



فرآورده‌های پیشرفته تشخیص و درمان

مستندات مورد بررسی برای تایید شرط مرحله تولید

- ▶ در حوزه فراورده‌های پیشرفته تشخیص و درمان، شرط تولید از این جهت اهمیت دارد که ارزیابی دانش‌بنیانی نباید بر پایه صرف ایده، فرمول، مقاله، پروتکل یا ادعای شفاهی انجام شود. مبنای این شرط آن است که محصول یا خدمت باید به مرحله‌ای رسیده باشد که نمونه واقعی، قابل مشاهده و قابل ارزیابی فنی از آن وجود داشته باشد و بتوان درباره کیفیت، تکرارپذیری، امکان تجاری‌سازی و انطباق آن با ادعای شرکت قضاوت کرد. در عمل، این شرط زمانی بررسی می‌شود که شرکت یا کالای در حال تولید داشته باشد، یا حداقل نمونه آزمایشگاهی قابل بررسی فنی ساخته باشد و قصد تولید و فروش آن را نشان دهد، یا خدمتی ارائه کند که برای آن اسناد فروش قابل اتکا وجود داشته باشد. در مقابل، اگر محصول هنوز به مرحله نمونه قابل ارزیابی نرسیده باشد، یا خدمت ادعایی فاقد قرارداد و اسناد فروش باشد، یا آنچه ارائه شده صرفاً ماهیت بازرگانی یا درآمد غیرمرتبط داشته باشد، شرط تولید قابل احراز نیست.
- ▶ شرط تولید در این حوزه **فقط** به معنی ساختن یک چیزی نیست. برای این که تولید قابل احراز باشد، باید شواهدی وجود داشته باشد که نشان دهد محصول واقعاً از مرز نمونه‌سازی بسیار ابتدایی اولیه عبور کرده و وارد سطحی از فرآیند قابل کنترل و قابل تکرار مطابق با ادعاهای فنی عنوان شده است. بنابراین، شرط تولید نه فقط با رویت یک نمونه، بلکه با رویت یک نمونه یا محصولی در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی که فرآیند تولید آن تا حدی تثبیت شده و کیفیت آن سنجیده شده است احراز می‌شود.
- ▶ در ارزیابی عملی، یکی از مهم‌ترین شواهد، **رویت نمونه واقعی محصول یا حداقل نمونه آزمایشگاهی قابل بررسی فنی** است. این رویت باید صرفاً ظاهری نباشد؛ یعنی دبیرخانه باید بتواند بررسی کند که آیا نمونه ارائه‌شده با ادعای شرکت هم‌خوان است یا خیر.
- ▶ **رویت خود محصول، تصاویر محصول، تصاویر تجهیزات محل تولید، و حتی نتایج آزمون‌های عملکردی یا میکروبی،** به عنوان قرائن مؤید شرط تولید استفاده شده‌اند.
- ▶ فایل‌های ثبت اختراع، مقالات چاپ شده، پایان‌نامه‌های علمی و تحقیقاتی و گزارش طرح‌های مصوب تحقیقاتی با مراکز دانشگاهی و پژوهشی و شرکت‌های دانش بنیان دیگر هم می‌تواند ملاک احراز شرط تولید قرار بگیرد.

- ▶ به‌طور مشابه، در یک محصول بازارمحور نیز وجود بروشور، تصویر محصول، زیرساخت تولید، و قرارداد تولید می‌تواند نشان دهد که شرکت از مرحله ادعا عبور کرده و محصول را به سطح عرضه رسانده است. با این حال، رویت نمونه به‌تنهایی کافی نیست؛ اگر نمونه وجود داشته باشد ولی عملکرد نزدیک به عملکرد ادعایی یا کنترل کیفی حداقلی اثبات نشده باشد، احتمال عدم تأیید این شرط وجود دارد. به همین دلیل، در پرونده‌های واقعی، علاوه بر رویت نمونه، ارجاع به نتایج آزمون‌های شناسایی، کنترل کیفی، رضایت‌نامه مصرف‌کننده، یا کارکرد واقعی محصول در کاربرد هدف نیز در جمع‌بندی شرط تولید لحاظ می‌شود.
- ▶ یکی دیگر از ارکان اصلی احراز شرط تولید، وجود اسناد تجاری و رگولاتوری است. در محصولاتی که وارد بازار شده‌اند، معمولاً باید شواهدی مانند فاکتور فروش، قرارداد فروش، قرارداد تولید، پروانه یا مجوزهای مربوطه، IRC، گواهی‌های لازم، و سوابق عرضه رسمی بررسی می‌شود. داشتن این اسناد به احراز شرط تولید کمک می‌کند.
- ▶ در احراز تولید در مرتبه‌های بالاتر مانند صنعتی یا نیمه صنعتی و پایلوت، جمیع اسناد عنوان شده برای شرط تولید بسیار مهم‌اند؛ چون نشان می‌دهند محصول از سطح نمونه‌سازی داخلی فراتر رفته و به مرحله ارائه واقعی رسیده است. بنابراین به‌طور کلی، شرط تولید می‌تواند با حداقل محصول قابل ارائه، MVP قابل ارزیابی فنی، یا محصول تجاری‌شده دارای اسناد فروش احراز شود، مشروط بر آن‌که مستندات فنی و شکلی آن وجود داشته باشد.

پارامترهای موثر بر شروط سطح فناوری

وجود مستندات عمومی پایه تقریباً برای همه زیرشاخه‌ها اهمیت دارد و نبود آن‌ها معمولاً باعث تضعیف یا عدم احراز شرط سطح فناوری می‌شود. این مستندات پایه شامل مواردی از این دست است:

طراحی و اجرای برنامه پایداری،
و حسب مورد ارائه مطالعات PK/PD،
بیواکیوالانسی یا مطالعه بالینی مدون

دفاتر تحقیق و توسعه و مستندات مسیر ادعایی،
بررسی امکان مقیاس‌افزایی و اجرای پایلوت،
تولید سه بچ متوالی برای اثبات تکرارپذیری،
استفاده از آزمون‌ها و روش‌های استاندارد یا معتبرسازی‌شده،

وجود این مستندات به تنهایی شرط سطح فناوری را ثابت نمی‌کند، اما نبود آن‌ها معمولاً نشانه این است که شرکت هنوز نتوانسته ادعای پیچیدگی فنی خود را در سطح قابل ارزیابی مستند کند.

در **فرمولاسیون‌های دارویی پیشرفته**، سطح فناوری معمولاً زمانی قابل احراز است که محصول دارای یک رفتار عملکردی طراحی شده و غیرمتعارف باشد و این رفتار با داده‌های معتبر اثبات شده باشد. برای مثال، در فرآورده‌های دارویی نانویی، شرط سطح فناوری با صرف استفاده از لفظ «نانو» احراز نمی‌شود؛ بلکه باید مستنداتی مانند Target Product Profile، Control Strategy، تعیین ویژگی‌های بحرانی مواد اولیه و پارامترهای بحرانی فرآیند، و نیز داده‌های تحلیلی ناظر بر اندازه ذره، PDI، زتاپتانسیل، مورفولوژی، ترکیب سطح، محتوای ماده مؤثره، میزان انکپسوله شدن، بازدهی، پروفایل رهایش، ناخالصی‌ها، ویژگی‌های میکروبی، استریلیتی، اندوتوکسین، pH، اسمولاریته و سازگاری با ظرف وجود داشته باشد. اگر محصول نانویی لیوفیلیزه باشد، داده‌های مرتبط با ساختار کیک، رطوبت باقیمانده، بازسازی پذیری، حفظ مشخصات نانو پس از بازسازی، آنالیز حرارتی، انتخاب کریو/لیوپروتکتانت و اعتبارسنجی سیکل لیوفیلیزاسیون نیز ضروری است. بنابراین، سطح فناوری در این بخش زمانی قابل تأیید است که شرکت بتواند نشان دهد محصولش واقعاً یک سامانه نانویی کنترل شده و پایدار است.

در **فرمولاسیون‌های پوستی و مخاطی پیشرفته** نیز منطق مشابهی برقرار است. اگر شرکت مدعی پچ مخزنی با رهش کنترل شده، میکرونیدل دارورسان، فرمول مخاط چسب استریل، یا ترانسفوزوم بارگذاری شده باشد، باید نشان دهد که محصول واجد رفتار فنی‌ای است که از یک فرمول معمولی فراتر می‌رود. در پچ‌های مخزنی، وجود داده‌های نرخ رهش هدف، یکنواختی محتوای دارو، پایداری پچ، سازگاری با ماتریس و لایه‌های پلیمری، تحریک‌زایی پوستی، آزمون‌های IVRT و چسبندگی مهم است. در میکرونیدل‌ها، ابعاد سوزن، سختی مکانیکی، زمان انحلال، یکنواختی بارگذاری، آزمون نفوذ و عمق ورود، TEWL و ایمنی پوستی باید روشن باشد. در فرآورده‌های مخاط چسب، بدون استریلیتی، اندوتوکسین، رئولوژی، زمان چسبندگی، pH، اسمولاریته، و پروفایل رهش نمی‌توان از فناوری پیشرفته سخن گفت. در ترانسفوزوم‌ها نیز داده‌های DLS، زتاپتانسیل، TEM، کارایی بارگذاری، IVRT، نفوذ ex vivo، پایداری نشت دارو و تخریب فسفولیپیدها نقش کلیدی دارند. پس در این دسته، شرط سطح فناوری عملاً به این بستگی دارد که آیا شرکت توانسته یک رفتار پیچیده و طراحی شده را به صورت مستند ثابت کند یا خیر.

در **فرمولاسیون‌های پیشرفته تزریقی، ایمپلنت‌ها، فرآورده‌های استنشاقی و رهش پیوسته خوراکی**، شرط سطح فناوری شدیداً به مستندات عملکردی و فرآیندی وابسته است. برای کونژوگه‌های دارویی باید نوع کونژوگه، درجه کونژوگاسیون، یکنواختی محصول، فعالیت زیستی، پایداری پیوند، ناخالصی‌ها و ایمنی ایمونولوژیک روشن باشد. در فرمولاسیون‌های لیوفیلیزه غیرکلاسیک، بدون داده‌های مربوط به ظاهر و یکنواختی کیک، رطوبت باقیمانده، سرعت بازسازی، شفافیت محلول بازسازی شده، عدم رسوب، PDI

پس از بازسازی و پروفایل ناخالصی، ادعای فناوری پیشرفته ضعیف است. در ایمپلنت‌ها، داده‌های پروفایل رهایش، یکنواختی دارو، سازگاری با بافت، استحکام مکانیکی، استریلیتی و آزمون‌های اختصاصی هر نوع ایمپلنت لازم است. در فرآورده‌های استنشاقی پیشرفته، شرط سطح فناوری بدون داده‌های FPF، GSD، MMAD، Delivered Dose Uniformity، پایداری رطوبتی، آزمون‌های NGI یا ACI و کارایی دستگاه احراز نمی‌شود. در رهش‌کنترل‌شده خوراکی نیز وجود داده‌های پروفایل رهایش در محیط‌های مختلف، یکنواختی محتوا، پایداری پوشش یا ساختار چندلایه، مقاومت مکانیکی، و کنترل اختصاصی هر زیرنوع اهمیت دارد. بنابراین، در این حوزه‌ها، فناوری زمانی قابل احراز است که شرکت بتواند با آزمون‌های اختصاصی همان فناوری نشان دهد محصولش چیزی فراتر از یک شکل دارویی مرسوم است.

در **مواد اولیه دارویی**، شرط سطح فناوری بیشتر در خود مسیر سنتز، نوع ساختار، دشواری کنترل فرآیند، و پیچیدگی خالص‌سازی و مقیاس‌افزایی نمود پیدا می‌کند. در سنتز مواد با ساختارهای فضایی ویژه یا پیچیده، مستندات مثلاً خلوص نوری، نسبت دیاستریومری، تعیین کانفیگوراسیون، پایداری کایرالیته، کنترل ایزومریزاسیون، رزین یا آنزیم‌های خاص، و اعتبارسنجی انتقال به مقیاس صنعتی اهمیت دارند. در پپتیدها، توالی صحیح، خلوص بالا، حذف کامل معرف‌ها و حلال‌های خطرناک، روش خالص‌سازی صنعتی، و کنترل تخریب‌های ساختاری از شواهد اصلی‌اند. در الیگونوکلوئوتیدها، حساسیت شدید به رطوبت و دما، کنترل سیکل‌های کاپلینگ و دپاکتینگ، LC-MS یا MALDI-TOF، خلوص و توالی، و حذف کامل معرف‌ها اهمیت دارد. در رادیوداروها، خلوص رادیوشیمیایی، فعالیت ویژه، پایداری کمپلکس، کنترل نیمه‌عمر و زیرساخت تولید و حفاظت پرتویی تعیین‌کننده است. در سنتز در شرایط پیچیده یا صنعتی، وجود DOE، پایش برخط، گزارش‌های طراحی آزمایش، ثبت برخط پارامترهای بحرانی، مقایسه پروفایل ناخالصی‌ها، و تحلیل آماری از مستندات اصلی شرط سطح فناوری است. همین‌طور در کمپلکس‌سازی یا چلاته‌کردن صنعتی، بدون داده‌های مربوط به استوکیومتری دقیق، پایداری کمپلکس، گونه‌های فرعی، مورفولوژی، اندازه ذره و حلالیت و زیست‌دسترس‌پذیری، ادعای سطح فناوری بالا ناقص می‌ماند.

در **حوزه زیستی**، شرط سطح فناوری معمولاً از همه حساس‌تر است. تولید داروها و فرآورده‌های نو ترکیب، واکسن‌های انسانی غیرنو ترکیب، فرآورده‌های بیولوژیک، محصولات هموستاتیک، پگیلاسیون آپتامرها، محصولات سلول/بافت/ژن درمانی، و کیت‌ها و خدمات تشخیصی، همگی بالقوه می‌توانند واجد سطح فناوری بالا باشند؛ اما احراز این شرط وابسته به وجود مستندات سخت فنی است. برای مثال، در محصولات زیستی، سطح فناوری باید در انتخاب و کنترل میزبان، سیستم بیان، بانک سلولی، ایمنی ویروسی، potency، پایداری زیستی، comparability، و کنترل‌های اختصاصی فرآیند دیده شود. در محصولات سلول، بافت و ژن درمانی، بدون مستندات مربوط به منبع سلولی، ایمنی زیستی، طراحی آسپتیک، کنترل هویت و توانمندی سلول یا سازه ژنی، و مدیریت ریسک، پیچیدگی ادعایی قابل احراز نیست. در کیت‌های شناسایی آنالیت‌های زیستی، شرط سطح فناوری زمانی احراز می‌شود که اجزای زیستی و

عملکرد سیستم با مستندات حساسیت، ویژگی، حد تشخیص، دقت، خطی بودن، پایداری، تداخل‌ها، و کنترل کیفی بچ به بچ پشتیبانی شود. در غیر این صورت، حتی یک کیت یا خدمت تشخیصی فروخته شده هم ممکن است از نظر سطح فناوری قابل تأیید نباشد.

در **داروهای گیاهی** نیز شرط سطح فناوری باید با احتیاط بررسی شود. هر محصول گیاهی یا طبیعی واجد سطح فناوری بالا نیست. در این زیرحوزه، سطح فناوری بیشتر در روش‌های پیشرفته استخراج، جداسازی غیرترسیمی، خالص‌سازی تک‌مولکول‌های گیاهی، فرمولاسیون‌های پیشرفته، و فرآورده‌های ابداعی با اثبات کارایی و ایمنی و اثربخشی بالینی معنا پیدا می‌کند. برای محصولات آرایشی-بهداشتی با منشأ طبیعی و خواص کارکردی ویژه نیز وجود کارآزمایی بالینی استاندارد، کد اخلاق، ثبت IRCT، و گزارش نهایی جزء شواهد اصلی است. بنابراین، اگر محصول طبیعی صرفاً ترکیب چند عصاره شناخته شده باشد، بدون استانداردسازی بر پایه مولکول شاخص، بدون مستندات عملکردی، و بدون طراحی فرمولاسیون پیچیده، شرط سطح فناوری آن معمولاً قابل احراز نخواهد بود.

یکی از مهم‌ترین نکات در ارزیابی شرط سطح فناوری این است که **میان ادعای فناورانه و شواهد پشتیبان، تناسب برقرار باشد**. اگر شرکت ادعای ساختار پیچیده، رهایش کنترل شده، پایداری ویژه، یا عملکرد برتر دارد، باید مدارک همان ادعا را ارائه کند. به عنوان نمونه شرکت یک ساختار پیشرفته ادعا می‌کند اما آنالیزهای کلیدی مشخصه‌یابی وجود ندارد، یا اگر محصول در مقیاس بالاتر تولید شده ولی داده‌های تطبیقی مقیاس‌افزایی ارائه نشده، یا اگر برتری عملکردی نسبت به محصول مرجع مطرح می‌شود اما مطالعات مقایسه‌ای معتبر وجود ندارد، شرط سطح فناوری به صورت مستند قابل احراز نیست. همین منطبق را در پرونده‌های واقعی هم می‌توان دید؛ به عنوان نمونه در پرونده‌ای که استفاده از ساختار MOF در فرمولاسیون پوستی ادعا شده بود، چون XRD، SEM و BET کافی، مطالعات رهایش و پایداری، و اثبات حفظ یکپارچگی ساختار در بستر نهایی ارائه نشده بود، نتیجه این شد که با وجود تولید و فروش، شرط سطح فناوری قابل تأیید نیست.

در مقابل، در پرونده‌هایی هم ممکن است شرکت فعالیت فنی واقعی انجام داده باشد، اما چون هسته فناوری مبتنی بر **روش‌های شناخته شده و متداول** است و شواهدی برای دشواری کپی‌برداری یا ایجاد کارکرد پیچیده جدید وجود ندارد، شرط سطح فناوری رد شود. در یک نمونه دیگر، با وجود وجود دفاتر تحقیق و توسعه، آزمون‌های عملکردی، و تولید در فرم‌های مختلف، جمع‌بندی ممکن است این باشد که فرآیند بیشتر در سطح **اجرای مناسب روش‌های متداول صنعتی** قرار دارد و منجر به ایجاد خواص پیچیده و جدیدی نشده است؛ بنابراین شرط سطح فناوری قابل احراز نباشد.

در نهایت، می‌توان گفت که شواهد اصلی برای احراز این شرط نیز عبارت‌اند از: پرونده کامل طراحی فنی، Target Product Profile، Control Strategy، تعیین مواد و پارامترهای بحرانی، آزمون‌های مشخصه‌یابی اختصاصی، داده‌های عملکردی، پایداری، مقیاس‌افزایی، سه بچ متوالی، مطالعات مقایسه‌ای، و حسب مورد داده‌های پیش‌بالینی یا بالینی.

شرکت باید نشان دهد که بر خود محصول، زیرسیستم اصلی آن، یا فرآیند و تجهیزات پیچیده تولید، طراحی اساسی و قابل توجه انجام داده و صرفاً مجری ساخت، مونتاژکننده، فرمولاتور سطحی، یا بازتولیدکننده یک مسیر آماده نیست. باید مشخص شود که آیا طراحی شرکت بر یکپارچه‌سازی محصول، زیرسیستم اصلی، یا فرآیند پیچیده تولید متمرکز بوده یا اساساً فعالیت طراحی قابل توجهی وجود نداشته است.

همچنین نوع شواهد قابل قبول هم روشن شده است: توان متخصصان شرکت، نقشه‌های فنی و آزمایشات و تاییدیه‌ها، تجهیزات و نرم‌افزارهای مورد استفاده در طراحی، تاریخچه نسخه‌های مختلف محصول، و گردش مواد اولیه و فرآیندهای تولیدی از مهم‌ترین شواهد این شرط هستند.

مستندات مورد بررسی در ارزیابی تسلط بر دانش فنی

تسلط بر دانش فنی وقتی احراز می‌شود که شرکت بتواند به‌طور مستند نشان دهد که مسئله فنی را شناخته، برای آن راه‌حل طراحی کرده، نسخه‌های مختلف را آزموده، شکست‌ها و اصلاحات را ثبت کرده، و در نهایت با اتکا به فهم خود به نسخه نهایی رسیده است. بنابراین، صرف داشتن یک محصول، یک نمونه، یا حتی چند آنالیز پراکنده برای احراز این شرط کافی نیست. آنچه اهمیت دارد این است که شرکت چرا و چگونه به فرمول، ساختار، فرآیند یا سامانه نهایی رسیده و آیا می‌تواند منطق علمی آن را توضیح دهد یا نه. وجود دفاتر تحقیق و توسعه، مستندات مسیر ادعایی، روش‌های تحلیلی معتبر، و ... همگی از شواهد پایه‌ای هستند که نشان می‌دهند توسعه در شرکت صرفاً ادعایی یا موردی نبوده است.

یکی از محورهای مهم در احراز تسلط فنی، **سوابق و ترکیب تیم مجری** است. در این بخش، فقط داشتن چند نام علمی یا رزومه دانشگاهی مطرح نیست؛ تخصص اعضای اصلی با ماهیت محصول و فناوری ادعایی **ارتباط مستقیم و مؤثر** بایستی داشته باشد، مشخص باشد که این افراد چه نقشی در پروژه داشته‌اند، و رابطه آن‌ها با شرکت مدعی چگونه است. اگر اعضای کلیدی صرفاً به‌صورت اسمی یا مشاوره‌ای حضور داشته باشند و نقش مؤثر در توسعه نداشته باشند، این موضوع ارزش اثباتی محدودی دارد. در این زمینه، چند اصل باید رعایت شود. نخست این‌که اعضای اصلی تیم باید از نظر رشته، تجربه، و نقش اجرایی، با فناوری ادعایی تناسب داشته باشند؛ برای مثال در یک محصول زیستی یا تشخیصی، وجود نیرویی با تجربه مستقیم در زیست‌فناوری، کنترل کیفیت زیستی، فرمولاسیون، مهندسی پروتئین، یا طراحی کیت، اهمیت بیشتری از یک رزومه نامرتبط دارد. دوم آن‌که نوع همکاری افراد باید روشن باشد؛ همکاری تمام‌وقت یا حضور مؤثر عملیاتی معمولاً ارزش اثباتی بیشتری از همکاری اسمی یا پاره‌وقت بدون مستندات نقش دارد. سوم آن‌که رابطه افراد با خود شرکت و با طرح ادعایی باید مشخص باشد؛ یعنی معلوم باشد این افراد در طراحی، بهینه‌سازی، تحلیل داده‌ها و تصمیم‌گیری‌های فنی نقش داشته‌اند، نه اینکه صرفاً در جلسه حاضر شده یا نامشان در اسلاید آمده باشد. چهارم آن‌که تیم باید بتواند در جلسه ارزیابی از نتایج خود **دفاع فنی واقعی** کند. اگر اعضای تیم فقط کلیات را بگویند اما در برابر سؤالات تخصصی درباره طراحی آزمایش، منطق انتخاب پارامترها، تفسیر آزمون‌ها، یا علت انتخاب نسخه نهایی درمانده شوند، این ضعف مستقیماً به عدم احراز تسلط فنی منجر می‌شود.

■ رکن دوم احراز تسلط فنی، وجود پرونده مستند تحقیق و توسعه است. در حوزه فرآورده‌های پیشرفته تشخیص و درمان، این مستندات باید فقط شامل یک گزارش کلی یا چند نمودار نهایی نباشند، بلکه باید ردپای مسیر توسعه را نشان دهند. این مسیر معمولاً شامل تعریف مسئله، تعیین نیازمندی‌های کاربر یا محصول، طراحی اولیه، انتخاب مواد و اجزا، نسخه‌های مختلف، تغییرات اعمال شده، نتایج هر مرحله، شکست‌ها، اقدامات اصلاحی، و منطق رسیدن به نسخه نهایی است. این یعنی تسلط فنی وقتی احراز می‌شود که شرکت بتواند یک تاریخچه توسعه قابل ردیابی و مهندسی شده ارائه کند.

■ رکن سوم، شناخت و کنترل فرآیند و مواد بحرانی است. شرکت باید نشان دهد که فقط به نتیجه نهایی نرسیده، بلکه می‌داند چه مواد اولیه‌ای بحرانی‌اند، چه پارامترهای فرآیندی تعیین‌کننده‌اند، و چگونه این پارامترها را کنترل کرده است. در فرمولاسیون‌های پیشرفته، این موضوع معمولاً با تعیین Critical Material Attributes، Control Strategy، TPP و Critical Process Parameters همراه است. در مواد اولیه دارویی، با طراحی مسیر سنتز، خالص‌سازی، کنترل ناخالصی، و مقیاس‌افزایی نشان داده می‌شود. در محصولات زیستی، با کنترل بانک سلولی، فایل ایمنی ویروسی، comparability protocol، batch record، و طراحی فرآیند آسپتیک نمود پیدا می‌کند. در کیت‌های تشخیصی هم کیفیت مواد زیستی، شرایط کونژوگاسیون، ترکیب بافرها و پایدارکننده‌ها، و سازگاری با پلتفرم هدف باید روشن باشد. بنابراین، اگر شرکتی نتواند مشخص کند چه چیزی در محصولش بحرانی است و چگونه آن را کنترل می‌کند، معمولاً احراز تسلط فنی دشوار می‌شود.

■ رکن چهارم، آزمون‌ها و شواهد فنی اصلی است. در اینجا باید بین انجام چند تست و داشتن شواهد کافی برای اثبات ادعای اصلی فرق گذاشت. آزمون‌های مورد انتظار بسته به ماهیت محصول متفاوت‌اند، اما اصل کلی ثابت است: شرکت باید آزمون‌هایی را ارائه کند که مستقیماً هسته ادعای فناورانه را اثبات کنند.

در اینجا نکته بسیار مهمی وجود دارد نواقص بحرانی در تست‌های اصلی نباید وجود داشته باشد. مقصود از نقص بحرانی این است که شرکت یا اصلاً آزمون کلیدی را انجام نداده باشد، یا طراحی آن آزمون از نظر علمی غلط باشد، یا نتواند داده را تفسیر کند، یا آزمون به جای اثبات ادعای اصلی، متغیرهای مداخله‌گر را با هم مخلوط کرده باشد. معیار عملی این است که تست‌های کلیدی باید هم انجام شده باشند، هم درست طراحی شده باشند، هم قابل دفاع باشند، و هم نواقص بحرانی در آن‌ها وجود نداشته باشد.

در کنار آزمون‌ها، مستندات اجرایی و کنترلی نیز برای احراز تسلط فنی اهمیت زیادی دارند. وجود Batch record کامل، گزارش شرایط واکنش و خالص‌سازی، گزارش انتخاب شرایط بهینه، اعتبارسنجی روش‌های آنالیزی از نظر دقت و صحت و تکرارپذیری، و بایگانی کامل داده‌های خام کروماتوگرافی، طیف‌سنجی و آزمون‌های زیستی از مدارکی هستند که برای اثبات این موارد کمک کننده هستند.