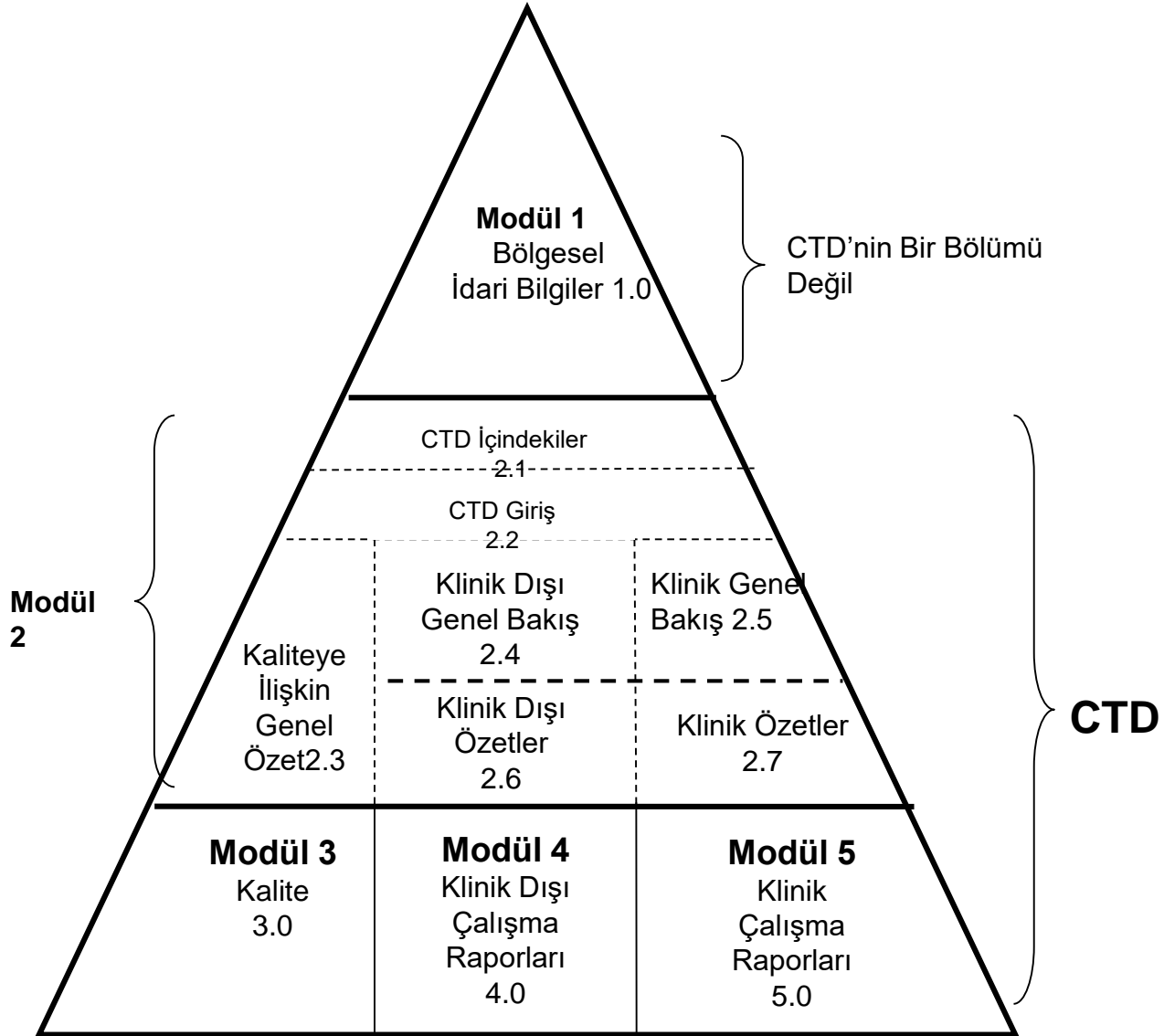


# **Modül 3 Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler**

# CTD Organizasyonunun Şematik Sunumu



# EMAD

- EMAD'ın da başvuru sahibi ile ilgili (“açık”) bölüm, dokümantasyonun 3.2.S bölümüne dahil olmalıdır.
- EMAD'ın tamamının (“açık” ve kapalı” bölümünün) yetkili makamlara ruhsat başvurusu ile eş zamanlı ulaşmalıdır.
- EMAD yeniden formatlandırılmışsa, EMAD sahibi tarafından içeriğinin, EMAD'ın mevcut versiyonu ile birebir aynı olduğunu garantileyen imzalı bir beyan sunulmalıdır.
- EMAD yerine CEP belgesi sunulabilir

## 3.2.S.2 Üretim (isim, üretici)

- **3.2.S.2.1 Üretici(ler) (isim, üretici)**
- Yükleniciler dahil her bir üreticinin ismi, adresi ve sorumluluğu ve üretim ve testlerin yapıldığı her bir üretim yeri veya tesisi verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzları: “Yeni Etkin Madde Kimyası” ve “Etkin Madde Kimyası”

## 3.2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü

- **3.2.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (isim, üretici)**
- Etkin madde testlerinde kullanılan analitik prosedürlere ilişkin deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri verilmelidir.
- *Referans CPMP-ICH Kılavuzları “Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji” “Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji”, “Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”, “Biyolojik Menşeli Örnekler Üzerindeki Testler”*

# Tanımlar

**Validasyon:** Bir malzeme, ekipman veya sistemin belirlenen spesifikasyonlarda çalıştığının ispat edilmesi için yürütülen çalışmalardır.

# Analitik Validasyon

(ICH Guideline Q2A)

- Doğruluk (Accuracy)
- Kesinlik (Precision)
  - Tekrarlanabilirlik (Reproducibility)
  - Tekrar elde edilebilirlik (Repeatability)
- Doğrusallık ve Aralığı (Linearity and range)
- Seçicilik (Specificity)
- Teşhis edilebilirlik (Detection limit)
- Tayin edilebilirlik (Quantitation limit)
- Yöntemin Stabilitesi

## 3.2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü

- **3.2.S.4.4 Seri Analizleri (isim, üretici)**

Seri tarifleri ve seri analizlerinin sonuçları verilmelidir.

*Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Safsızlık testlerine ilişkin kılavuz: yeni etkin maddelerdeki safsızlıklar”, “Safsızlıklar: artık çözeltiler”, “Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”, “Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”*



# 3.2.S.7 Stabilite (isim, üretici)

## 3.2.S.7.1 Stabilite Özeti ve Sonuçlar (isim, üretici)

Yürütülen çalışmaların türleri, başvuru olan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenmelidir. Özette örneğin zorlamalı degradasyon çalışmalarından gerilim koşullarına kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular ile saklama koşulları ve yeniden test tarihi veya raf ömrüyle ilgili sonuçlar yer almalıdır.

- Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Stabilite test kılavuzları: Yeni etkin maddeler ve müstahzarların stabilite testleri” “Stabilite testi: etkin maddeler ve ürünlerinin fotostabilite testleri” “Stabilite verilerinin değerlendirilmesi”, “ruhsatlandırmadaki tip II değişikliğe ilişkin stabilite testleri hakkında” “Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilitesi”
- Referans CPMP-Kılavuzu: “Yeni Etkin Madde Kimyası” “Etkin Madde Kimyası”, “Ürün özelliklerinde tıbbi ürünlerin ve etkin maddelerin saklama koşullarının beyanı hakkına “mevcut etkin maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testleri hakkında”.

## **3.2.P. MÜSTAHZAR (İSİM, DOZAJ FORMU)**

### **3.2.P.1 Müstahzarın Tanımı ve Kompozisyonu (isim, dozaj formu)**

Müstahzarın ve bileşiminin bir tarifi verilmelidir.

- Dozaj formunun tarifi;
- Bileşim, yani, dozaj formunun tüm bileşenlerinin listesi, birim bazında miktarları, bileşimlerin işlevleri ve kalite standartlarına referanslar
- Dozaj formu ve varsa eşlik eden sulandırıcıların kap kapak tipi (sulandırıcıyla birlikte sunulan bir müstahzar için, ilgili bilgilerin uygun olduğunda, ayrı bir “P” bölümünde verilmesi gerekir).

## 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim (isim, dozaj formu)

- Dozaj formunun, formülün, üretim sürecinin, kap kapak sisteminin, mikrobiyolojik özelliklerin ve kullanma talimatlarının başvuruda belirtilen amaca uygun olduğunu tespit etmek için yürütülen çalışmalardır.
- Formül ile serinin çoğaltılabilme özelliğini, ürünün performansını ve müstahzarın kalitesini etkileyebilen süreç özellikleri (kritik parametreler) tespit ve tarif edilmelidir.
- Farmasötik gelişim bölümünün içinde veya ekinde spesifik çalışmalar veya yayınlanan literatürden elde edilen destekleyici veriler ve sonuçları kullanılabilir.

# Farmasötik Gelişim ile ilgili kılavuzlar

- Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Farmasötik gelişim hakkında” “Farmasötik Gelişime ek – Sterilizasyon yöntemlerinin seçiminde kullanılan Karar Ağaçları”, “Biyoteknolojik ve Biyolojik Ürünler İçin Farmasötik Gelişim – Farmasötik Gelişime Ek NfG”
- Referans CPMP Kılavuzu: “biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışması”

## **3.2.P.2 Farmasötik Gelişim (isim, dozaj formu)**

- **3.2.P.2.1 Müstahzar bileşenleri (isim, dozaj formu)**
- **3.2.P.2.1.1 Etkin madde (isim, dozaj formu)**
- Etkin maddenin 3.2.P.1.'de sıralanan yardımcı maddeler ile uyumluluğu açıklanmalıdır. Ayrıca etkin maddenin, müstahzarın performansını etkileyebilecek önemli fizikokimyasal özellikleri (örneğin, su içeriği, çözünübilirlik, partikül büyüklüğü dağılımı, polimorfik veya katı hal şekli) açıklanmalıdır.
- Kombinasyon ürünlerinde etkin maddelerin birbiriyle uyumluluğu tartışılmalıdır.

# 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim

- **3.2.P.2.1 Müstahzar bileşenleri (isim, dozaj formu)**
- **3.2.P.2.1.2 Yardımcı Maddeler (isim, dozaj formu)**
- 3.2.P.1'de sıralanan yardımcı maddelerin seçimi, konsantrasyonları, müstahzarın performansını etkileyebilen karakteristikleri herbirinin fonksiyonları açısından açıklanmalıdır.
- Referans CPMP Kılavuzu: “Tıbbi bir ürünün ruhsat başvuru dosyasındaki yardımcı maddeler”

# **3.2.P.2 Farmasötik Gelişim**

## **3.2.P.2.2 Müstahzar (isim, dozaj formu)**

### **3.2.P.2.2.1 Formülasyon Gelişimi (isim, dozaj formu)**

#### **Özet**

Uygun yerlerde, karşılaştırmalı in vitro çalışmalardan (örn. çözünürlük) veya karşılaştırmalı in vivo çalışmalardan (örn. biyoeşdeğerlilik) elde edilen sonuçlar tartışılmalıdır.

### **3.2.P.2.2.2 Eksez-Doz (isim, dozaj formu)**

Formüldeki aşırılıkların gerekçeleri belirtilmelidir.

## **3.2.P.2 Farmasötik Gelişim**

- **3.2.P.2.2.3 Fizikokimyasal ve Biyolojik Özellikler (isim, dozaj formu)**
- Müstahzarın performansına ilişkin, pH, iyonik güç, çözünürlük, yeniden dağılma, yeniden oluşma, partikül büyüklüğü dağılımı, agregasyon, polimorfizm, reolojik özellikler, biyolojik aktivite veya güç ve/veya immünolojik aktivite gibi parametreler ele alınmalıdır.



# 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim

- **3.2.P.2.3 Üretim Proses Gelişimi (isim, dozaj formu)**
- Üretim prosesinin nasıl seçildiği ve optimize edildiği ve özellikle de kritik yönleri açıklanmalıdır.
- Uygun olan yerlerde sterilizasyon yöntemi açıklanmalı ve gerekçeleri verilmelidir.
- Pivotal klinik serileri üretmekte kullanılan üretim proses ile tarif edilen prosesin arasında bulunan ve ürünün performansını etkileyebilen farklar tartışılmalıdır.
- *Referans CPMP Kılavuzu: “Etkin ilaç maddesi olarak biyoteknoloji ile elde edilen proteinler içeren tıbbi ürünlerin karşılaştırılabilirliği”*

# 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim

- **3.2.P.2.4 Kap Kapak Sistemi (isim, dozaj formu)**
- Müstahzarın saklanması, nakledilmesinde (sevkiyat) ve kullanılmasında faydalanılan kap kapak sisteminin uygunluğu açıklanmalıdır.
- Seçilen malzemeler, nem ve ışıktan koruma, bileşimindeki maddelerin dozaj formuna uygunluğu, bileşimindeki maddelerin güvenliği ve performansı değerlendirilmelidir.

# 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim

- **3.2.P.2. 5 Mikrobiyolojik Özellikler (isim, dozaj formu)**
- Uygun olan yerlerde dozaj formunun mikrobiyolojik özellikleri tartışılmalıdır.
- Mikrobiyal limitlerin kullanılmamasının nedeni
- Antimikrobiyal koruyucuların nasıl seçildiği ve ne derecede etkili olduğu bu tartışılmalı
- Steril ürünlerde, mikrobiyal kontaminasyonu engelleyen kap kapak sisteminin bütünlüğü ele alınmalıdır.
- *Referans CPMP Kılavuzu: "Tıbbi ürünlerde antioksidan ve koruyucuların kullanılmasına ilişkin kılavuz"*

## 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim

- **3.2.P.2. 6 Geçimlilik (isim, dozaj formu)**
- Ürününün beraberinde verilen sulandırıcı (sulandırıcılar) veya dozaj cihazlarıyla geçimliliği (örneğin etkin maddenin solüsyon içinde presipitasyonu, enjeksiyon kanalları üzerinde sorpsiyon, stabilite) etiketlendirme için uygun ve destekleyici bilgi verecek şekilde ele alınmalıdır.

## 3.2.P.3 Üretim

- **3.2.P.3.3 Üretim Prosesinin ve Proses Kontrollerinin tarifi (isim, dozaj formu)**
- Proses basamaklarının ve maddelerin sürece nerede girdiğini gösteren bir akış şeması sunulmalıdır. Proses kontrollerinin, ara madde testlerinin veya bitmiş ürün kontrollerinin yapıldığı kritik basamaklar ve noktalar tespit edilmelidir.
- Ambalajlama dahil olmak üzere üretim prosesinin basamaklarının sıralamasını ve üretim ölçeğini gösteren bir anlatım yer almalıdır.

# 3.2.P.3 Üretim

- **3.2.P.3.3 Üretim Prosesinin ve Proses Kontrollerinin tarifi (isim, dozaj formu)**
- Proses içindeki basamaklar için zaman, sıcaklık veya pH gibi uygun proses parametreleri tanımlanmalıdır. Beraberindeki sayısal değerler beklenen aralık olarak sunulabilir. Kritik basamaklara ilişkin nümerik aralıkların gerekçeleri 3.2.P.3.4. bölümde belirtilmelidir. Belli durumlarda çevre koşulları (örn. efervesan ürün için düşük nem) belirtilmelidir.
- Maddelerin yeniden işlenmesine ilişkin önerilerin gerekçeleri verilmelidir. Bu gerekçeleri destekleyen veriler referans olarak gösterilmeli veya bu bölümde yer almalıdır (3.2.P.3.3)
- Ayrıca Biyoteknolojik ürünler söz konusu olduğunda uygunsa, tesisler için 3.2.A.1.'e bkz.
- Referans CPMP Kılavuzu: “Bitmiş dozaj formunun üretimine ilişkin”

## 3.2.P.3 Üretim

- **3.2.P.3.4 Kritik Basamakların ve Ara Maddelerin Kontrolleri (isim, dozaj formu)**
- Kritik Basamaklar: Prosesin kontrol edilmesini sağlamak için üretim prosesinin 3.2.P.3.3. kısmında tespit edilen kritik basamaklarda yapılan testler ile kabul kriterler (deneysel veriler dahil olmak üzere gerekçeleri ile birlikte) verilmelidir.
- Ara Maddeler: Süreç sırasında izole edilen ara maddelerin kalitesi ve kontrolüyle ilgili bilgi verilmelidir.

# Kalifikasyon – Validasyon?

**Kalifikasyon:** Bir malzeme, ekipman veya sistemin spesifikasyonlarının tanımlanması ve bu spesifikasyonlara uygunluğunun ölçülmesidir.

**Validasyon:** Bir malzeme, ekipman veya sistemin belirlenen spesifikasyonlarda çalıştığının ispat edilmesi için yürütülen çalışmalardır.



# Kalifikasyon çeşitleri

**Dizayn Kalifikasyonu (DQ):**

**Montaj kalifikasyonu (IQ):**

Ekipmanların spesifikasyonlarda belirtildiği şekilde montajının yapıldığını gösterir.

**Çalıştırma kalifikasyonu (OQ):**

Ekipmanların belirli spesifikasyonlara ve limitlere göre çalıştığını gösterir.

**Performans kalifikasyonu (PQ):**

Ekipmanın minimum ve maksimum güvenilir şekilde çalıştığının kanıtlanmasıdır

## 3.2.P.3 Üretim

- **3.2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü (isim, dozaj formu)**
- Referans CPMP Kılavuzları: “Bir tıbbi ürünün ruhsat başvuru dosyasındaki yardımcı maddeler.” “Tıbbi ürünlerde antioksidan ve koruyucuların kullanılmasına ilişkin kılavuz”

## 3.2.P.3 Üretim

- **3.2.P.4.1 Spesifikasyonlar (isim, dozaj formu)**
- Yardımcı maddelerin spesifikasyonları verilmelidir.
- Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “*Spesifikasyonlar: Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar – Kimyasal Maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri*”  
“*Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri*”

## 3.2.P.3 Üretim

### 3.2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü

#### 3.2.P.4.2 Analitik Prosedürler (isim, dozaj formu)

Uygun olan yerlerde yardımcı maddelerin testlerinde kullanılan analitik prosedürler verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji”,  
“Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”

# **3.2.P.5. Müstahzarın kontrolü (isim, dozaj formu)**

## **3.2.P.5.2 Analitik Prosedürler (isim, dozaj formu)**

Müstahzarın test edilmesinde kullanılan analitik usuller verilmelidir.

*Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji”, “Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”*

## **3.2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (isim, dozaj formu)**

Müstahzarın test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler için deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri verilmelidir.

*Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji”, “Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji”, “Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”*

## 3.2.P.5. Müstahzarın kontrolü (isim, dozaj formu)

- **3.2.P.5.4 Seri Analizleri (isim, dozaj formu)**
- Serileri ve seri analizlerinin sonuçları tarif edilmelidir.
- Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Yeni müstahzarlarda safsızlıklar”, “Safsızlıklar: artık çözeltiler”, “Spesifikasyonlar: Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar-kimyasal maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”, “Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”

## 3.2.P.5. Müstahzarın kontrolü (isim, dozaj formu)

- **3.2.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu (isim, dozaj formu)**
- Safsızlıkların karakterizasyonu hakkında bilgi verilmelidir.
- Referans CPMP-ICH Kılavuzları: “Yeni müstahzarlarda safsızlıklar”, “Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilitate testi”, “Spesifikasyonlar: Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”, “Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik Ürünleri için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri”