

|                         |  |
|-------------------------|--|
| سرشناسه                 | : مهدی زاده، امیر، ۱۳۳۹  |
| عنوان و نام پدیدآور     | : اصول و مبانی داروسازی صنعتی / آزمایش‌های پایداری برای مواد و محصولات دارویی / ترجمه و تالیف امیر مهدی زاده، آزاده سری. ویراست ۲.                               |
| وضعیت ویراست            | : تهران: انتشارات داروسازی صنعتی دکتر مهدی زاده، ۱۴۰۰ -  |
| مشخصات نشر              | : ج: ۲۲ × ۲۹ س.م.  |
| مشخصات ظاهری            | : شابک دوره: 978-622-93148-0-7   |
| شابک                    | : ج. ۱: 978-622-98149-8-7  |
| وضعیت فهرست نویسی       | : فیپا   |
| یادداشت                 | : کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Handbook of stability testing in pharmaceutical development : regulations, methodologies, and best practices" اثر کیم هوئین-با است. |
| مندرجات                 | : ج. ۱. آزمایش‌های پایداری برای مواد و محصولات دارویی...   |
| موضوع                   | : داروسازی - تکنولوژی Pharmaceutical technology  |
| شناسه افزوده            | : میکروبی شناسی دارویی pharmaceutical microbiology   |
| شناسه افزوده            | : دارو شناسی Pharmacology  |
| شناسه افزوده            | : داروها - پایداری Drug stability  |
| شناسه افزوده            | : سری، آزاده، ۱۳۶۱ -   |
| شناسه افزوده            | : هوئین-با، کیم Huynh-Ba, Kim  |
| رده بندی کنگره          | : ۱۹۲RS  |
| رده بندی دیویی          | : ۹۱/۵۱۶   |
| شماره کتابشناسی ملی     | : ۸۸۷۶۷۶۸  |
| تاریخ درخواست           | : ۱۴۰۱/۰۳/۲۲   |
| اطلاعات رکورد کتابشناسی | : فیپا   |

**نام کتاب: اصول و مبانی داروسازی صنعتی: جلد یک، ویرایش دوم**  
**آزمایش‌های پایداری برای مواد دارویی، محصولات دارویی، بیوتکنولوژیک و بیولوژیک**

ترجمه و تالیف: دکتر امیر مهدی زاده

ویراستار: دکتر آزاده سری

ناشر: انتشارات داروسازی صنعتی دکتر مهدی زاده

ویرایش دوم / بهار ۱۴۰۱

تعداد صفحات: ۵۴۸ صفحه

شمارگان: ۵۰۰ جلد

طراح جلد: دکتر جواد گودرزی

قیمت: ۴۵۵,۰۰۰ تومان

شابک: 978-622-98149-8-7

آدرس ناشر: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان رازی، پلاک ۶۵، واحد ۱۴

آدرس وب سایت: [www.ofoghpharmed.com](http://www.ofoghpharmed.com)

تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶-نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸

همه حقوق برای ناشر مولف محفوظ است

هر گونه کپی برداری از این کتاب پیگرد قانونی خواهد داشت



## اصول و مبانی داروسازی صنعتی: جلد یک

آزمایش‌های پایداری برای مواد موثره دارویی، محصولات دارویی و

بیوتکنولوژیک و بیولوژیک

اصول اصلی برای تعیین عمر قفسه‌ای محصولات دارویی و تاریخ آزمایش مجدد برای مواد دارویی

ویرایش دوم

2022



|     |  |
|-----|--|
| Q1A | راهنمای اصلی آزمایش‌های پایداری                                |
| Q1B | راهنمای نور-پایداری  |
| Q1C | پایداری اشکال جدید دارویی                                      |
| Q1D | کاهش تعداد آزمایش‌های پایداری                                  |
| Q1E | ارزیابی نتایج پایداری جهت تخمین زمان آزمایش مجدد و تاریخ انقضا |
| Q1F | آزمایش‌های پایداری در مناطق دیگر                               |
| Q5C | آزمایش‌های پایداری محصولات بیوتکنولوژیک/ بیولوژیک              |

ترجمه و تالیف:

دکتر آزاده سری، PhD فارماسیوتیکس

دکتر امیر مهدی زاده، PhD فارماسیوتیکس



# موسسه آموزشی افق فارم

## ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
 تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹      نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸



# موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶      شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



# موسسه آموزشی افق فارم

## ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:

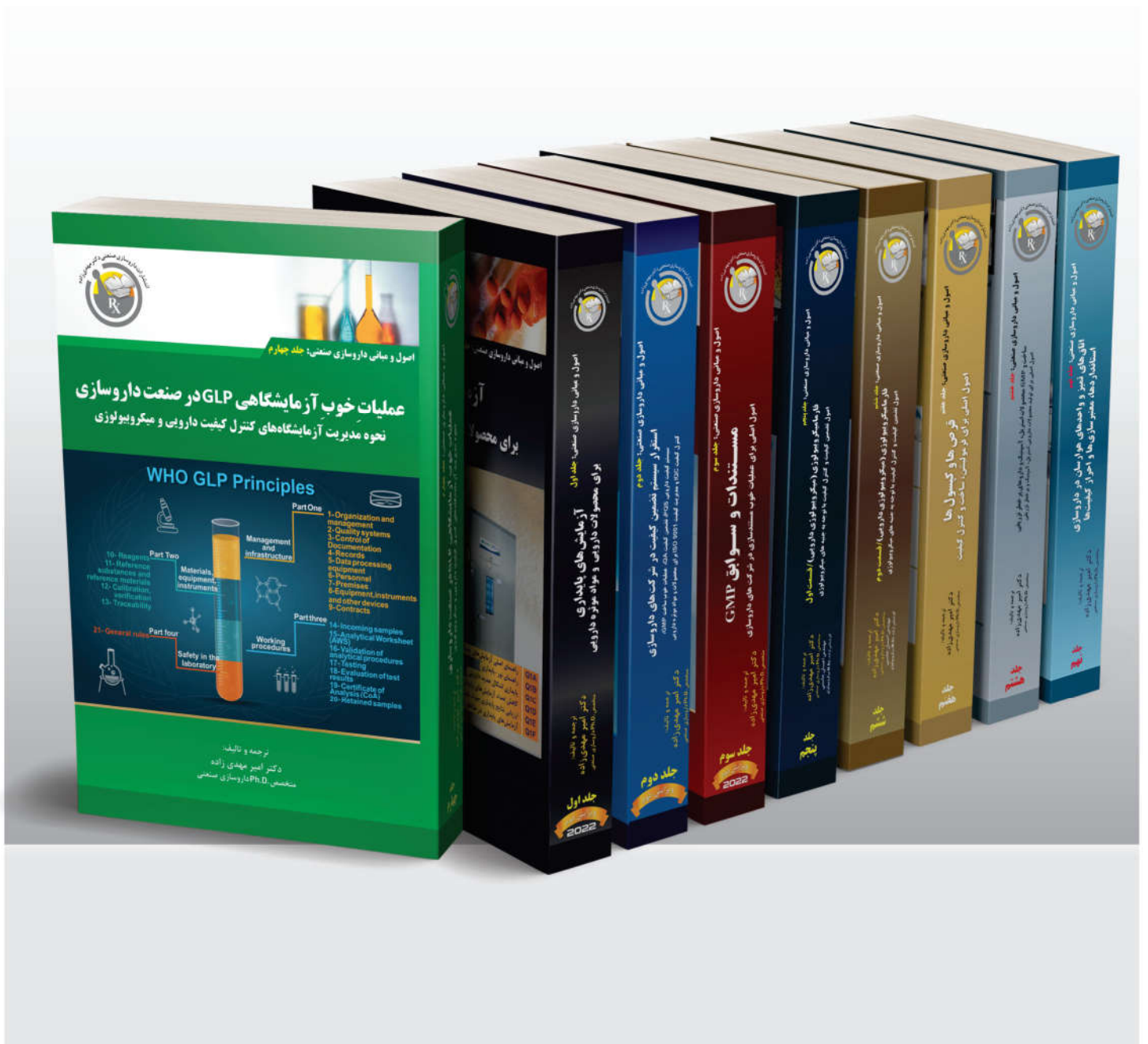


مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
 تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹      شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



# موسسه آموزشی افق فارم

## ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹      شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸



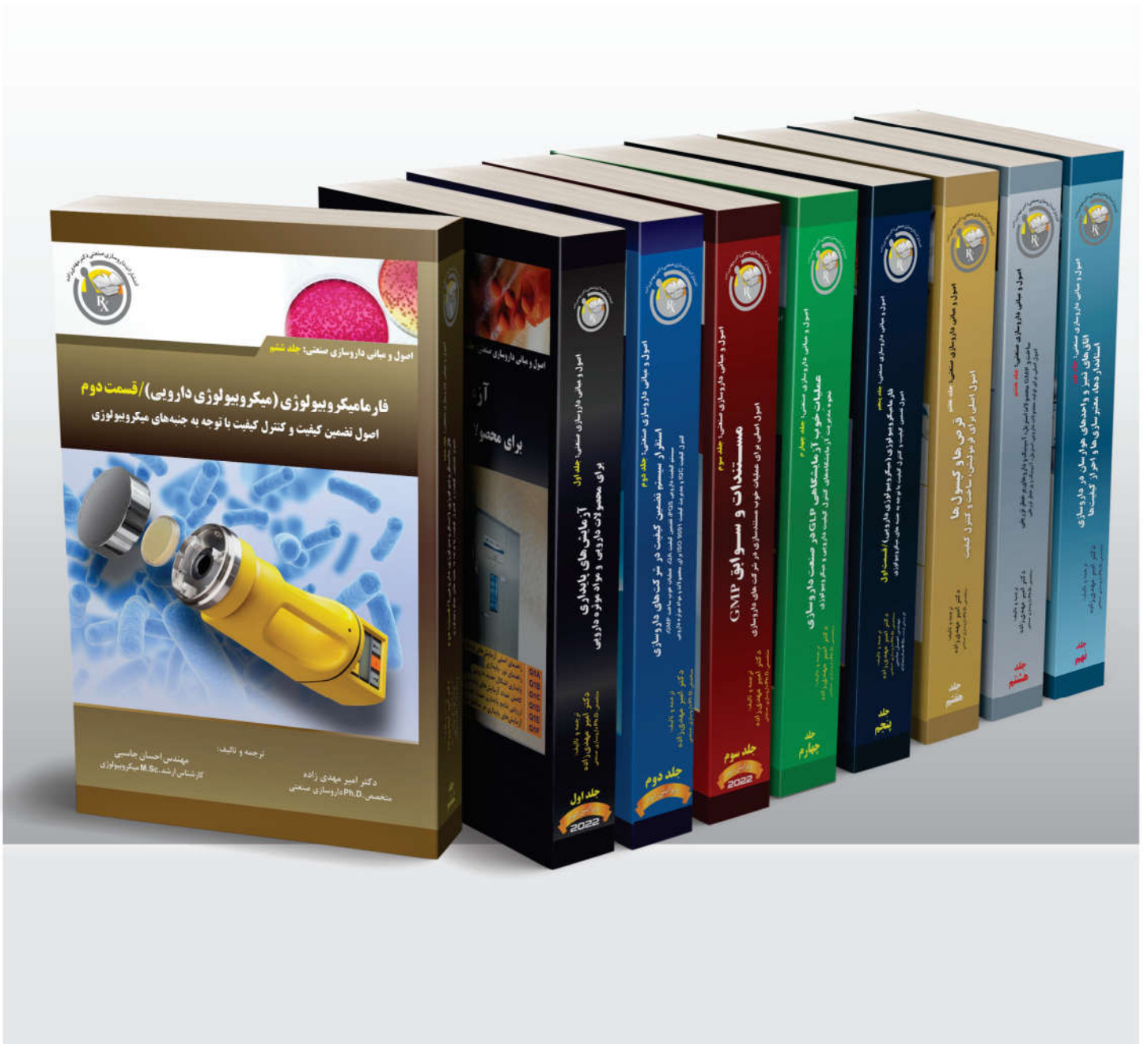
# موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶      نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸



# موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۴۵۵۷۸      شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸





# موسسه آموزشی افق فارم

## ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرد:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
 تلفن: ۶۶۷۵۵۴۵۶-۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۴۵۵۷۸      نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸



# موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرده:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶      نمابر: ۶۶۷۴۵۵۷۸



# موسسه آموزشی افق فارم ناشر مجموعه کتاب های داروسازی صنعتی منتشر کرده:



مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، جنب پارک دانشجو، خیابان رازی، پلاک ۶۵، طبقه چهارم، واحد ۱۴  
تلفن: ۶۶۷۴۵۵۷۹-۶۶۷۵۵۴۵۶      شماره: ۶۶۷۴۵۵۷۸

## پیشگفتار استاد

مواد مؤثره دارویی (Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) تحت تأثیر شرایط فیزیکوشیمیایی محیط خود، همواره در معرض تغییر ماهیت و تخریب Degradation هستند. از سوی دیگر، از آنجا که مواد مؤثره دارویی عموماً در قالب فرمولیشن‌های دارویی برای استفاده بیماران عرضه می‌شوند، مجاورت آنها با مواد جانبی اجتناب‌ناپذیر است. بنابراین هنگامی که یک محصول دارویی برای مصرف بیماران طراحی و تهیه می‌شود، اطمینان از این که ماده مؤثره دارویی در طی مدت انبارش Storage پایدار باقی می‌ماند، از الزامات اولیه می‌باشد. همچنین، باید اشکال دوز Dosage forms تمامیت خود را در طی مدت انبارش یا عمر قفسه‌ای Shelf life خود، حفظ نمایند و تنها در این صورت است که می‌توان ایمنی Safety، کیفیت Quality و اثربخشی Efficacy محصول دارویی را تضمین نمود.

بر این اساس، انجام آزمایش‌های پایداری Stability Tests برای مواد مؤثره دارویی و محصولات دارویی از الزامات اصلی پرونده‌های ثبت Marketing authorisation applications (MAA) بوده و تمامی تولیدکنندگان مواد مؤثره و محصولات دارویی ملزم به انجام آزمایش‌های پایداری و رعایت استانداردهای تعیین شده برای آنها بر اساس راهنماهای پایداری ICH-Q1 می‌باشند.

کتاب حاضر که حاصل تلاش همکاران دانشمند و فرهیخته اینجانب، جناب آقای دکتر امیر مهدی‌زاده و سرکار خانم دکتر آزاده سری می‌باشد، به‌خوبی تمامی جنبه‌های تئوریک، منطبق طراحی و جزئیات عملی انجام آزمایش‌های پایداری را پوشش می‌دهد.

این مجموعه، به‌پشتوانه اشرافی که نگارندگان آن در حیطه علوم مرتبط با صنایع دارویی دارند، مجموعه کاملی از اطلاعات مورد نیاز برای آشنایی با آزمایش‌های پایداری و اجرای آنها مطابق با استانداردهای انجمن بین‌المللی هماهنگ‌سازی (ICH) International Council on Harmonization است.

نگارندگان توجه قابل تحسینی به جزئیات مطالعات پایداری از زوایای مختلف داشته و پس از اتمام بخش‌های اصلی کتاب، در قالب شش ضمیمه ارزشمند، به مباحث علمی و کاربردی مرتبط با پایداری مواد و محصولات دارویی پرداخته‌اند.

فصل ده که مختص ضمائم است، به موضوعات قابل توجهی از جمله موارد زیر می‌پردازد:

- ضمیمه ۱: پایداری تسریع‌شده بر اساس اصول کینتیک شیمیایی؛
  - ضمیمه ۲: SOPها و پروتکل‌های لازم برای مطالعات پایداری؛
  - ضمیمه ۳: CTD و مطالعات پایداری؛
  - ضمیمه ۴: فارماکوپه USP پایداری داروها <۱۱۵۰>؛
  - ضمیمه ۵: فارماکوپه USP ملاحظات پایداری در عملیات نسخه‌پیچی <۱۱۹۱>؛ و
  - ضمیمه ۶: آون‌ها و اتاقک‌های پایداری و نکات لازم برای احرازکیفیت آنها.
- کتاب حاضر می‌تواند مورد استفاده طیف وسیعی از دست‌اندرکاران علوم مرتبط با صنایع دارویی، مکمل‌های غذایی و رژیمی، محصولات بهداشتی و آرایشی در سطوح مختلف قرار گیرد و خلا کنونی در این زمینه را به خوبی پوشش دهد.

دکتر فرزاد کبارفرد

استاد گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی شهید بهشتی

رئیس آزمایشگاه‌های جامع تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهار ۱۴۰۱

## مقدمه مترجم

همیشه برای مترجم، نوشتن مقدمه کتاب از ترجمه کل آن سخت تر بوده است. اما با تشکر و سپاس از خدایی که مهربان‌ترین و داناترین است، خدایی که به این بنده، توفیق و امکان قدم گذاشتن در مسیری که بتواند اندک آموخته‌ها و تجارب داروسازی صنعتی خود را در اختیار همکاران عزیز خود قرار دهد، شاید یخ نوشتن مقدمه کتاب آب شده، و برای خواننده‌های محترم، دییاجه‌ایی در شان این عزیزان بنویسم.

کتابی که در پیش‌رو دارید ویرایش یا ویراست دوم از کتاب جلد اول از مجموعه کتاب‌های مبانی و اصول داروسازی صنعتی: "آزمایش‌های پایداری برای مواد موثره دارویی، محصولات دارویی، محصولات بیوتکنولوژیک و بیولوژیک" است. این کتاب ترجمه، توضیح، تفسیر و بازتاب راهنماهای پایداری Stability Quidelines انجمن بین‌المللی برای هماهنگ‌سازی International Council for Harmonisation (ICH) از راهنمای Q1A تا Q1E و Q5C می‌باشد.

در فصل مقدمه، کلیاتی در خصوص ICH، سازماندهی و تشکیلات آن، طبقه‌بندی و انواع راهنماهای ICH شامل راهنماهای سری کیفیت (Quality (Q)، راهنماهای سری ایمنی و بی‌خطری (Safety (S)، راهنماهای سری اثربخشی (بالینی یا انسانی) (Efficacy (E)، و راهنماهای چند رشته‌ای Multidisciplinary (M) مثل CTD، ذکر شده است.

در فصل اول کتاب، راهنمای اصلی آزمایش‌های پایداری Q1A، به موارد اساسی در خصوص نحوه انجام مطالعات پایداری برای مواد دارویی (Drug Substances (DS) و محصولات دارویی (Drug Products (DP) پرداخته می‌شود. همچنین به مواردی که در کشور عزیز ما ایران، بدلیل محدودیت‌های موجود در صنعت داروسازی که شامل کمبود منابع مالی و انسانی ورزیده، می‌باشد و ضمناً بدلیل معافیت‌هایی که اداره امور دارو در حال حاضر برای صنعت داروسازی بدلائیل فوق، در نظر گرفته، آزمایش‌های پایداری بویژه بر روی محصولات دارویی DP تولید داخل، در مرحله ثبت و اخذ پروانه Registration، بدرستی و بطور کامل انجام نمی‌شود. این بدین معنی است که بر طبق راهنمای ارزیابی Q1E (Evaluation) تخمین و پیشنهاد عمر قفسه‌ای بر اساس درخت تصمیم‌گیری ICH Decision Tree صورت نمی‌گیرد. از طرف دیگر، نکته‌ای که مترجم لازم می‌داند به آن اشاره کند مطالعات پایداری مواد و محصولات دارویی یخچالی است که در راهنمای ICH بدلیل وجود برودت و منطق موجود در چارت یا

نمودار سایکرومتریک (رابطه رطوبت هوا و سرما) Psychrometric و نقطه شبنم Dew point، اشاره و لزومی به پایش رطوبت نسبی Relative humidity در دمای سرد Cold (یخچال)  $2-8^{\circ}\text{C}$  و در دمای فریزر  $20^{\circ}\text{C}$  نمی‌کند. علت این است که در درجه‌حرارت‌های پایین ممکن است رطوبت نسبی بطور مثال 60% یا حتی بالاتر باشد اما مقدار رطوبت در مقایسه با همان رطوبت نسبی در دمای  $25^{\circ}\text{C}$ ، بسیار کمتر است و از نظر تخریب دارویی تاثیری قابل توجه ندارد. متأسفانه گاهی دیده می‌شود که برخی از بازرسیین محترم، پافشاری به پایش، ثبت، و کاهش رطوبت نسبی در یخچال و فریزر و استفاده از سیلیکاژل و احیای روزانه! سیلیکاژل دارند موضوعی که بر طبق راهنمای ICH-Q1A پاراگراف‌های زیر لازم نمی‌باشد و بار کاری غیرضروری بر شرکت‌های پخش (توزیع) و تولید کننده وارد می‌شود.

2.1.7.2. Drug substances intended for storage in a refrigerator

2.1.7.3. Drug substances intended for storage in a freezer

2.2.7.4. Drug products intended for storage in a refrigerator

2.2.7.5. Drug products intended for storage in a freezer

لزوم استفاده از ماده خشکانه Desiccant مانند سیلیکاژل برای کاهش رطوبت نسبی در یخچال و فریزر، در راهنماهای پایداری ICH-Q1 ذکر نشده است، این تلاش، یعنی استفاده از سیلیکاژل مرتب احیا و خشک شده Dried and regenerated silicagel، جهت کاهش رطوبت نسبی در یخچال و فریزر! لازم نمی‌باشد. در مواردی در کشور، کاهش رطوبت نسبی در یخچال‌های بزرگ بصورت یک الزام و اجبار شده است بطوریکه در یخچال‌های بزرگ شرکت‌های پخش، این موضوع باید بطور روزانه انجام شود. ضرورت این موضوع در بازرسی‌ها، با کدام منبع علمی و قانونی سازگار است؟ حداقل برای مترجم معلوم نیست.

در فصل دوم کتاب، راهنمای نور-پایداری (Photostability Testing) Q1B، به جزئیات، در خصوص چگونگی بررسی پایداری مواد و محصولات دارویی در مقابل نور، منابع نور (انواع لامپ) Light sources، فلوجارت تصمیم‌گیری برای تاثیرات نور بر روی دارو، نحوه در معرض قراردادن نمونه‌ها در مقابل منبع نور، آنالیز نمونه‌ها Analysis of Samples با توجه به محصولات تخریب بوجود آمده در مقابل نور، و نهایتاً تفسیر و ارزیابی مطالعات نور-پایداری پرداخته می‌شود. در این فصل همچنین به معتبرسازی منبع نور با استفاده از آزمایش پرتوسنجی (رنگ‌سنجی) شیمیایی کونینین Quinine Chemical Actinometry پرداخته می‌شود.

فصل سوم کتاب، آزمایش پایداری برای اشکال دزاژ جدید Stability Testing for New Dosage Forms که برای سازندگان ژنریک، نسبت به شرکت‌های داروسازی عرضه کننده ملکول‌های دارویی جدید New Chemical Entity (NCE) کمتر اهمیت دارد و به آزمایش پایداری برای اشکال دزاژ جدید یک ملکول دارویی، اشاراتی دارد.

فصل چهارم کتاب، به نحوه طراحی آزمایش‌های پایداری می‌پردازد تا تعداد آزمایش‌های پایداری کاهش یابد که موسوم به طراحی‌های کاهش یافته Reduced designs می‌باشند. بعبارت دیگر با این طراحی‌ها، یعنی پراتزگیری و ماتریکسی Bracketing and Matrixing Designs می‌توان تعداد آزمایش‌های پایداری را برای قدرت‌های Strengths مختلف و اندازه‌های بسته‌بندی مختلف یک دارو با رعایت ملاحظاتی که در این فصل اشاره می‌شود، کاهش داد.

در فصل پنجم کتاب، به ارزیابی نتایج پایداری Q1E (Evaluation) پرداخته می‌شود. همانطور که در فصل اول توضیح داده می‌شود در هنگام ارائه پرونده دارو در فرمت CTD باید مطالعات پایداری طولانی-مدت Long-term حداقل شامل بر 12 months و بر روی 3 batches باشد. در این فصل نحوه برون‌یابی Extrapolation نتایج از 12 months بطور مثال به 24 months یا 18 months اشاره می‌شود. در این فصل، چگونگی آنالیزهای آماری، پردازش و جمع‌بندی نتایج و اطلاعات حاصل از آزمایش‌های پایداری تسریع شده و طولانی-مدت Long-term مواد و محصولات دارویی بمنظور پیشنهاد Propose دوره زمانی آزمایش-مجدد Retest period برای مواد دارویی DS و عمر قفسه‌ای Shelf life برای محصولات دارویی DP برای تکمیل پرونده‌های ثبت Registration application (dossier) ارائه می‌شود. در این راهنما، زمان و چگونگی استفاده از تکنیک برون‌یابی Extrapolation، برای پیشنهاد دوره آزمایش مجدد برای مواد دارویی و عمر قفسه‌ای برای محصولات دارویی توضیح داده می‌شود. به کمک این تکنیک، می‌توان دوره زمانی بیشتر از پرئود یا مدت کار شده در مطالعات پایداری شرایط نگهداری طولانی-مدت که در هنگام ارسال به سازمان غذا و دارو باید حداقل 12 months باشد را تایید و پیشنهاد نمود.

فصل ششم کتاب، بسته نتایج پایداری برای پرونده‌های ثبت در مناطق اقلیمی III و IV دنیا می‌باشد. لازم به ذکر است همزمان با انتشار و نهایی شدن راهنمای Q1A(R2) در 6 فوریه 2003، راهنمای تکمیلی دیگری بنام Q1F در همان تاریخ بنام بسته نتایج پایداری برای پرونده‌های ثبت در مناطق اقلیمی III و IV



نهایی و جهت اجرا در سه منطقه ICH توصیه شد. کمیته راهبری در جلسه ژوئن 2006 در یوکوهاما تصمیم به برداشتن راهنمای Q1F از سری راهنماهای پایداری خود نمود. در این جلسه مقرر گردید که آزمایش‌های پایداری مناطق اقلیمی III و IV توسط سازمان جهانی سلامت (بهداشت!) WHO تهیه و منتشر شود. در راهنمای ICH Q1F شرایط نگهداری دمایی و رطوبتی برای آزمایش پایداری در کشورهای مستقر در منطقه اقلیمی III (گرم و خشک Hot and dry) و منطقه اقلیمی IV (گرم و مرطوب Hot and humid) تعریف شده بود. این دو منطقه کشورهای هستند که در مناطق ICH قرار نگرفته‌اند و در راهنمای پایداری ICH Q1A (R2) برای مواد موثره دارویی و محصولات دارویی پوشش داده نشده بودند.

لازم به ذکر است کشورهای ICH در مناطق اقلیمی I و II قرار دارند. در راهنمای ICH Q1F هدف بیان الزامات پایداری هماهنگ‌شده یعنی درجه حرارت و رطوبت در سراسر دنیا بود تا تعداد و تنوع شرایط نگهداری در آزمایش‌های پایداری زیاد و پیچیده نشود. در خلال تهیه این راهنما، سازمان جهانی سلامت WHO با بررسی و مطالعه در کشورهای عضو، تلاشی را بمنظور حصول اجماع نظر به شرایط نگهداری  $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH}$  بعنوان شرایط نگهداری طولانی-مدت برای مناطق گرم و مرطوب انجام داد. بهرحال، با توجه به عدم اعتراض به شرایط  $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH}$  در آن ایام، این شرایط برای کشورهای مناطق III و IV در راهنمای ICH Q1F تعیین شد. اما از طرف دیگر، برپایه محاسبات و بحث‌های بعدی، برخی کشورهای منطقه اقلیمی IV (مثل اتحادیه کشورهای آسیای جنوب شرقی ASEAN، هند و برزیل) تمایل خود را برای شرایط رطوبتی سخت‌تر (یعنی آزمایش طولانی-مدت در شرایط مرطوب‌تر  $30^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$  بجای  $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH}$ ) بمنظور حاشیه ایمن بیشتر برای محصولات دارویی در منطقه خودشان ابراز نمودند.

نهایتاً چندین کشور راهنمای پایداری خودشان را ویرایش و بازنگری نموده و شرایط  $30^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$  را بعنوان شرایط نگهداری طولانی-مدت Long-term storage conditions برای منطقه اقلیمی گرم و مرطوب Hot and humid climatic zone تعریف کردند. بدلیل این واگرایی Divergence و تشتت آرا Dispersed votes در الزامات آزمایش پایداری (شرایط رطوبتی) و عدم حصول به همگرایی Convergence در جهانی شدن و شمول مناطق III و IV، کمیته راهبری ICH از خیر اشاعه این راهنما Q1F، صرفنظر کرد و تصمیم بر برداشتن ICH Q1F از سری راهنماهای خود نمود و شرایط نگهداری در آزمایش‌های پایداری برای مناطق اقلیمی III و IV را بعهده متخصصین آن مناطق و WHO گذاشت.

در فصل هفتم به راهنمای WHO در خصوص آزمایش پایداری برای مواد موثره دارویی API و محصولات دارویی نهایی FPP پرداخته می‌شود. از جمله برتری‌های این راهنما نسبت به راهنمای پایداری ICH، پرداختن به مطالعات پایداری مستمر و دائم (مطالعات پایداری ادواری) On-going stability study در قسمت مواد موثره دارویی و در قسمت محصولات دارویی نهایی موارد زیر است:

- عبارات و جملات شرایط نگهداری بر روی برچسب؛
- پایداری در حال استفاده (مصرف) و زمان نگهداشت؛
- الزامات مطالعات پایداری بعد از تغییرات؛ و
- مطالعات پایداری مستمر و جاری (در جریان) برای محصولات دارویی نهایی.

در فصل هشتم، که در ویرایش دوم اضافه شده است به نکات مرتبط به آزمایش‌های پایداری محصولات بیوتکنولوژیک / بیولوژیک می‌پردازد. انواع ناپایداری در پروتئین‌ها و چگونگی ارائه نتایج پایداری در پرونده ثبت را بیان می‌کند.

در فصل نهم، به جنبه‌های قانونی لزوم انجام مطالعات پایداری بر طبق کلیه سازمان‌های قانون‌گذاری دارویی یعنی GMP-PIC/S، GMP-WHO، cGMP-FDA، و GMP-Q7 API پرداخته می‌شود.

در این کتاب بعد از راهنماهای پایداری در فصل دهم به مباحث مرتبط به پایداری مواد و محصولات دارویی، در ۶ ضمیمه پرداخته می‌شود.

در ضمیمه ۱ به پایداری تسریع‌شده بر اساس اصول کینتیک شیمیایی مانند روش امیرجاهد Amirjahed پرداخته می‌شود.

در ضمیمه ۲، مستندات Documentation، روش‌های استاندارد کاری (روش‌های اجرایی استاندارد) Standard Operating Procedures یا SOPها، پروتکل‌ها Protocols، صفحه‌های کاری آنالیتیکال Analytical Work Sheets (AWS) لازم برای انجام مطالعات یا آزمایش‌های پایداری به خواننده ارائه می‌گردد. بطور کلی، آزمایش‌های پایداری در چرخه عمر Life cycle یک محصول در دو مرحله زمانی انجام می‌شود اول: بهنگام ثبت محصول Product registration یا اخذ پروانه ساخت یا پروانه ورود به بازار Marketing Authorization (MA) و دوم: بعد از اخذ پروانه و به‌هنگام تولید صنعتی و ساخت بچ‌های تجاری Commercial batches به‌منظور اثبات و پایش عمر قفسه‌ای پیشنهاد شده در پرونده پروانه ورود به

بازار Marketing Authorization Dossier (Application) و گاهی بمنظور طولانی‌تر کردن To extend عمر قفسه‌ای اولیه. در ضمیمه ۲، SOP مطالعات پایداری به‌هنگام ثبت، SOP مطالعات پایداری ادواری (در حال انجام On-going) و پروتکل‌های مربوطه آورده می‌شود.

در ضمیمه ۳، به چگونگی تنظیم و نگارش نتایج پایداری در پرونده ثبت دارو در فرمت CTD یعنی 3.2.S.7 و 3.2.P.8 اشاره می‌شود.

در ضمیمه ۴، به مبحث پایداری مواد و محصولات دارویی با دیدگاه فارماکوپه ایالات متحده USP روش عمومی <1150> Pharmaceutical Stability به مباحثی مثل درجه‌حرارت میانگین کینتیکی Mean kinetic temperature (MKT) اشاره می‌شود. توجه و درک مفهوم MKT می‌تواند به حل خیلی از مناقشات موجود بین اداره امور دارو و صنعت و شرکت‌های پخش در حین انبارداری و پخش کمک کند.

در ضمیمه ۵، به ملاحظات پایداری در عملیات نسخه‌پیچی Stability consideration in Dispensing Practice <1191> و انواع پایداری مثل شیمیایی، فیزیکی، و میکروبیولوژیک اشاره دارد. اگر چه مطالب مندرج در این روش عمومی USP خطاب به داروسازان به‌نگام نسخه‌پیچی Dispensing است اما به مکانیسم‌های مختلف تخریب دارو مثل هیدرولیز Hydrolysis در استرها و بتا-لاکتام‌ها؛ اپی‌مریزیشن Epimerization مثلا در تتراسیکلین‌ها؛ دکربوکسی‌لیشن Decarboxylation در پارا-آمینوسالسیلیک اسید؛ دهایدریزیشن Dehydration در ملکول تتراسیکلین که منجر به تشکیل اپی‌انیدروتتراسیکلین می‌شود؛ اکسیدیشن Oxidation در ملکول‌های مستعد اکسیدیشن؛ استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان Antioxidant؛ استفاده از گاز نایتروژن در فضای بالای Head space آمپول‌ها و ویال‌ها در هنگام پرکردن Filling (حذف اکسیژن)؛ استفاده از بسته‌بندی ثانویه یا خارجی کدر یا مات و اوپک Opaque external packaging، و ظروف شیشه‌ای کهربایی شفاف Transparent amber glass یا ظروف پلاستیکی می‌پردازد. در این روش عمومی همچنین به تخریب فتوشیمیایی Photochemical decomposition؛ قدرت یونی Ionic strength یا تاثیر غلظت تام الکترولیت‌های حل شده بر سرعت واکنش‌های هیدرولیز، ناشی از اثر قدرت یونی محلول بر روی جاذبه بین‌یونی Interionic attraction درون ملکول دارو؛ اثر pH بر روی تخریب Degradation بسیاری داروها در محلول‌ها In solution اشاره دارد. لازم به ذکر است با کاهش یا افزایش pH در دامنه بخصوصی، بطور تصاعدی Exponentially تخریب ملکول دارو سریع یا آهسته می‌شود.

در ضمیمه ۶، انواع اتاقک‌های پایداری Stability chambers و نکات لازم برای احراز کیفیت Qualification آنها توضیح داده می‌شود. استفاده از اتاقک‌ها یا آون‌های پایداری در دو مرحله زمانی در شرکت‌های داروسازی در بخش فرمولیشن و تحقیقات و در آزمایشگاه کنترل کیفیت کاربرد پیدا می‌کنند:

- اول: به هنگام ثبت یا اخذ پروانه تولید Marketing Authorization (MA) ماده یا محصول دارویی؛ که لازم است یک اتاقک پایداری با شرایط دمایی و رطوبتی  $25 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%RH$  برای انجام مطالعات تسریع شده ۶ ماهه؛ و یک اتاقک پایداری با شرایط دمایی و رطوبتی  $30^\circ\text{C}/65RH$  (برای ایران) و برای کشورهای اروپایی که در منطقه اقلیمی I و II قرار دارند با شرایط دمایی و رطوبتی  $25^\circ\text{C}/60\%RH$  برای انجام مطالعات پایداری طولانی-مدت بمدت حداقل ۱۲ ماه وجود داشته باشد؛ و
- دوم: بعد از اخذ پروانه تولید و به هنگام انجام مطالعات پایداری در حال انجام (پایداری ادواری) On-going stability study یک اتاقک پایداری با شرایط دمایی و رطوبتی  $30 \pm 2^\circ\text{C}/65 \pm 5\%RH$  (برای ایران) که از نظر اندازه باید کاملاً جادار و قابل راه رفتن Walk-in Stability Chambers باشد (به تصویر اتاقک پایداری روی جلد کتاب توجه کنید).

در پایان، مطلبی را که نمی‌توان در خصوص کیفیت و بهره‌وری از آموخته‌های فارغ التحصیلان دانشکده‌های داروسازی کتمان کرد عدم تناسب مطالب آموزشی با نیازهای صنعت داروسازی است. با توجه به این حقیقت ملموس و اذعان خودِ فارغ التحصیلان، مترجم با کمک استاد گرانقدر جناب آقای دکتر فرزاد کبارفرد، اقدام به برگزاری دوره‌های آموزشی و کارگاه‌های عملی آنالیتیکال بعنوان آموزش مستمر Continuing Education و آموزش حین شغل On-job training در موسسه آموزشی افق فارمد نمود.

مترجم امید دارد این کتاب، مورد استفاده مدیران، داروسازان، شیمیست‌ها، میکروبیولوژیست‌های دانشجویان، پژوهشگران و اساتید عالیقدر دانشکده‌های داروسازی؛ و همچنین همکاران محترم وزارت (سلامت) بهداشت قرار گیرد. بدون شک پیشنهادات و نظرات محققین در رفع نقایص موجود در کتاب حاضر، یاریگر مترجم و مولف در چاپ‌های بعدی می‌باشد.

دکتر امیر مهدی‌زاده

متخصص داروسازی صنعتی

بهار ۱۴۰۱



دل گرچه در این بادیه بسیار شتافت یک موی ندانست ولی موی شکافت

اندر دل من هزار خورشید بتافت آخر به کمال ذره‌ای راه نیافت

در دوران حرفه‌ای خود به عنوان یک متخصص داروسازی صنعتی، با جنبه‌های گوناگونی از فرآیند توسعه دارو از پری‌فرمولیشن تا تجاری‌سازی فرآورده‌های دارویی درگیر بوده‌ام و به نوعی، معمولاً همیشه به مسائل مربوط به پایداری برخورد کرده‌ام. این مشکلات چالش‌هایی را به همراه داشته که معمولاً مستلزم دانش، قضاوت و درک درست از قوانین بوده است. همچنین در طول پنج سال گذشته، همزمان با شروع تدریس در دانشکده داروسازی و کارگاه‌های مرتبط با صنعت، با پرسش‌های مشابهی مواجه شده‌ام که بارها و بارها، بویژه از طرف صنعتگران و دانشجویان تازه‌کار که می‌خواهند درک بیشتری از پایداری بدست آورند، در مورد روش‌های پایداری و مسائل مربوط به آن تکرار شده است.

این کتاب جلد اول از سری کتاب‌های داروسازی صنعتی است که به اهتمام استاد ارجمند جناب آقای دکتر امیر مهدی‌زاده تهیه و تدوین شده است. باور دارم این مجموعه کتاب‌ها، با توجه به کمبود و "خلای" منابع علمی بروز و کارآمد به زبان فارسی، براستی کاری سترگ و بسیار با ارزش و شایسته قدردانی است. اینجانب بسیار خرسندم که در این پروژه نیز در کنار ایشان بوده و امیدوارم توانسته باشیم گامی هرچند کوچک برای پیشرفت صنعت و جامعه داروسازی ایران برداریم. این جلد برای گردآوری نمایی کلی و جامع از یک برنامه پایداری همراه با بهترین شیوه‌های عملی و مبانی علمی آن در نظر گرفته شده است. می‌توان از آن به عنوان راهنما برای آموزش صنعتگران تازه‌ای استفاده کرد که خود را درگیر علوم پایداری می‌دانند. همچنین می‌توان از آن در محیط دانشگاهی و آکادمیک استفاده کرد تا دانشجویان بتوانند درک عملی بیشتری از صنعت داروسازی به دست آرند.

دکتر آزاده سری، متخصص داروسازی صنعتی، استادیار دانشگاه

تابستان ۱۴۰۱ خورشیدی



فهرست مندرجات

| صفحه | عنوان  |
|------|--|
| ۱    | مقدمه و تاریخچه ICH                                |
| ۴    | ۱-۱ کنفرانس بین‌المللی هماهنگ‌سازی ICH قبل از ۲۰۱۵ |
| ۵    | نیاز برای هماهنگ‌سازی                              |
| ۷    | پیدایش و شکل‌گیری ICH                              |
| ۸    | تکامل ICH  |
| ۹    | هماهنگ‌سازی موثرتر برای سلامت بهتر جهانی           |
| ۸    | ساختار سازمانی ICH                                 |
| ۱۰   | سازمان‌های ملی استاندارد                           |
| ۱۲   | ساختار سازمانی ICH تا قبل از سال ۲۰۱۵              |
| ۱۲   | کمیته راهبری (کمیته اجرایی) ICH                    |
| ۱۵   | کنفرانس بین‌المللی هماهنگ‌سازی ICH                 |
| ۱۷   | ۲-۱ ساختار سازمانی ICH بعد از ۲۰۱۵                 |
| ۱۸   | مجمع عمومی   |
| ۱۹   | کمیته مدیریت                                       |
| ۲۰   | اعضا   |
| ۲۱   | ناظرین   |
| ۲۵   | اتحادیه اروپا                                      |
| ۲۵   | فدراسیون صنایع و انجمن‌های دارویی اروپا            |
| ۲۵   | وزارت سلامت، کار و رفاه ژاپن                       |
| ۲۶   | انجمن سازندگان دارویی ژاپن                         |
| ۲۶   | سازمان غذا و دارو ایالات متحده                     |
| ۲۶   | سازندگان و موسسات تحقیقات دارویی آمریکا PhRMA      |
| ۲۸   | ۳-۱ فرآیند هماهنگ‌سازی                             |



|    |  |
|----|--|
| ۲۹ | ..... روند رسمی هماهنگ‌سازی  |
| ۳۰ | ..... مرحله ۱: اجماع نظرات   |
| ۳۱ | ..... مرحله 2a: تایید اجماع نظر بر روی سند فنی   |
| ۳۱ | ..... مرحله 2b: پذیرش پیش‌نویس راهنما توسط اعضای تنظیم مقررات (ادارات کل امور دارو)        |
| ۳۱ | ..... مرحله ۳: مشاوره و بحث سازمان‌های تنظیم مقررات  |
| ۳۲ | ..... مرحله ۴: پذیرش یک راهنمای هماهنگ‌سازی شده ICH  |
| ۳۳ | ..... مرحله ۵: اجرا  |
| ۳۴ | ..... ۴-۱ راهنماهای ICH  |
| ۳۵ | ..... کدگذاری جدید راهنماهای ICH از نوامبر ۲۰۰۵  |
| ۳۶ | ..... ۱-۴-۱ راهنماهای کیفیت  |
| ۳۶ | ..... ۱- راهنماهای پایداری Q1 (Q1A-Q1F)  |
| ۳۶ | ..... ۲- راهنمای معتبرسازی روش‌های آنالیز Q2   |
| ۳۸ | ..... ۳- راهنمای ناخالصی‌ها Q3 (Q3A-Q3E)   |
| ۳۹ | ..... راهنمای Q3A (R2) ناخالصی‌ها در مواد موثر دارویی جدید                                 |
| ۳۹ | ..... راهنمای Q3B (R2) ناخالصی‌ها در محصولات دارویی جدید                                   |
| ۳۹ | ..... راهنمای Q3C(R8) حلال‌های باقیمانده   |
| ۴۰ | ..... راهنمای Q3D ناخالصی‌های عنصری  |
| ۴۰ | ..... راهنمای Q3E: ارزیابی مواد قابل استخراج و مواد قابل لیک در محصولات دارویی و بیولوژیک  |
| ۴۱ | ..... ۴- راهنمای هماهنگ‌سازی فارماکوپه‌ها Q4A - Q4B: Pharmacopoeias                        |
| ۴۳ | ..... ۵- راهنماهای کیفیت محصولات بیوتکنولوژی Q5A - Q5E                                     |
| ۴۴ | ..... ۶- مشخصات Q6A- Q6B: Specifications   |
| ۴۵ | ..... ۷- عملیات خوب ساخت برای مواد موثره دارویی Q7: Good Manufacturing Practice            |
| ۴۷ | ..... ۸- توسعه دارویی (فرمولیشن) Q8: Pharmaceutical Development                            |
| ۴۸ | ..... ۹- مدیریت ریسک‌های کیفیتی (QRM) Q9: Quality Risk Management                          |
| ۴۹ | ..... ۱۰- سیستم کیفیت دارویی (PQS) Q10: Pharmaceutical Quality System                      |
|    | ..... ۱۱- توسعه و ساخت مواد موثره دارویی (با ساختمان شیمیایی و بیوتکنولوژیک/بیولوژیک): Q11 |
| ۵۱ | ..... Development and Manufacture of Drug Substances                                       |

|    |  |  |
|----|--|--|
| ۵۲ | Q12: Lifecycle Management                  | ۱۲- مدیریت چرخه عمر  |
| ۵۳ | Q13  | ۱۳- ساخت پیوسته مواد دارویی و محصولات دارویی   |
| ۵۴ | Q14: Analytical Procedure Development      | ۱۴- توسعه روش‌های آنالیزی  |
| ۵۶ | Safety Guidelines                          | ۱-۴-۲ راهنماهای بی‌خطری (ایمنی)  |
| ۵۷ | S1A-S1C: Genotoxicity Studies              | ۱- مطالعات سرطان‌زایی  |
| ۵۸ | S2: Genotoxicity Studies                   | ۲- مطالعات سمیت ژنی (ژن-سمیت)  |
| ۵۹ | S3A-B: Toxicokinetics and Pharmacokinetics | ۳- توکسیکوکینتیک و فارماکوکینتیک   |
| ۶۰ | S4: Toxicity Testing                       | ۴- آزمایش‌های سمیت   |
| ۶۱ | S5: Reproductive Toxicology                | ۵- سمیت روی تولید مثل  |
| ۶۲ | S6: Biotechnological Products              | ۶- محصولات بیوتکنولوژیک  |
| ۶۳ | S7A-S7B: Pharmacology Studies              | ۷- مطالعات فارماکولوژیک  |
| ۶۴ | S8: Immunotoxicology Studies               | ۸- مطالعات ایمونو توکسیکولوژی  |
| ۶۵ | S9   | ۹- ارزیابی غیربالینی برای محصولات ضدسرطان  |
| ۶۶ | S10  | ۱۰- ارزیابی بی‌خطری نوری محصولات دارویی  |
| ۶۷ | S11  | ۱۱- ایمنی غیربالینی کودکان   |
| ۶۸ | S12  | ۱۲- مطالعات غیربالینی توزیع زیستی برای محصولات ژن تراپی                                  |
| ۶۹ | Efficacy Guidelines                        | ۱-۴-۳ راهنماهای اثربخشی (بالینی)   |
| ۶۹ | E1   | ۱- ایمنی یا بی‌خطری در درمان‌های طولانی-مدت  |
| ۷۰ | E2A-E2F: Pharmacovigilance                 | ۲- فارماکوویژیلانس   |
| ۷۲ | E3: Clinical Study Reports                 | ۳- گزارش‌های مطالعات بالینی  |
| ۷۳ | E4: Dose-Response Studies                  | ۴- مطالعات دز-پاسخ   |
| ۷۴ | E5: Ethnic Factors                         | ۵- فاکتورهای نژادی   |
| ۷۵ | E6: Good Clinical Practice                 | ۶- عملیات خوب بالینی   |
| ۷۶ | E7-E11: Clinical Trials                    | ۷، ۸، ۹، ۱۰، و ۱۱ آزمایش‌های بالینی  |
| ۷۷ | E12  | ۱۲- ارزیابی بالینی داروها با توجه به گروه درمانی (ضد فشار خون)                           |
| ۷۸ |  | ۱۴- ارزیابی بالینی طولانی شدن QT/QTc و احتمال آریتمی برای داروهایی که ضدآریتمی نمی‌باشند |
| ۷۹ | E15 - E16: Pharmacogenomics                | ۱۵ و ۱۶- فارماکوژنومیک   |

|     |   |  |
|-----|---|--|
| ۸۱  | ..... E17: Multi-Regional Clinical Trials | ۱۷- کارآزمایی‌های بالینی چند منطقه‌ای                            |
| ۸۲  | ..... E18: Genomic Sampling               | ۱۸- نمونه‌برداری ژنومیک  |
| ۸۳  | ..... E19: Safety Data Collection         | ۱۹- جمع‌آوری اطلاعات و نتایج ایمنی                               |
| ۸۴  | ..... E20: Adaptive Clinical Trials       | ۲۰- کارآزمایی‌های بالینی منطبق‌شونده                             |
| ۸۵  | ..... Multidisciplinary Guidelines        | ۱-۴-۴ راهنماهای چندرشته‌ای                                       |
| ۸۷  | .....                                     | ۱-۵ ماموریت: هماهنگ‌سازی برای سلامت بهتر                         |
| ۸۹  | ..... Q1A                                 | فصل یک: آزمایش‌های پایداری برای مواد موثره و محصولات دارویی Q1A  |
| ۹۲  | ..... Q1A                                 | تاریخچه سند (راهنما) Q1A   |
| ۹۳  | ..... Q1A                                 | نکات قابل توجه در متن ویرایش شده راهنما Q1A                      |
| ۹۵  | ..... ICH Q1F                             | تشریح و علت برداشتن راهنمای ICH Q1F از وب‌سایت ICH               |
| ۹۷  | .....                                     | آزمایش پایداری مواد موثره و محصولات دارویی جدید                  |
| ۹۸  | .....                                     | فهرست مطالب  |
| ۱۰۳ | ..... Introduction                        | ۱- مقدمه Introduction  |
| ۱۰۳ | ..... Objectives of these guidelines      | ۱-۱ اهداف راهنما Objectives of these guidelines                  |
| ۱۰۴ | ..... Scope of these guidelines           | ۱-۲ دامنه راهنما Scope of these guidelines                       |
| ۱۰۴ | ..... General principles                  | ۱-۳ اصول کلی General principles                                  |
| ۱۰۵ | ..... (WHO و ICH)                         | تاریخ انقضا (تعریف ICH و WHO)                                    |
| ۱۰۶ | .....                                     | عمر قفسه‌ای  |
| ۱۰۶ | ..... (WHO و ICH)                         | دوره زمانی بازآزمایش (آزمایش مجدد Re-test تعریف ICH و WHO)       |
| ۱۰۷ | ..... Guidelines                          | ۲- راهنماها Guidelines   |
| ۱۰۸ | ..... Drug Substance                      | ۱-۲ راهنمای آزمایش پایداری برای مواد موثره دارویی Drug Substance |
| ۱۰۸ | ..... General                             | ۱-۱-۲ کلیات General  |
| ۱۰۹ | ..... Stress Testing                      | ۲-۱-۲ آزمایش استرس Stress Testing                                |
| ۱۱۱ | ..... Selection of Batches                | ۳-۱-۲ انتخاب سری‌های ساخت Selection of Batches                   |
| ۱۱۳ | ..... Container Closure System            | ۴-۱-۲ سیستم ظرف درپوش Container Closure System                   |
| ۱۱۴ | ..... Specification                       | ۵-۱-۲ مشخصات Specification                                       |

|     |   |
|-----|---|
| ۱۱۴ | ..... Testing Frequency آزمایش فواصل  |
| ۱۱۵ | ..... Storage Conditions شرایط نگهداری                                      |
| ۱۱۶ | ..... General case ۱-۷-۱-۲ تعهد و التزام در ادامه آزمایش پایداری            |
| ۱۲۰ | ..... ۲-۷-۱-۲ مواد موثره دارویی که باید در یخچال نگهداری شوند               |
| ۱۲۱ | ..... ۳-۷-۱-۲ مواد موثره دارویی که باید در فریزر نگهداری نمود               |
| ۱۲۲ | ..... ۴-۷-۱-۲ مواد دارویی در درجه حرارت پایین تر از منفی ۲۰ درجه سانتی گراد |
| ۱۲۲ | ..... Stability Commitment ۸-۱-۲ التزام و تعهد در مطالعات پایداری           |
| ۱۲۳ | ..... Evaluation ۹-۱-۲ ارزیابی نتایج  |
| ۱۲۶ | ..... Statements/Labeling ۱۰-۱-۲ عبارت یا جمله شرایط نگهداری / برچسب        |
| ۱۲۶ | ..... ۱۱-۱-۲ مطالعات پایداری مستمر یا مداوم (WHO)                           |
| ۱۲۸ | ..... Drug Product ۲-۲ راهنمای آزمایش پایداری برای محصولات دارویی           |
| ۱۲۸ | ..... General کلیات ۱-۲-۲   |
| ۱۲۸ | ..... Photostability Testing ۲-۲-۲ آزمایش نور-پایداری                       |
| ۱۲۸ | ..... Selection of Batches ۳-۲-۲ انتخاب سری های ساخت                        |
| ۱۲۹ | ..... Container closure system ۴-۲-۲ سیستم ظرف-درب                          |
| ۱۲۹ | ..... Specification ۵-۲-۲ مشخصات  |
| ۱۳۱ | ..... Testing Frequency ۶-۲-۲ فواصل آزمایش                                  |
| ۱۳۲ | ..... Storage Conditions ۷-۲-۲ شرایط نگهداری                                |
| ۱۳۳ | ..... General case ۱-۷-۲-۲ مورد کلی   |
|     | ..... ۲-۷-۲-۲ محصولات دارویی بسته بندی شده در ظروف نفوذ ناپذیر              |
| ۱۳۶ | ..... Drug products packaged in impermeable containers                      |
|     | ..... ۳-۷-۲-۲ محصولات دارویی بسته بندی شده در ظروف نیمه نفوذ پذیر           |
| ۱۳۶ | ..... Drug products packaged in semi-permeable containers                   |
|     | ..... ۴-۷-۲-۲ محصولات دارویی که باید در یخچال نگهداری شوند                  |
| ۱۴۰ | ..... Drug products intended for storage in a refrigerator                  |
|     | ..... ۵-۷-۲-۲ محصولات دارویی که باید در فریزر نگهداری شوند                  |
| ۱۴۱ | ..... Drug products intended for storage in a freezer                       |

|         |   |
|---------|---|
| ۶-۷-۲-۲ | محصولات دارویی در درجه‌حرارت پایین‌تر از 20°C-                      |
| ۱۴۲     | Drug products intended for storage below -20°C                      |
| ۸-۲-۲   | تعهد و التزام در ادامه آزمایش پایداری Stability Commitment          |
| ۱۴۲     |   |
| ۹-۲-۲   | ارزیابی نتایج Evaluation  |
| ۱۴۵     |   |
| ۱۰-۲-۲  | عبارت یا جمله شرایط نگهداری/برچسب Statements/Labeling               |
| ۱۴۷     |   |
| ۱۱-۲-۲  | پایداری در حال استفاده (مصرف) و زمان نگهداشت                        |
| ۱۴۹     |   |
| ۱۲-۲-۲  | تغییرات   |
| ۱۵۰     |   |
| ۱۳-۲-۲  | مطالعات پایداری مستمر و دائم و جاری                                 |
| ۱۵۱     |   |
| ۱۵۴     | Glossary (لغت‌نامه)   |
| ۱۶۹     | References مراجع و منابع  |
| ۱۷۱     | فصل دو: آزمایش نور-پایداری مواد و محصولات دارویی جدید Q1B           |
| ۱۷۲     | تاریخچه سند   |
| ۱۷۴     | فهرست مطالب   |
| ۱۷۵     | ۱- کلیات General  |
| ۱۷۵     | الف- مقدمه A. Preamble  |
| ۱۷۷     | ب-منابع نور B. Light sources  |
| ۱۸۰     | ج- روش کار C. Procedure   |
| ۱۸۲     | فلوچارت تصمیم‌گیری  |
| ۱۸۳     | ۲- آزمایش نور-پایداری روی مواد دارویی Drug Substance                |
|         | الف- نحوه عرضه و قراردادن نمونه به منبع نور در مطالعات پایداری نوری |
| ۱۸۴     | A. Presentation of Samples  |
| ۱۸۵     | ب- آنالیز نمونه‌ها B. Analysis of Samples                           |
| ۱۸۵     | ج- تفسیر و ارزیابی نتایج C. Judgement of Results                    |

|   |  |   |
|---|--|---|
| ۱۸۷   | ..... Drug Product                     | ۳- آزمایش نور-پایداری روی محصول دارویی                    |
| ۱۸۸   | ..... A. Presentation of Samples       | الف- نحوه عرضه و قراردادادن نمونه در مطالعات پایداری نوری |
| ۱۸۹   | ..... B. Analysis of Samples           | ب- آنالیز نمونه‌ها  |
| ۱۸۹   | ..... C. Judgement of Results          | ج- ارزیابی و تفسیر نتایج                                  |
| ۱۹۰   | ..... Annex                            | ۴- پیوست  |
| ۱۹۰   | ..... Quinine Chemical Actinometry     | الف- پرتوسنجی شیمیایی کواینین                             |
| ۱۹۲   | ..... Glossary                         | ۵- لغت‌نامه   |
| ۱۹۲   | ..... Comfirmatory studies             | مطالعات تاییدی  |
| ۱۹۳   | ..... References                       | ۶- رفرانس‌ها  |
|   |  |   |
| ۱۹۵   | ..... Q1C                              | فصل سه: آزمایش پایداری برای اشکال دزاژ جدید               |
| ۱۹۸   | ..... General                          | ۱- کلیات  |
| ۱۹۸   | ..... New Dosage Forms                 | ۲- اشکال دزاژ جدید  |
|   |  |   |
| فصل چهار: طراحی‌های پرائت‌گیری و ماتریکسی برای آزمایش پایداری مواد موثره دارویی و |  |   |
| ۲۰۱   | ..... Q1D                              | محصولات دارویی جدید                                       |
| ۲۰۲   | .....                                  | تاریخچه سند   |
| ۲۰۳   | .....                                  | فهرست مطالب   |
| ۲۰۴   | ..... Introduction                     | ۱- مقدمه  |
| ۲۰۶   | ..... Objectives of the Guideline      | ۱-۱ اهداف راهنما  |
| ۲۰۶   | ..... Background                       | ۲-۱ سابقه   |
| ۲۰۶   | ..... Scope of the Guideline           | ۳-۱ دامنه کاربرد راهنما                                   |
| ۲۰۷   | ..... Guidelines                       | ۲- راهنماها   |
| ۲۰۷   | ..... General                          | ۱-۲ کلیات   |
| ۲۰۸   | ..... Applicability of Reduced Designs | ۲-۲ کاربرد ها و موارد استفاده طراحی‌های کاهش‌یافته        |
| ۲۰۹   | ..... Bracketing                       | ۳-۲ پرائت‌گیری یا فاکتورگیری                              |
| ۲۱۰   | .....                                  | ۱-۳-۲ فاکتورهای طراحی                                     |

|     |   |
|-----|---|
| ۲۱۰ | ..... ۱-۳-۲ قدرت دارویی   |
| ۲۱۲ | ..... ۲-۳-۲ اندازه ظرف و درپوش و/یا مقدار یا حجم پرشده  |
| ۲۱۲ | ..... ۲-۳-۲ نکات مورد توجه در مدل و خطرات احتمالی   |
| ۲۱۳ | ..... ۳-۳-۲ مثال برای طراحی پراتز گیری  |
| ۲۱۵ | ..... ۴-۲ ماتریکس کردن Matrixing  |
| ۲۱۶ | ..... ۱-۴-۲ فاکتورهای طراحی در روش ماتریکسی   |
| ۲۱۷ | ..... ۲-۴-۲ نکات مورد توجه در طراحی ماتریکسی  |
| ۲۱۸ | ..... ۳-۴-۲ چند مثال برای طراحی‌های ماتریکسی  |
| ۲۲۲ | ..... ۴-۴-۲ کاربرد طراحی ماتریکسی و میزان کاهش آزمایش‌ها با طراحی ماتریکسی                            |
| ۲۲۳ | ..... ۵-۴-۲ ریسک‌های احتمالی ناشی از استفاده از طراحی ماتریکسی  |
| ۲۲۴ | ..... ۵-۲ ارزیابی نتایج Evaluation  |
| ۲۲۵ | ..... فصل پنج ارزیابی اطلاعات پایداری Q1E   |
| ۲۲۷ | ..... فهرست   |
| ۲۲۹ | ..... ۱- مقدمه  |
| ۲۲۹ | ..... ۱-۱ اهداف راهنما Objectives of Guideline  |
| ۲۳۰ | ..... ۲-۱ سابقه   |
| ۲۳۱ | ..... ۳-۱ دامنه راهنما  |
| ۲۳۲ | ..... ۲- راهنماها Guidelines  |
| ۲۳۲ | ..... ۱-۲ اصول کلی General principles   |
| ۲۳۶ | ..... ۲-۲ تنظیم و نمایش نتایج Data presentation   |
| ۲۳۶ | ..... ۳-۲ برون‌یابی Extrapolation   |
|     | ..... ۴-۲ ارزیابی نتایج برای تخمین دوره آزمایش مجدد یا عمر قفسه‌ای برای موارد دارویی و محصولات دارویی |
| ۲۳۷ | ..... در درجه حرارت اتاق  |
|     | ..... ۱-۴-۲ عدم وجود تغییر معنی دار در شرایط تسریع شده  |
| ۲۳۸ | ..... No significant change at accelerated condition  |

|   |     |
|---|-----|
| ۲-۴-۱-۱ نتایج طولانی-مدت و تسریع شده نشان‌دهنده تغییرات کم یا هیچ و تفاوت‌های درون بچ کم        |     |
| یا هیچ می‌باشد  | ۲۳۹ |
| ۲-۴-۱-۲ نتایج طولانی-مدت یا تسریع شده نشان‌دهنده تغییرات و/ یا تفاوت‌های درون بچ می‌باشد        |     |
|   | ۲۴۱ |
| ۲-۴-۲ وجود تغییر معنی‌دار در شرایط تسریع شده  |     |
| Significant change at accelerated condition   | ۲۴۵ |
| ۲-۴-۲-۱ تغییر معنی‌داری در شرایط بینابینی وجود ندارد  | ۲۴۶ |
| ۲-۴-۲-۲ وقتی تغییرات معنی‌دار در شرایط بینابینی وجود دارد                                       | ۲۴۷ |
| ۵-۲ ارزیابی نتایج برای تعیین دوره زمانی آزمایش مجدد یا عمر قفسه‌ای ماده یا محصول دارویی در دمای |     |
| کمتر از دمای اتاق نگهداری   | ۲۴۷ |
| ۱-۵-۲ مواد و محصولات دارویی برای نگهداری در یخچال   | ۲۴۷ |
| ۱-۱-۵-۲ عدم وجود تغییر معنی‌داری در شرایط تسریع شده   | ۲۴۹ |
| ۲-۱-۵-۲ وجود تغییرات معنی‌داری در شرایط تسریع شده   | ۲۵۰ |
| ۲-۵-۲ مواد و محصولات دارویی برای نگهداری در فریزر   | ۲۵۰ |
| ۳-۵-۲ مواد یا محصولات دارویی برای نگهداری در دمای پایین‌تر از $20^{\circ}\text{C}$              | ۲۵۱ |
| ۶-۲ راه‌کارهای عمومی آماری General Statistical Approaches                                       | ۲۵۱ |
| ۳- ضمایم Appendices   | ۲۵۸ |
| ضمیمه A: درخت تصمیم‌گیری برای ارزیابی داده‌ها   | ۲۵۸ |
| ضمیمه B: چند نمونه و مثال برای راهکارهای آماری جهت آنالیز داده‌های پایداری                      | ۲۵۹ |
| B.1: آنالیز آماری برای یک بچ  | ۲۶۰ |
| B.2: آنالیز آماری نتایج پایداری مطالعات تک فاکتوره با طراحی کامل (کاهش نیافته)                  | ۲۶۲ |
| B.3: آنالیز داده‌ها برای مطالعات چند فاکتوره با طراحی کامل                                      | ۲۶۷ |
| B.4: آنالیز نتایج برای مطالعات پایداری با طراحی پراکنش‌گیری                                     | ۲۷۱ |
| B.5: آنالیز نتایج برای مطالعات پایداری با طراحی ماتریکسی  | ۲۷۳ |
| B.6 منابع و مراجع   | ۲۷۵ |
| فصل شش: بسته اطلاعات پایداری برای پرونده‌های ثبت در مناطق اقلیمی III و IV Q1F                   | ۲۷۷ |



|     |   |
|-----|---|
| ۲۸۰ | ..... فهرست   |
| ۲۸۱ | ..... Introduction -۱ مقدمه   |
| ۲۸۱ | ..... Objectives of Guideline ۱-۱ اهداف   |
| ۲۸۱ | ..... Background ۲-۱ سابقه  |
| ۲۸۲ | ..... Scope of the Guideline ۳-۱ دامنه کاربرد راهنما                            |
| ۲۸۲ | ..... Guidelines -۲ راهنماها  |
| ۲۸۲ | ..... Continuity with the Parent Guideline ۱-۲ تداوم و سازگاری با راهنمای اصلی  |
| ۲۸۳ | ..... Storage conditions ۲-۲ شرایط نگهداری                                      |
| ۲۸۳ | ..... General case ۱-۲-۲ مورد کلی   |
|     | ..... ۲-۲-۲ محصولات دارویی با پایه آبی که در ظروف نیمه تراوا بسته‌بندی شده‌اند  |
| ۲۸۴ | ..... Aqueous-based drug products packaged in semi-permeable containers         |
|     | ..... ۳-۲-۲ آزمایش در شرایط دماهای بالا و/یا رطوبت‌های بسیار بالا               |
| ۲۸۶ | ..... Tests at elevated temperature and/or extremes of humidity                 |
| ۲۸۶ | ..... Additional considerations ۳-۲ ملاحظات دیگر                                |
| ۲۸۷ | ..... References ۳-۳ رفرنس‌ها مراجع   |
| ۲۸۸ | ..... ICH Q1F از وب‌سایت ICH تشریح و علت برداشتن راهنمای                        |
| ۲۹۱ | ..... WHO فصل هفت: آزمایش پایداری برای مواد موثره دارویی و محصولات دارویی نهایی |
| ۲۹۳ | ..... فهرست مطالب   |
| ۲۹۵ | ..... -۱ مقدمه  |
| ۲۹۶ | ..... ICH Q1F از وب‌سایت ICH تشریح و علت برداشتن راهنمای                        |
| ۲۹۸ | ..... ۱-۱ اهداف این راهنما  |
| ۲۹۸ | ..... ۲-۱ دامنه راهنما  |
| ۲۹۹ | ..... ۳-۱ اصول کلی  |
| ۳۰۰ | ..... -۲ راهنماها   |
| ۳۰۰ | ..... ۱-۲ ماده موثر دارویی  |
| ۳۰۰ | ..... ۱-۱-۲ کلیات   |

|     |   |
|-----|---|
| ۳۰۰ | ..... ۲-۱-۲ آزمایش استرس  |
| ۳۰۲ | ..... ۳-۱-۲ انتخاب سری‌های ساخت   |
| ۳۰۳ | ..... ۴-۱-۲ سیستم ظرف-درپوش (سیستم بسته‌بندی)                                     |
| ۳۰۳ | ..... ۵-۱-۲ مشخصات  |
| ۳۰۳ | ..... ۶-۱-۲ فواصل آزمایش  |
| ۳۰۴ | ..... ۷-۱-۲ شرایط نگهداری (شرایط انبارش)  |
| ۳۰۶ | ..... ۱-۷-۱-۲ مورد کلی  |
| ۳۰۷ | ..... ۲-۷-۱-۲ مواد موثر دارویی که باید در یخچال نگهداری شوند (مواد دارویی یخچالی) |
| ۳۰۷ | ..... ۳-۷-۱-۲ مواد موثر دارویی که باید در فریزر نگهداری نمود (مواد دارویی فریزری) |
| ۳۰۸ | ..... ۴-۷-۱-۲ مواد دارویی که باید در درجه‌حرارت کمتر از 20°C- نگهداری شوند        |
| ۳۰۸ | ..... ۸-۱-۲ التزام و تعهد در مطالعات پایداری مواد موثر دارویی                     |
| ۳۰۹ | ..... ۹-۱-۲ ارزیابی   |
| ۳۱۲ | ..... ۱۰-۱-۲ عبارت یا جمله شرایط نگهداری و برچسب                                  |
| ۳۱۳ | ..... ۱۱-۱-۲ مطالعات پایداری مستمر و در جریان-مداوم                               |
| ۳۱۵ | ..... ۲-۲ محصولات دارویی نهایی  |
| ۳۱۵ | ..... ۱-۲-۲ کلیات   |
| ۳۱۵ | ..... ۲-۲-۲ آزمایش استرس  |
| ۳۱۵ | ..... ۳-۲-۲ انتخاب سری ساخت‌های محصولات دارویی                                    |
| ۳۱۷ | ..... ۴-۲-۲ سیستم ظرف درپوش   |
| ۳۱۸ | ..... ۵-۲-۲ مشخصات  |
| ۳۱۹ | ..... ۶-۲-۲ فواصل آزمایش  |
| ۳۲۰ | ..... ۷-۲-۲ شرایط نگهداری (در مطالعات پایداری)                                    |
| ۳۲۲ | ..... ۱-۷-۲-۲ موارد کلی   |
| ۳۲۴ | ..... ۲-۷-۲-۲ محصولات دارویی بسته‌بندی شده در ظروف نفوذناپذیر                     |
| ۳۲۴ | ..... ۳-۷-۲-۲ محصولات دارویی بسته‌بندی در ظروف بسته‌بندی‌های نیمه-نفوذپذیر        |
| ۳۲۸ | ..... ۴-۷-۲-۲ محصولات دارویی که باید در یخچال نگهداری شوند                        |
| ۳۲۹ | ..... ۵-۷-۲-۲ محصولات دارویی که باید در فریزر نگهداری شوند                        |

|     |   |
|-----|---|
| ۳۳۰ | ..... ۲-۷-۶ محصولات دارویی که در درجه حرارت 20°C- نگهداری می‌شوند                                     |
| ۳۳۰ | ..... ۲-۸ تعهد و التزام در ادامه آزمایش‌های پایداری   |
| ۳۳۱ | ..... ۲-۹ ارزیابی   |
| ۳۳۳ | ..... ۲-۱۰ عبارات و جملات شرایط نگهداری بر روی برچسب  |
| ۳۳۰ | ..... ۲-۱۱ پایداری در حال استفاده (مصرف) و زمان نگهداشت   |
| ۳۳۵ | ..... ۲-۱۲ تغییرات  |
| ۳۳۷ | ..... ۲-۱۳ مطالعات پایداری مستمر و جاری (در جریان)  |
| ۳۴۰ | ..... ۳- واژه‌نامه  |
| ۳۵۳ | ..... ۴- رفرانس‌ها و منابع  |
| ۳۵۵ | ..... ضمیمه ۱: مثال‌هایی از پارامترهای مورد آزمایش: بخش ۱ برای مواد موثر دارویی                       |
| ۳۵۶ | ..... ادامه ضمیمه ۱: بخش ۲ برای محصولات دارویی  |
| ۳۵۹ | ..... ضمیمه ۲: جملات و عبارات توصیه‌شده برای برچسب‌ها: بخش ۱ برای مواد موثر دارویی                    |
| ۳۶۲ | ..... ادامه ضمیمه ۲: بخش ۲ برای محصول دارویی نهایی: جملات و عبارات توصیه‌شده برای برچسب‌ها            |
| ۳۶۷ | ..... مراجع و منابع   |
|     | ..... ضمیمه ۳: تفسیر جملات نگهداری و انبارداری برای محصولات تایید شده در منطقه آب و هوایی II هنگامیکه |
| ۳۶۸ | ..... محصولات قرار است در منطقه اقلیمی IV پخش شوند  |
| ۳۷۱ | ..... فصل هشت: آزمایش‌های پایداری محصولات بیوتکنولوژیک و بیولوژیک Q5C                                 |
| ۳۷۳ | ..... فهرست مطالب فصل هشت   |
| ۳۷۴ | ..... ۱- مقدمه  |
| ۳۷۶ | ..... ۲- دامنه کاربرد راهنمای QC  |
| ۳۷۹ | ..... ۳- واژه‌نامه  |
| ۳۸۳ | ..... ۴- انتخاب بچ‌ها   |
| ۳۸۳ | ..... ۴-۱ ماده اولیه دارویی (مواد بالک)   |
| ۳۸۴ | ..... ۴-۲ مواد حد واسط  |

|     |   |
|-----|---|
| ۳۸۴ | ..... ۳-۴ محصول نهایی (در بسته‌بندی نهایی)                            |
| ۳۸۵ | ..... ۴-۴ انتخاب نمونه  |
| ۳۸۷ | ..... ۵- پروفایل نشان‌دهنده پایداری                                   |
| ۳۹۱ | ..... ۱-۵ پروتکل  |
| ۳۹۲ | ..... ۲-۵ پتنسی   |
| ۳۹۴ | ..... ۳-۵ خلوص و تعیین خصوصیات مولکولی                                |
| ۳۹۵ | ..... ۴-۵ ویژگی‌های دیگر محصول  |
| ۳۹۶ | ..... ۶- شرایط نگهداری  |
| ۳۹۶ | ..... ۱-۶ دما   |
| ۳۹۶ | ..... ۲-۶ رطوبت   |
| ۳۹۶ | ..... ۳-۶ شرایط تسریع شده و تحت استرس                                 |
| ۳۹۷ | ..... ۴-۶ نور   |
| ۳۹۷ | ..... ۵-۶ ظرف / درپوش   |
| ۳۹۸ | ..... ۶-۶ پایداری پس از بازسازی (اضافه کردن حلال) محصول منجمد خشک شده |
| ۳۹۸ | ..... ۷- فواصل آزمایش   |
| ۳۹۹ | ..... ۸- مشخصات   |
| ۳۹۹ | ..... ۹- برچسب‌گذاری  |
| ۴۰۰ | ..... ۱۰- واژه‌نامه   |

#### فصل نه: جنبه‌های قانونی لزوم انجام مطالعات پایداری

|     |  |
|-----|--|
| ۴۰۳ | ..... Regulatory Aspects and Stability Studies                                   |
| ۴۰۵ | ..... اصل ششم کنترل کیفیت PIC/S GMP و مطالعات پایداری                            |
| ۴۰۶ | ..... PIC/S GMP و مطالعات پایداری  |
| ۴۰۶ | ..... On-going Stability Programme در حال انجام                                  |
| ۴۱۱ | ..... اصل ۱۷ WHO عملیات خوب در کنترل کیفیت WHO Good practices in quality control |
| ۴۱۲ | ..... GMP WHO و مطالعات پایداری  |

|     |   |  |
|-----|---|--|
| ۴۱۲ | ..... Stability studies   | مطالعات پایداری  |
| ۴۱۵ | ..... cGMP-FDA, اصل ۹ کنترل‌های آزمایشگاهی                                      | اصول cGMP-FDA, اصل ۹ کنترل‌های آزمایشگاهی                                  |
| ۴۱۶ | ..... Stability testing cGMP-FDA  | آزمایشات پایداری cGMP-FDA  |
| ۴۱۹ | ..... اصل ۱۱ عملیات خوب ساخت برای مواد موثره دارویی ICH Q7 کنترل‌های آزمایشگاهی | اصل ۱۱ عملیات خوب ساخت برای مواد موثره دارویی ICH Q7 کنترل‌های آزمایشگاهی  |
| ۴۲۰ | ..... APIs  | پایش پایداری APIs  |
| ۴۲۱ | ..... Expiry and Retest Dating  | تاریخ انقضا و تاریخ بازآزمایش  |
| ۴۲۳ | .....   | فصل ده: ضمائم  |
| ۴۲۴ | .....   | ضمیمه ۱: پایداری تسریع‌شده بر اساس اصول کیتیک شیمیایی                      |
| ۴۲۵ | .....   | متد کلاسیک برای تعیین پایداری  |
| ۴۲۷ | .....   | روش امیرجاهد   |
| ۴۲۹ | .....   | ضمیمه ۲: SOPها و پروتکل‌های لازم برای مطالعات پایداری                      |
| ۴۳۱ | .....   | مقدمه  |
| ۴۳۱ | .....   | الف: مستندات لازم بهنگام ثبت   |
| ۴۳۱ | .....   | ب: مستندات لازم بعد از اخذ پروانه  |
| ۴۳۳ | .....   | روش استاندارد کاری برای مطالعات پایداری به هنگام ثبت دارو                  |
| ۴۶۴ | .....   | روش استاندارد کاری برای مطالعات پایداری مداوم و مستمر (ادواری) محصول نهایی |
| ۴۸۵ | .....   | پروتکل مطالعات پایداری قرص استامینوفن ۵۰۰ بهنگام ثبت دارو                  |
| ۴۹۵ | .....   | ضمیمه ۳: CTD و مطالعات پایداری   |
| ۵۱۱ | .....   | ضمیمه ۴: پایداری داروها فارماکوپه USP <1150>                               |
| ۵۰۴ | .....   | Beyond-use date - استفاده - تاریخ آن‌سوی                                   |
| ۵۰۵ | .....   | Stability protocols  |
| ۵۰۶ | .....   | Controlled Room Temperature, CRT   |
| ۵۰۸ | .....   | Mean kinetic temperature, MKT  |

|     |       |   |
|-----|-------|---|
| ۴۷۷ | ..... | ضمیمه ۵: فارماکوپه USP ملاحظات پایداری در عملیات نسخه پیچی <1191>                                 |
| ۵۱۱ | ..... | Stability consideration in Dispensing Practice USP <1191>   |
| ۵۱۳ | ..... | Stability پایداری   |
| ۵۱۴ | ..... | عوامل موثر در پایداری محصولات دارویی  |
| ۵۱۵ | ..... | Hydrolysis هیدرولیز   |
| ۵۱۶ | ..... | Epimerization (اپی مری زیشن) اپی مریزاسیون  |
| ۵۱۷ | ..... | Decarboxylation (دکربوکسی لیشن) دکربوکسیلاسیون  |
| ۵۱۷ | ..... | Dehydration (دهاید ریشن) دهیدراسیون   |
| ۵۱۸ | ..... | Oxidation (اکسید ریشن) اکسیداسیون   |
| ۵۱۹ | ..... | Photochemical decomposition تخریب فتوشیمیایی  |
| ۵۱۹ | ..... | Ionic strength قدرت یونی  |
| ۵۱۹ | ..... | pH Effect pH اثر  |
| ۵۲۰ | ..... | Interionic ( $\text{Ion}^{\text{N}^+} - \text{Ion}^{\text{N}^-}$ ) compatibility سازگاری بین یونی |
| ۵۲۱ | ..... | Solid state stability پایداری حالت جامد   |
| ۵۲۱ | ..... | Temperature درجه حرارت  |
| ۵۲۲ | ..... | Stability studies in manufacturing مطالعات پایداری در تولید                                       |
| ۵۲۲ | ..... | Responsibility of Pharmacist مسئولیت داروسازان  |
| ۵۲۳ | ..... | Rotation of Stock چرخش موجودی و توجه به تاریخ انقضا   |
| ۵۲۳ | ..... | نگهداری در شرایط محیطی پیشنهاد شده  |
| ۵۲۴ | ..... | توجه به محصولات دارویی از نظر بروز ناپایداری  |
| ۵۲۵ | ..... | Solid dosage forms اشکال دزژ جامد   |
| ۵۲۵ | ..... | Hard and soft gelatin capsules کپسول های نرم و سخت ژلاتینی  |
| ۵۲۶ | ..... | Uncoated tablets قرص های بدون روکش  |
| ۵۲۶ | ..... | Coated tablets قرص های روکش دار   |
| ۵۲۶ | ..... | Dry Powder and Granules پودرهای خشک و گرانول ها   |
|     |       | پودرها و گرانول ها برای استفاده در سوسپانسیون ها  |
| ۵۲۷ | ..... | Powders and granules intended for constitution as suspension                                      |

|     |  |
|-----|--|
| ۵۲۷ | قرص‌ها، پودرها و گرانول‌های جوشان                                  |
| ۵۲۷ | Liquid dosage form اشکال دزاج مایع                                 |
| ۵۲۸ | Solutions, elixirs and syrups محلول‌ها، الگزیرها و شربت‌ها         |
| ۵۲۸ | Emulsions امولسیون‌ها  |
| ۵۲۸ | Suspensions سوسپانسیون‌ها  |
| ۵۲۹ | Tinctures and fluidextract تنتورها و عصاره‌های مایه                |
| ۵۲۹ | Sterile liquids محصولات مایع استریل                                |
| ۵۲۹ | نیمه جامدات (کرم‌ها، پمادها، و شیافها)                             |
| ۵۳۰ | Creams کرم‌ها  |
| ۵۳۰ | Ointments پمادها   |
| ۵۳۰ | Suppositories شیاف‌ها  |
| ۵۳۱ | Repackaging بسته‌بندی مجدد   |
| ۵۳۲ | Dilution and mixing رقیق سازی و اختلاط                             |
| ۵۳۳ | Informing and educating the patient اطلاع رسانی و آموزش به بیمار   |
| ۵۳۵ | Stability ovens and chambers . ضمیمه ۶: آون‌ها و اتاقک‌های پایداری |
| ۵۳۶ | Stability Chamber اتاقک‌های پایداری                                |
| ۵۳۶ | Comitment batches بچ‌های التزام                                    |
| ۵۴۱ | انواع مدل‌های اتاقک‌های پایداری                                    |
| ۵۴۲ | احراز کیفیت یا کیفیت‌دهی Qualification اتاقک‌های پایداری           |
| ۵۴۳ | خصوصیات یک اتاقک پایداری نمونه                                     |
| ۵۴۵ | خصوصیات ایمنی اتاقک‌های پایداری                                    |
| ۵۴۵ | الزامات لازم برای نصب اتاقک‌های پایداری                            |
| ۵۴۷ | واژه‌نامه اتاقک‌های پایداری  |