

О Руководстве по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 8 июня 2021 года № 11.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3, подпунктом "в" пункта 2 статьи 4 и статьей 9 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях гармонизации требований к трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств, установленных законодательством государств – членов Евразийского экономического союза,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза применять Руководство по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 8 июня 2021 г. № 11

РУКОВОДСТВО

по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит указания для производителей лекарственных средств, аккредитованных испытательных лабораторий, фармацевтических инспекторов и уполномоченных органов (экспертных организаций) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) в отношении действий необходимых для проведения успешного трансфера технологий и (или) аналитических методик (далее – трансфер) между структурными подразделениями в рамках одной производственной площадки, или несколькими

производственными площадками, или аккредитованными испытательными лабораториями.

2. Настоящее Руководство разработано с учетом требований Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики).

3. Целью трансфера является передача информации о лекарственном средстве, процессе его производства и контроле качества лекарственного препарата или процесса его производства в пределах одной производственной площадки или между производственными площадками, в том числе при передаче фармацевтической разработки в производство, для выпуска промышленных серий лекарственного средства, а также передача аналитических методик с производственной площадки в аккредитованную испытательную лабораторию. На основании указанной информации определяются параметры процесса производства, стратегия контроля качества лекарственного препарата и процесса его производства, подход к валидации процесса производства и непрерывного его улучшения.

4. Трансфер может быть осуществлен на любом этапе жизненного цикла лекарственных средств.

5. Трансфер предусматривает передачу любого процесса вместе с соответствующей документацией и профессиональными экспертными знаниями от передающей стороны к принимающей стороне. Трансфер является систематизированной процедурой, которая выполняется с целью передачи принимающей стороне документально оформленной информации и опыта, полученных во время фармацевтической разработки и (или) выпуска лекарственных средств, в том числе передачи документации, информации о процессах производства, навыков и знаний от передающей стороны и практическое подтверждение способности принимающей стороны эффективно выполнять критические операции согласно передаваемой технологии в целях обеспечения прослеживаемости данного процесса для всех заинтересованных сторон и уполномоченных органов (экспертных организаций).

6. Основные этапы трансфера:

планирование, организация, управление;

определение критериев успешности трансфера;

формирование группы (команды) проекта;

консолидация знаний, анализ расхождений;

определение ключевых навыков и обучение персонала (при необходимости);

проведение анализа и оценки рисков;

разработка протокола трансфера;

квалификация производственных помещений, оборудования, инженерных систем (при необходимости);

передача аналитических методик в рамках трансфера технологий или в качестве самостоятельного процесса (при необходимости);

производство опытно-промышленных (пилотных) и (или) инженерных серий;
валидация процесса, валидация очистки;

оформление результатов и оценка эффективности трансфера на основе достижения установленных критериев успешности.

Не все указанные этапы трансфера применимы к каждому виду трансфера. Производители могут выбирать те этапы, которые применимы к осуществляемой процедуре.

7. Трансфер может происходить в следующих случаях:

а) новое лекарственное средство передается с участка разработки в опытно-промышленное производство или непосредственно на производственный участок;

б) лекарственное средство передается с одного производственного участка на другой в пределах одной производственной площадки или с одной производственной площадки на другие производственные площадки одного производителя;

в) лекарственное средство передается между производственными площадками разных производителей, в том числе в рамках межгосударственного трансфера;

г) аналитическая методика передается от производителя аккредитованной испытательной лаборатории.

8. При проведении трансфера применяется документально оформленный, спланированный подход, предусматривающий документирование данных относящихся ко всем аспектам разработки, производства и контроля качества лекарственного средства и соблюдение принципов целостности данных. Трансфер проводится с участием обученного и квалифицированного персонала, работающего в рамках системы качества.

9. Основными участниками трансфера являются передающая и принимающая сторона. При необходимости дополнительно определяется координирующая (управляющая) сторона, которая может быть самостоятельным лицом (администратор процесса). В отношении трансфера производства по контракту, необходимо руководствоваться Правилами надлежащей производственной практики.

10. Для успешного трансфера должны выполняться следующие требования:

а) при осуществлении трансфера должны контролироваться все аспекты качества в отношении производства лекарственных средств;

б) трансфер должен быть основан на принципах управления рисками для качества;

в) возможности передающей и принимающей сторон должны быть аналогичными, но не обязательно идентичными, а помещения и оборудование должны эксплуатироваться в соответствии с одинаковыми принципами работы;

г) комплексный анализ расхождений между передающей и принимающей сторонами должен включать в себя оценку технических рисков и потенциальных расхождений с требованиями нормативных документов;

д) персонал принимающей стороны должен быть надлежащим образом подготовлен, квалифицирован, пройти обучение на площадке передающей и (или) принимающей стороны, в соответствии с планом трансфера;

е) в течение всей процедуры трансфера следует учитывать и единообразно истолковывать нормативные требования уполномоченных органов государств, в которых находятся передающая и принимающая стороны, а также уполномоченных органов третьих стран, в которые планируется поставлять лекарственное средство;

ж) следует проводить эффективный трансфер процессов, навыков и знаний о лекарственном средстве.

11. Проекты по трансферу (особенно, проекты между разными юридическими лицами) имеют юридически значимые и экономические последствия. Вопросы, которые могут каким-либо образом связаны с раскрытием технических сведений одной стороны трансфера другой стороне (в том числе связанные с правами на интеллектуальную собственность, авторскими правами, ценообразованием, конфликтом интересов и конфиденциальностью) следует урегулировать до начала и во время планирования и осуществления трансфера.

12. Отсутствие прозрачности при трансфере может привести к его неэффективности

13. Некоторые принципы, изложенные в настоящем Руководстве, могут быть применимы к трансферу производства лекарственных препаратов для клинических исследований (в качестве компонента исследований и разработок).

II. Область применения

14. Настоящее Руководство содержит указания по производству активных фармацевтических субстанций, нерасфасованной продукции, промежуточной продукции, производству и упаковке готовой продукции (далее – лекарственное средство) и (или) проведению аналитических испытаний лекарственных средств.

15. Положения настоящего Руководства применяются ко всем видам лекарственных форм, однако следует осуществлять их корректировку в каждом отдельном случае (например, используя принципы управления рисками для качества). Положения настоящего Руководства не отменяют необходимость тщательного контроля определенных стадий производства некоторых видов продукции (например, стерильной продукции, дозированных аэрозолей).

16. Настоящее Руководство применяется передающей и принимающей сторонами в отношении:

а) трансфера на этапах разработки и производства лекарственных средств (в рамках процессов производства, упаковки и очистки производственных линий);

б) трансфера аналитических методик для обеспечения и контроля качества лекарственных средств;

в) оценки умений и навыков персонала и его обучение;

г) организации и управлении трансфером;

д) оценки помещений, оборудования и инженерных систем;

е) документации;

ж) квалификации и валидации (верификации).

17. Каждый проект трансфера является уникальным, поэтому условия проведения трансфера определяются передающей и принимающей сторонами в соглашении по трансферу или в плане трансфера.

18. Настоящее Руководство не содержит указаний относительно правовых, финансовых или коммерческих вопросов, связанных с проектами трансфера.

III. Определения

19. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"анализ расхождений" – определение различий в критических элементах процесса у принимающей и передающей сторон;

"аналитические методики" – совокупность документированных операций и правил, выполнение которых обеспечивает получение результата анализа с установленными характеристиками методик погрешностью (неопределенностью) или для методик качественного анализа – с установленной достоверностью. Аналитические методики (физические, химические, физико-химические, биологические) используются для проведения испытаний активных фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, исходного сырья, вспомогательных веществ, промежуточной продукции, отбираемых в процессе производства образцов, упаковочных и печатных материалов (если это применимо);

"валидационная серия" – серия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведенная способом, который полностью воспроизводит промышленный способ производства;

"валидационный мастер-файл" – документ, который устанавливает общий план валидации для проекта, описывает принципы, стратегию и методологию производителя лекарственных средств в отношении проведения валидации, содержит информацию о программе валидационных работ принимающей стороны и определяет подробную рабочую программу и временные сроки для проведения валидационных работ, а также ответственность исполнителей, реализующих валидационный мастер-файл;

"валидационный отчет" – документ, который включает в себя записи, результаты и оценку выполненной валидационной программы, а также может содержать предложения и (или) рекомендации по улучшению процессов производства и (или) оборудования;

"инженерная серия" – серия активной фармацевтической субстанции, лекарственного препарата или имитатора лекарственного средства (плацебо), получаемая при пробных полномасштабных прогонах на стадии трансфера, осуществляемых на том же оборудовании, которое используется для производства промышленных серий, до начала валидации процесса. Инженерные серии не предназначены для выпуска в реализацию;

"отчет о трансфере" – документально оформленный краткий обзор специфического проекта по трансферу, описывающий процедуры, в соответствии с которыми осуществлялся трансфер, критерии приемлемости, полученные результаты и выводы, а также любые отклонения с оценкой их критичности для процесса производства и качества лекарственного средства;

"передающая сторона" – организация (подразделение), которая передает технологии и (или) аналитические методики;

"план трансфера" – документ, который описывает цели и принципы трансфера технологии и (или) аналитических методик, ответственность сторон, содержит обоснование объема трансфера, ревалидации (при необходимости), информацию о сроках, персонале и его квалификации, критериях приемлемости и является основой для разработки протокола трансфера;

"принимающая сторона" – организация (подразделение), которая получает технологии и (или) аналитические методики;

"протокол трансфера" – документ, который содержит информацию о целях, задачах и области применения трансфера, составе группы по трансферу и распределении ответственности передающей и принимающей сторон, сроках передачи технологии производства лекарственного средства и (или) аналитических методик, стратегии трансфера, стратегии контроля, включая данные о требуемых ресурсах, персонале, выполняющем трансфер, с указанием квалификации и сведений об обучении, описание технологии производства лекарственного средства и (или) аналитических методик, экспериментальный план и критерии приемлемости, критерии успешности трансфера, порядок оценки результатов и информацию о действиях, выполняемых в случае отклонений от критериев приемлемости;

"трансфер аналитических методик" – передача аналитических методик от лаборатории передающей стороны в лабораторию принимающей стороны;

"трансфер технологий" – процесс передачи, внедрения (применения), адаптации информации, результатов научных исследований, новых технологий и разработок, который составляет основу процесса производства, стратегии контроля, подхода к

процессу валидации и непрерывного его улучшения. Трансфер технологий осуществляется от разработчиков производителям, а также внутри или между производственными площадками для производства продукции, соответствующей своему назначению.

IV. Планирование, организация трансфера и управление им

20. При планировании, организации трансфера и управлении им должны быть гарантированы осуществление и документальное оформление его основных этапов согласно пункту 6 настоящего Руководства и соблюдением общих принципов и требований согласно пункту 10 настоящего Руководства.

21. Передающей и принимающей сторонам следует заключить официальные соглашения, определяющие ответственность сторон до начала трансфера, на всех его стадиях и после завершения трансфера. К таким соглашениям относится соглашение о трансфере (договор трансфера или иное соглашение, в котором отражены порядок и условия проведения процедуры трансфера) или план трансфера.

22. План трансфера и соглашение о трансфере могут быть оформлены разными документами или одним документом.

23. В зависимости от сложности проекта по трансферу план трансфера может содержать в себе следующие разделы:

- цель трансфера;

- область (границы и (или) объект трансфера) применения трансфера, точка завершения трансфера (трансфер может осуществляться поэтапно, этапы следует определить в документах по планированию трансфера);

- ответственность сторон;

- объем и временные рамки трансфера;

- обоснование объема повторной валидации (при необходимости);

- оценка и обоснование выбора аналитических методик (для трансфера аналитических методик);

- порядок проведения тренингов (обучения) персонала, оценка результатов;

- критерии успешности трансфера;

- перечень документации, передаваемой при проведении трансфера (информация об объекте трансфера и соответствующие документы: спецификации на сырье и материалы, отчеты по валидации, документы по производству (регламенты, рецептура, технологические инструкции и др.));

- ограничения, риски для качества;

- ресурсы и бюджет (информацию о сроках, ресурсах и бюджете, ключевых предпосылках, нормативной стратегии и критериях успеха следует актуализировать по мере необходимости).

План трансфера технологий составляется по форме согласно приложению № 1. План трансфера аналитических методик составляется по форме согласно приложению № 2.

24. В зависимости от сложности проекта по трансферу соглашение о трансфере может дополнительно включать в себя следующие разделы:

- а) условие о совместном выполнении протокола трансфера в соответствии с указанными этапами трансфера;
- б) порядок согласования изменений, отклонений от плана трансфера;
- в) порядок документирования действий, хранение документации;
- г) условия передачи и хранения образцов для трансфера;
- д) порядок проведения аудитов и инспекций;
- е) иные разделы (при необходимости).

25. В отличие от плана трансфера соглашение о трансфере определяет стратегические намерения и общие рамки трансфера, включая требования по взаимодействию в вопросах качества, представляющее собой более подробное описание элементов трансфера, которые должны быть выполнены командой трансфера для достижения поставленных целей.

26. Передающая сторона должна предоставить (при необходимости) всю необходимую валидационную документацию в отношении трансфера, в том числе касающуюся вспомогательных стадий, а также аналитические методики.

27. Передающая сторона должна представить критерии и информацию в отношении рисков для качества и критических этапов, связанных с передаваемым лекарственным средством, технологией или аналитической методикой, которые служат основанием для деятельности по управлению рисками для качества, осуществляемой принимающей стороной.

28. Важно регламентировать взаимодействие и ответственность обеих сторон на различных этапах трансфера. Например, в случае если принимающая сторона определяет конкретные проблемы, связанные с технологией и (или) аналитическими методиками в ходе трансфера, она должна сообщить о них передающей стороне для гарантии непрерывного управления знаниями, для своевременного решения проблемы и выполнения корректирующих действий в целях предотвращения возникновения проблемы после завершения трансфера. Необходимо предусмотреть возможность оказания всесторонней поддержки со стороны передающей стороны после завершения трансфера (в том числе при подготовке документов, входящих в состав регистрационного досье (при необходимости)).

V. Определение критериев успешности трансфера

29. Оценка успешности трансфера базируется на предварительно определенном наборе критериев, которые согласовываются передающей и принимающей сторонами до момента осуществления трансфера.

Критерии успешности трансфера зависят от характера передаваемой технологии и этапа разработки, на которой осуществляется трансфер. Критерии должны быть измеримыми и достижимыми.

Для определения успешности трансфера могут быть использованы следующие критерии:

подтвержденная способность принимающей стороны в рутинном режиме воспроизводить лекарственное средство, технологический процесс или аналитическую методику в соответствии с определенным набором спецификаций, согласованных с передающей стороной;

наличие спецификаций (на выпуск и на конец срока годности) на переносимое лекарственное средство, соответствующих спецификациям регистрационного досье (для зарегистрированных лекарственных средств);

наличие полного комплекта разработанной документации, необходимой при трансфере (стандартные операционные процедуры по процессам производства, по контролю, очистке оборудования, технологические документы (производственная рецептура, технологические инструкции, инструкции по упаковке), методики испытаний, записи по производству серии, планы, протоколы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений);

соответствие технических средств принимающей стороны (помещения, оборудование, инженерные системы) требованиям, установленным передающей стороной;

наличие документированного подтверждения способностей, навыков и знаний у персонала принимающей стороны и умение продемонстрировать эти способности, навыки и знания членам группы (команды) проекта по трансферу передающей стороны ;

своевременное выполнение всех этапов трансфера;

успешная валидация технологического процесса и (или) аналитических методик, применяемых принимающей стороной;

соблюдение запланированного бюджета;

другие подходящие критерии.

Конкретные критерии успешности (в том числе специфические) должны быть указаны в плане трансфера (составленным по формам в соответствии с приложениями № 1 и 2 к настоящему Руководству).

VI. Формирование группы (команды) проекта по трансферу

30. Реализация проекта по трансферу осуществляется группой (командой), состоящей из членов с четко определенными ключевыми обязанностями. Группа (команда) проекта по трансферу должна формироваться из персонала как передающей, так и принимающей сторон соответствующих подразделений, обладающего достаточными знаниями и опытом для выполнения возложенных на него функций. Состав группы (команды) проекта по трансферу будет зависеть от объекта трансфера (технология производства активной фармацевтической субстанции, нерасфасованной продукции, промежуточной продукции, готовой продукции, аналитических методик, др.).

31. Члены группы (команды) проекта по трансферу должны иметь необходимую квалификацию и опыт управления конкретными аспектами трансфера, находящимися в области их ответственности.

Как правило, группа (команда) проекта по трансферу должна включать представителей передающей и принимающей сторон и иметь следующий состав:

администратор (менеджер проекта, отвечающий за направление, управление и одобрение деятельности по трансферу);

исполнители (персонал задействованных в трансфере структурных подразделений, специалисты в узкой области знаний);

аудитор или контролер (например, сотрудник отдела обеспечения качества, отдела по охране труда, эколог);

представители спонсора проекта по трансферу.

Роль и ответственность каждого члена группы (команды) проекта по трансферу должна быть определена в соглашении по трансферу до начала трансфера и доведена до сведения исполнителей.

VII. Консолидация знаний, анализ расхождений

32. Передающая сторона должна представить принимающей стороне всю необходимую документацию в отношении лекарственного средства, технологий или аналитических методик в соответствии с планом трансфера и (или) соглашением о трансфере.

33. Передающая и принимающая стороны должны совместно разработать протокол трансфера, касающийся технологии и (или) аналитических методик, а также разработать сопоставимый процесс производства на площадке принимающей стороны.

Исходные материалы

34. Спецификации и соответствующие функциональные характеристики исходных материалов (активные фармацевтические субстанции, исходное сырье для активной фармацевтической субстанции, вспомогательные вещества, промежуточная продукция,

нерасфасованная продукция), используемых принимающей стороной, должны быть эквивалентны спецификациям и характеристикам исходных материалов, используемых передающей стороной.

Активные фармацевтические субстанции

35. Передающая сторона должна предоставить принимающей стороне открытую часть валидационного мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию (при наличии) или эквивалентную информацию, а также другую необходимую информацию об активной фармацевтической субстанции, в том числе закрытую часть мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию, имеющую значение для производства лекарственного средства.

36. Для определения объема и вида информации, предоставляемой в каждом конкретном случае, необходимо проводить оценку с использованием принципов управления рисками для качества. В рамках трансфера передающая сторона предоставляет, как правило, следующую информацию и документы:

- сведения о производителях сырья, материалов и цепи поставок;

- информация о передаваемом этапе производства активной фармацевтической субстанции;

- блок-схема производства активной фармацевтической субстанции (начиная с процесса поступления сырья и материалов), содержащая описание критических этапов процесса, средств технологического контроля, в том числе, промежуточной продукции;

- требования, предъявляемые к оборудованию для реализации технологического процесса (например, техническое исполнение оборудования, материалы, контактирующие с продуктом, диапазоны контролируемых параметров, рабочие диапазоны);

- определение (если применимо) физических форм активной фармацевтической субстанции (включая микрофотоснимки и другие относящиеся к делу сведения), а также указание ее формы (полиморфная и мономорфная);

- профиль растворимости;

- уровень pH в растворе (если применимо);

- однородность распределения (включая методы определения);

- скорость растворения (включая методы определения);

- размер и распределение частиц (включая методы определения);

- физические свойства, включая сведения о сыпучести, насыпном объеме, площади поверхности, пористости и др. (если применимо);

- содержание воды, включая данные по кристаллизационной воде и гигроскопичности;

- микробиологические показатели (включая микробиологическую чистоту, стерильность, содержание бактериальных эндотоксинов и бионагрузки, если активная

фармацевтическая субстанция не обладает антимикробным, бактериостатическим действием) в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза, фармакопей государств-членов или основных фармакопей согласно Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119 (далее – Концепция);

спецификации активной фармацевтической субстанции на выпуск, спецификации активной фармацевтической субстанции на срок годности и их обоснование, спецификации на исходное сырье для активной фармацевтической субстанции;

краткий обзор исследований стабильности активной фармацевтической субстанции, проведенных в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденными Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 (включая выводы и рекомендации по дате проведения повторных испытаний, если допустимо);

перечень потенциальных и наблюдаемых примесей с данными, которые содержат предлагаемые спецификации и уровни (концентрации) обычно наблюдаемых примесей;

информация о продуктах деградации с перечнем потенциальных и наблюдаемых продуктов деградации и данными, которые содержат предлагаемые спецификации и уровни (концентрации) обычно наблюдаемых продуктов деградации;

требования к содержанию основного вещества с учетом чистоты активной фармацевтической субстанции, а также методики пересчета рекомендуемого исходного количества активной фармацевтической субстанции для производства готовой продукции (с предоставлением примерных расчетов), и методики испытаний при оценке подлинности, растворения, чистоты и количественного определения;

особые характеристики, влияющие на условия хранения и (или) обращения активной фармацевтической субстанции, факторы безопасности для окружающей среды (например, специфические данные о безопасности материалов, а также чувствительность к теплу, свету или влажности и т. д.);

комплект документов по исследованиям, подтверждающим способность процесса производства удалять родственные примеси, производственные примеси и потенциальные контаминанты (например, вирусы в процессе использования материала человеческого или животного происхождения);

комплект документов по исследованиям, проводимым для вычисления жизненного цикла хроматографических сорбентов и мембран;

информацию о процедурах очистки оборудования;

информацию об исследованиях стабильности питательных сред, добавок и буферных растворов, исследованиях стабильности клеточных линий;

информацию об аттестации банка клеток;

информацию об экстрагируемых веществах.

Если исходными материалами являются промежуточная или нерасфасованная продукция, передающая сторона должна также предоставить информацию о валидированных условиях транспортирования промежуточных продуктов, включая вторичную упаковку (если необходимо).

Вспомогательные вещества

37. Вспомогательные вещества оказывают прямое влияние на качество готовой продукции, поэтому требования к их качеству и функциональным характеристикам должны быть переданы принимающей стороне.

38. Для определения объема предоставляемой информации о вспомогательных веществах в каждом отдельном случае необходимо проводить оценку с использованием принципов управления рисками для качества. В рамках трансфера передающая сторона предоставляет как правило следующую информацию и документы:

сведения о производителе и цепи поставок;

описание характеристик вспомогательных веществ с обоснованием включения антиоксиданта, консерванта или иного вспомогательного вещества в состав лекарственного средства;

физические характеристики формы вспомогательных веществ (в частности для твердых и ингаляционных лекарственных форм);

профиль растворимости (в частности для ингаляционных и трансдермальных лекарственных форм);

коэффициент распределения, включая метод определения (для трансдермальных лекарственных форм);

скорость растворения, включая метод определения (для трансдермальных лекарственных форм);

размер и распределение частиц, включая метод определения (для твердых, ингаляционных и трансдермальных лекарственных форм);

физические свойства, включая данные по насыпной плотности и плотности после уплотнения, поверхностной площади и пористости, если применимо (для твердых и ингаляционных лекарственных форм);

свойства по сжимаемости (прессованию) (для твердых лекарственных форм);

диапазон температуры плавления (для мягких лекарственных форм или лекарственных форм для местного применения);

диапазон pH (для парентеральных, мягких, жидких и трансдермальных лекарственных форм);

ионная сила (для парентеральных лекарственных форм);

плотность или относительная плотность (для парентеральных, мягких, жидких и трансдермальных лекарственных форм);

вязкость и (или) вязкоупругость (для парентеральных, мягких, жидких и трансдермальных лекарственных форм);

осмоляльность (для парентеральных лекарственных форм);

содержание воды, включая данные по кристаллизационной воде и гигроскопичности, а также особые требования по хранению и использованию (для твердых и ингаляционных лекарственных форм);

диапазон содержания влаги (для лиофилизатов, неводных растворов, мягких и трансдермальных лекарственных форм);

микробиологические показатели (включая микробиологическую чистоту, стерильность, концентрацию бактериальных эндотоксинов и бионагрузку, если вспомогательное вещество не обладает антимикробным, бактериостатическим действием) в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией, если это требуется общими и (или) частными фармакопейными статьями (монографиями);

спецификации на выпуск, спецификации на срок годности и их обоснование;

информацию по связывающим веществам, подтверждающую соответствие проектным критериям по отслаиванию и адгезии;

требования к содержанию примесей (в том числе остаточное содержание металлов);

особые характеристики, влияющие на условия хранения и (или) обращения вспомогательных веществ, факторы безопасности для окружающей среды (например, специфические данные безопасности материалов, а также чувствительность к теплу, свету или влажности и т. д.);

иные требования нормативных правовых актов в отношении вспомогательных веществ (например, документация по поддержанию соответствия сертификационным требованиям по передаваемой энцефалопатии крупного рогатого скота (если применимо)).

Информация о процессе производства и готовой продукции

39. Передающая сторона предоставляет подробную характеристику готовой продукции, включая информацию о ее качественном и количественном составе, физическое описание, информацию о методе производства, контроле качества в процессе производства (внутрипроизводственном (межоперационном) контроле), методиках контроля и спецификациях, упаковочных компонентах и конфигурациях упаковки, а также информацию о безопасности и условиях обращения готовой продукции.

40. В целях успешного осуществления трансфера и в последующем работы по оптимизации и улучшению процесса производства передающая сторона предоставляет принимающей стороне информацию о разработке процесса производства, в том числе:

о клинической разработке лекарственного средства (например, информацию по обоснованию синтеза активной фармацевтической субстанции, выбору лекарственной формы, выбору технологии, оборудования, клиническим исследованиям (при необходимости) и составу лекарственного средства);

об операциях по масштабированию (например, об оптимизации процесса производства, статистической оптимизации критических параметров процесса производства, критических показателей качества лекарственного средства и производственного процесса, отчет по результатам производства опытно-промышленных (пилотных) серий и (или) информацию об операциях по разработке лабораторной серии лекарственного средства);

об операциях по разработке серии (серий) лекарственного средства в промышленном масштабе, включая количество и качество произведенных серий, а также отчеты по контролю отклонений и изменений, которые привели к действующему процессу производства;

об истории изменений и причинах их возникновения (например, сведения из журнала регистрации контроля изменений, содержащего изменения в отношении процесса производства, первичной упаковки или аналитических методик в качестве компонента оптимизации и улучшения процесса производства);

о расследовании отклонений и результатах таких расследований.

41. Передающая сторона предоставляет принимающей стороне информацию по всем аспектам безопасности, охране здоровья и окружающей среды, связанную с передаваемыми процессами производства (например, необходимость использования средств индивидуальной защиты или специальных изоляторов при работе с опасными материалами).

42. Передающая сторона предоставляет принимающей стороне следующую информацию о лекарственном средстве, технологии его производства и испытаниях:

требования (с их детальным описанием) к производственным помещениям, технологическому оборудованию и инженерным системам, включая условия производственной среды или любые особые требования, необходимые для производственных помещений, оборудования и инженерных систем (в зависимости от физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и характеристик передаваемого лекарственного средства);

об исходном сырье и материалах, паспортах безопасности, а также требования к хранению сырья, материалов, промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции;

описание производственных этапов (производственная рецептура, пояснительные текстовые и технологические карты, блок-схемы или технологические инструкции,

инструкции по упаковке), включая время хранения промежуточной продукции в процессе производства, заказ сырья, материалов и методы их добавления, а также передачу промежуточной продукции с одной технологической стадии на другую;

формулу пересчета требуемого количества активной фармацевтической субстанции для производства готовой продукции на основании содержания основного вещества;

об объемах производства и размерах серий (например, масштабированные серии или производство кампаниями);

описание аналитических методик;

определение и обоснование стратегии контроля (например, определение критических показателей качества для специфических лекарственных форм, определение контрольных технологических точек, требования к качеству продукции, квалификация диапазонов критических параметров процесса, карты статистического контроля, описание внутрипроизводственного (межоперационного) контроля);

проектное поле (пространство проектных параметров) в случаях, если это было определено в плане трансфера (например, оценка рисков, экспериментальные данные, модели, которые были статистически оценены и проверены в полном масштабе, применимость пространства проектных параметров для использования в промышленном масштабе путем применения коэффициентов масштабирования или независимых экспериментов, или путем подтверждения независимости параметров от масштаба серии, доказательства соответствия всех показателей качества продукта установленным критериям);

о валидации процесса (например, валидационные протоколы и валидационные отчеты);

ежегодные обзоры качества продукции;

информацию по стабильности готовой продукции и (или) промежуточной продукции и (или) нерасфасованной продукции;

утвержденный перечень протоколов и стандартных операционных процедур по производству;

иные важные для процесса производства и контроля качества лекарственного средства сведения.

Анализ расхождений

43. Процессы, оказывающие влияние на параметры и протекание технологического процесса или качество лекарственного средства, должны быть определены, охарактеризованы и документированы. Принимающая сторона на основании информации, полученной от передающей стороны, анализирует свои технические возможности по производству и упаковке лекарственных средств и разрабатывает соответствующие рабочие процедуры и документацию предприятия до начала производства опытно-промышленных (пилотных) и (или) инженерных серий.

44. Передающая сторона (или третья сторона) совместно с принимающей стороной до начала трансфера оценивает соответствие и степень готовности принимающей стороны (gap analysis) с целью последующей корректировки или нивелирования влияния расхождений на качество лекарственного средства. Такая оценка проводится в отношении производственных помещений, оборудования, персонала, системы качества, вспомогательных услуг (например, в отношении процедуры закупок, процедуры контроля качества, в том числе внутривыпускного (межоперационного) контроля, системы документации, валидации аналитических методик, валидации компьютеризированных систем, процедуры очистки, квалификации помещений, квалификации оборудования, получения воды для фармацевтического производства и ее качества, порядка обращения с производственными отходами, транспортировки).

45. В случае выявления расхождений определяется их критичность для лекарственного средства и процесса производства и разрабатывается план мероприятий по устранению или нивелированию влияния расхождений, а также определяются условия для гарантии эквивалентного качества лекарственного средства.

Операции по упаковке и упаковочные материалы

46. Этапы трансфера операций по упаковке должны соответствовать этапам трансфера производства полного цикла.

47. Передающая сторона предоставляет принимающей стороне информацию по упаковке, которая включает в себя спецификации на материалы первичной и (или) вторичной упаковки, требования к производству, дизайну упаковки и маркировке, а также информацию о мероприятиях по контролю первого вскрытия и мероприятиях по предупреждению фальсификации продукции, необходимых для квалификации упаковочных материалов на площадке принимающей стороны.

48. Для контроля упаковочных материалов представляются спецификации на первичную и вторичную упаковку и макеты для первичной и вторичной упаковки.

49. В случае если принимающая сторона по объективным причинам не может использовать заявленные передающей стороной упаковочные материалы, необходимо осуществить выбор максимально приближенных по характеристикам упаковочных материалов и на основании представленной информации провести изучение пригодности этих упаковочных материалов с целью их первичной квалификации.

Упаковочные материалы считаются пригодными, если они обеспечивают соответствующую степень защиты лекарственного средства от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, способных повлиять на качество или эффективность лекарственного средства (например, свет, температура, атмосферные газы и пары воздуха (кислород, углерода оксиды, влага и др.)), безопасность (

отсутствие выделения нежелательных веществ), совместимость (отсутствие сорбции компонентов лекарственного средства) и функциональность с точки зрения доставки лекарственного средства.

Упаковка должна защищать лекарственное средство от повреждения физическими факторами (например, от механического воздействия, воздействия света, ультрафиолетового излучения, влажности и т. д. (при необходимости)) и химической модификации

(например, окисления кислородом воздуха, при необходимости).

В случае если лекарственное средство подвержено негативному воздействию вышеперечисленных факторов, требуется проведение исследований влияния первичных упаковочных материалов на стабильность лекарственного средства.

Производственные помещения и оборудование

Производственные помещения

50. Передающая сторона представляет принимающей стороне информацию о планировке, конструкции и финишной отделке помещений, информацию об инженерных системах (системах нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), температуре, относительной влажности, системе водоснабжения, электроснабжения и сжатого воздуха), которые могут оказывать влияние на продукцию, процессы или методики.

51. Передающая сторона представляет принимающей стороне информацию по вопросам безопасности, охраны здоровья и окружающей среды, которая включает в себя:

информацию о рисках, присущих процессу производства (например, о рисках, связанных с протекающими химическими реакциями, рисках, связанных с пределами воздействия на здоровье (характер, время, объект и др.), рисках пожаро- и взрывоопасности);

требования к охране здоровья и безопасности для сведения к минимуму возможностей воздействия на операторов (например, атмосферная локализация фармацевтической пыли);

порядок действий в чрезвычайных ситуациях (например, в случае выброса газа или пыли, разлива (рассыпания), пожара и слива воды для пожаротушения);

информацию о порядке сбора, хранения и безопасного удаления отходов, информацию по повторному использованию, переработке и (или) утилизации отходов.

Оборудование

52. Передающая сторона представляет принимающей стороне перечень оборудования с указанием типов и моделей оборудования, включенных в процессы

производства, фасовки, упаковки и (или) контроля качества передаваемых продуктов, а также документы по квалификации и валидации оборудования, в том числе (при наличии):

- а) чертежи;
- б) руководства по эксплуатации, квалификации и валидации оборудования;
- в) журналы регистрации эксплуатации и обслуживания оборудования;
- г) журналы регистрации калибровки оборудования;

д) описания процедур (например, процедур настройки, эксплуатации, очистки, обслуживания, калибровки и хранения оборудования).

53. Принимающая сторона проводит проверку информации, представленной передающей стороной, и своего оборудования, включающего в себя квалификационный статус (IQ, OQ, PQ) всего оборудования и систем, а также проводит сверку оборудования на

2 площадках в отношении его функциональности, типов, моделей и квалификационного статуса.

54. Принимающая и передающая стороны проводят анализ расхождений для выявления необходимости установления требований по адаптации существующего оборудования, приобретения нового оборудования или внесения изменений в процесс производства в целях обеспечения возможности воспроизведения передаваемых технологических процессов принимающей стороной. Анализ расхождений проводится с учетом требований Правил надлежащей производственной практики.

55. Принимающая сторона во время составления технологических карт или блок-схем передаваемого процесса производства (включая потоки движения персонала и материалов) анализирует позиции размещения всех единиц оборудования с учетом специфики помещений (зданий).

56. Также необходимо определить степень влияния производства новых продуктов на производство существующих продуктов с использованием одного и того же оборудования.

57. Изменения оборудования, необходимые для его адаптации в целях обеспечения возможности воспроизведения передаваемого процесса производства указываются в плане трансфера.

58. На данном этапе у передающей стороны выявляются и определяются проблемы (при наличии), связанные с устойчивостью процесса производства в целях проведения мероприятий по их устранению принимающей стороной в момент трансфера.

VIII. Определение ключевых навыков персонала.

Обучение персонала

59. Передающая и принимающая стороны совместно реализуют программы обучения персонала, которые могут потребоваться в связи со спецификой

передаваемого лекарственного средства, технологии и (или) аналитических методик (например, обучение аналитическим методикам или использованию оборудования) и проводят оценку результатов обучения.

Вид и объем обучения определяется руководителями принимающей и передающей стороны. Обучение может проводиться в форме устных рекомендаций, демонстраций технологии, аналитических методик и (или) практическое обучение. Обучение может проводиться на площадке передающей стороны и (или) на площадке принимающей стороны. Вид и объем обучения указывается в плане трансфера.

Если лекарственное средство имеет несколько разных дозировок, обучение следует проводить только в отношении тех дозировок, которые считаются наиболее проблематичными (например, дозировок, требующих наибольшего объема работ, имеющие наименьшую массу и т.д.) однако это применимо в том случае, если методики работ, применяемые для других дозировок, являются аналогичными.

Следует составить программу обучения. Все действия по прохождению обучения и его результаты следует оформлять документально. Документ о прохождении обучения подписывается передающей и принимающей стороной.

Документ о прохождении обучения, должен содержать в том числе следующую информацию:

- фамилию, имя, отчество (при наличии) сотрудника проходившего обучение, должность, подразделение;

- краткое описание технологии и (или) перечень аналитических методик, в отношении которых было пройдено обучение с указанием номеров документов (технологических инструкций, процедур, методик испытаний);

- оценка результатов, полученных сотрудником при выполнении аналитической методики по которой проводилось обучение;

- о лице, проводившем обучение;

- о том, имеет ли право сотрудник, прошедший обучение, проводить обучение других сотрудников по технологии и или аналитическим методикам, в отношении которых было пройдено обучение;

- заключение о результате обучения и возможности самостоятельно осуществлять производство и (или) выполнять аналитическую методику (аналитические методики) (утверждается руководителем передающей стороны).

IX. Проведение анализа и оценки рисков для качества

60. Анализ рисков для качества проводится совместно передающей и принимающей сторонами в соответствии с требованиями главы II части III Правил надлежащей производственной практики.

61. На данном этапе рассматриваются возможности по совмещению производства и проводится анализ расхождений, в том числе анализ следующих факторов:

минимальная и максимальная производительность;

особенности оборудования (материал конструкции, критические параметры процесса производства, критические компоненты оборудования (например, фильтры, экраны (сита) и датчики температуры и давления));

механизмы закупки и управления товарно-материальными запасами;

ключевые навыки персонала;

критические показатели качества (например, отличия в спецификациях, аналитических методиках);

отличия в системах обеспечения и контроля качества;

валидационная политика в отношении компьютерных систем, квалификации помещений, оборудования, инженерных систем (системы водоподготовки, воздухоподготовки и т. д.);

особенности обращения с образующимися отходами;

различия в нормативных требованиях различных государств-членов при выполнении межгосударственного трансфера;

иные вопросы в соответствии с разделом VII настоящего Руководства.

62. На данном этапе могут производиться опытно-промышленные (пилотные) серии с целью обучения персонала и выработки у персонала навыков воспроизводства технологии и аналитических методик.

63. Посредством качественной и количественной оценки все выявленные расхождения и риски для качества необходимо распределить по приоритетности и разработать мероприятия по их устранению (нивелированию), (например, реконструкция помещений, техническое оснащение (дооснащение) и др.).

64. Изменения или модификации, осуществленные при трансфере технологии и (или) аналитических методик, должны быть:

согласованы обеими сторонами;

оформлены документально в полном объеме;

проведены через систему контроля изменений.

65. По результатам проведенной работы по управлению рисками для качества определяется стратегия по квалификации и валидации стратегии контроля. Совместно передающей и принимающей стороной разрабатывается протокол трансфера.

Х. Разработка протокола трансфера

66. Протокол трансфера разрабатывается с учетом согласованного сторонами соглашения или плана трансфера и содержит необходимые последовательные этапы трансфера в зависимости от вида трансфера и включает в себя (но не ограничивается этим):

область применения (границы и (или) объект) трансфера;

цели и задачи применения трансфера;

ключевой персонал и области его ответственности;
сроки (временные рамки) трансфера;
стратегия трансфера;
стратегия контроля (для трансфера технологии);
критерии успешности трансфера;
порядок обучения персонала, оценка результатов;
идентификация критических контрольных точек;
экспериментальный план трансфера и критерии приемлемости (для аналитических методик);

спецификации на сырье, материалы, лекарственное средство, детали образцов для трансфера (исходные материалы, промежуточные продукты и готовая продукция);
оценка готового продукта;

информация о мероприятиях по хранению архивных образцов активной фармацевтической субстанции, промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции, а также информацию о стандартных образцах и порядке проведения мониторинга стабильности;

объем квалификационных и валидационных работ (включая валидацию аналитических методик);

изменения в трансфере;

порядок действий при отклонениях или при получении результатов, не соответствующих критериям приемлемости;

порядок действий при выявлении несоответствия качества лекарственных средств, произведенных в процессе трансфера, после его завершения;

перечень документации, представляемой передающей стороной;

приложения.

Протоколы трансфера оформляются в порядке согласно приложениям № 3 и 5.

67. Протокол трансфера должен поддерживаться в актуальном состоянии и по мере появления новой информации, переноса сроков работ и т. д. своевременно дополняться, вновь выявленные риски должны оцениваться.

XI. Квалификация производственных помещений, оборудования и инженерных систем

68. Степень проводимой квалификации и (или) валидации должна определяться на основе принципов управления рисками для качества.

69. Результаты квалификации и валидации должны оформляться документально.

70. Принимающей стороне следует проверить и при необходимости обеспечить наличие следующих соответствующим образом оформленных протоколов валидации:

а) данные по квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ) и квалификации эксплуатации (PQ) для технологического и упаковочного оборудования, а также аналитического оборудования на площадке принимающей стороны;

б) квалификация производственных помещений, а также инженерных систем на площадке принимающей стороны. Все инженерные системы, которые могут повлиять на качество продукции (например, пар, газы, сжатый воздух, а также системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха), должны пройти квалификацию

ХП. Особенности трансфера аналитических методик

71. Трансфер аналитических методик должен охватывать весь объем аналитических испытаний, необходимых для подтверждения соответствия передаваемого лекарственного средства спецификациям, входящим в регистрационное досье лекарственного средства.

72. Трансфер аналитических методик применяется для аналитических методик, предназначенных для контроля:

- а) активных фармацевтических субстанций;
- б) нерасфасованной продукции;
- в) лекарственных препаратов;
- г) промежуточной продукции;
- д) исходных веществ для производства активных фармацевтических субстанций;
- е) вспомогательных веществ;
- ж) определения остаточных количеств веществ после проведения очистки (образцов очистки);
- з) критических параметров технологического процесса (при необходимости).

73. Валидация аналитических методик осуществляется на этапе фармацевтической разработки, поэтому при трансфере аналитических методик возможно проведение верификации, а не валидации аналитических методик (при наличии соответствующего обоснования). Исключением являются специфические аналитические методики, для которых необходимо проведение валидации при трансфере.

При проведении верификации оценивается сопоставимость необходимых валидационных характеристик конкретной аналитической методики у передающей и принимающей сторон (например, при количественном определении примесей подтверждаются такие валидационные характеристики, как предел количественного определения и прецизионность). Выбор валидационных характеристик для проведения верификации должен быть обоснован.

74. Обычно фармакопейные методики не нуждаются в трансфере. Если фармакопейный метод допускает различное исполнение и аналитическая методика доработана и валидирована передающей стороной для конкретного производства, то трансфер такой аналитической методики необходим. В этом случае проводят верификацию методики в соответствии с пунктом 73 настоящего Руководства.

Растворен и е (скорость высвобожд дения, время растворен и я (диспергир ования))		+	+ ²		+	+	+	
Подлинно сть	+	+	+	+	+	+	+	+
Микробио логическа я чистота	+ ³	+		+	+	+	+	
Соответст вие дозы				+				
Стерильно сть			+					+
Физически е критерии 4	+	+	+	+	+	+	+	+
Остаточны е количеств а активной фармацевт ической субстанции и (проверка очистки)	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание:

¹ в позиции "Примеси (продукты разложения)" также рассматриваются остаточные органические растворители, остаточные ДНК клетки-производителя, остаточные белки и др. (если применимо).

² позиция "Растворение (скорость высвобождения, время растворения (диспергирования))" относится к лиофилизированным парентеральным препаратам.

³ позиция "Микробиологическая чистота" относится только к тем активным фармацевтическим субстанциям, которые поддерживают микробиологический рост.

⁴ позиция "Физические критерии" включает различные показатели качества, в том числе и фармакопейные (например, прозрачность, цветность, рН и др.). Для таких показателей качества оценкой трансфера аналитических методик может быть

соответствие спецификации и (или) сопоставимость с передающей стороной. Трансфер аналитических методик по данным показателям проводится на усмотрение передающей или принимающей стороны.

78. Для трансфера аналитических методик рекомендуется оформить отдельный протокол, определяющий этапы трансфера согласно требованиям пункта 6 настоящего Руководства.

Протокол трансфера аналитических методик должен включать: описание;

- а) цель трансфера;
- б) обязанности сторон;
- в) перечень аналитических методик, подлежащих трансферу;
- г) временные рамки трансфера;
- д) спецификации на материалы;
- е) описание образцов и материалов для испытаний;
- ж) экспериментальный план трансфера, в том числе указание на необходимость валидации аналитических методик, и критерии приемлемости;
- з) порядок действий при получении результатов, не соответствующих критериям приемлемости;
- и) документацию (включая информацию, которая должна быть предоставлена с результатами, и формы отчетов, которые будут использоваться, если таковые имеются) ;
- к) ссылки;
- л) подписи сторон;
- м) какие-либо детали в отношении использования стандартных образцов.

Протокол трансфера аналитических методик оформляется по форме согласно приложению № 5.

79. Обязанности передающей стороны в отношении трансфера аналитических методик включают:

- а) обучение специалистов и иного персонала службы контроля качества специфическим аналитическим методикам (если необходимо);
- б) оказание помощи при проведении анализа результатов испытаний;
- в) предоставление всех аналитических методик для испытания передаваемых лекарственных средств, исходных материалов или образцов очистки;
- г) определение экспериментального плана трансфера, условий проведения испытаний и критериев приемлемости;
- д) предоставление валидационных отчетов в отношении передаваемых аналитических методик, включая материалы по изучению их устойчивости (робастности);

е) предоставление подробных сведений об эксплуатации используемого оборудования (часть валидационного отчета при необходимости) и любых стандартных образцов;

ж) представление всех утвержденных стандартных операционных процедур (методик испытаний), используемых при испытаниях;

з) проверку и утверждение отчетов о трансфере.

80. Обязанностями принимающей стороны являются:

а) рассмотрение и проведение анализа аналитических методик, предоставляемых передающей стороной, и официальное согласование критериев приемлемости до момента исполнения протокола трансфера;

б) гарантия того, что все необходимое для контроля качества оборудование имеется в наличии и прошло квалификацию на площадке принимающей стороны. Оборудование, используемое принимающей стороной в процессе трансфера аналитических методик, должно соответствовать требованиям, указанным в спецификациях;

в) гарантия того, что для проведения аналитических испытаний в наличии имеется опытный и соответствующим образом обученный персонал;

г) представление системы документирования, способной осуществлять регистрацию получения и испытания образцов согласно требуемым спецификациям с использованием утвержденных аналитических методик, а также запись, сопоставление данных и обозначение статуса (одобренный материал, забракованный материал, карантин);

д) выполнение работ согласно протоколу трансфера;

е) оформление отчета по полученным результатам и направление его принимающей стороне.

81. Сравнительные испытания образцов при трансфере могут не проводиться в следующих случаях:

состав нового лекарственного препарата, концентрация активной фармацевтической субстанции подобны имеющимся или принимающая сторона имеет опыт работы с этой методикой (например, новый лекарственный препарат в виде капсул ранее выпускался в форме таблеток);

переносится фармакопейная методика, которая не подвергалась изменениям и прошедшая верификацию;

используется та же или иная сходная с уже используемой в лаборатории аналитическая методика;

персонал, проводивший разработку, валидацию или рутинный анализ, переходит на работу в лабораторию принимающей стороны.

Отказ от проведения сравнительных испытаний при трансфере аналитической методики следует обосновать.

82. Все подлежащие трансферу аналитические методики и зарегистрированные спецификации, фактически применяющиеся передающей стороной, должны представляться в актуальной версии и в письменном виде.

83. Необходимо провести соответствующее обучение персонала (все действия по обучению и его результаты следует документировать в соответствии с пунктом 59 настоящего Руководства), а также необходимо определить вид и объем обучения до начала трансфера аналитических методик.

84. При необходимости в плане трансфера и протоколе трансфера можно указывать ссылки на статьи (монографии) Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов.

85. Экспериментальный план проведения лабораторных испытаний при трансфере (с критериями приемлемости трансфера аналитических методик) оформляется по форме согласно приложению № 6. Экспериментальный план трансфера, приведенный в приложении № 6 является примерным и предусматривает применение основного принципа трансфера аналитических методик, предусматривающего необходимость учета особенностей таких валидационных характеристик аналитической методики, как ее прецизионность, правильность, предел обнаружения и предел количественного определения (при необходимости), а также учета спецификации на анализируемый объект. В экспериментальный план трансфера могут быть включены дополнительные валидационные характеристики. Альтернативные процедуры и критерии приемлемости могут использоваться на основании научных данных и характеристик аналитической методики и анализируемого вещества.

86. Передающая и принимающая стороны должны выполнить работы в соответствии с протоколом трансфера аналитических методик и подготовить отчет о трансфере аналитических методик по форме согласно приложению № 7. Отчет о трансфере аналитических методик, как правило, составляется принимающей стороной. Также отчет о трансфере может подготавливать группа (команда) проекта по трансферу или передающая сторона.

Отчет о трансфере аналитических методик должен содержать сравнение и оценку результатов, полученных принимающей и передающей сторонами, заключение об успешности трансфера аналитических методик и подтверждение того, что принимающая сторона может быть квалифицирована для выполнения аналитических методик.

Отклонения от протокола трансфера аналитических методик должны быть расследованы до завершения процесса трансфера аналитических методик.

87. В случае если при трансфере аналитических методик не выполнены критерии успешности, определяется причина и порядок дальнейших действий (проводятся повторные испытания, дорабатывается аналитическая методика и т. д.).

88. При трансфере аналитических методик необходимо обеспечивать целостность, прослеживаемость и постоянство данных.

XIII. Производство опытно-промышленных (пилотных) и (или) инженерных серий

89. Опытно-промышленные (пилотные) серии (то есть серии, объем которых составляет не менее 1/10 от размера промышленной серии (для твердых лекарственных форм не менее 1/10 или не менее 100 000 единиц, в зависимости от того, какое количество больше)) и (или) инженерные серии обычно производятся для подтверждения технологических возможностей и обучения персонала до начала формальной валидации. При производстве опытно-промышленных серий необходимо рассмотреть как минимум все критические параметры процесса производства и спецификации готового продукта.

90. После успешного производства опытно-промышленных (пилотных) или инженерных серий (с гарантией того, что готовый продукт, процесс производства или аналитическая методика на площадке принимающей стороны соответствуют предварительно определенным и обоснованным спецификациям) можно проводить валидацию процесса и валидацию очистки.

XIV. Валидация процесса производства, валидация очистки

91. Количество производственных циклов, необходимых для валидации процесса, зависит от сложности процесса, подлежащего рассмотрению. При этом должны использоваться данные произведенных серий продукции надлежащего качества опытно-промышленного или промышленного объема.

Валидация процесса должна охватывать все планируемые к реализации дозировки и площадки производства. Количество валидационных серий может быть уменьшено с использованием группировочного подхода (брекетинга) для продукции, передаваемой в рамках трансфера с одной производственной площадки на другую (или в пределах одной производственной площадки), а также при наличии информации о продукции, включающей сведения о предыдущей валидации. Данный подход может быть приемлемым для различных дозировок, размеров серии и размеров пачек (типов) упаковки (при наличии соответствующего обоснования).

92. Критические параметры процесса производства и критические показатели качества, как правило, следует определять на стадии проведения анализа расхождений, изучения документации на лекарственное средство (в соответствии с разделом IX настоящего Руководства), представленной передающей стороной, и (или) на основании данных предварительного опыта работы.

93. В процессе производства возможно загрязнение лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции другими лекарственными препаратами или

активными фармацевтическими субстанциями, если на производственном участке осуществляется производство разных видов продукции. Для минимизации риска загрязнения и перекрестного загрязнения, воздействия со стороны операторов и окружающей производственной среды крайне важным является проведение соответствующих процедур очистки.

94. Процедуры очистки и их валидация являются специфическими для производственной площадки. Чтобы принимающая сторона могла определить свою стратегию по очистке, передающая сторона с целью сведения к минимуму возможности перекрестного загрязнения в результате наличия остатков с предыдущих производственных этапов, воздействия со стороны операторов и влияния окружающей производственной среды, должна представить информацию по очистке, включая сведения о:

- а) растворимости активных компонентов, вспомогательных веществ и носителей;
- б) диапазоне терапевтических доз активных компонентов;
- в) терапевтической группе и научно обоснованной токсикологической оценке, включающей расчет допустимой ежедневной экспозиции (PDE), в том числе для продуктов деградации (если предполагается контроль их остаточных количеств аналитическими методами);
- г) существующих процедурах очистки и об образовании продуктов деградации при взаимодействии с моющими средствами.

95. Для формирования стратегии по очистке передающей стороне также следует предоставлять принимающей стороне дополнительную информацию (если это применимо), и такая информация имеется в наличии, включая:

- а) данные о методиках контроля очистки оборудования и методы отбора проб;
- б) отчеты по валидации очистки (химической и микробиологической);
- в) информацию об используемых моющих, дезинфицирующих средствах (включая данные по их эффективности, доказательства того, что указанные средства не создают помех для проведения аналитических испытаний на определение остатков активной фармацевтической субстанции, и оценку степени удаления остатков моющих и дезинфицирующих средств);
- г) тесты на выявление вещества (тесты восстановления) для валидации методик отбора проб.

96. Перед трансфером передающая сторона должна предоставить принимающей стороне информацию о значениях пределов остаточных количеств продукта и обоснование выбора этих пределов. На основании информации о пределах остаточных количеств продукта, определенных передающим подразделением, принимающее подразделение должно определить свои собственные, практические, достижимые и подлежащие верификации пределы остаточных количеств продукта при валидации очистки, основываясь на используемых материалах, их свойствах и терапевтических

дозах лекарственных средств. Определение таких пределов осуществляется на основании проведения соответствующего анализа рисков для качества.

97. На основании информации, предоставленной передающей стороной, на площадке принимающей стороны следует разработать процедуры очистки. При разработке необходимо принимать во внимание соответствующие характеристики исходных материалов (например, активность, токсичность, растворимость, коррозионную активность, чувствительность к температуре), дизайн технологического оборудования, моющие и дезинфицирующие средства и допустимое остаточное содержание действующего и вспомогательных веществ.

XV. Документация по трансферу

98. Документация, формируемая в рамках проекта по трансферу, варьируется в зависимости от типа трансфера, типа передаваемого лекарственного средства, возможностей и требований принимающей стороны. В таблице 2 представлен примерный перечень документов.

В приложениях № 1 – 7 к настоящему Руководству приведены примеры форм основных документов. Принимающая и передающая стороны могут разработать собственные формы документов.

Таблица 2

Примеры документов по трансферу

Ключевая задача	Документация, представляемая передающей стороной	Документация по трансферу
Определение проекта	принятие соответствующего решения о трансфере, планирование	соглашение о трансфере (договор трансфера или иное соглашение, в котором отражены порядок и условия проведения процедуры трансфера), включая вопросы качества. план трансфера протокол трансфера технологии протокол трансфера аналитических методик
Оценка помещений	планы и планировка зданий и помещений (конструкция, финишная отделка) квалификационный статус (DQ ¹ , IQ ² , OQ ³) и отчеты по квалификации инвентарный перечень всего оборудования и систем, включая типы, модели, статус квалификации IQ, OQ, PQ ⁴	сравнение с помещениями и зданиями принимающей стороны. анализ расхождений протокол оценки (анализа) рисков для качества протокол трансфера технологии квалификационные протоколы и отчеты

Оценка по охране труда и безопасности	специфические для лекарственного средства планы по управлению отходами планы действий в экстренных ситуациях	разработка принимающей стороной внутренней документации по охране труда и технике безопасности, по использованию средств индивидуальной защиты, по управлению отходами, по действиям в экстренных ситуациях и т. д.
Документальное оформление	стандартные операционные процедуры, чертежи, руководства, журналы регистрации и т. д.	разработка принимающей стороной внутренней документации (регламенты, спецификации, процедуры, стандартные операционные процедуры (методики испытаний)) на основе документации, полученной от передающей стороны
Анализ ключевых навыков и обучение	стандартные рабочие процедуры и документация по обучению (операции, связанные со спецификой лекарственного средства, анализ, испытания)	протоколы обучения, результаты оценки знаний
Трансфер аналитических методик	спецификации, стандартные операционные процедуры (методики испытаний, включая методики по контролю в процессе производства), документы по валидации аналитических методик	экспериментальный план трансфера протоколы и валидационные отчеты протокол трансфера и отчет о трансфере аналитических методик стандартные операционные процедуры (методики испытаний)
Передача процесса производства лекарственного средства и упаковки	эталонные серии лекарственного средства (серии для клинических исследований, серии для исследования биологических характеристик, серии регистрационного досье) отчет по разработке (обоснование производственного процесса) история изменений критических показателей качества обоснование спецификаций. документация по контролю изменений. критические параметры процесса производства отчеты по валидации процесса производства мастер-файл лекарственного средства.	документы по разработке процесса производства на площадке принимающей стороны (производство опытно-промышленных (пилотных) серий)) описание процесса производства на площадке принимающей стороны (регламент) протокол трансфера технологии

	<p>валидационный статус активных фармацевтических субстанций и отчет (отчеты)</p> <p>данные по стабильности лекарственных средств</p> <p>действующие производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке</p> <p>перечень произведенных серий</p> <p>отчеты по отклонениям</p> <p>расследования, рекламации, отзывы</p> <p>ежегодный обзор качества продукции</p>	<p>документ по производству серии</p> <p>документ по упаковке серии</p> <p>протокол и отчет по валидации процесса производства</p>
Очистка	<p>валидация очистки, включая информацию по растворимости, терапевтические дозы лекарственного средства, токсикологическую оценку, существующие стандартные рабочие процедуры очистки, валидационные отчеты (химия и микробиология), используемые средства;</p> <p>исследования по восстановлению</p>	<p>специфические для лекарственного средства и производственной площадки, стандартные операционные процедуры очистки на производственной площадке принимающей стороны</p> <p>протокол и отчет по валидации очистки</p>
Трансфер		отчет о трансфере

¹DQ – квалификация проекта

²IQ – квалификация монтажа

³OQ – квалификация функционирования

⁴PQ - квалификация эксплуатации.

XVI. Оформление результатов трансфера и проведение оценки эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности

99. Указание о том, что трансфер осуществлен успешно, должно быть оформлено документально в виде вывода в отчете о трансфере. Этот отчет должен в кратком виде описывать:

- а) область (границы и (или) объект) трансфера,
- б) критерии успешности,
- в) критические параметры процесса производства, критические параметры качества, определенные передающей и принимающей сторонами, которые следует изложить в виде таблицы;
- г) исполнение протокола трансфера технологии, обзор всех стадий трансфера;

д) отклонения от протокола трансфера, а также соответствующие действия, в случае необходимости направленные на их устранение.

Определение необходимости разработки плана корректирующих и предупреждающих действий по выявленным отклонениям и оказание поддержки со стороны передающей стороны;

е) итоги трансфера технологии;

ж) оценка эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности;

з) общий вывод, включая одобрение менеджером проекта с отметкой об окончании передачи.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Руководству по трансферу
технологий и (или)
аналитических методик при
производстве лекарственных средств
(форма)

ПЛАН

трансфера технологии

Представленная ниже форма плана трансфера технологии является примером. Фактический план трансфера технологии может иметь иную последовательность расположения пунктов плана или иное его содержание, определяющее обязанности сторон.

Номер документа

Область (границы и (или) объект трансфера) "*Привести название лекарственного средства или стадии процесса*"

1. Цели трансфера

2. Ответственность сторон:

Область ответственности	Ответственная сторона
	(передающая сторона или принимающая сторона) (указать ФИО ответственного лица, если это известно на данном этапе)

3. Объем трансфера, временные рамки

Задачи трансфера*	Планируемая дата завершения
Формирование группы (команды) проекта по трансферу	
Консолидация знаний, анализ расхождений и рисков для качества, контроль изменений	
Проведение обучения персонала	
Определение стратегии по квалификации и валидации помещений, оборудования, инженерных систем.	

Разработка документации по трансферу (соглашение, план трансфера, протокол трансфера, регламент, стандартные операционные процедуры (методики испытаний), спецификации, др.)	
Утверждение протокола трансфера аналитических методик	
Утверждение протокола трансфера технологии	
Производство опытно – промышленных (пилотных) и (или) инженерных серий	
Производство валидационных серий	
Валидация процесса производства	
Валидация очистки	
Оформление результатов трансфера, контроль изменений и проведение оценки эффективности	
Подготовка документации регистрационного досье лекарственного препарата для его регистрации (перерегистрации) <i>(данный вид работ может проходить как в рамках проекта по трансферу, так и выходить за временные рамки проекта)</i>	

*Задачи трансфера в настоящем пункте плана приведены в качестве примера и могут быть сформулированы иначе, в зависимости от целей и назначения трансфера.

4. Обоснование объема повторной валидации (при необходимости)
5. Персонал (ФИО, квалификация)
6. Порядок проведения тренингов (обучения) персонала, оценка результатов
7. Критерии приемлемости и успешности трансфера
8. Перечень документации предоставляемой передающей стороной

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Руководству по трансферу
технологий и (или)
аналитических методик при
производстве лекарственных средств
(форма)

ПЛАН трансфера аналитических методик

Представленная ниже форма плана трансфера аналитических методик является примером. Фактический план трансфера технологии может иметь иную последовательность расположения пунктов плана или иное его содержание, определяющее обязанности сторон.

Номер документа:

Область (границы и (или) объект трансфера) (привести название лекарственного средства, стадии процесса, аналитической методики)

1. Цели трансфера

2. Ответственность сторон:

Область ответственности	Ответственная сторона (передающая сторона или принимающая сторона) (указать ФИО ответственного лица, если это известно на данном этапе)
-------------------------	--

3. Объем трансфера, временные рамки

Задачи трансфера аналитических методик*	Планируемая дата завершения
Формирование группы (команды) проекта по трансферу	
Консолидация знаний, анализ расхождений и анализ рисков для качества, контроль изменений	
Проведение обучения персонала	
Проверка способности персоналом выполнить аналитическую методику	
Утверждение протокола трансфера аналитических методик	
Передача образцов (стандартных образцов, реактивов, материалов, при необходимости)	
Разработка внутренней документации (спецификаций, аналитических методик, другое)	
Утверждение протокола трансфера аналитических методик	
Исполнение протокола трансфера аналитических методик	
Завершение исполнения протокола трансфера аналитических методик	
Утверждение отчета о трансфере аналитических методик, контроль изменений и проведение оценки эффективности трансфера	

* Задачи трансфера аналитических методик в настоящем пункте плана приведены в качестве примера и могут быть сформулированы иначе, в зависимости от целей и назначения трансфера.

4. Аналитические методики для (указать название объекта трансфера)

В приведенной ниже таблице представлен пример ее заполнения.

Название аналитической методики	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний)	Тип передачи	Тип метода	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний)
---------------------------------	--	--------------	------------	--

	передающей стороны			принимающей стороны
Описание	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг	оценка	фармакопейный	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг
pH	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг	оценка	фармакопейный	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг
Количественное определение (ВЭЖХ)	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг	передача	специфический для препарата	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/ гггг

5. Спецификации на сырье и материалы, лекарственное средство

6. Критерии приемлемости и успешности трансфера

7. Порядок проведения тренингов (обучения) персонала, оценка результатов

8. Перечень документации представляемой передающей стороной

	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Руководству по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств (форма)

ПРОТОКОЛ трансфера технологии

Номер документа

1. Общая информация

1.1 Область (границы и (или) объект трансфера) (привести название лекарственного средства или стадии процесса)

1.2 Назначение протокола, цели и задачи трансфера

1.3 Область действия

2. Работа группы (команды) по трансферу

2.1 Распределение ответственности

В данном разделе сведения могут быть представлены в виде таблицы или в форме матрицы ответственности.

Вариант 1. Представление разделений зон ответственности в форме таблицы.

№	Ф.И.О	Роль в группе (команде)	Должность	Основные обязанности, ответственность

Вариант 2. Представление разделений зон ответственности в форме матрицы ответственности.

Наименование процесса (зоны ответственности)	Передающая сторона					Принимающая сторона					Администраторы и контролеры процесса		
	руководитель проекта	производство	контроль качества	обеспечение качества	регистрация	руководитель проекта	производство	контроль качества	обеспечение качества	регистрация	руководитель проекта	обеспечение качества	регистрация

Ячейки матрицы заполняются условными сокращениями: О – ответственный (владелец процесса); У – утверждает трансфер процесса; С – согласовывает трансфер процесса; И – информируется о проведении трансфера процесса.

2.2 Взаимодействие группы (команды) проекта по трансферу.

В данном разделе передающей стороной указываются способы осуществления коммуникации между передающей и принимающей сторонами (например, электронная, аудио-, видеосвязь), периодичность и порядок обсуждения каждого этапа трансфера.

3. Сроки передачи технологии

4. Стратегия трансфера

4.1 Состав лекарственного средства

4.2 Технологические схемы, аппаратные схемы

4.3 Перечень технологического оборудования, средств измерений

№ п/п	Наименование оборудования по эксплуатационному документу	Заводской номер	Марка, модель	Технические характеристики	Производитель	Материал

4.4 Описание технологического процесса, включая специфические требования к процессу.

4.5 Требования к упаковке, описание процесса упаковки

4.6 Рекомендации по очистке оборудования

5. Стратегия контроля

В разделе приводятся детали в отношении контроля исходного сырья и материалов, промежуточной и готовой продукции (спецификации), данные по внутрипроизводственному, межоперационному контролю, а также принятая политика изучения стабильности. Информацию по трансферу аналитических методик рекомендуется оформлять отдельным комплектом документов, включая экспериментальный план трансфера и критерии приемлемости для аналитических методик и др.

6. Масштабирование процесса (при необходимости)

7. Объем квалификационных и валидационных работ

8. Порядок работы с выявленными расхождениями

В данном разделе приводится описание примененных процедур согласования действий в случае выявления расхождений (например, несоответствие результатов 3 валидационных серий критериям приемлемости), которые потребовали проведения дополнительных работ по передаче технологии и процедур пересмотра указанных выше временных графиков.

9. Изменения в трансфере технологии

10. Критерии успешного завершения трансфера технологии

11. Порядок действия при выявлении несоответствия качества продукции после завершения трансфера

12. Стратегия регистрации лекарственного препарата

13. Перечень приложений

К протоколу прикладывается документация по проекту, представленная передающей стороной, протокол анализа рисков для качества, другие документы, необходимые для удостоверения правильности и прослеживаемости процедуры трансфера.

	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

Примечание:

1. Разделы протокола могут изменяться в зависимости от условий договора между передающей и принимающей сторонами.

2. Объемные документы (например, технологические схемы, методики анализа, спецификации, отчеты изучения стабильности и т.п.) могут быть приведены в качестве приложений к протоколу. В соответствующем пункте протокола необходимо сделать ссылку на приложения. Если данная технологическая документация была передана принимающей стороне до разработки протокола, допускается указывать ссылку на ресурс, где расположен документ.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Руководству по трансферу
технологий и (или)
аналитических методик при
производстве лекарственных средств
(форма)

ОТЧЕТ

о трансфере технологии

Номер документа

1. Область (границы и (или) объект трансфера технологии) (привести название лекарственного средства или стадии процесса).

2. Критерии успешности трансфера технологии.

3. Критические параметры процесса производства, критические параметры качества

4. Исполнение протокола трансфера технологии. Обзор всех стадий трансфера.

В разделе необходимо представить краткий обзор технологии, поэтапное описание всех стадий трансфера, и сопоставимость данных по трансферу между принимающей и передающей сторонами, критические параметры, определенные передающей и принимающей сторонами (предпочтительнее в виде таблицы).

5. Отклонения от запланированного процесса трансфера.

В разделе необходимо описать критические или существенные отклонения от процесса трансфера, проблемы, обнаруженные на любом из этапов трансфера, определение необходимости разработки плана корректирующих и предупреждающих действий и оказания поддержки со стороны передающей стороны.

6. Итоги трансфера технологии (наименование технологии)

В разделе должны быть подведены итоги трансфера технологии.

7. Оценка эффективности трансфера

Рекомендуется провести оценку эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности.

8. Общий вывод (включая одобрение менеджером проекта с отметкой об окончании передачи).

	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Руководству по трансферу
технологий и (или)
аналитических методик при
производстве лекарственных средств

ПРОТОКОЛ

трансфера аналитических методик

Номер документа:

Область (границы и (или) объект трансфера): (привести название лекарственного средства (стадии процесса, аналитической методики)

1. Введение. Цель трансфера аналитических методик

2. Обязанности сторон

Представленный ниже перечень обязанностей сторон приведен в качестве примера. Фактический перечень обязанностей сторон может иметь иную последовательность изложения или иной перечень позиций, описывающий обязанности сторон.

Передающая сторона:

представляет необходимые документальные материалы;

представляет аналитическую поддержку;

разрабатывает и представляет на согласование проект протокола трансфера аналитических методик;

представляет образцы лекарственного средства с сертификатом анализа, стандартные образцы, колонки для ВЭЖХ, реактивы и т.д. (указывается, что фактически передается);

проверяет и оценивает результаты испытаний, полученных при трансфере аналитических методик;

проверяет и утверждает отчет о трансфере аналитических методик;

осуществляет контроль хранения первичных записей в соответствии с требованиями к управлению записями.

Принимающая сторона:

изучает предоставленные документальные материалы;

рассматривает, согласовывает и утверждает протокол трансфера аналитических методик;

представляет квалифицированный персонал, испытательное и вспомогательное оборудование, средства измерений;

делает заявку на обучение персонала;

выполняет испытания согласно нормативному документу по качеству лекарственного препарата;

представляет результаты испытаний (заверенные подписями исполнителей копии отчетов оборудования, распечаток, чеков, записей в лабораторных журналах);

оформляет отчет по полученным результатам и направляет его передающей стороне

;

осуществляют контроль за хранением первичных записей в соответствии с требованиями к управлению записями;

другие обязанности в соответствии с распределением обязанностей между сторонами.

3. Аналитические методики, подлежащие трансферу

В приведенной ниже таблице представлен пример ее заполнения.

Аналитические методики	Метод	Тип методики	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний) принимающей стороны
Подлинность	капиллярный электрофорез	специфический для лекарственного средства	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг
Посторонние примеси	ВЭЖХ	специфический для лекарственного средства	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг
Количественное определение включая Подлинность	ВЭЖХ	специфический для лекарственного средства	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг

4. Спецификации на сырье и материалы, лекарственное средство.

5. Методики, не включенные в протокол трансфера аналитических методик.

В приведенной ниже таблице представлен пример ее заполнения.

Испытание	Обоснование отсутствие переноса
Описание	Используются общие лабораторные или фармакопейные методики
Средняя масса	
pH	
Однородность дозированных единиц	
МБЧ (ОЧГ, ОЧБ, Escherichia Coli)	

Временные рамки трансфера аналитических методик

Задачи трансфера аналитических методик*	Планируемая дата завершения
Передача необходимых документов	
Проведение обучения персонала	
Проверка способности персонала выполнить аналитическую методику	
Утверждение протокола трансфера аналитических методик	

Передача образцов (стандартных образцов, реактивов, материалов, при необходимости)	
Исполнение протокола трансфера аналитических методик	
Завершение исполнения протокола трансфера аналитических методик	
Утверждение отчета о трансфере аналитических методик	

*Задачи трансфера аналитических методик в настоящем пункте плана приведены в качестве примера и могут быть сформулированы иначе, в зависимости от целей и назначения трансфера аналитических методик.

6. Образцы и материалы для испытаний

Описание образца	Количество
------------------	------------

При описании образцов следует указать:
наименования образцов лекарственного препарата;
номера серий образцов лекарственного препарата;
количество образцов лекарственного препарата;
используемые стандартные образцы.

Следует идентифицировать любые специальные условия транспортировки и хранения образцов лекарственного препарата для испытаний.

7. Условия проведения трансфера аналитических методик.

В каждом испытании участвуют 2 специалиста отдела контроля качества принимающей стороны.

Проводить испытания необходимо в разные дни, используя растворы и реактивы, подготовленные индивидуально для исследования.

Количество повторений независимых испытаний каждым аналитиком 6 раз.

8.1. Количественное определение действующего вещества

8.2. Примеси

В приведенной ниже таблице представлен пример ее заполнения.

Аналитик	Параметр	
	День	Оборудование
1 и 2	1	1
1 и 2	2	1
1 и 2	3	1
1 и 2	4	1
1 и 2	5	1
1 и 2	6	1

8. Экспериментальный план трансфера и критерии приемлемости аналитических методик.

В приведенных ниже таблицах представлен пример заполнения. Количественные показатели (значения) в таблице носят иллюстративный характер и не должны рассматриваться в качестве рекомендуемых значений при трансфере аналитических методик. Фактические значения количественных показателей и критериев приемлемости следует обосновывать в отчете о трансфере аналитических методик.

9.1. Количественное определение действующего вещества

Испытание № 1. Количественное определение

Этап	Описание
Подготовительная часть	
Проверка пригодности хроматографической системы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Один раз вводят подвижную фазу. 2. Один раз вводят раствор для проверки пригодности хроматографической системы (время цикла 25 минут). 3. Пять раз вводят раствор стандартного образца.
Оцениваемые результаты	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пики на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 2. Пик BMS-232632 ("ВЕЩЕСТВО") на хроматограмме раствора стандартного образца.
Критерии приемлемости	<ol style="list-style-type: none"> 1. Разрешение между пиками BMS-232632 ("ВЕЩЕСТВО") и BMS-233084 должно быть $\geq 1,2$. 2. RSD 5 введений рабочего стандарта 1 должен быть $\leq 2,0$ %. 3. Значение Фактора асимметрии должно быть не более 2. 4. Число теоретических тарелок должно быть не менее 2 000.
Основная часть	
Методика проведения испытания	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выполняют испытания согласно таблице раздела 8.2 настоящего протокола. 2. 1 раз вводят подвижную фазу. 3. 1 раз вводят раствор для проверки пригодности хроматографической системы (время цикла 25 минут). 4. 5 раз вводят раствор стандартного образца. 5. Готовят не менее 3 испытуемых растворов для каждой из 3 серий (не менее 9 растворов). 1 раз вводят все растворы. 6. Повторяют это испытание еще 2 раза (в соответствии с таблицей раздела 8.2 настоящего протокола).
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Интегрируют пики раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 2. Интегрируют пик BMS-232632 ("ВЕЩЕСТВО") на хроматограмме раствора стандартного образца.

Получение результатов испытания	<p>3. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждом растворе (мг/единица дозирования).</p> <p>4. Рассчитывают фактическое содержание действующего вещества в каждом растворе в процентах (с точностью до первого десятичного знака) от заявленного количества.</p> <p>5. Вычисляют средний процент (с точностью до первого десятичного знака) фактического содержания действующего вещества от заявленного количества для каждой серии лекарственного препарата.</p> <p>6. Вычисляют значение RSD для каждой серии лекарственного препарата по результатам расчета фактического содержания действующего вещества в лекарственном препарате в процентах от заявленного количества действующего вещества в лекарственном препарате.</p>
---------------------------------	--

9.2. Примеси

Испытание № 2. Посторонние примеси

Этап	Описание
Подготовительная часть	
Пригодность хроматографической системы и чувствительность	<p>1. 2 раза вводят подвижную фазу.</p> <p>2. 1 раз вводят раствор для проверки пригодности хроматографической системы.</p> <p>3. 3 раза вводят раствор для проверки чувствительности.</p>
Оцениваемые результаты	<p>1. Все пики на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.</p> <p>2. Все пики на хроматограмме раствора для проверки чувствительности.</p>
Критерии приемлемости	<p>1. Степень разделения пиков раствора для проверки пригодности BMS-232632 (ВЕЩЕСТВО) и BMS-233082 должна быть $\geq 1,2$.</p> <p>2. Значение уровня "сигнал/шум" для раствора для проверки чувствительности должно быть не менее 3 /2.</p> <p>3. Фактор асимметрии пика на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должен быть не более 2.</p>
Основная часть	
Методика проведения испытания	<p>1. Следуют схеме согласно таблице раздела 8.2 настоящего протокола.</p> <p>2. 2 раза вводят подвижную фазу.</p> <p>3. Готовят не менее 3 испытуемых растворов для каждой из 3 серий (3 раствора на серию, всего 9 растворов). 1 раз вводят все растворы.</p>

	4. Повторяют это испытание еще 2 раза (согласно таблице раздела 8.2 настоящего протокола), используя свежеприготовленный раствор стандартного образца, подвижную фазу и растворитель для каждого повтора.
Получение результатов испытания	1. Оценивают все пики раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 2. Оценивают пики BMS-232632 ("ВЕЩЕСТВО") и примесей после всех введений. 3. Рассчитывают содержание примесей согласно методике. 4. Фиксируют результаты определения содержания отдельных примесей и суммы примесей согласно методике.
Критерии приемлемости	1. Для значений отдельных примесей $< 0,15$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах $0,04$ % (абсолютное значение). 2. Для значений отдельных примесей $\geq 0,15$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах 30 % (относительное значение). 3. Для значений определения суммы примесей $< 2,0$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах $0,3$ % (абсолютное значение). 4. Для значений определения суммы примесей $\geq 2,0$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах $0,5$ % (абсолютное значение).

10. Изменения аналитических методик в рамках трансфера аналитических методик.

В рамках трансфера аналитических методик, все изменения в аналитических методиках должны быть проведены через внутреннюю процедуру управления изменениями передающей стороны и в обязательном порядке письменно согласовываться с принимающей стороной.

11. Действия при получении результатов, не соответствующих критериям приемлемости.

11.1. В случае получения результатов, не соответствующих критериям приемлемости проводится расследование данного отклонения в соответствии с процедурой "Порядок расследования результатов, имеющих отклонения от спецификаций (OOS)".

12. Приложение.

Документация (включая представленную информацию по результатам, формы используемых отчетов)

	Должность	ФИО	Подпись	Дата

Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6
 к Руководству по трансферу
 технологий и (или) аналитических
 методик
 при производстве лекарственных
 средств
 (форма)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПЛАН

проведения лабораторных испытаний при трансфере аналитических методик (с критериями приемлемости трансфера аналитических методик)

Представленные ниже количественные показатели и критерии приемлемости являются примером. Фактические значения количественных показателей и критериев приемлемости следует обосновывать в отчете о трансфере аналитических методик.

Название показателя или методики	Аспекты анализа и оценки при трансфере	Количество повторений испытаний	Условия проведения испытаний	Критерии приемлемости	
				непосредственный	статистический
Подлинность	Трансфер акцентируется на приготовлении образца, оборудовании, интерпретации данных. Возможно совмещение с трансфером методики количественного определения (если применимо)	Одного определения достаточно для демонстрации эквивалентности			
Количественное определение (активность)	Неспецифическое количественное определение не должно использоваться для испытания стабильности. Возможно применить	Для каждой площадки: 2 аналитика × 3 серии × 3 повторности (18 испытаний на каждую площадку)	Различные комплекты приборов и колонок. Независимое приготовление растворов	Сравнение среднего значения и вариабельности (изменчивости)	Разница значений 2 - х односторонних t-тестов между площадками ≤ 2 %, 95 %

	брекетинг для нескольких дозировок				доверительный интервал
Однородность дозированных единиц	Если метод эквивалентен методу количественного определения, обычно нет необходимости в отдельном трансфере	Для каждой площадки: 2 аналитика × 1 серия (2 испытания на площадку)	Различные комплекты приборов и колонок. Независимое приготовление растворов	Среднее значение на площадке принимающей стороны находится в пределах $\pm 3\%$ от среднего значения на площадке передающей стороны; сравнение относительного стандартного отклонения (RSD)	Разница значений 2 - х односторонних t-тестов между площадками $\leq 3\%$, 95 % доверительный интервал
Растворение	Возможно применить брекетинг для нескольких дозировок	6 единиц лекарственной формы (12 единиц лекарственной формы, если это не является рутинным методом на площадке принимающей стороны, а также для препаратов с пролонгированным высвобождением)		Среднее значение на площадке принимающей стороны находится в пределах $\pm 5\%$ от среднего значения на площадке передающей стороны	Сравнение профилей растворения (например, по значению критерия f_2) или сравнение показателей растворения во временных точках определения значения Q (как для количественного определения)
Извлекаемость (выявление остаточных количеств на	Подтверждение того, что для отбора пробы используется один и тот же материал (тампоны, свабы) на площадке передающей		Использовать модельные образцы с содержанием определяемого вещества, находящимся в пределах трехкратного стандартного отклонения, характеризующего прецизионность методики или	Не менее 90 % модельных образцов с содержанием определяемого вещества выше пределов спецификации должны быть выявлены. 10 % модельных образцов с	

поверхности – для методик очистки)	стороны и площадке принимающей стороны		в пределах $\pm 10\%$ от спецификации (в зависимости от того, какое из значений является большим)	содержанием определяемого вещества выше пределов спецификации могут быть не выявлены	
Микробиологические испытания (качественные и количественные)	<p>Исполнение общего протокола валидации на площадке: обоснование, метод идентификации, валидационные параметры, краткий обзор сведений, критерии приемлемости, методы сбора, сопоставления и анализа сведений, работа с результатами, выходящими за пределы спецификации, требования в отношении последующих мероприятий. Использование одних и тех же материалов, методик, способа приготовления посевного материала (инокулята)</p>	Валидация в 3 повторностях	Использование различных серий препарата, 3 различных партий питательных сред для каждой валидационной повторности	<p>Качественный критерий: способность выявить микроорганизмы ;</p> <p>количественный критерий: количество выявленных микроорганизмов должно соответствовать критериям приемлемости, указанным в протоколе трансфера</p>	
	Подтверждение коэффициентов отклика для расчетов в отношении пика лекарственного средства		Разные дни, разные наборы приборов и колонок;	(для низких концентраций) значения на площадке принимающей стороны должны находиться в	Разница значений 2-х односторонних

Примеси, деградация (порча) лекарственного средства, остаточные растворители	Подтверждение предела количественного определения на площадке принимающей стороны Сравнение хроматограмм Сравнение правильности и прецизионности для экспериментов с использованием модельных смесей	Для каждой площадки: 2 аналитика × 3 серии × 2 повторности (3 повторности, если тест проводится вместе с количественным определением)	использование образцов с одинаковым сроком годности и однородностью, в одинаковой упаковке и условиями хранения; использование образцов с добавками (если необходимо)	пределах ± 10 % от значений на площадке передающей стороны, или среднее значение площадки принимающей стороны должно находиться в пределах ± 0,05 % от среднего значения на площадке передающей стороны	t-тестов (для умеренно высоких концентраций) между площадками ≤ 5 %, 95 % доверительный интервал
--	--	--	---	---	--

ПРИЛОЖЕНИЕ № 7
к Руководству по трансферу технологий
и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств
(форма)

ОТЧЕТ

о трансфере аналитических методик

Номер документа:

Область (границы и (или) объект трансфера): (привести название лекарственного средства (стадии процесса, методики))

1. Цель

2. Краткий обзор

В разделе приводятся результаты трансфера аналитических методик (следует перечислить методики с указанием ссылок на фармакопею или нормативный документ по качеству лекарственного препарата или стандартные операционные процедуры).

Лаборатория отдела контроля качества (указать наименование принимающей стороны) выполнила требования по испытаниям, определенным в протоколе трансфера аналитических методик (указать номер протокола).

Результаты были проверены лабораторией отдела контроля качества (указать наименование передающей стороны).

Все критерии приемлемости, определенные в плане трансфера аналитических методик для аналитических методик, перечисленных в таблице 1, были удовлетворены, а результаты, полученные в лаборатории отдела контроля качества (указать наименование принимающей стороны), указывают на то, что лаборатория отдела

контроля качества (указать наименование принимающей стороны) получает квалификацию на осуществление аналитических методик, перечисленных в таблице 1.

В приведенных ниже таблицах представлен пример их заполнения.

Таблица 1

Название аналитической методики	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний) передающей стороны	Тип передачи	Тип методики	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний) принимающей стороны
Описание	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг	оценка	фармакопейный	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг
pH	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг	оценка	фармакопейный	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг
количественное определение ВЭЖХ)	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг (СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг	передача	специфический для лекарственного средства	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг

Аналитические методики, перечисленные в таблице 2, были исключены в силу того, что они носят общий характер или у принимающей стороны имеется опыт выполнения данных аналитических методик:

Таблица 2

Название аналитической методики	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний) передающей стороны	Тип методики	Код документа (стандартной операционной процедуры, методики испытаний) принимающей стороны
Подлинность (ИК спектроскопия)	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг	фармакопейный	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг
Тяжелые металлы	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг	фармакопейный	СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг СОП (МИ) XXX-XX от дд/мм/гггг

Рабочая группа передающей стороны: (перечислить фамилии, должности, ответственность (с указанием разработчиков, лиц, осуществлявших согласование документов по трансферу аналитических методик, лиц, осуществлявших утверждение документов по трансферу аналитических методик, даты разработки, согласования и утверждения документов)).

Рабочая группа принимающей стороны: (перечислить фамилии, должности, ответственность (с указанием лиц, осуществлявших согласование документов по трансферу аналитических методик, лиц, осуществлявших утверждение документов по трансферу аналитических методик, даты согласования и утверждения документов)).

Результаты и обсуждение (раздел оформляется с нового листа)

Аналитическая методика: (указать название).

Процедура: (привести описание процедуры).

Одним (указывается количество специалистов) специалистом принимающей стороны было проведено испытание препарата (указывается наименование) серий (указываются номера серий), согласно аналитическим методикам (кратко описывается методика, например, приводится номер стандартной операционной процедуры, методики испытаний).

Результаты:

(Могут быть приведены в виде таблицы с указанием оценки пригодности системы, параметров, результатов принимающей и передающей сторон, критериев приемлемости)

Выводы:

Лаборатория отдела контроля качества (указать наименование принимающей стороны) успешно завершила трансфер аналитической методики (указать название методики).

Все результаты пригодности системы удовлетворяют критериям приемлемости (если применимо) и все аналитические результаты удовлетворяют критериям приемлемости аналитической методики (указать название методики), поэтому лаборатория отдела контроля качества (указать наименование принимающей стороны) получает квалификацию на проведение аналитической методики (указать название методики).

Далее следует аналогично описать результаты трансфера всех аналитических методик, основанные на оценке критериев приемлемости (в соответствии с приложением № 5 к настоящему Руководству) и в соответствии с таблицей 1.

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

© 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан»
Министерства юстиции Республики Казахстан