلاعات مربوط به قسمت *3.2.P.7* را شامل گردد.
2.3.P.8	**پایداری (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Stability*** خلاصه ای از تعهد مطالعات پایداری (از نظر شرایط، تعداد بچ ها، مراحل آزمایش) و بحث مختصری در مورد نتایج و نتیجه گیری مطالعات پایداری و داده های حاصل از آزمایش را شامل گردد. نتیجه گیری با توجه به شرایط نگهداری و عمر قفسه ای و در صورت لزوم شرایط نگهداری و عمر قفسه ای دارو در هنگام استفاده باید عنوان گردد. خلاصه ای از جدول نتایج پایداری از قسمت *3.2.P.8.3.* و *3.2.P.8.2* همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی، شامل می گردد.
2.3.A	**ضمائم** ***APPENDICES***
2.3.A.1	**ماشین آلات و تجهیزات (با ذکر نام سازنده)** ***Facilities and Equipment*** <u>برای محصولات زیست فن آوری</u> خلاصه ای از اطلاعات مربوط به تجهیزات که در قسمت *3.2.A.1* شرح داده شده است، ضمیمه گردد.
2.3.A.2	**ارزیابی ایمنی عوامل مخاطره آمیز (با ذکر نام, شکل دارویی و سازنده)** ***Adventitious Agents Safety Evaluation***

	شرحی از اقدامات تکمیلی در مورد کنترل عوامل داخلی و مخاطره آمیز در مراحل تولید ارائه گردد. جدول خلاصه ای از عوامل کاهنده در مراحل ویروس زدایی مربوط به قسمت *3.2.A.2* ارائه گردد.
2.3.A.3	**موادکمکی** ***Excipients***
3.2.R	**اطلاعات منطقه ای** ***Regional Information*** توصیف مختصری از اطلاعات اختصاصی هر منطقه که در قسمت *3.2.R* ارائه شده است به نحو مقتضی ضمیمه گردد.

۱۴-۸۸-٤- ماژول۳: کیفیت

شماره ماژول ها	مطالب
3.1	**فهرست مندرجات ماژول ۳** فهرست مندرجات ماژول ۳ (کیفیت) ارائه گردد.
3.2	**بدنه اطلاعات**
3.2.S	**ماده مؤثره[۸] (با ذکر نام وسازنده)**
3.2.S.1	**اطلاعات عمومی** ***General Information***
3.2.S.1.1	**نام ماده/ مواد موثره** ***Nomenclature*:** اطلاعات مربوط به نام دارو که لازم است موارد ذیل را شامل گردد • نام غیراختصاصی بین المللی [۹] *(INN)* • نام اختصاصی • نام/ نام های شیمیایی • نام سازنده • سایر نام/نام های غیر اختصاصی (بعنوان مثال: نام ملی، نام پذیرفته شده ایالات متحده [۱۰]*(USAN)* ، نام قبول شده ژاپن [۱۱]*(JAN)* ، نام تائید شده بریتانیا [۱۲]*(BAN)*

[۸] در مورد فرآورده های دارویی که دارای بیش از یک ماده دارویی باشد، اطلاعات مربوط به قسمت *S* برای هر یک از مواد دارویی باید تکمیل گردد

[9] International Nonproprietary Name
[10] United State Adopted Name
[11] Japanese Accepted Name
[12] British Approved Name

• شماره ثبت در [13] *CAS*	
ساختمان شیمیایی ***Structure*** مواد شیمیایی جدید[14] *(NCE)* : فرمول ساختمان شیمیایی، شامل شیمی فضایی ماده، فرمول مولکولی، و جرم مولکولی مربوطه باید ارائه گردد. برای محصولات زیست فن آوری الگوی توالی آمینواسید ها که مشخص کننده محل گلیکوزیلاسیون[15] و یا تغییرات[16] پس از ترجمه[17] و همچنین در صورت مقتضی وزن مولکولی[18] مربوطه ارائه گردد.	***3.2.S.1.2***
خواص عمومی ***General Properties*** فهرستی ازخواص فیزیکو شیمیایی ماده مؤثره و دیگر خواص مربوطه از جمله فعالیت بیولوژیکی برای محصولات بیوتکنولوژی ارئه گردد. به دستورالعمل های *ICH* *(Q6A* و*Q6B)* مراجعه گردد.	***3.2.S.1.3***
ساخت (با ذکر نام و سازنده) ***Manufacture***	***3.2.S.2***
اطلاعات مربوط به سازنده/ ها ***Manufacturers*** نام، آدرس و مسئولیت هریک از سازندگان، از جمله اطلاعات مربوط به طرفین قرارداد ومحل ساخت یا امکانات به کار رفته برای ساخت و آزمایش ارائه گردد.	***3.2.S.2.1***
شرح فرآیندهای ساخت و کنترل فرآیندها (با ذکر نام و سازنده) ***Description of Manufacturing Process and Process Controls*** شرح کاملی از فرآیند ساخت و کنترل فرآیندها برای ماده مؤثره مطابق آنچه که سازنده برای ساخت ماده مؤثره تعهد نموده است، ارائه گردد. **مواد شیمیایی جدید *(NCE)* :** نموداری از مراحل سنتز ماده مؤثره همراه با ذکر اطلاعاتی شامل؛ فرمول مولکولی، وزن مولکولی، راندمان محصول، ساختمان شیمیایی مواد آغازین، مواد بینابینی و واکنشگر ها ارائه گردد. در ضمن نمودار باید مشخص کننده شیمی فضایی مواد مذکورو شناسایی شرایط ساخت وحلال ها باشد شرحی کامل از ساخت بچ صنعتی حاوی اطلاعاتی از جمله؛ مقادیر مواد آغازین، حلال ها، کاتالیزورها و واکنشگرها باید ارائه گردد، این تشریح باید مشخص کننده اندازه بچ صنعتی، شناسایی مراحل بحرانی، کنترل فرآیندها، تجهیزات و شرایط ساخت (برای مثال؛ دما، فشار، *pH* و زمان)برای هر یک از مراحل باشد.	***3.2.S.2.2***

[13] Chemical Abstracts Service
[14] New Chemical Entities
[15] Glycosylation Sites
[16] Modification
[17] Post-translational
[18] Molecular mass

در صورت استفاده از مراحل جایگزین بجای فرآیند های اصلی سنتز، جزئیات آن بطور کامل شرح داده شود. مراحل فرآوری مجدد[19] را شناسایی و توجیه منطقی آن آورده شود. مشروح هر گونه اطلاعات تکمیلی در تائید این نتیجه گیری در قسمت *3.2.S.2.5* ارائه گردد.

برای محصولات زیست فن آوری:

ارائه اطلاعات مربوط به مراحل تولید، مشخصاً از مرحله استفاده از ویال بانک سلولی شروع می شود و مراحل کشت سلول، برداشت(ها)[20] خالص سازی و واکنش های مربوط به تغییرات، پر کردن، انبارسازی و شرایط حمل ونقل را شامل می گردد.

تعریف بچ(ها) و مقادیر

شرحی در مورد سیستم شماره گذاری بچ ها، از جمله اطلاعات مربوط به جمع آوری محصولات، یا مواد واسطه و اندازه یا مقادیر بچ ارائه گردد.

کشت سلول و جمع آوری محصول

نموداری در مورد نمایش خط تولید از مراحل اولیه تلقیح (برای مثال، سلول های محتوی یک و یا چند ویال از بانک سلول کاری) تا آخرین مرحله عملیات جمع آوری محصول ارائه گردد. نمودار باید همه مراحل از جمله مراحل بینابینی را نیز شامل گردد. نمودار ارائه شده باید شامل اطلاعاتی از قبیل دو برابر شدن جمعیت سلولی، غلظت محیط سلولی، حجم، *pH*، زمان کشت ، مدت نگهداری، و دما باشد. مراحل بحرانی و مواد بینابینی حساس که مشخصات آنها در قسمت *3.2.S.2.4* عنوان گردیده است شناسایی گردد.

شرحی از هر یک از مراحل عملیات عنوان شده در نمودار گردشی ارائه گردد. اطلاعات ارائه شده باید بعنوان مثال، میزان محیط کشت و دیگرمواد افزودنی (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.3*) تجهیزات اصلی (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.A.1*) و فرآیند های کنترل شامل، آزمایش های حین تولید و پارامتر های عملیاتی، مراحل فرآیند ها، وسائل و مواد بینابینی با ذکر محدوده قابل قبول آنها (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.4*) را شامل گردد. اطلاعات مربوط به روش های مورد استفاده جهت جابجایی مواد در بین مراحل، وسایل، فضا های کار، و ساختمان، و همچنین شرایط حمل و نقل و انبارسازی به نحو مقتضی ارائه گردد. (جزئیات مربوط به حمل و نقل و انبارسازی ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.4.*).

خالص سازی و واکنش های مربوط به تغییرات

نموداری در مورد نمایش مراحل خالص سازی از مرحله جمع آوری محصولات خام تا مرحله قبل از پر کردن ماده دارویی ارائه گردد. کلیه مراحل و مواد بینابینی و اطلاعات مربوط به هر مرحله (به عنوان مثال در صورت کاربرد، حجم، *pH*، زمان مراحل بحرانی، زمان های نگهداری، دماها، شرح محلول های خروجی و انتخاب فراکسیون، نگهداری مواد

[19] Reprocessing
[20] harvest(s)

بینابینی) ضمیمه گردد. مراحل بحرانی که مشخصات آن در قسمت *3.2.S.2.4* عنوان گردیده است مشخص گردد. شرحی از هر مرحله از فرآیندها که در نمودار مشخص گردیده است ارائه گردد. شرح فوق باید شامل اطلاعاتی به عنوان مثال، مقادیر ، بافرها و محلول های دیگر (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.3*)، تجهیزات اصلی(جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.A.1*) و ذکر مواد باشد. برای موادی از قبیل غشاء و رزین های کروماتوگرافی ، اطلاعات مربوط به شرایط استفاده و نحوه استفاده مجدد آنها نیز فراهم گردد. (جزئیات مربوط به تجهیزات در قسمت *3.2.A.1*; مطالعات اعتبارسنجی برای استفاده مجدد وبازیابی ستون ها و غشاء ها در قسمت *3.2.S.2.5.* آورده شده است.) شرح فوق باید کنترل فرآیند ها (از جمله آزمایش ها و پارامتر های عملیاتی) همراه با محدوده قابل قبول برای مراحل فرآیند ها، وسایل و مواد بینابینی را نیز شامل گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.4.*) روش های فرآوری مجدد همرا با محدوده برای هر یک از مواد بینابینی یا ماده دارویی تشریح گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.5.*) اطلاعات مربوط به روش های مورد استفاده جهت انتقال مواد در حین مراحل تولید، وسایل، فضا های کار و ساختمان ها و حمل ونقل و شرایط نگهداری بنحو مقتضی ارائه گردد. (جزئیات ارائه شده در حمل و نقل و نگهداری قسمت *3.2.S.2.4.*) <u>پرکردن، نگهداری و حمل و نقل</u> شرحی از مراحل پر کردن ماده دارویی، مراحل کنترل (شامل آزمایش های حین کنترل و پارامتر های عملیاتی) و محدوده قابل قبول آنهاا ارائه گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.2.4.*) سیستم ظرف – درپوش که برای نگهداری ماده دارویی مورد استفاده قرا می گیرد (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.S.6.*) و شرایط نگهداری و حمل ونقل ماده دارویی باید شرح داده شود. به دستورالعمل های *ICH (Q5A، Q5B و Q6B)* مراجعه گردد.	
Control of Materials **کنترل مواد (با ذکر نام و سازنده)** فهرست مواد بکار رفته در مراحل ساخت ماده مؤثره (بعنوان مثال مواد اولیه، مواد آغازین، حلالها، کاتالیزورها، واکنشگرها) و محل استفاده هر یک از این مواد در فرآیند مشخص گردد. اطلاعات مربوط به کیفیت وکنترل مواد اولیه ارائه گردد. برای مواد اولیه (ازجمله مواد با منشاء بیولوژیک به عنوان مثال، محیط های کشت، آنتی بادی های منوکلونال، آنزیم ها) اطلاعات مربوط به مطابقت آنها با استاندارد های مربوطه در نوع استفاده از آنها (از جمله حذف و کنترل مواد مخاطره آمیز) نیز به نحو مقتضی ارائه گردد. برای مواد با منشاء بیولوژیک اطلاعات مربوطه به منبع، سازنده و ویژگی های آنها ضمیمه گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.A.2* مربوط به مواد شیمیایی جدید و زیست فن آوری) به دستورالعمل های *ICH (Q6A و Q6B)* مراجعه گردد. **برای محصولات زیست فن آوری**	***3.2.S.2.3***

	کنترل منبع و مواد آغازین با منشاء بیولوژیک برای مواد با منشاء بیولوژیک اطلاعات مختصری در مورد بی خطری ویروسی ارائه گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت *3.2.A.2*) منبع، تاریخچه، و تکثیر سوبسترای سلولی اطلاعات مربوط به منبع سوبسترای سلولی و آنالیز ژن وارد شده در سلول های دستکاری ژنتیکی شده[۲۱] و ژن وارد شده در کلون سلول اولیه که در ترکیب سلول مادر[۲۲] وارد می گردد، شرح داده شود و مطابق دستورالعمل های *Q5B* و *ICH ،Q5D* ارائه گردد ویژگیها و آزمایشات سیستم بانک سلولی اطلاعات مربوط به سیستم بانک سلولی ، فعالیت های کنترل کیفیت، و پایداری رده سلولی در حین تولید ونگهداری شامل روش های مورداستفاده در تکثیر بانک سلول اولیه وبانک سلول (های) کاری مطابق دستورالعمل های *Q5B* و *ICH Q5D* ارائه گردد به دستورالعمل های *ICH (Q5A، Q5B، Q5C* و*Q5D)* مراجعه گردد.
3.2.S.2.4	**کنترل مراحل بحرانی و مواد بینابینی** ***Control of Critical Steps and Intermediates*** کنترل مراحل بحرانی: به منظور اطمینان از تحت کنترل بودن مراحل بحرانی در فرآیند ساخت باید انجام گیرد. لازم است آزمون ها و محدوده های قابل قبول به همراه توجیه آنها و نتایج آزمایش های انجام شده که در قسمت *3.2S.2.2* ذکر شده است ارائه گردد. کنترل مواد بینابینی: اطلاعات مربوط به کیفیت وکنترل مواد بینابینی که در طی فرآیند ساخت بدست آمده است، باید ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q6A, Q6B)* مراجعه گردد. برای محصولات زیست فن آوری: نتایج اطلاعات پایداری که شرایط نگهداری را نیز در بر گیرد، ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH Q5C* مراجعه گردد.

[21] Genetically modify
[22] Master Cell Bank

3.2.S.2.5	**اعتبار سنجی و یا ارزیابی فرآیند ساخت** ***Process Validation and /or Evaluation*** اعتبار سنجی فرآیندها و مطالعات ارزیابی برای مراحل آسپتیک وسترون سازی ارائه گردد. **برای محصولات زیست فن آوری:** اطلاعات کافی در مورد نمایش اعتبار سنجی و مطالعات ارزیابی مراحل تولید (از جمله مراحل فرآوری مجدد[۲۳]) که مناسب برای هدف مورد نظر باشد، و دلایل انتخاب کنترل مراحل بحرانی (پارامتر های عملیاتی و آزمایشات حین تولید) و محدوده های آنها برای مراحلی از قبیل کشت سلول، جمع آوری محصول، خالص سازی و تغییرات ارائه گردد. برنامه انجام مطالعات، شرح اعتبار سنجی و نتایج آنالیز ها و نتیجه گیری مطالعات اجرا شده ارائه گردد. مراحل آنالیز و اعتبار سنجی مربوط به آن باید به مدارک (به عنوان مثال *3.2.S.2.4* و *3.2.S.4.3*) ارجاع داده شود، یا به عنوان بخشی از توجیه دلایل انتخاب کنترل مراحل بحرانی و محدوده های قابل قبول آنها ارائه گردد. اطلاعات مربوط به مطالعات ارزیابی در مراحل تولید جهت جداسازی یا غیر فعال نمودن آلودگی های ویروسی در قسمت *3.2.A.2.* ارائه گردد.
3.2.S.2.6	**توسعه فرآیندهای ساخت** ***Manufacturing Process development*** **مواد شیمیایی جدید *(NCE)* :** توصیف وبحث در خصوص تغییرات عمده ای که منجر به تغییر فرآیند های ساخت یا محل ساخت ماده مؤثره که در تولید غیر بالینی، بالینی، *scale up* ، مقیاس نیمه صنعتی (پایلوت)، بکار رفته است درمقایسه با بچ صنعتی ارائه گردد. . اطلاعات مربوط به آنالیز ماده مؤثره در قسمت *3.2.S.4.4* عنوان گردد. به دستورالعمل *ICH (Q3A)* مراجعه گردد. **برای محصولات زیست فن آوری:** تاریخچه ای از توسعه مراحل تولید که در قسمت *3.2.S.2.2,* شرح داده شده است، ارائه گردد. توضیح هر گونه تغییر/تغییرات ایجاد شده در تولید بچ های ماده دارویی بعنوان مثال تغییر در فرآیند ها یا تغییر در تجهیزات اساسی ساخت، باید ضمیمه گردد. دلیل تغییرات ایجاد شده اظهار گردد. در ارتباط با تغییرات ایجاد شده اطلاعات مربوط به بچ های ماده دارویی که در طی توسعه دارویی تولید شده است از قبیل شماره بچ، مقادیر تولید، و نوع استفاده (از قبیل استفاده در پایداری، مطالعات غیر بالینی، استاندارد مرجع) شرح داده شود. ازطریق ارزیابی کیفیت ماده دارویی(و یا مواد بینابینی در صورت حضور)، باید معنا دار بودن تغییر مشخص گردد. برای تغییراتی که در تولید معنا دارتلقی می گردد، با انجام تست های آزمایشگاهی روی بچ های ماده دارویی مربوطه برای

[23] reprocessing steps

تعیین اثر روی کیفیت ماده دارویی، اطلاعات مقایسه ای ارائه گردد (برای اطلاعات بیشتر به دستورالعمل *Q6B* مراجعه گردد). اظهار نظر در مورد اطلاعات مربوط به دلیل انتخاب آزمایش ها و تعیین نتایج باید ضمیمه گردد. آزمایش مورد استفاده جهت مشخص نمودن اثر تغییرات تولید روی ماده /موادداروویی و محصول /محصولات دارویی مربوطه، می تواند مطالعات بالینی و غیر بالینی را نیز شامل گردد. به اطلاعات ارائه شده در مورد ماده دارویی در قسمت *3.2.S.4.4.* مراجعه گرد. به دستورالعمل *ICH (Q6B)* مراجعه گردد.	
تعیین ویژگی ها (با ذکر نام و سازنده) ***Characterisation***	***3.2.S.3***
مشخص کردن ساختمان شیمیایی و سایر ویژگی ها ***Elucidation of Structure and other Characteristics*** **مواد شیمیایی جدید *(NCE)* :** ساختمان شیمیایی باید با روش های مختلف از جمله راه سنتز و روش های طیف بینی تائید گردد. همچنین اطلاعاتی در مورد امکان وجود ایزومرها، شناسایی شیمی فضایی ماده مؤثره و یا امکان تشکیل پلی مورف ها نیز ارائه گردد به دستورالعمل *ICH (Q6A)* مراجعه گردد. **برای محصولات زیست فن آوری:** جزئیات مربوط به ساختمان اولیه، ثانویه و مراحل بالاتر، اشکال پس از ترجمه (بعنوان مثال شکل گلیکولیزه)، فعالیت های بیولوژیکی، خلوص، و اختصاصات ایمونوشیمیایی برای محصول مورد نظر و مواد بینابینی ، مطابق دستورالعمل *Q6B*، *ICH* ارائه گردد.	***3.2.S.3.1***
ناخالصی ها ***Impurities*** اطلاعات مربوط به ناخالصی ها باید ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q3A* ، *Q6A* و ، *Q6B*, *Q3C* ، *Q5C*)مراجعه گردد.	***3.2.S.3.2***
کنترل ماده مؤثره (با ذکر نام و سازنده) ***Control of Drug Substance***	***3.2.S.4***
مشخصات ***Specification*** مشخصات ماده مؤثره باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q6A* و*Q6B)* مراجعه گردد.	***3.2.S.4.1***
روشهای آنالیز ***Analytical Procedures*** روش های آنالیز ماده موثره باید ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q2A* و*Q6B)* مراجعه گردد.	***3.2.S.4.2***
اعتبار سنجی روشهای آنالیز ***Validation of Analytical Procedures*** اطلاعات مربوط به اعتبار سنجی روش های آنالیز، از جمله نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده برای آنالیز ماده مؤثره ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q2A*، *Q2B* و*Q6B)* مراجعه گردد.،	***3.2.S.4.3***
آنالیز بچ ها ***Batch Analyses***	***3.2.S.4.4***

	توصیفی از بچ ها و نتایج آنالیز بچ ها ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q3A، Q3C، Q6A و Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.S.4.5	**توجیه مشخصات** ***Justification of Specification*** توجیه مشخصات ماده مؤثره ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q3A، Q3C، Q6A و Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.S.5	**استانداردهای مرجع (با ذکر نام و سازنده)** ***Reference Standards or Materials*** اطلاعات مربوط به استاندارد های مرجع که در آزمایش ماده مؤثره مورد استفاده قرار گرفته است ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q6A وQ6B)* مراجعه گردد.
3.2.S.6	**سیستم ظرف- درپوش (با ذکر نام و سازنده)** ***Container Closure System*** توصیفی از سیستم ظرف- درپوش از جمله ماهیت هر یک از مواد تشکیل دهنده اقلام بسته بندی اولیه و مشخصات آن ارائه گردد. مشخصات باید شامل توصیف و شناسایی ابعاد اصلی و در صورت لزوم ترسیم شکل ظرف باشد. در صورت وجود روش های غیر فارماکوپه ای اعتبار سنجی آنها باید ارائه گردد. برای مواد بسته بندی فاقد نقش محافظتی[۲۴] (به عنوان مثال نقش محافظت اضافی در بسته بندی و یا در حمل و نقل نداشته باشند.) شرح مختصری آورده شود. اما برای مواد بسته بندی ثانویه دارای نقش حفاظتی[۲۵] ، اطلاعات تکمیلی در مورد مناسب بودن بسته بندی ارائه شود. مناسب بودن مواد بسته بندی از لحاظ انتخاب مواد، حفاظت از نور و رطوبت ، سازگاری مواد تشکیل دهنده با ماده موثره، همچنین جذب ماده مؤثره توسط ظرف ویا نشت[۲۶] اجزاء تشکیل دهنده ظرف به دارو و نیز بی خطری مواد تشکیل دهنده به اثبات رسیده و مورد بحث قرارگیرد.
3.2.S.7	**پایداری (با ذکر نام و سازنده)** ***Stability***
3.2.S.7.1	**خلاصه پایداری و نتیجه گیری** ***Stability Summary and Conclusions*** انواع مطالعات پایداری انجام شده ، پروتکل های مورد استفاده و نتایج مطالعات بشکل خلاصه آورده شود. این خلاصه باید شامل نتایج مطالعات پایداری تحت شرایط استرس جهت ارزیابی نحوه تجزیه دارو باشد، هم چنین نتیجه گیری نهایی در خصوص شرایط نگهداری و تاریخ آزمایش مجدد یا عمر قفسه ای (تاریخ انقضاء) به نحو مقتضی ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q1A ،Q1B و Q5C)* مراجعه گردد.
3.2.S.7.2	**پروتکل پایداری پس از ثبت و تعهد انجام پایداری** ***Post approval Stability Protocol and Stability Commitment*** پروتکل پایداری پس از ثبت و تعهد انجام پایداری در زمان واقعی[۲۷] باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q1A وQ5C)* مراجعه گردد.

[24] Nonfunctional secondary packaging
[25] Functional secondary packaging
[26] Leaching
[27] Real Time

3.2.S.7.3	**داده های پایداری** ***Stability Data*** نتایج مطالعات پایداری (بعنوان مثال تحت شرایط استرس جهت ارزیابی نحوه تجزیه دارو) به نحو مقتضی به شکل جدول، نمودار و یا شرح آزمایش ها ارائه شود. اطلاعات مربوط به روشهای آنالیز و اعتبار سنجی روش های مذکور نیز باید ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q1A، Q1B، Q2A، Q2B و Q5C)* مراجعه گردد.
3.2.P	**محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Drug Product***
3.2.P.1	**توصیف و فرمولاسیون محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Description and Composition of the Drug Product*** توصیفی از محصول دارویی و فرمولاسیون آن ارائه گردد. این توضیحات باید اطلاعات ذیل را شامل گردد: • توصیف شکل دارویی؛ • فرمولاسیون شامل فهرستی از اجزاء تشکیل دهنده شکل دارویی و مقدار آنها در هر واحد (از جمله مقدار اضافی)، نقش هر یک از اجزاء فرمولاسیون و ذکر مآخذ برای استاندارد های کیفیت آنها (برای مثال ذکر مونوگراف فارماکوپه یا اختصاصاتی که سازنده اعلام می نماید)؛ • توصیفی از حلال همراه برای آماده سازی محصول دارویی[۲۸]؛ • نوع و جنس سیستم ظرف- درپوش شکل دارویی و برای حلال رقیق کننده همراه (در صورت لزوم)؛ به دستورالعمل های *ICH (Q6A و Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.2	**توسعه دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Pharmaceutical Development*** در این بخش باید نتیجه مطالعات انجام شده در مرحله توسعه دارویی که نشان دهندهٔ تطابق شکل دارویی، فرمولاسیون، روش ساخت، سیستم ظرف- درپوش، اختصاصات میکروبی و مناسب بودن نحوه مصرف دارو با آنچه که در مدارک درخواست پروانه ساخت یا ورود دارومی باشد، ارائه گردد. مطالعاتی که در این قسمت ارائه می گردد، باید از کنترل هایی که بطور معمول و با توجه به مشخصات فرآورده انجام می شود متمایز باشد. در ضمن در این بخش باید فرمولاسیون و فرآیند ساخت همراه با ذکرشاخص های بحرانی که می توانند درتکرار پذیری فرآیند ساخت و همچنین کیفیت و عملکرد داروتاثیر گذارد مشخص گردد. اطلاعات تکمیلی و نتایج مطالعات اختصاصی یا مقالات چاپ شده را می توان به پیوست بخش توسعه دارویی ارائه نمود. اطلاعات تکمیلی اضافی می تواند به قسمت غیر بالینی یا قسمت بالینی مربوطه ارجاع داده شود. به دستورالعمل های *ICH (Q6A وQ6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.2.1	**اجزاء تشکیل دهنده محصول دارویی** ***Components of the Drug Product***
3.2.P.2.1.1	ماده (مواد) مؤثره *Drug Substance* سازگاری ماده مؤثره با مواد کمکی که در قسمت *3.2.P.1* فهرست گردیده است مورد بحث قرار گیرد. علاوه بر آن کلیه مشخصات فیزیکو شیمیایی مهم ماده مؤثره (از قبیل مقدار آب، حلالیت، توزیع اندازه ذره ای، پلی مورفیسم یا شکل

[۲۸] برای محصولات دارویی که دارای حلال جهت آماده سازی می باشند، برای حلال باید اطلاعات مربوط به قسمت ***P*** (محصول دارویی) بطور جداگانه تکمیل شود.

	حالت جامد دارو) که می تواند بر عملکرد محصول دارویی اثر گذارد باید مورد بحث قرار گیرد. برای محصولات ترکیبی، سازگاری مواد مؤثره با یکدیگر نیز باید مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.1.2	مواد کمکی *Excipients* علت انتخاب مواد کمکی (که در قسمت *3.2.P.1* فهرست گردیده است)، هم چنین مقدار (درصد) و ویژگی های آنها که می تواند در عملکرد محصول دارویی اثر گذارد، با توجه به نقش آنها مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.2	**محصول دارویی** ***Drug Product***
3.2.P.2.2.1	توسعه فرمولاسیون *Formulation Development* خلاصه ای از توسعه فرمولاسیون محصول دارویی با در نظر گرفتن راه تجویز و نحوه مصرف باید ارائه گردد. تفاوت بین فرمولاسیون فرآورده ای که درآزمایش های بالینی مورد استفاده قرار گرفته است با فرمولاسیونی (اجزاء تشکیل دهنده) که در قسمت *3.2.P.1* شرح داده شده است مورد بحث قرار گیرد[۲۹]. نتایج مقایسه ای در مطالعات برون تن (بعنوان مثال انحلال[۳۰]) یا نتایج مقایسه ای مطالعات درون تن (بعنوان مثال بیو اکی والانسی) در صورت لزوم مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.2.2	مقادیر اضافی *Overages* برای مقادیر اضافی در فرمولاسیون که در قسمت *3.2.P.1* عنوان گردیده است باید توجیه و دلایل کافی ذکر گردد.
3.2.P.2.2.3	خواص فیزیکو شیمیایی و بیولوژیکی *Physicochemical and Biological Properties* عوامل مرتبط با چگونگی عملکرد محصول دارویی از قبیل *pH*، قدرت یونی، انحلال، پراکنده سازی، آماده سازی، توزیع اندازه ذرات، تجمع ذرات[۳۱]، پلی مورفیسم، خواص رئولوژیکی، فعالیت یا قدرت بیولوژیکی و یا فعالیت ایمونولوژیکی محصول دارویی باید در این بخش عنوان قرار گردد
3.2.P.2.3	**توسعه فرآیند ساخت** ***Manufacturing Process Development*** انتخاب و بهینه سازی فرآیند ساخت که در قسمت *3.2.P.3.3* شرح داده می شود به ویژه مراحل بحرانی آن به تفصیل ارائه گردد. شرح و توجیه روش سترون سازی در صورت به کارگیری ارائه شود. اختلاف بین فرآیند هایی که در تولید بچ های بالینی استفاده شده است و فرآیند هایی که در قسمت *3.2.P.3.3* شرح داده می شود و می تواند در کیفیت محصول دارویی اثر گذارد مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.4	**سیستم ظرف – درپوش** ***Container Closure System*** مناسب بودن سیستم ظرف– درپوش که در قسمت *3.2.P.7* شرح داده می شودجهت نگهداری، حمل و نقل و طرز مصرف محصول دارویی باید مورد بحث قرار گیرد. در این ارتباط باید علت انتخاب مواد بسته بندی، حفاظت از نور و رطوبت، سازگاری مواد تشکیل دهنده با شکل دارویی (از جمله جذب دارو به ظرف ویا نشت اجزاء شکیل دهنده ظرف به دارو) ارائه گردد. هم چنین ایمنی و بی خطری مواد بسته بندی، کارآیی قطره چکان، اپلیکاتور و غیره در قابلیت تحویل

[۲۹] نظر به اینکه تولید کننده محصولات ژنریک و ژنریک اختصاصی الزامی بر تولید بچ بالینی ندارند، بنابر این از ارائه مدارک مربوط به مطالعات بالینی معاف می باشد

[30] Dissolution

[31] Aggregation

	دوزهای مساوی نیز مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.5	**خصوصیات میکرو بی** ***Microbiological Attributes*** اختصاصات میکروبی شکل دارویی باید در صورت لزوم مورد بحث قرار گیرد، به عنوان مثال ، دلایل منطقی مبنی بر عدم انجام آزمایش های محدودیت میکروبی در مورد فرآورده های غیر سترون و همچنین نحوه انتخاب و کارآیی سیستم محافظ در مورد محصولات حاوی ماده محافظ ارائه گردد. در مورد محصولات سترون، درستی عمل سیستم ظرف– درپوش جهت ممانعت از آلودگی میکروبی نیزباید عنوان گردد.
3.2.P.2.6	**سازگاری** ***Compatibility*** سازگاری محصول دارویی با حلال هایی که جهت آماده سازی به کار می رود وسازگاری محصول دارویی با ابزار تقسیم دوز (به عنوان مثال رسوب ماده دارویی در محلول یا جذب سطحی به ظرف تزریق و یا پایداری) جهت تائید اطلاعات روی برچسب و برگه راهنما ارائه گردد.
3.2.P.3	**ساخت (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Manufacture***
3.2.P.3.1	**اطلاعات مربوط به سازنده/ ها** ***Manufacturers*** نام، آدرس و مسئولیت هر یک از سازندگان، از جمله اطلاعات مربوط به طرفین قرارداد، و محل ساخت یا تجهیزات مورد استفاده در تولید و آزمایش باید ارائه گردد.
3.2.P.3.2	**فرمول بچ** ***Batch Formula*** فرمول بچ باید شامل فهرستی از کلیه اجزاء تشکیل دهندهٔ شکل دارویی که در فرآیند ساخت مورد استفاده قرار می گیرد و هم چنین مقدار آنها در هر بچ تولید ازجمله مقادیر اضافی با ذکر مرجع، به عنوان استانداردهای کیفیت باشد.
3.2.P.3.3	**شرح فرآیند ساخت و کنترل های حین تولید** ***Description of Manufacturing Process and Process Controls*** نموداری از فرآیند ساخت که مراحل ورود مواد اولیه در آن مشخص شده باشد باید ارائه گردد. مراحل بحرانی و نقاطی که کنترل های حین تولید یا آزمایش های مواد بینابینی یا کنترل های محصول نهایی در آنها انجام می گیرد باید مشخص گردد. شرحی از فرآیند ساخت و بسته بندی محصول دارویی که نمایانگر توالی مراحل تولید و ظرفیت آن باشد، ارائه شود در صورت استفاده از روش های نوین در فرآیند ها وعملیات بسته بندی که مستقیماً بر کیفیت محصول اثر می گذارد جزئیات بیشتری ذکر گردد .تجهیزات مورد استفاده در تولید از قبیل مخلوط کن ها و همزن ها از لحاظ نوع (دو سر مخروطی یا....) و ظرفیت آنهاباید مشخص گردد. شاخص های فرآیند از قبیل زمان، دما و یا *pH* باید مشخص و برای آنها محدوده های کمی مورد نظر ارائه گردد. باید دلائل و توجیهات کافی در مورد محدوده های کمی مراحل بحرانی در قسمت *3.2.P.3.4* ارائه گردد. شرایط محیطی در موارد خاص (به عنوان مثال رطوبت پایین، برای فرآورده های جوشان) باید ذکرگردد. طرح پیشنهادی در مورد فرآوری مجدد با ذکر دلائل کلفی ارائه گردد و هر گونه اطلاعاتی در این مورد در این قسمت *(3.2.P.3.3)* نوشته شود. در مورد محصولات زیست فن آوری در صورت لزوم توضیحات تکمیلی در قسمت *3.2.A.1* مربوط به ماشین آلات و

	تجهیزات ارائه شود.. به دستورالعمل *ICH (Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.3.4	**کنترل مراحل بحرانی و محصولات بینابینی** ***Controls of Critical Steps and Intermediates*** کنترل مراحل بحرانی: به منظور اطمینان از تحت کنترل بودن فرآیند ساخت، آزمون ها و محدوده قابل قبول در مراحل بحرانی که در قسمت *3.2.P.3.3* مشخص شده است، به همراه داده های تجربی و توجیهات مربوطه باید ارائه گردد. کنترل محصولات بینابینی: اطلاعات مربوط به کیفیت و چگونگی کنترل محصولات بینابینی که در طی فرآیند ساخت بدست آمده اند، باید ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q2A, Q2B, Q6A* و *Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.3.5	**اعتبار سنجی و/یا ارزیابی فرآیند ساخت** ***Process Validation and/or Evaluation*** شرح، مستندسازی، نتایج اعتبار سنجی و ارزیابی مراحل بحرانی و یا سنجش های بحرانی که درفرآیند ساخت استفاده می گردد (از قبیل اعتبار سنجی مراحل سترون سازی، تولید و پر کردن در شرایط آسپتیک) باید ارائه گردد. در صورت لزوم ارزیابی بی خطری ویروسی در قسمت *3.2.A.2* نیز ارائه گردد. به دستورالعمل *ICH (Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.4	**کنترل مواد کمکی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Control of Excipients***
3.2.P.4.1	**مشخصات** ***Specifications*** مشخصات مواد کمکی در این قسمت باید ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q6A* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.4.2	**روشهای آنالیز** ***Analytical Procedures*** روش های آنالیز که در آزمایش مواد کمکی استفاده شده است باید در این قسمت ارائه گردد، به دستورالعمل های *ICH (Q2A* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.4.3	**اعتبار سنجی روشهای آنالیز** ***Validation of Analytical Procedures*** اطلاعات مربوط به اعتبار سنجی روش های آنالیز مواد کمکی, از جمله نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده در صورت لزوم ارائه گردد به دستورالعمل های *ICH (Q2A, Q2B* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.4.4	**توجیه مشخصات** ***Justification of Specifications*** برای مشخصات مواد کمکی در صورت لزوم توجیه کافی ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q3C* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.4.5	**مواد کمکی با منشاء انسانی یا حیوانی** ***Excipients of Human or Animal Origin*** اطلاعات مربوط به مواد کمکی با منشاء انسانی یا حیوانی با در نظر گرفتن عوامل مخاطره آمیز (از قبیل، نوع منشاء، مشخصات، شرح آزمایش های انجام شده، اطلاعات مربوط به بی خطری ویروسی) باید ارائه گردد. (شرح جزئیات در قسمت *3.2.A.2* ارائه گردد.) به دستورالعمل های *ICH (Q5A, Q5D* و*Q6B)* مراجعه گردد.

3.2.P.4.6	**مواد کمکی جدید** ***Novel Excipients*** جزئیات کامل فرآیند ساخت، تعیین مشخصات و کنترل مواد کمکی که برای اولین بار در یک محصول دارویی استفاده می شود و یا راه مصرف آن جدید می باشد، همراه با اطلاعات تکمیلی که مطالعات ایمنی (بالینی و/یا غیربالینی) را پشتیبانی نماید مطابق با فرمت ماده مؤثره ارائه گردد.(در مورد مواد زیست فن آوری جزئیات در قسمت *3.2.A.3* ارائه گردد.)
3.2.P.5	**کنترل محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Control of Drug Product***
3.2.P.5.1	**مشخصات** ***Specification(s)*** مشخصات محصول دارویی باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q6A, Q3B* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.5.2	**روشهای آنا**لیز ***Analytical Procedures*** روش های آنالیز مورد استفاده در کنترل محصول دارویی در این قسمت باید ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q2A* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.5.3	**اعتبار سنجی روشهای آنالیز** ***Validation of Analytical Procedures*** اطلاعات مربوط به اعتبار سنجی روش های آنالیز، از جمله نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده در مراحل آنالیز محصول دارویی باید ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q2A, Q2B* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.5.4	**آنالیز بچ (ها)** ***Batch Analyses*** شرحی در مورد بچ ها[۳۲] و نتایج آنالیز آنها ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q3B، Q3C, Q6A* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.5.5	**تعیین ویژگی های ناخالصی ها** ***Characterization of Impurities*** اطلاعات مربوط به تعیین ویژگی ناخالصی ها چنانچه در قسمت *3.2.S.3.2.* ذکر نگردیده است, در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q3B, Q5C, Q6A* و*Q6B)* مراجعه گردد. ,
3.2.P.5.6	**توجیه مشخصات** ***Justification of Specification(s)*** توجیه کافی در مورد مشخصات پیشنهاد شده برای محصول دارویی باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های *ICH (Q6A, Q3B* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.6	**استاندارد های مرجع (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Reference Standards or Materials*** اطلاعات مربوط به استاندارد های مرجع[۳۳] که در آزمایش محصول دارویی استفاده گردیده است در صورتی که در قسمت *3.2.S.5* ذکر نگردیده است ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q6A* و*Q6B)* مراجعه گردد.
3.2.P.7	**سیستم ظرف – درپوش (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Container Closure System*** توصیفی از سیستم ظرف – درپوش از جمله ماهیت هر یک از مواد تشکیل دهنده اقلام بسته بندی اولیه و مشخصات آنها

[۳۲] در مورد محصول تولید داخل یک بچ صنعتی کفایت می نماید.

[۳۳] در مورد محصولات تولید داخل در صورت توجیه شرایط و ارائه *SOP*, استاندارد کاری *(Working Standard)* قابل قبول می باشد.

	باید در این قسمت ارائه گردد. مشخصات باید شامل توصیف و شناسایی ابعاد اصلی و در صورت لزوم ترسیم شکل ظرف باشد. روش های غیر فارماکوپه ای بهمراه اعتبار سنجی آنها در صورت لزوم ارائه گردد. برای مواد بسته بندی فاقد نقش محافظتی[۳۴] (به عنوان مثال نقش محافظت اضافی در بسته بندی و یا در حمل و نقل نداشته باشند.) شرح مختصری آورده شود. اما برای مواد بسته بندی ثانویه دارای نقش حفاظتی[۳۵] اطلاعات تکمیلی در مورد مناسب بودن بسته بندی ارائه شود. اطلاعات مناسب در قسمت *3.2.P.2* ذکر گردد.
3.2.P.8	**پایداری (با ذکر نام و شکل دارویی)** ***Stability***
3.2.P.8.1	**خلاصه مطالعات پایداری و نتیجه گیری** ***Stability Summary and Conclusion*** نوع مطالعات پایداری انجام شده، پروتکل های مورد استفاده و نتایج مطالعات بصورت خلاصه ارائه گردد. این خلاصه باید نتایج مطالعات پایداری با توجه به شرایط نگهداری و عمر قفسه ای (تاریخ انقضاء) و در صورت لزوم، شرایط نگهداری و تاریخ انقضاء در حین استفاده محصول را به عنوان مثال شامل گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q1A ,Q1B ,Q3B ,Q5C و Q6A)* مراجعه شود.
3.2.P.8.2	**پروتکل های پایداری پس از ثبت وتعهد انجام پایداری** ***Post approval Stability Protocol and Stability Commitment*** پروتکل های پایداری پس از ثبت وتعهد انجام پایداری باید ارائه گردد. به دستورالعمل های*ICH (Q1A و Q5C)* مراجعه شود.
3.2.P.8.3	**داده های پایداری** ***Stability Data*** نتایج مطالعات پایداری بنحو مقتضی به شکل جدول، نمودار و یا شرح آزمایش ها ارائه شود. اطلاعات مربوط به روشهای آنالیز و اعتبار سنجی روش های مذکور نیز باید ارائه گردد. اطلاعات مربوط به تعیین ویژگی ناخالصی ها در قسمت *3.2.P.5.5* آورده شده است. به دستورالعمل های*ICH (Q1A، Q1B، Q2A، Q2B و Q5C)* مراجعه شود.
3.2.A	**ضمائم** ***APPENDICES***
3.2.A.1	**ماشین آلات و تجهیزات (با ذکر نام سازنده)** ***Facilities and Equipment*** **برای محصولات زیست فن آوری:** نموداری در مورد نمایش جریان تولید از جمله نقل و انتقال مواد اولیه، کارکنان، مواد زائد، و مواد بینابینی به داخل وبیرون از فضای تولید ارائه گردد. اطلاعات با توجه به فضاهای هم جوار و یا اتاق هایی که یکپارچگی محصول را در بر می گیرد ارائه گردد. درهمان فضایی که متقاضی درخواست نموده، کلیه اطلاعات مربوط به محصولات تولید شده در حین توسعه و یا تائید شده و یامحصولاتی که بصورت دستی تولید شده اند ضمیمه گردد. شرح مختصری از تجهیزات مرتبط با تولید و استفاده آنها (اختصاصی یا چند کاره) ارائه گردد. اطلاعات باید بنحو

[34] Nonfunctional secondary packaging
[35] Functional secondary packaging

مقتضی آماده سازی، تمیز کردن، استریلیزاسیون و نحوه نگهداری وسیله مذکور و مواد مورد نیاز را شامل گردد. در محلی که عملیات تهیه بانک های سلولی و تولید محصولات انجام می گردد، ارائه اطلاعات باید شامل مراحلی از قبیل برنامه نظافت و تولید و طراحی شکل دستگاه از نظر کلاس بندی فضای تولید جهت جلوگیری از آلودگی یا آلودگی های متقابل محیط و وسایل تولید باشد.	
ارزیابی ایمنی عوامل مخاطره آمیز (با ذکر نام, شکل دارویی و سازنده) ***Adventitious Agents Safety Evaluation*** اطلاعات مربوط به احتمال آلودگی عوامل مخاطره آمیز در این قسمت ارائه گردد. **برای عوامل مخاطره آمیز غیر ویروسی:** به منظور هشدار و کنترل حضور عوامل مخاطره آمیز غیر ویروسی (از قبیل *TSE*[36], باکتری ، مایکوپلاسما و قارچ) اطلاعات با ذکر جزئیات ارائه گردد. بعنوان مثال این اطلاعات شامل ، گواهی و یا انجام آزمایش روی مواد اولیه و کمکی ، و کنترل مراحل تولید, به نحو مقتضی باشد. به دستورالعمل های *ICH (Q5A ،Q5D وQ6B)* مراجعه شود. **برای عوامل مخاطره آمیز ویروسی:** اطلاعات با ذکر جزئیات مربوط به مطالعات ارزیابی بی خطری ویروسی ارائه گردد. مطالعات ارزیابی ایمنی ویروسی نمایانگر این باشد که مواد بکار رفته در تولید سالم و مورد آزمایش قرار گرفته است و همچنین عوامل مخاطره آمیز در فرآیند تولید، حذف گردیده است. به دستورالعمل های *ICH (Q5A ،Q5D وQ6B)* مراجعه شود. <u>مواد با منشاء بیولوژیک:</u> جهت ارزیابی بی خطری ویروسی مواد، با منشاء انسان یا حیوان (از قبیل مایعات بیولوژیک، بافت، اندام، رده های سلولی) اطلاعات ضروری باید ارائه گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت های *3.2.S.2.3* و *3.2.P.4.5* ملاحظه گردد.) برای رده های سلولی، اطلاعات مربوط به انتخاب، آزمایشات و ارزیابی بی خطری برای آلودگی های بالقوه ویروسی سلول ها وتضمین کیفیت بانک های سلولی ازنظرویروسی ارائه گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت *3.2.S.2.3* ملاحظه گردد.) <u>آزمایشات مراحل مناسب تولید</u> دلایل انتخاب آزمایشات ویرولوژی مرتبط با مراحل تولید (از قبیل سوبسترای سلولی، محصول فرآوری نشده یا آزمایشات پس از ویروس زدایی) ارائه گردد. نوع آزمایش، حساسیت و اختصاصی بودن آزمایش بنحومقتضی و توالی انجام آزمایشات ضمیمه گردد. نتایج تائیدیه آزمایش مبنی بر عاری بودن محصول از آلودگی های ویروسی در مرحله مناسبی از تولید ارائه گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت های *3.2.S.2.4* و *3.2.P.3.4* ملاحظه گردد.) <u>آزمایشات ویروسی محصول فرآوری نشده</u> نتایج آزمایشات ویروسی محصول فرآوری نشده مطابق با دستورالعمل *Q5A* و *ICH Q6B* ضمیمه گردد. <u>مطالعات ویروس زدایی</u>	***3.2.A.2***

[36] Transmissible spongiform encephalopathy

	دلایل منطقی و برنامه عملی برای ارزیابی ویروس زدایی و نتایج و ارزیابی مطالعات ویروس زدایی مطابق با دستورالعمل *ICH* ،*Q5A* ارائه گردد. اطلاعات می تواند شامل معرفی اعتبار سنجی در مدل های کوچک در مقایسه با فرآیند های مقادیر تجاری باشد، کارایی مراحل غیرفعال نمودن یا ویروس زدایی در تجهیزات تولید، مواد و مراحلی از تولید که قادر به حذف و یا غیر فعال نمودن ویروس ها باشد عنوان گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت های *3.2.S.2.5* و *3.2.P.3.5* ملاحظه گردد.) به دستورالعمل های *ICH* (*Q5A*، *Q5D* و*Q6B*) مراجعه شود.
3.2.A.3	**مواد کمکی** ***Excipients*** در مورد مواد کمکی که در ساخت محصولات زیست فن آوری استفاده شده است اطلاعات بیشتری ارائه گردد.
3.2.R	**اطلاعات منطقه ای** ***Regional Information*** هر گونه اطلاعات اختصاصی اضافی در مورد ماده مؤثره و محصول دارویی مربوط به هر منطقه در این قسمت ارائه گردد.
3.3	**منابع** ***Literature References*** آدرس مآخذ (در صورت لزوم) در این قسمت ذکر گردد.