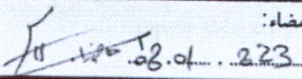
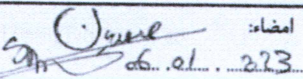
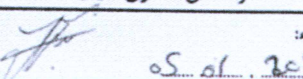


| | | |
|--|--|---|
| شماره سند: COA-P061 سند مرجع: SP-P061 شماره بازبینی: 01 تاریخ قابل اجرا: 10.01.2023 تاریخ بازبینی: 10.01.2026 شماره صفحه: ۱ از ۴ | گواهی آنالیز بانک اصلی (MCB) سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (رویان سل) (معتبرسازی) Embryonic Stem Cell (RoyanCell) Master Cell Bank (MCB) Certificate of Analysis (Validation) |  Royan ATI Tech Pharmed |
|  MASTER COPY It is valid in green Royan ATI Tech Pharmed | | |

| اطلاعات عمومی (General Information) | | | |
|--|--|--|------------|
| نام محصول (Product name) | بانک اصلی سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (رویان سل) (Embryonic Stem Cell (RoyanCell) Master Cell Bank) | سایز سری ساخت (Batch Size) | 100 |
| نوع محصول (Product Type) | MCB <input checked="" type="checkbox"/> WCB <input type="checkbox"/> | شماره بیچ (Batch Number) | hE8-1-1 |
| دز محصول (Quantity) | 1×10 ⁶ cells/0.5 ml | تاریخ تولید (Production Date) | 29.01.2021 |
| شرایط نگهداری (Storage Condition) | ≤ -150 °C | تاریخ انقضاء پیش بینی شده [†] (Proposed Expiration Date [†]) | 29.01.2026 |
| مواد تشکیل دهنده (Ingredient) | سلول، محیط انجماد حاوی 90% FBS و 10% ماده DMSO (Cell, Freezing Media: 90% FBS, 10% DMSO) | | |

| مشخصات کیفی (Quality Parameters) | | | | | |
|-------------------------------------|--|----------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------|
| ردیف (No) | نام آزمون (Test Name) | روش آزمون (Test Method) | رفرنس (Reference) | محدوده مورد پذیرش (Acceptance criteria) | نتیجه (Results) |
| بی خطری (Safety) | | | | | |
| 1 | Sterility (aerobic, anaerobic Bacteria, Fungi) | Culture | USP <71> | No Growth | No Growth |
| 2 | Mycoplasma | Real Time-PCR | [1] USP <63> | Not Detect | Not Detected |
| 3 | Level of Bacterial Endotoxin (Detection limit <0.125 EU/ml) | LAL (Gel Clot)* | USP <85 > | Free of detectable endotoxins | Free of detectable endotoxins |
| 4 | HIV I and HIV II | Real Time-PCR* | USP <1180,1240> [2,3] | Negative | Negative |
| 5 | HCV | Real Time-PCR* | USP <1180,1240> [2,3] | Negative | Negative |
| 6 | HBV | Real Time-PCR* | USP <1180,1240> [2,3] | Negative | Negative |
| 7 | CMV | Real Time-PCR* | USP <1237,1240> [3] | Negative | Negative |
| 8 | EBV | Real Time-PCR* | USP <1050> [3] | Negative | Negative |

| | | | | | |
|---|--------------------------|---|---------------------------|---|--------------------------|
| انسیه حاجی زاده صفار مسئول فنی امضاء:  28.01.2023 | انسیه کهنه تهیه کننده | اعظم صمدیان مدیر کنترل کیفیت امضاء:  28.01.2023 | انسیه کهنه تایید کننده | نرگس صباحی موسوی کارشناس کنترل کیفیت امضاء:  28.01.2023 | انسیه کهنه تهیه کننده |
|---|--------------------------|---|---------------------------|---|--------------------------|

| | | |
|--|--|---|
| شماره سند: COA-P061 سند مرجع: SP-P061 شماره بازبینی: 01 تاریخ قابل اجرا: 10.01.2023 تاریخ بازبینی: 10.01.2026 شماره صفحه: ۲ از ۴ | گواهی آنالیز بانک اصلی (MCB) سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (رویان سل) (معتبرسازی) Embryonic Stem Cell (RoyanCell) Master Cell Bank (MCB) Certificate of Analysis (Validation) |  Royan ATI Tech Pharmed |
|  MASTER COPY It is valid in green Royan ATI Tech Pharmed | | |

| | | | | | |
|----|-------------------------------|----------------|---------------------|----------|----------|
| 9 | HTLV I and HTLV II | Real Time-PCR* | USP <1180,1240> [3] | Negative | Negative |
| 10 | Treponema Pallidum | Real Time-PCR* | USP <1180> [4] | Negative | Negative |
| 11 | Genetic Stability (Karyotype) | G-Banding | USP <1046> [5] | Normal | 46 XY |

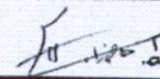

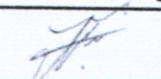
کیفیت (Quality)

| | | | | | | |
|----|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-----|
| 12 | Cell Viability | Pre-freeze | Trypan Blue exclusion | USP <1046> [3,6] | ≥ 70% | 97% |
| | | Post-thaw | | | | 87% |
| 13 | Cell Counting | Cell Counter/ Neubauer Haemocytometry | USP <1046> [3,7] | (1±0.5)*10 ⁶ | 1.4*10 ⁶ | |
| 14 | Population Doubling Time (PDT) | Cell Culture | USP <1046> [8] | ≤36 h | 27 h | |

شناسایی (Identity)

| | | | | | | |
|----|---------------------------------|---------------------|------------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| 15 | Morphology | Microscopy | USP <1046> [3,8] | Normal Morphology ¹ | Normal | |
| 16 | STR DNA Profiling | PCR | USP <1046> | Unique ID should be obtained | Unique ID obtained | |
| 17 | Histocompatibility (HLA typing) | PCR | USP <1046> | HLA Typing should be obtained | HLA Typing obtained | |
| 18 | Pluripotency | OCT4 Expression | Flow Cytometry | USP <1046,1027> [3,6] | ≥70% | 99.8% |
| 19 | | SSEA4 Expression | Flow Cytometry | USP <1046,1027> [3,6] | ≥70% | 94.9% |
| 20 | | TRA-1-60 Expression | Flow Cytometry | USP <1046,1027> [3,6] | ≥70% | 70.9% |
| 21 | | SSEA1 Expression | Flow Cytometry | USP <1046,1027> [3,6] | ≤10% | 0.46% |
| 22 | | NANOG Expression | IF | USP <1046> [3] | Positive | Positive |
| 23 | | TRA-1-81 Expression | IF | USP <1046> [3,8] | Positive | Positive |
| 24 | Alkaline Phosphatase Activity | Biochemical Assay | USP <1046> [8] | Positive | Positive | |

اثربخشی (Efficacy)

| | | |
|---|---|---|
| انسیه حاجی زاده صفار مسئول فنی امضاء:  23.01.2023 | اعظم صمدیان مدیر کنترل کیفیت امضاء:  23.01.2023 | نرگس صباحی موسوی کارشناس کنترل کیفیت امضاء:  23.01.2023 |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| شماره سند: COA-P061 سند مرجع: SP-P061 شماره بازبینی: 01 تاریخ قابل اجرا: 10.01.2023 تاریخ بازبینی: 10.01.2026 شماره صفحه: ۳ از ۴ | گواهی آنالیز بانک اصلی (MCB) سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (رویوان سل) (معتبرسازی) Embryonic Stem Cell (RoyanCell) Master Cell Bank (MCB) Certificate of Analysis (Validation) |  Royan ATI Tech Pharmed |
| |  MASTER COPY It is valid in green Royan ATI Tech Pharmed | |

| | | | | | |
|----|---|--------|-----------------------|--|--|
| 25 | In Vitro Differentiation (Spontaneous differentiation) | RT-PCR | USP <1046> [3,6,8] | Detection of endoderm, mesoderm, ectoderm ² | Endoderm, mesoderm, ectoderm detected ³ |
| 26 | In Vitro Differentiation: (Directed Differentiation) | IF | USP <1046> [6,8] | Detection of endoderm, mesoderm, ectoderm ² | Endoderm, mesoderm, ectoderm detected ⁴ |

¹ High nucleus to cytoplasm ratio in cells with prominent nucleoli forms compact, round and flat colonies
² Positive for markers of three embryonic germ layers; Ectoderm, Mesoderm, Endoderm
³ Positive for markers of three embryonic germ layers; Ectoderm: TUBULIN BIII, OTX2, Mesoderm: GATA4, TBX3, Endoderm: HNF4a, AFP
⁴ Positive for markers of three embryonic germ layers; Ectoderm: Tubulin BIII, Mesoderm: Brachyury (T), Endoderm: SOX17
 † Expiration Date based on stability data (Stability analysis still ongoing)
 * Results from Analysis of Working Cell Bank

گواهی می‌شود محصول بانک اصلی سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (رویوان سل) به شماره بچ hE8-1-1 از نظر کیفیت مورد تایید می‌باشد ■ / نمی‌باشد □.

It is certified that the product "Embryonic Stem Cell (RoyanCell) Master Cell Bank" with batch number "hE8-1-1" is approved ■ / rejected □.

| | |
|---|---|
| تهیه کننده: Produced By: <i>Narges Sabahi Moosavi</i> سمت: کارشناس کنترل کیفیت تاریخ و امضاء: Date and Signature: <i>28.05.2023</i> | تایید کننده: Approved By: <i>Azam Samadian</i> سمت: مدیر کنترل کیفیت تاریخ و امضاء: Date and Signature: <i>28.05.2023</i> |
| تایید کننده نهایی: Approved By: سمت: مسئول فنی تاریخ و امضاء: Date and Signature: <i>29.05.2023</i> | محل درج مهر کنترل کیفیت: Quality Control Stamp:  |

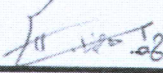
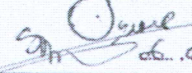

References:

- Nübling, C.M., et al., World Health Organization international standard to harmonize assays for detection of mycoplasma DNA. Applied and environmental microbiology, 2015. 81(17): p. 5694-5702.

| | | |
|--|--|--|
| انسیه حاجی زاده صفار مسئول فنی امضاء: <i>28.05.2023</i> | اعظم صمدیان مدیر کنترل کیفیت امضاء: <i>28.05.2023</i> | نرگس صباحی موسوی کارشناس کنترل کیفیت امضاء: <i>28.05.2023</i> |
|--|--|--|

| | | |
|---|--|---|
| شماره سند: COA-P061 سند مرجع: SP-P061 شماره بازبینی: 01 تاریخ قابل اجرا: 10.01.2023 تاریخ بازبینی: 10.01.2026 شماره صفحه: 4 از 4 | گواهی آنالیز بانک اصلی (MCB) سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (رویان سل) (معتبرسازی) Embryonic Stem Cell (RoyanCell) Master Cell Bank (MCB) Certificate of Analysis (Validation) |  Royan ATI Tech Pharmed |
|  MASTER COPY It is valid in green Royan ATI Tech Pharmed | | |

- Standardization, W.E.C.o.B., Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. 2017.
- De Sousa, P., et al., Development and production of good manufacturing practice grade human embryonic stem cell lines as source material for clinical application. Stem cell research, 2016. 17(2): p. 379-390.
- Zhou, C., et al., PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. Journal of clinical laboratory analysis, 2019. 33(5): p. e22890
- Bruce, K.W., J.D. Campbell, and P. De Sousa, Quality assured characterization of stem cells for safety in banking for clinical application. Stem Cell Banking, 2017: p. 79-98.
- Rehakova, Daniela, Tereza Souralova, and Irena Koutna. "Clinical-grade human pluripotent stem cells for cell therapy: characterization strategy." International Journal of Molecular Sciences 21.7 (2020): 2435. 7
- De Sousa, P. A., et al. "Derivation of the clinical grade human embryonic stem cell line RCe013-A (RC-9)." Stem cell research 17.1 (2016): 36-41.
- Tannenbaum, S.E., et al., Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells—platforms for future clinical applications. PloS one, 2012. 7(6): p. e35325. 6

| | | | | | |
|--|-------------|--|-------------|--|-------------|
| انسیه حاجی زاده صفار مسئول فنی | تایید کننده | اعظم صمدیان مدیر کنترل کیفیت | تایید کننده | نرگس صباحی موسوی کارشناس کنترل کیفیت | تایید کننده |
| امضاء:  22.01.2023 | | امضاء:  22.01.2023 | | امضاء:  22.01.2023 | |