

Common Technical Document (CTD)



Presented by:

Dr. N. Habibzadeh

2020.01.01



- | | |
|--|---|
| * 2005 – 2012 | Islamic Azad University |
| * Jan 2010 - Jan 2012 | Pasture int.- Assistant |
| * Jan 2009 - Aug 2014 | Pharmacy/Hospital - Dispensing Pharmacist |
| * Aug 2014 - Apr 2017 | CinnaGen-International Regulatory Affairs (QA Specialist) |
| * Jan 2018 - Jul 2018
management Deputy | BehnoodGen (PersisGen incubation center) – Quality |
| * Apr 2017 - Mar 2019 | Imen Vaccine - Qualified Person |
| * Aug 2019 - Present | PersisGen - Qualified Person |

Narciss Habibzadeh
Pharm.D

Introduction

Why CTD?

- The agreement to assemble all the **Quality, Safety and Efficacy** information in a **common format** (called **CTD - Common Technical Document**) has revolutionized the regulatory review processes, led to harmonized electronic submission that, in turn, enabled implementation of good review practices. For industries, it has eliminated the need to reformat the information for submission to the different ICH regulatory authorities.
- CTD is maintained by the ICH (International Conference on Harmonization) as technical document requirements for **registration of pharmaceuticals for human use**.
- The FDA characterized the CTD as “An information package of **clinical, nonclinical, manufacturing, technical data** in the **same format and with the same content**, that would be submitted for registering new drugs in all three ICH regions i.e.; **US, European Union and Japan**”.
- The CTD is **mandatory** since **01/July/2003**



Introduction

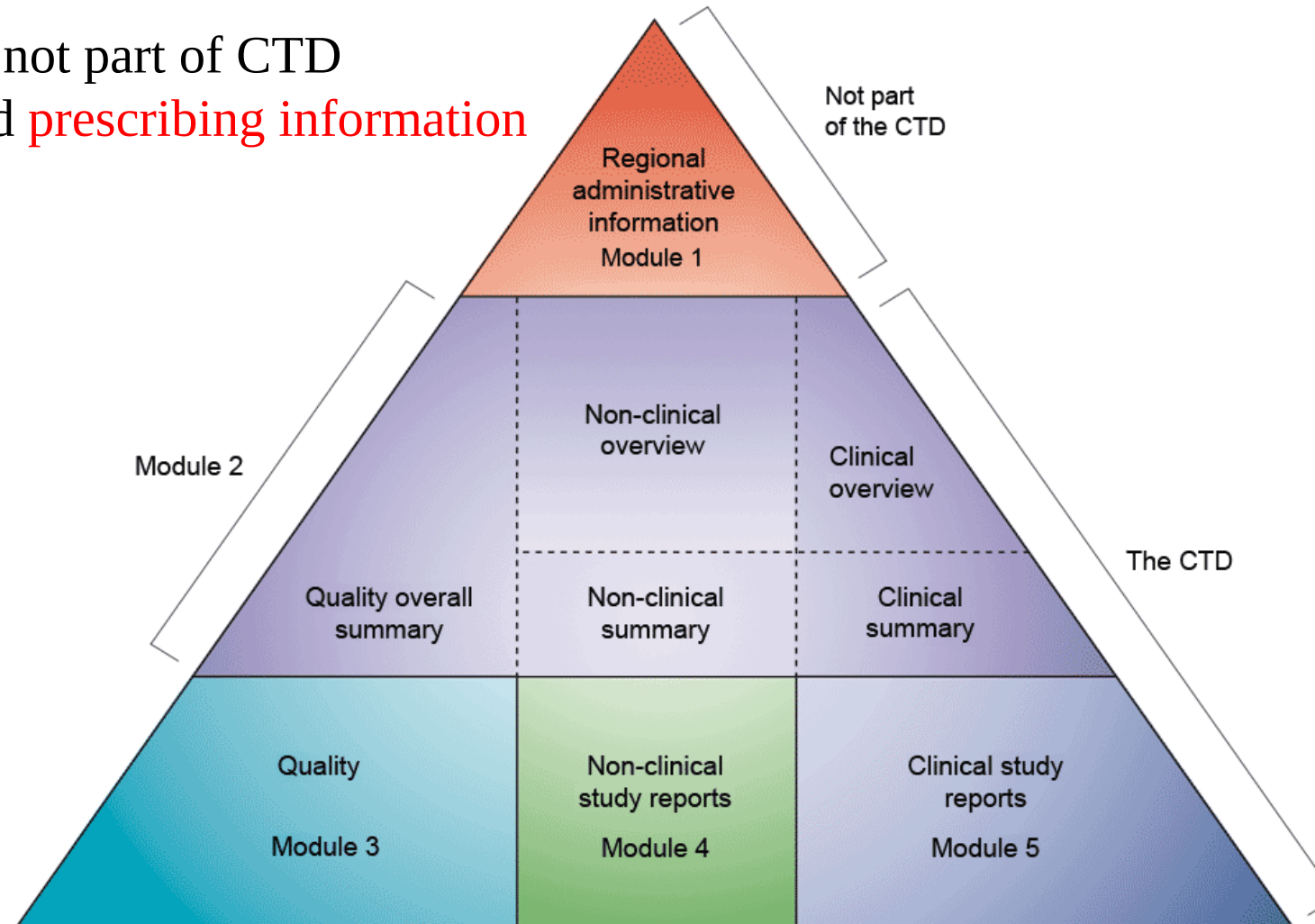
Why CTD?

- در گذشته، شرکت های داروسازی جهت ثبت پرونده های محصولات دارویی خود در کشور دیگری، بدلیل الزامات متفاوت کشور هدف خود، پرونده های خود را باید با چندین فرمت متفاوت (فرمت اروپا، فرمت NDA، و فرمت Gaiyo) تهیه می کردند.
- Applicants who wanted to submit their Applications to more than one region, due to differing regional requirements, they should prepare multiple, region-specific submissions.
- دستورالعمل ICH-CTD یک فرمت رایج، عمومی و متداول برای تنظیم پرونده های ثبت دارو را ارائه می کند؛ این فرمت می تواند جهت ثبت محصولات دارویی انسانی در کشورهای ژاپن، اتحادیه اروپا و ایالات متحده مورد استفاده قرار گیرد.
- ICH/CTD guidance describe a common format for the organization of applications that can be used to support registration of pharmaceuticals for human use in Japan, European Union, and United States.



Diagrammatic Representation of the CTD organization

Module 1 is not part of CTD
Contains regional and prescribing information



CTD Triangle



Introduction

- **Module 1 (Region specific Information)**

- Environmental Assessment, declarations and forms

- **Module 2 (Summaries)**

- 2.3.Quality overall Summary
- and Summary of Modules 4 and 5 (e.g. BE Tables)

- **Module 3 (Quality)**

- Drug substance
- Drug Product
- Appendices
- Batch information

- **Module 4**

- Non-Clinical study report and related data

- **Module 5**

- Clinical study reports , CRFs, & In – vitro comparative dissolution data, etc.
- Bioequivalence studies in ANDA submission
- STF (Study Tagging Files) submission
- STFs required by Unites states, optional in Europe & Japan



Module 2: Summaries

- خلاصه ماژول ۳، کیفیت
- **Quality (Module 3) Overall Summary**
- نگاه کلی و خلاصه ماژول ۴ ، مطالعات غیربالینی
- **Non-clinical (Module 4) Overview/Summaries**
- نگاه کلی و خلاصه ماژول ۵، مطالعات بالینی
- **Clinical (Module 5) Overview/Summaries**



Module 2-Table of Content

2.1	OVERALL CTD TABLE OF CONTENTS OF MODULES 2, 3, 4, AND 5
2.2	INTRODUCTION
2.3	QUALITY OVERALL SUMMARY
2.3.S	DRUG SUBSTANCE
2.3.S.1	General Information
2.3.S.2	Manufacture
2.3.S.3	Characterization
2.3.S.4	Control of Drug Substance
2.3.S.5	Reference Standards or Materials
2.3.S.6	Container Closure System
2.3.S.7	Stability
2.3.P	DRUG PRODUCT
2.3.P.1	Description and Composition of the Drug Product
2.3.P.2	Pharmaceutical Development
2.3.P.3	Manufacture
2.3.P.4	Control of Excipients
2.3.P.5	Control of Drug Product
2.3.P.6	Reference Standards or Materials
2.3.P.7	Container Closure System
2.3.P.8	Stability
2.3.A	Appendices
2.3.A.1	Facilities and Equipment
2.3.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation
2.3.A.3	Novel Excipients
2.3.R	Regional Information



Module 3: Quality

3.1 Table of Contents (list of all the documents provided for module 3)

3.2 Body of Data

3.2.S Drug Substance

3.2.P Drug Product

3.2.A Appendices

3.2.R Regional Information



3.2.S Drug Substance

3.2.S.1 General Information

- 3.2.S.1.1 Nomenclature
- 3.2.S.1.2 Structure
- 3.2.S.1.3 General Properties

3.2.S.2 Manufacture

- 3.2.S.2.1 Manufacturer Details Module
- 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
- 3.2.S.2.3 Control of Materials
- 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
- 3.2.S.2.5 Process Validation and /or Evaluation
- 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

3.2.S.3 Characterization

- 3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other Characteristics
- 3.2.S.3.2 Impurities



3.2.S Drug Substance

3.2.S.4 Control of Drug Substance

- 3.2.S.4.1 Specification of Drug Substance
- 3.2.S.4.2 Analytical Procedures
- 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.S.4.4 Batch Analyses
- 3.2.S.4.5 Justification of Specification

3.2.S.5. Reference Standards or Materials

3.2.S.6. Container Closure System

3.2.S.7. Stability

- 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
- 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
- 3.2.S.7.3 Stability Data



3.2.S Drug Substance

❑ 3.2.S DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)

❑ 3.2.S.1 General Information (name, manufacturer)

❑ 3.2.S.1.1 Nomenclature (name, manufacturer)

- Recommended International Nonproprietary Name (INN);
- Compendial name if relevant;
- Chemical name(s);
- Company or laboratory code;
- Other non-proprietary name(s), e.g., national name, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN); British Approved Name (BAN), and
- Chemical Abstracts Service (CAS) registry number.



3.2.S Drug Substance

□3.2.S.1.2 Structure (name, manufacturer)

- ارائه ی توالی آمینواسیدهای (amino acid Sequence) در محل گلیکوزیلاسیون و یا تغییرات پس از ترجمه و همچنین در صورت نیاز وزن مولکولی مربوطه

□3.2.S.1.3 General Properties (name, manufacturer)

- ارائه ی فهرستی از خواص فیزیکی شیمیایی ماده مؤثره و دیگر خواص مربوطه از جمله فعالیت بیولوژیکی برای محصولات بیوتکنولوژی (ICH Q6A & Q6B).

□ 3.2.S.2 Manufacture (name, manufacturer)

□3.2.S.2.1 Manufacturer(s) (name, manufacturer)

- نام، آدرس و مسئولیت هریک از سازندگان، از جمله اطلاعات مربوط به طرفین قرارداد و محل ساخت یا امکانات به کار رفته برای ساخت و آزمایش ارائه گردد.

□3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, manufacturer)



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

✓ شرح کاملی از فرآیند ساخت و کنترل فرآیندهای ماده مؤثره

➤ Batch(es) and scale definition

✓ شرحی در مورد سیستم شماره گذاری بچ ها

➤ Cell culture and harvest

✓ نموداری در مورد نمایش کلیه مراحل شامل استفاده از ویال بانک سلول کاری ، تلقیح، مراحل کشت سلول و مرحله برداشت رشد سلول و برداشت

✓ ترکیب اجزای محیط کشت و روش استریلیزاسیون محیط فرمانتاسیون

✓ پروسه هایی که جهت جلوگیری از آلودگی با عوامل خارجی برای هر یک از مراحل فرمانتاسیون صورت می گیرد

✓ شرایط کار و کنترل های حین تولید (محدوده مناسب برای پارامترهای تولید و کنترل مثلا زمان فرمانتاسیون، زمان دو برابر شدن سلول، خلوص کشت سلولی، زنده بودن سلول، pH ، CO₂ و ...

✓ کنترل های حین تولید در مراحل مختلف شامل مرحله فرمانتاسیون، برداشت و ...

✓ مطالعات اعتبارسنجی مربوط به مراحل کلیدی در رشد سلول، عملیات استریل کردن محیط کشت و ...



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

➤ Purification and modification reactions

- ✓ نموداری در مورد نمایش مراحل خالص سازی از مرحله جمع آوری Biomass تا مرحله قبل از پر کردن ماده دارویی ارائه گردد.
- ✓ کلیه مراحل و مواد بینابینی و اطلاعات مربوط به هر مرحله (به عنوان مثال در صورت کاربرد، حجم، pH، زمان مراحل بحرانی، زمان های نگهداری، دماها، شرح محلول های خروجی و **انتخاب فراکسیون**، نگهداری مواد بینابینی) ضمیمه گردد.
- ✓ شرحی از هر مرحله از فرآیندهای مشخص شده در نمودار ارائه گردد. شرح فوق باید شامل اطلاعاتی مانند؛ ذکر مواد، مقادیر، بافرها و محلول های دیگر، تجهیزات اصلی باشد.
- ✓ برای موادی از قبیل غشاء و رزین های کروماتوگرافی، اطلاعات مربوط به شرایط استفاده و نحوه استفاده مجدد آنها نیز فراهم گردد. شرح فوق باید کنترل فرآیندها (از جمله آزمایش ها و پارامترهای عملیاتی) همراه با محدوده قابل قبول برای مراحل فرآیندها، وسایل و مواد بینابینی را نیز شامل گردد.
- ✓ اطلاعات مربوط به روش های مورد استفاده جهت انتقال مواد در حین مراحل تولید، وسایل، فضاها و ساختارها و حمل و نقل و شرایط نگهداری به نحو مقتضی ارائه گردد.
- ✓ محدوده Bioburden و اندوتوکسین حین عملیات (در صورت کاربرد)
- ✓ کنترل های حین تولید در مراحل مختلف خالص سازی



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

➤ Filling, storage and transportation (shipping)

✓ شرحی از مراحل پر کردن ماده دارویی، مراحل کنترل (شامل آزمایش های حین کنترل و پارامتر های عملیاتی) و محدوده قابل قبول آنها ارائه گردد.

✓ سیستم ظرف - درپوش که برای نگهداری ماده دارویی مورد استفاده قرار می گیرد و شرایط نگهداری و حمل و نقل ماده دارویی باید شرح داده شود.

➤ ICH (Q6B,Q5B,Q5A)



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

➤ 3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

✓ فهرست مواد بکار رفته در مراحل ساخت ماده مؤثره (از جمله مواد اولیه، مواد آغازین، حلالها، کاتالیزورها، واکنشگرها) و محل استفاده هر یک از این مواد در فرآیند مشخص گردد. اطلاعات مربوط به کنترل کیفیت مواد اولیه ارائه گردد. برای مواد اولیه (ازجمله مواد با منشاء بیولوژیک مانند؛ محیط های کشت، آنتی بادی های منوکلونال، آنزیم ها) اطلاعات مربوط به مطابقت آنها با استانداردهای مربوطه با توجه به نوع استفاده از آنها (از جمله حذف و کنترل مواد مخاطره آمیز) نیز ارائه گردد. برای مواد با منشاء بیولوژیک اطلاعات مربوط به منبع، سازنده و ویژگی های آنها ضمیمه گردد (جزئیات در قسمت 3.2.A.2 مربوط به مواد شیمیایی جدید و زیست فن آوری ارائه می شود).

➤ ICH (Q6B, Q6A)



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

➤ Control of Source and Starting Materials of Biological Origin

✓ برای مواد با منشأ بیولوژیک اطلاعات مختصری در مورد عاری بودن نمونه از هرگونه آلودگی ویروسی ارائه گردد. (جزئیات در قسمت 3.2.A.2)

➤ Source, history, and generation of the cell substrate

✓ اطلاعات مربوط به منبع سوبسترای سلولی و آنالیز ژن وارد شده در سلول های دستورزی ژنتیکی شده و ژن وارد شده در کلون سلول اولیه که در ترکیب سلول مادر وارد می گردد، شرح داده شود.

➤ ICH (Q5D, Q5B)



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.3 *Control of Materials (name, manufacturer)*

➤ Cell banking system, characterization, and testing

✓ اطلاعات مربوط به سیستم بانک سلولی، فعالیت های کنترل کیفیت، و پایداری رده سلولی در حین تولید و نگهداری شامل روش های مورد استفاده در تکثیر بانک سلول اولیه (MSB) و بانک سلول (های) کاری (WCB)

➤ ICH (Q5D, Q5B)



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

Cell banking system, characterization, and testing

✓ در تولید داروی بیوژنریک مشابه (Biosimilar) فاکتورهای اساسی تولید؛ مانند سلول میزبان باید بین داروی بیوژنریک و داروی مرجع یکسان باشد.

✓ منشاء سلول میزبان

✓ ژن کدکننده

✓ وکتور

✓ منشاء و عملکرد هر یک از اجزا (منشاء همانندسازی، ژنهای مقاومت به آنتی بیوتیک، پروموتور، ...)

✓ مارکرهای ژنتیکی مهم در مشخصه سازی سلولهای تولیدی

✓ کلون سازی و ایجاد رده های سلولی نو ترکیب

✓ توصیف پروسه کلونینگ

✓ وضعیت فیزیکی ساختار نهایی درون سلول میزبان (به عنوان مثال داخل کروموزومی یا خارج کروموزومی)

✓ ش انتخاب کلونهای سلولی نو ترکیب



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

Cell banking system, characterization, and testing

➤ Master Cell Bank (MCB)

✓ روشهای تهیه و آنالیز

✓ تاریخ تهیه بانک سلولی، کنترل‌های حین تولید و شرایط نگهداری

✓ نتایج مربوط به تعیین خصوصیات بانک سلولی مادر برای شناسایی و خلوص با استفاده از مارکرهای فنوتیپی مناسب

✓ نتایج پایداری سلول میزبان و ساختار ژن نهایی در طول مدت زمان نگهداری

✓ نتایج بررسی عدم آلودگی بانک سلولی مادر به عوامل آلوده کننده شامل میکوپلاسما، باکتری و قارچ



3.2.S Drug Substance

3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

Cell banking system, characterization, and testing

➤ Working Cell Bank (WCB)

✓ روش تهیه بانک سلولی کاری شامل روش کار، محیط کشت و سایر اجزا

✓ تاریخ تهیه بانک سلولی کاری، کنترل‌های مربوطه و شرایط نگهداری

✓ مقدار و کمیت بانک سلولی و تعداد پاساژ از بانک سلولی مادر

✓ سلول نهایی تولید

✓ مشخصه سازی سلول نهایی تولید به منظور نشان دادن یکنواختی سیستم تولید بیولوژیک در طول رشد

✓ نتایج مربوط به آنالیز مارکرهای فنوتیپی یا ژنوتیپی سلول نهایی تولید به منظور تایید شناسایی و خلوص

✓ نتایج تست‌هایی که نشان دهنده عدم آلودگی سلول نهایی تولید به عوامل خارجی می باشند.



3.2.S Drug Substance

- **3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (name, manufacturer)**

- کنترل مراحل بحرانی: به منظور اطمینان از تحت کنترل بودن مراحل بحرانی در فرآیند ساخت باید انجام گیرد. لازم است آزمون ها و محدوده های قابل قبول به همراه توجیه آنها و نتایج آزمایش های انجام شده که در قسمت 3.2.S.2.2 ذکر شده است ارائه گردد.
- کنترل مواد بینابینی: اطلاعات مربوط به کنترل کیفیت مواد بینابینی که در طی فرآیند ساخت بدست آمده اند، باید ارائه گردد.
- ICH (Q6A, Q6B)
- برای محصولات زیست فن آوری: نتایج اطلاعات پایداری و شرایط نگهداری مواد بینابینی
- ICH Q5C



3.2.S Drug Substance

- **3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (name, manufacturer)**

- اطلاعات کافی در مورد نمایش اعتبارسنجی و مطالعات ارزیابی مراحل تولید در شرایط استریل یا فرایند استریلیزاسیون، و دلایل انتخاب کنترل مراحل بحرانی (پارامترهای عملیاتی و آزمایش های حین تولید) و محدوده های آنها برای مراحل از قبیل کشت سلول، جمع آوری محصول، خالص سازی و تغییرات ارائه گردد. برنامه انجام مطالعات، شرح اعتبارسنجی و نتایج آنالیزها و نتیجه گیری مطالعات اجرا شده ارائه گردد.
- اطلاعات مربوط به مطالعات ارزیابی در مراحل تولید جهت جداسازی یا غیر فعال نمودن آلودگی های ویروسی در قسمت 3.2.A.2 ارائه گردد.



3.2.S Drug Substance

- 3.2.S.2.6 *Manufacturing Process Development (name, manufacturer)*

- تاریخچه ای از توسعه مراحل تولید که در قسمت 3.2.S.2.2 شرح داده شده است، ارائه گردد.
- برای تغییرات معنا دار تولید، برای تعیین اثر این تغییرات روی کیفیت ماده دارویی با انجام تست های آزمایشگاهی روی بچ های ماده دارویی مربوطه، اطلاعات مقایسه ای ارائه گردد.
- آزمایش مورد استفاده جهت مشخص نمودن اثر تغییرات تولید روی ماده / مواد دارویی و محصول / محصولات دارویی مربوطه، می تواند مطالعات بالینی و غیر بالینی را نیز شامل گردد.

- ICH Q6B



3.2.S Drug Substance

- 3.2.S.3 Characterization (name, manufacturer)

- 3.2.S.3.1 *Elucidation of Structure and other Characteristics (name, manufacturer)*

- مطابق دستورالعمل ICH Q6B، جزئیات مربوط به ساختمان اولیه، ثانویه و پیچیده تر پروتئین مربوطه، تغییرات پس از ترجمه احتمالی (مانند شکل گلیکولیزه)، فعالیتهای بیولوژیکی، خلوص، و اختصاصات ایمونوشیمیایی برای محصول مورد نظر و مواد بینابینی، ارائه گردد.

- 3.2.S.3.2 *Impurities (name, manufacturer)*

- اطلاعات مربوط به ناخالصی ها باید ارائه گردد.

- ICH Q3A, Q3C, Q5C, Q6A, Q6B



3.2.S Drug Substance

- 3.2.S.4 Control of Drug Substance (name, manufacturer)
 - 3.2.S.4.1 *Specification (name, manufacturer)*
 - ICH Q6A , Q6B
 - 3.2.S.4.2 *Analytical Procedures (name, manufacturer)*
 - ICH Q2A , Q6B
 - 3.2.S.4.3 *Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)*
 - ICH Q2A, Q2B, Q6B



3.2.S Drug Substance

3.2.S.4 Control of Drug Substance (name, manufacturer)

- 3.2.S.4.4 *Batch Analyses (name, manufacturer)*
 - ICH Q3A, Q3C, Q6A, Q6B
- 3.2.S.4.5 *Justification of Specification (name, manufacturer)*
 - ICH Q3A, Q3C, Q6A Q6B



3.2.S Drug Substance

- 3.2.S.5 Reference Standards or Materials (name, manufacturer)
 - ICH Guidelines: Q6A, Q6B
- 3.2.S.6 Container Closure System (name, manufacturer)
- توصیفی از سیستم ظرف- درپوش از جمله ماهیت هر یک از مواد تشکیل دهنده اقلام بسته بندی اولیه و مشخصات آن ارائه گردد. مشخصات باید شامل توصیف و شناسایی ابعاد اصلی و در صورت لزوم ترسیم شکل ظرف باشد. در صورت وجود روش های غیر فارماکوپه ای **اعتبار سنجی** آنها باید ارائه گردد.
- برای مواد بسته بندی فاقد نقش محافظتی (به عنوان مثال نقش محافظت اضافی در بسته بندی و یا در حمل و نقل نداشته باشند). شرح مختصری آورده شود. اما برای مواد بسته بندی ثانویه دارای نقش حفاظتی، اطلاعات تکمیلی در مورد مناسب بودن بسته بندی ارائه شود.
- مناسب بودن مواد بسته بندی از لحاظ انتخاب مواد، حفاظت از نور و رطوبت، سازگاری مواد تشکیل دهنده با ماده مؤثره، همچنین جذب ماده مؤثره توسط ظرف و یا نشت اجزاء تشکیل دهنده ظرف به دارو و نیز بی خطری مواد تشکیل دهنده به اثبات رسیده و مورد بحث قرار گیرد.



3.2.S Drug Substance

- 3.2.S.7 Stability (name, manufacturer)

- 3.2.S.7.1 *Stability Summary and Conclusions (name, manufacturer)*

- انواع مطالعات پایداری انجام شده، پروتکل های مورد استفاده و نتایج مطالعات بشكل خلاصه آورده شود. این خلاصه باید شامل نتایج مطالعات پایداری تحت شرایط استرس جهت ارزیابی نحوه تجزیه دارو باشد، هم چنین نتیجه گیری نهایی در خصوص شرایط نگهداری و تاریخ آزمایش مجدد یا عمر قفسه ای (تاریخ انقضاء) به نحو مقتضی ارائه گردد.

- ICH Q1A, Q1B, Q5C



3.1 Table of Contents (list of all the documents provided for module 3)

3.2 Body of Data

3.2.S Drug Substance

3.2.P Drug Product

3.2.A Appendices

3.2.R Regional Information



3.2.P Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1 Components of Drug Product

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.1 Manufacturer

3.2.P.3.2 Batch Formula

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls

3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

3.2.P.3.5 Process Validation Process Validation and /or Evaluation



3.2.P Drug Product

3.2.P.4 Control of Excipients

- 3.2.P.4.1 Specifications
- 3.2.P.4.2 Analytical Procedures
- 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.P.4.4 Justification of Specifications
- 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin
- 3.2.P.4.6 Novel Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

- 3.2.P.5.1 Specification of Drug Product
- 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
- 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses
- 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities
- 3.2.P.5.6 Justification of Specification



3.2.P Drug Product

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion

3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.P.8.3 Stability Data



3.2.P Drug Product (Name, Dosage Form)

- 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)

- توصیفی از محصول دارویی و فرمولاسیون آن ارائه گردد. این توضیحات باید اطلاعات ذیل را شامل گردد:
- توصیف شکل دارویی؛
- فرمولاسیون شامل فهرستی از اجزاء تشکیل دهنده دارو و مقدار آنها در هر واحد (از جمله مقدار اضافی)، نقش هر یک از اجزاء فرمولاسیون و ذکر منبع برای استانداردهای کیفیت آنها (برای مثال ذکر مونوگراف فارماکوپه یا اختصاصاتی که سازنده اعلام می نماید)؛
- توصیفی از حلال همراه برای آماده سازی محصول دارویی؛
- نوع و جنس سیستم ظرف- درپوش شکل دارویی و برای حلال رقیق کننده همراه (در صورت لزوم)؛
- ICH Q6A ,Q6B



3.2.P Drug Product (Name, Dosage Form)

- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development (name, dosage form)

- در این بخش باید نتیجه مطالعات انجام شده در مرحله توسعه دارویی که نشان دهنده تطابق شکل دارویی، فرمولاسیون، روش ساخت، سیستم ظرف - درپوش، اختصاصات میکروبی و مناسب بودن نحوه مصرف دارو با آنچه که در مدارک درخواست پروانه ساخت یا ورود دارومی باشد، ارائه گردد. مطالعاتی که در این قسمت ارائه می گردد، باید از کنترل هایی که بطور معمول و با توجه به مشخصات فرآورده انجام می شود متمایز باشد. در ضمن در این بخش باید فرمولاسیون و فرایند ساخت همراه با ذکر شاخص های بحرانی که می توانند در تکرارپذیری فرآیند ساخت و همچنین کیفیت و عملکرد دارو تاثیر گذارد مشخص گردد.

- ICH Q6A , Q6B



3.2.P Drug Product (Name, Dosage Form)

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Name, Dosage Form)

- *3.2.P.2.1 Components of the Drug Product (name, dosage form)*

- *3.2.P.2.1.1 Drug Substance (name, dosage form)*

- سازگاری ماده مؤثره با مواد کمکی که در قسمت 3.2.P.1 فهرست گردیده است مورد بحث قرار گیرد. علاوه بر آن کلیه مشخصات فیزیکی و شیمیایی مهم ماده مؤثره (از قبیل مقدار آب، حلالیت، توزیع اندازه ذره ای، پلی مورفیسم یا شکل حالت جامد دارو) که می تواند بر عملکرد محصول دارویی اثر گذارد باید مورد بحث قرار گیرد.

- برای محصولات ترکیبی، سازگاری مواد مؤثره با یکدیگر نیز باید مورد بحث قرار گیرد.

- *3.2.P.2.1.2 Excipients (name, dosage form)*

- علت انتخاب مواد کمکی (که در قسمت 3.2.P.1 فهرست گردیده است)، هم چنین مقدار (درصد) و ویژگی های آنها که می تواند در عملکرد محصول دارویی اثر گذارد، با توجه به نقش آنها مورد بحث قرار گیرد.



3.2.P Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Name, dosage form)

- 3.2.P.2.2 Drug Product (name, dosage form)

- 3.2.P.2.2.1 Formulation Development (name, dosage form)

- خلاصه ای از توسعه فرمولاسیون محصول دارویی با در نظر گرفتن راه تجویز و نحوه مصرف باید ارائه گردد. تفاوت بین فرمولاسیون فرآورده ای که در آزمایش های بالینی مورد استفاده قرار گرفته است با فرمولاسیونی (اجزاء تشکیل دهنده) که در قسمت 3.2.P.1 شرح داده شده است مورد بحث قرار گیرد. نتایج مقایسه ای در مطالعات برون تن (بعنوان مثال انحلال) یا نتایج مقایسه ای مطالعات درون تن (بعنوان مثال بیو اکسی والانسی) در صورت لزوم مورد بحث قرار گیرد.

- 3.2.P.2.2.2 Overages (name, dosage form)

- برای مقادیر اضافی در فرمولاسیون که در قسمت 3.2.P.1 عنوان گردیده است باید توجیه و دلایل کافی ذکر گردد.



3.2.P Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Name, Dosage form)

- *3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties (name, dosage form)*

- عوامل مرتبط با چگونگی عملکرد محصول دارویی از قبیل pH، قدرت یونی، انحلال، پراکنده سازی، آماده سازی، توزیع اندازه ذرات، تجمع ذرات، پلی مورفیسم، خواص رئولوژیکی، فعالیت یا قدرت بیولوژیکی و یا فعالیت ایمونولوژیکی محصول دارویی باید در این بخش عنوان قرار گردد.

- *3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development (name, dosage form)*

- انتخاب و بهینه سازی فرآیند ساخت که در قسمت 3.2.P.3.3 شرح داده می شود به ویژه مراحل بحرانی آن به تفصیل ارائه گردد. شرح و توجیه روش سترون سازی در صورت به کارگیری ارائه شود.
- اختلاف بین فرآیند هایی که در تولید بچ های بالینی استفاده شده است و فرآیند هایی که در قسمت 3.2.P.3.3 شرح داده می شود و می تواند در کیفیت محصول دارویی اثر گذارد مورد بحث قرار گیرد.



3.2.P Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Name, Dosage form)

- 3.2.P.2.4 Container Closure System (name, dosage form)

- مناسب بودن سیستم ظرف- درپوش که در قسمت 3.2.P.7 شرح داده می شود. شرایط نگهداری، حمل و نقل و طرز مصرف محصول دارویی باید مورد بحث قرار گیرد. در این ارتباط باید علت انتخاب مواد بسته بندی، حفاظت از نور و رطوبت، سازگاری مواد تشکیل دهنده با شکل دارویی (از جمله احتمال و میزان جذب دارو از طریق ظرف و یا امکان نشت اجزاء تشکیل دهنده ظرف به دارو) ارائه گردد. هم چنین ایمنی و بی خطری مواد بسته بندی، کارآیی قطره چکان (در صورت وجود)، اپلیکاتور و غیره، در قابلیت تحویل دوزهای مساوی نیز مورد بحث قرار گیرد.



3.2.P Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Name, Dosage form)

- 3.2.P.2.6 *Compatibility (name, dosage form)*

- سازگاری محصول دارویی با حلال هایی که جهت آماده سازی به کار می رود وسازگاری محصول دارویی با ابزار تقسیم دوز (به عنوان مثال؛ رسوب ماده دارویی در محلول یا جذب سطحی به ظرف تزریق و یا پایداری) جهت تأیید اطلاعات روی برچسب و برگه راهنما ارائه گردد.

- 3.2.P.2.5 *Microbiological Attributes (name, dosage form)*

- در صورت لزوم خصوصیات میکروبی شکل دارویی باید مورد بحث قرار گیرد، به عنوان مثال ، دلایل منطقی مبنی بر عدم انجام آزمایش های محدودیت میکروبی در مورد فرآورده های غیر سترون و همچنین نحوه انتخاب و کارایی سیستم محافظ در مورد محصولات حاوی ماده محافظ ارائه گردد. در مورد محصولات سترون، درستی عملکرد سیستم ظرف- درپوش جهت ممانعت از ورود هرگونه آلودگی میکروبی نیز باید عنوان گردد.



3.2.P Drug Product

- 3.2.P.3 Manufacture (name, dosage form)

- 3.2.P.3.1 Manufacturer(s) (name, dosage form)

- نام، آدرس و مسئولیت هر یک از سازندگان، از جمله اطلاعات مربوط به طرفین قرارداد، و محل ساخت یا تجهیزات مورد استفاده در تولید و آزمایش باید ارائه گردد.

- 3.2.P.3.2 Batch Formula (name, dosage form)

- فرمول بچ باید شامل فهرستی از کلیه اجزاء تشکیل دهنده شکل دارویی که در فرآیند ساخت مورد استفاده قرار می گیرد و همچنین مقدار آنها در هر بچ تولید از جمله مقادیر اضافی با ذکر مرجع، به عنوان استانداردهای کیفیت باشد.



3.2.P Drug Product

3.2.P.3 Manufacture (Name, Dosage Form)

- *3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, dosage form)*

- نموداری از فرآیند ساخت که مراحل ورود مواد اولیه در آن مشخص شده باشد باید ارائه گردد. مراحل بحرانی و نقاطی که کنترل های حین تولید یا آزمایش های مواد بینابینی یا کنترل های محصول نهایی در آنها انجام می گیرد باید مشخص گردد.
- شرحی از فرآیند ساخت و بسته بندی محصول دارویی که نمایانگر توالی مراحل تولید و ظرفیت آن باشد
- شاخص های فرآیند از قبیل **زمان، دما و یا pH** باید مشخص و برای آنها **محدوده های کمی** مورد نظر ارائه گردد. باید دلائل و توجیهات کافی در مورد محدوده های کمی مراحل بحرانی در قسمت 3.2.P.3.4 ارائه گردد.
- در مورد محصولات زیست فن آوری در صورت لزوم توضیحات تکمیلی در قسمت 3.2.A.1 مربوط به ماشین آلات و تجهیزات ارائه شود.

- ICH Q6B



3.2.P Drug Product

3.2.P.3 Manufacture (Name, Dosage Form)

- *3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (name, dosage form)*

- کنترل مراحل بحرانی: به منظور اطمینان از تحت کنترل بودن فرآیند ساخت، آزمون ها و محدوده قابل قبول در مراحل بحرانی که در قسمت 3.2.P.3.3 مشخص شده است، به همراه داده های تجربی و توجیهات مربوطه باید ارائه گردد.

- کنترل محصولات بینابینی: اطلاعات مربوط به کیفیت و چگونگی کنترل محصولات بینابینی که در طی فرآیند ساخت بدست آمده اند، باید ارائه گردد.

- ICH Q2A, Q2B, Q6A, Q6B



3.2.P Drug Product

3.2.P.3 Manufacture (Name, Dosage Form)

- *3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation (name, dosage form)*

- شرح، مستندسازی، نتایج اعتبار سنجی و ارزیابی مراحل بحرانی و یا سنجش های بحرانی که در فرآیند ساخت استفاده می گردد (از قبیل اعتبار سنجی مراحل سترون سازی، تولید و پر کردن در شرایط آسپتیک) باید ارائه گردد. در صورت لزوم ارزیابی بی خطری ویروسی در قسمت 3.2.A.2 نیز ارائه گردد.

- ICH Q6B



3.2.P Drug Product

- 3.2.P.4 Control of Excipients (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.1 *Specifications (name, dosage form)*
 - ICH Q6A , Q6B
 - 3.2.P.4.2 *Analytical Procedures (name, dosage form)*
 - ICH Q2A and Q6B
 - 3.2.P.4.3 *Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)*
 - ICH Q2A, Q2B, Q6B



3.2.P Drug Product

3.2.P.4 Control of Excipients (name, dosage form)

- *3.2.P.4.4 Justification of Specifications (name, dosage form)*
- ICH Q3C, Q6B
- *3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin (name, dosage form)*
- اطلاعات مربوط به مواد کمکی با منشأ انسانی یا حیوانی با در نظر گرفتن عوامل مخاطره آمیز (از قبیل، نوع منشأ، مشخصات، شرح آزمایش های انجام شده، اطلاعات مربوط به بی خطری ویروسی) باید ارائه گردد. (شرح جزئیات در قسمت 3.2.A.2 ارائه گردد.)
- ICH Q5A, Q5D, Q6B



3.2.P Drug Product

3.2.P.4 Control of Excipients (name, dosage form)

- *3.2.P.4.6 Novel Excipients (name, dosage form)*

- جزئیات کامل فرآیند ساخت، تعیین مشخصات و کنترل مواد کمکی که برای اولین بار در یک محصول دارویی استفاده می شود و یا راه مصرف آن جدید می باشد، همراه با اطلاعات تکمیلی که مطالعات ایمنی (بالینی و/ یا غیربالینی) را پشتیبانی نماید مطابق با فرمت ماده مؤثره ارائه گردد (درمورد مواد زیست فن آوری جزئیات در قسمت 3.2.A.3 ارائه گردد).



3.2.P Drug Product

- 3.2.P.5 Control of Drug Product (name, dosage form)
 - *3.2.P.5.1 Specification(s) (name, dosage form)*
 - ICH Q3B, Q6A , Q6B
 - *3.2.P.5.2 Analytical Procedures (name, dosage form)*
 - ICH Q2A , Q6B
 - *3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)*
 - ICH Q2A, Q2B , Q6B.



3.2.P Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product (name, dosage form)

- *3.2.P.5.4 Batch Analyses (name, dosage form)*
- ICH Q3B, Q3C, Q6A, Q6B
- *3.2.P.5.5 Characterization of Impurities (name, dosage form)*
- ICH Q3B, Q5C, Q6A, Q6B
- *3.2.P.5.6 Justification of Specification(s) (name, dosage form)*
- ICH Q3B, Q6A, Q6B



3.2.P Drug Product

- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials (name, dosage form)
- ICH Q6A ,Q6B



3.2.P Drug Product

- 3.2.P.7 Container Closure System (name, dosage form)

- توصیفی از سیستم ظرف - درپوش از جمله ماهیت هر یک از مواد تشکیل دهنده اقلام بسته بندی اولیه و مشخصات آنها باید در این قسمت ارائه گردد. مشخصات باید شامل توصیف و شناسایی ابعاد اصلی و در صورت لزوم ترسیم شکل ظرف باشد. روش های غیر فارماکوپه ای همراه با اعتبار سنجی آنها در صورت لزوم ارائه گردد.
- برای مواد بسته بندی فاقد نقش محافظتی (به عنوان مثال نقش محافظت اضافی در بسته بندی و یا در حمل و نقل نداشته باشند.) شرح مختصری آورده شود. اما برای مواد بسته بندی ثانویه دارای نقش حفاظتی اطلاعات تکمیلی در مورد مناسب بودن بسته بندی ارائه شود.
- اطلاعات مناسب در قسمت 3.2.P.2 ذکر گردد.



3.2.P Drug Product

- 3.2.P.8 Stability (name, dosage form)
- *3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion (name, dosage form)*
- نوع مطالعات پایداری انجام شده، پروتکل های مورد استفاده و نتایج مطالعات بصورت خلاصه ارائه گردد. این خلاصه باید نتایج مطالعات پایداری با توجه به شرایط نگهداری و عمر قفسه ای (تاریخ انقضاء) و در صورت لزوم، شرایط نگهداری و تاریخ انقضاء در حین استفاده محصول را به عنوان مثال شامل گردد.
- ICH Q1A, Q1B, Q3B, Q5C, Q6A



3.2.P Drug Product

- *3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (name, dosage form)*
- ICH Q1A , Q5C
- *3.2.P.8.3 Stability Data (name, dosage form)*
- ICH Q1A, Q1B, Q2A, Q2B , Q5C



3.2.A APPENDICES



3.2.A APPENDICES

• 3.2.A.1 Facilities and Equipment (name, manufacturer)

- نموداری در مورد نمایش جریان تولید از جمله نقل و انتقال مواد اولیه، کارکنان، مواد زائد، و مواد بینابینی به داخل وبیرون از فضای تولید ارائه گردد. اطلاعات با توجه به فضاهای هم جوار و یا اتاق هایی که یکپارچگی محصول را در بر می گیرد ارائه گردد.
- در همان فضایی که متقاضی درخواست نموده، کلیه اطلاعات مربوط به محصولات تولید شده در حین توسعه و یا تأیید شده و یا محصولاتی که بصورت دستی تولید شده اند ضمیمه گردد.
- شرح مختصری از تجهیزات مرتبط با تولید و استفاده آنها (اختصاصی یا چند کاره) ارائه گردد. اطلاعات باید بنحو مقتضی آماده سازی، تمیز کردن، استریلیزاسیون و نحوه نگهداری وسیله مذکور و مواد مورد نیاز را شامل گردد.
- در محلی که عملیات تهیه بانک های سلولی و تولید محصولات انجام می گردد، ارائه اطلاعات باید شامل مراحل از قبیل برنامه نظافت و تولید و طراحی شکل دستگاه از نظر کلاس بندی فضای تولید جهت جلوگیری از آلودگی یا آلودگی های متقابل محیط و وسایل تولید باشد.



3.2.A APPENDICES

- 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)
- اطلاعات مربوط به احتمال آلودگی عوامل مخاطره آمیز در این قسمت ارائه گردد.
- For non-viral adventitious agents:
- به منظور هشدار و کنترل حضور عوامل مخاطره آمیز غیر ویروسی (از قبیل TSE، باکتری، مایکوپلاسما و قارچ) اطلاعات با ذکر جزئیات ارائه گردد. بعنوان مثال این اطلاعات شامل، گواهی و یا انجام آزمایش روی مواد اولیه و کمکی، و کنترل مراحل تولید است.
- ICH Q5A, Q5D, Q6B



3.2.A APPENDICES

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)

- For viral adventitious agents:

• اطلاعات با ذکر جزئیات مربوط به مطالعات ارزیابی بی خطری ویروسی ارائه گردد. مطالعات ارزیابی ایمنی ویروسی نمایانگر این باشد که مواد بکار رفته در تولید سالم و مورد آزمایش قرار گرفته است و همچنین عوامل مخاطره آمیز در فرآیند تولید، حذف گردیده است.

- Materials of Biological Origin
- 3.2.S.2.3, and 3.2.P.4.5
- Testing at appropriate stages of production
- 3.2.S.2.4 and 3.2.P.3.4
- Viral Testing of Unprocessed Bulk
- ICH Q5A , Q6B
- Viral Clearance Studies
- 3.2.S.2.5 and 3.2.P.3.5



3.2.A APPENDICES

- 3.2.A.3 Excipients

- در مورد مواد کمکی که در ساخت محصولات زیست فن آوری استفاده شده است اطلاعات بیشتری ارائه گردد.



3.2.R REGIONAL INFORMATION



3.2.R Regional Information

- هر گونه اطلاعات اختصاصی اضافی در مورد ماده مؤثره و محصول دارویی مربوط به هر منطقه در این قسمت ارائه گردد.



3.3 Literature References

- The Common Technical Document for The registration of Pharmaceuticals for Human Use: QUALITY – M4Q (R1)



*Thank you
and*

