

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

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

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство предназначено для производителей лекарственных средств, аккредитованных испытательных лабораторий, фармацевтических инспекторов и уполномоченных органов (экспертных организаций) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-член), и содержит указания в отношении действий, выполнение которых является необходимым условием для проведения успешного трансфера технологий и (или) аналитических методик между структурными подразделениями в рамках одной производственной площадки или между разными 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 технологий и (или) аналитических методик (далее – трансфер) является передача информации о лекарственном средстве, процессе его производства и контроля в пределах одной производственной площадки или между производственными площадками, в том числе при передаче фармацевтической разработки на производство, для достижения цели выпуска промышленных серий лекарственного средства, а также передача аналитических методик от производственной площадки в аккредитованную испытательную лабораторию. Указанная информация формирует основу для процесса производства, стратегии контроля, подхода к валидации процесса производства и непрерывного его улучшения.

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

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

б. Основные этапы трансфера:

- а) организация, управление и планирование;
- б) определение критериев успешности;
- в) формирование группы (команды) проекта;
- г) консолидация знаний, анализ расхождений;
- д) определение ключевых навыков и обучение персонала (при необходимости);
- е) проведение анализа и оценки рисков;
- ж) разработка протокола трансфера;
- з) квалификация производственных помещений, оборудования, инженерных систем (при необходимости);
- и) передача аналитических методик (при необходимости в рамках трансфера технологий или как самостоятельный процесс);
- к) производство опытно-промышленных (пилотных) и (или) инженерных серий;
- л) валидация процесса, валидация очистки;
- м) оформление результатов и проведение оценки эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности.

Не все указанные этапы трансфера могут быть применимы к каждому виду трансфера. Производители могут выбирать те этапы, которые применимы к осуществляемому трансферу.

7. Трансфер может происходить в следующих случаях:

- а) новое лекарственное средство переводится с участка разработки на опытно-промышленное производство или непосредственно на производственный участок;
- б) передача лекарственного средства производится с одного производственного участка на другой в пределах одной

производственной площадки или с одной производственной площадки на другие в пределах одного производителя;

в) передачи лекарственного средства между разными производственными площадками разных производителей, включая межгосударственный трансфер;

г) передачи аналитической методики между производителем и аккредитованной испытательной лабораторией.

8. Трансфер требует документально оформленного, спланированного подхода с использованием обученного и квалифицированного персонала, работающего в рамках системы качества, с документальным оформлением данных, охватывающих все аспекты разработки, производства и контроля качества лекарственного средства. При проведении трансфера должны соблюдаться принципы целостности данных.

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

10. Для успешного трансфера должны выполняться следующие общие принципы и 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 стороны должны быть аналогичными, но не обязательно идентичными, а помещения и оборудование должны эксплуатироваться в соответствии с одинаковыми принципами работы;

г) следует проводить комплексный анализ расхождений между передающей и принимающей стороной, включая оценку технических рисков и потенциальные расхождения с требованиями нормативных документов;

д) у принимающей стороны должен быть в наличии надлежащим образом подготовленный, квалифицированный персонал, прошедший обучение на площадке передающей и (или) принимающей стороны, как это определено передающей и принимающей сторонами в плане трансфера;

е) на протяжении всего проекта трансфера следует принимать во внимание 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) необходимо провести эффективный трансфер процессов, навыков и знаний о лекарственном средстве.

11. Проекты по трансферу (например, проекты между разными компаниями) несут правовые и экономические последствия. В случае, если вопросы, которые могут включать в себя права на интеллектуальную собственность, авторские права, ценообразование, конфликт интересов и конфиденциальность, будут каким-либо образом влиять на открытый характер сообщения технических сведений, то эти вопросы следует рассматривать до начала и во время планирования и осуществления трансфера.

12. Любое отсутствие прозрачности при трансфере может привести к неэффективному трансферу.

13. Некоторые из принципов, изложенных 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 применяется в отношении производства активных фармацевтических субстанций, нерасфасованной продукции, промежуточной продукции, производства и упаковки готовой продукции (далее – лекарственное средство) и (или) проведения аналитических испытаний лекарственных средств.

15. Указания, приведенные в настоящем Руководстве, применяются также ко всем видам лекарственных форм, однако следует осуществлять их корректировку в каждом отдельном случае (например, используя принципы управления рисками для качества). Также, необходимо тщательно контролировать определенные моменты для некоторых видов продукции (например, для стерильной продукции, дозированных аэрозолей).

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

а) трансфера на этапах разработки и производства лекарственных средств (процессы производства, упаковка и очистка);

б) трансфера аналитических методик для обеспечения и контроля качества лекарственного средства;

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 по трансферу является уникальным, поэтому все условия проведения трансфера между передающей и принимающей сторонами определяются в соответствующем соглашении по трансферу или в плане трансфера.

18. Настоящее Руководство не содержит указаний в отношении 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» (АМ) – документированная совокупность операций и правил, выполнение которых обеспечивает получение результата анализа с установленными характеристиками погрешностью (неопределенностью) или для методик качественного анализа – установленной достоверностью. Аналитические методики (физические, химические, физико-химические, биологические), используемые 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;

«валидационный мастер-план» (ВМП) – основной документ, устанавливающий общий план валидации для всего проекта, который описывает философию, стратегию и методологию производителя по проведению валидации. В рамках настоящего Руководства валидационный мастер-план предоставляет информацию о программе валидационных работ принимающей стороны и определяет подробную рабочую программу и временные сроки для проведения валидационных работ, включающий ответственность исполнителей, реализующих валидационный мастер-план;

«валидационный отчет» – документ, в котором группируются и представляются записи, результаты и оценка выполненной валидационной программы. Он также может содержать предложения и (или) рекомендации по улучшению процессов производства и (или) оборудования.

«валидационная серия» – серия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведенная способом, который полностью соответствует и воспроизводит промышленный способ производства;

«инженерная серия» – серия активной фармацевтической субстанции, лекарственного препарата или имитатора лекарственного средства (плацебо), получаемые 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 технологии и (или) аналитических методик» (отчет о трансфере) – документально оформленный краткий обзор специфического проекта по трансферу технологии и (или)

аналитических методик, перечисляющий процедуры, в соответствии с которыми осуществлялся трансфер, критерии приемлемости, полученные результаты и выводы. Любые отклонения должны быть отражены в отчете и оценена их критичность для процесса производства и качества лекарственного средства;

«передающая сторона» – организация (подразделение), которая будет осуществлять трансфер технологий и (или) аналитических методик лекарственного средства;

«план трансфера» – документ, описывающий цели и принципы трансфера технологии и (или) аналитических методик, ответственность сторон, а также логическое обоснование объема трансфера, ревалидации (при необходимости), сроки, персонал и его квалификацию и критерии приемлемости. На основе плана подробно разрабатывается протокол трансфера;

«принимающая сторона» – организация (подразделение), в которую будет осуществлен трансфер технологий и (или) аналитических методик лекарственного средства;

«протокол трансфера» – документ, содержащий информацию о целях, задачах и области применения трансфера, составе группы по трансферу и распределении ответственности передающей и принимающей стороны, сроках передачи технологии производства лекарственного средства и (или) аналитических методик, стратегии трансфера, стратегии контроля, включая данные о требуемых ресурсах, персонале, выполняющим трансфер с указанием квалификации и обучения; описание технологии производства лекарственного средства и (или) аналитических методик, экспериментальный план и критерии приемлемости; критерии успешности трансфера, порядок оценки

результатов и действия в случае отклонений от критериев приемлемости;

«трансфер аналитических методик» (ТАМ) – передача аналитических методик от лаборатории передающей стороны в лабораторию принимающей стороны;

«трансфер технологии» (ТТ) – процесс передачи, внедрения (применения), адаптации существующей информации, результатов научных исследований, новых технологий и разработок, осуществляемый от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для производства продукции, соответствующей своему назначению. Эта информация составляет основу процесса производства, стратегии контроля, подхода к процессу валидации и непрерывного его улучшения.

IV. Организация, управление и планирование трансфера

20. Организация и управление успешным трансфером должны гарантировать осуществление и документальное оформление его основных этапов согласно описанию в пункте 6 и соблюдением общих принципов и требований, приведенных в пункте 10 настоящего Руководства.

21. Между передающей и принимающей сторонами следует заключить официальные соглашения, определяющие ответственность сторон до, во время и после 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 и могут быть оформлены разными или одним документом.

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

- а) цель трансфера;
- б) область (границы и (или) объект трансфера) применения трансфера, точка завершения трансфера. Трансфер может осуществляться поэтапно. Этапы следует определить в документах по планированию трансфера;
- в) ответственность сторон;
- г) объем и временные рамки трансфера;
- д) обоснование объема повторной валидации (при необходимости);
- е) оценку и обоснование выбора аналитических методик (для трансфера аналитических методик);
- ж) порядок проведения тренингов (обучения) персонала, оценку результатов;
- з) критерии успешности трансфера;
- и) перечень передаваемой документации в трансфере (информация об объекте трансфера: спецификации на сырье и материалы, отчеты по валидации, документы по производству (регламенты, рецептура, технологические инструкции и т.д.));
- к) ограничения, риски для качества;
- л) ресурсы и бюджет. Временные сроки, ресурсы и бюджет, ключевые предпосылки, нормативную стратегию и критерии успеха следует подвергать актуализации (по мере необходимости).

Пример оформления плана трансфера технологий приведен в приложении № 1 к настоящему Руководству, пример плана трансфера аналитических методик приведен в приложении № 4 к настоящему Руководству.

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 всех действий, хранение документации;
- г) условия передачи и хранения образцов для трансфера;
- д) порядок проведения аудитов и инспекций;
- е) другое (при необходимости).

25. Соглашение о трансфере отличается от плана трансфера тем, что оно охватывает стратегические намерения и определяет 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, включая вспомогательные стадии, и 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 любые взаимодействия и ответственность между обеими сторонами 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 для предотвращения возникновения проблемы после завершения трансфера). Необходимо предусмотреть возможность оказания всесторонней поддержки со стороны передающей стороны после завершения трансфера (например, подготовка документов, входящих в состав регистрационного досье, при необходимости).

V. Определение критериев успешности трансфера

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

Критерии успешности трансфера могут иметь разные формы и зависеть от характера передаваемой технологии и этапа разработки, на которой осуществляется трансфер. Критерии должны быть измеримыми и достижимыми.

Критерии успешности трансфера могут включать в себя следующее:

а) 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;

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

в) наличие всей разработанной документации, необходимой при трансфере (стандартные операционные процедуры по процессам производства, 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);

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

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

е) своевременное выполнение всех этапов трансфера;

ж) успешная валидация технологического процесса и (или) аналитических методик у принимающей стороны;

з) соблюдение запланированного бюджета;

и) другие подходящие критерии.

Конкретные критерии успешности (в том числе специфические) должны быть указаны в плане трансфера (примеры планов трансфера приведены в приложениях № 1 и 4 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 соответствующих подразделений, обладающих достаточными знаниями и опытом для выполнения возложенных функций как передающей, так и принимающей стороны. Состав группы (команды) проекта по трансферу будет зависеть от объекта трансфера (технология производства активной фармацевтической субстанции, нерасфасованной, промежуточной, готовой продукции, аналитических методик, другие варианты).

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:

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

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

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

г) 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, касающейся 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, 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 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, являющуюся важной для производства лекарственного средства.

36. Характер информации, необходимой в каждом конкретном случае, должен подвергаться оценке при использовании принципов управления рисками для качества. Примерный перечень обычно предоставляемой информации по трансферу включает в себя:

- а) сведения о производителях сырья и материалов и цепь поставок;
- б) передаваемый этап производства активной фармацевтической субстанции;
- в) блок-схема производства активной фармацевтической субстанции, начиная с процесса поступления сырья и материалов, содержащая описание критических этапов процесса, средства технологического контроля, в том числе, промежуточной продукции;
- г) требования, предъявляемые к оборудованию для реализации технологического процесса (например, техническое исполнение оборудования, материалы, контактирующие с продуктом, диапазоны контролируемых параметров, рабочие диапазоны);
- д) определение физических форм активной фармацевтической субстанции (включая микрофотоснимки и другие относящиеся к делу сведения), а также полиморфная и мономорфные формы (если применимо);
- е) профиль растворимости;
- ж) уровень рН в растворе (если применимо);
- з) однородность распределения (включая методы определения);
- и) скорость растворения (включая методы определения);
- к) размер и распределение частиц (включая методы определения);
- л) физические свойства, включая сведения о сыпучести, насыпном объеме, площади поверхности, пористости и др. (если применимо);
- м) содержание воды, включая данные по кристаллизационной воде и гигроскопичности;

н) 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 Союза, фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119;

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

п) краткий обзор исследований стабильности активной фармацевтической субстанции, проведенных в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и активных 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);

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

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

г) требование 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), методики испытаний при оценке подлинности, растворения, чистоты и количественного определения;

у) 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.);

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

х) пакет документации по исследованиям, проводимым для вычисления жизненного цикла хроматографических сорбентов и мембран;

ц) процедуры очистки оборудования;

ч) исследования стабильности питательных сред, добавок и буферных растворов, исследования стабильности клеточных линий;

ш) аттестация банка клеток;

щ) информация по экстрагируемым веществам.

Если исходными материалами являются промежуточная или нерасфасованная продукция, передающая сторона должна также представить 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. В каждом отдельном случае характер и объем представляемых данных о вспомогательных веществах должен подвергаться оценке с использованием принципов управления рисками для качества. Примерный перечень обычно предоставляемой информации по трансферу включает в себя:

- а) сведения о производителе и цепь поставок;
- б) описание иных характеристик с обоснованием для включения какого-либо антиоксиданта, консерванта или любого вспомогательного вещества в состав лекарственного средства;
- в) указание физических характеристик формы вспомогательных веществ (в частности, для твердых и ингаляционных лекарственных форм);
- г) профиль растворимости (в частности, для ингаляционных и трансдермальных лекарственных форм);
- д) коэффициент распределения, включая метод определения (для трансдермальных лекарственных форм);
- е) скорость растворения, включая метод определения (для трансдермальных лекарственных форм);
- ж) размер и распределение частиц, включая метод определения (для твердых, ингаляционных и трансдермальных лекарственных форм);

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

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

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

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

м) ионная сила (для парентеральных лекарственных форм);

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

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

п) осмоляльность (для парентеральных лекарственных форм);

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

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

т) микробиологические показатели (включая микробиологическую чистоту, стерильность, концентрации бактериальных эндотоксинов и бионагрузки, если вспомогательное вещество не обладает антимикробным, бактериостатическим действием) в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза,

если это требуется общими и (или) частными фармакопейными статьями (монографиями);

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

ф) информация по связывающим веществам, подтверждающая соответствие проектным критериям по отслаиванию и адгезии;

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

ц) 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.;

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

Информация о процессе производства и готовой продукции

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

40. Передающая сторона должна представить необходимые сведения о разработке процесса, которые позволят принимающей стороне успешно осуществить трансфер и в последующем работу по оптимизации и улучшению процесса производства.

Сведения могут включать в себя информацию (отчет) о:

а) 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);

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

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

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

д) расследовании отклонений и результаты таких расследований.

41. Передающая сторона должна представить принимающей стороне информацию по любым 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 должна представить принимающей стороне следующую информацию о лекарственном средстве, технологии его производства и испытаний:

а) подробное описание требований к помещениям, технологическому оборудованию и инженерным системам, включая условия производственной среды или любые особые требования, необходимые для помещений, оборудования и инженерных систем (в зависимости от физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и характеристик передаваемого лекарственного средства);

б) информацию об исходном сырье и материалам, паспортам безопасности и требованиям к хранению сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;

в) описание производственных этапов (производственную рецептуру, 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;

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

д) информацию об объемах производства и размерах серий (например, масштабированные серии или производство кампаниями); описание аналитических методик;

е) 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);

ж) проектное поле (пространство проектных параметров), в случаях, если такое 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 была ли независимость параметров от масштаба подтверждена иным образом, доказательство того, что все показатели качества продукта соответствуют установленным критериям);

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

и) ежегодные обзоры качества продукции;

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

л) утвержденный перечень протоколов и стандартных операционных процедур по производству;

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

Анализ расхождений

43. Любые процессы, которые оказывают влияние на параметры и протекание технологического процесса или качество лекарственного средства, должны быть определены, охарактеризованы и документированы. Принимающей стороне, на основании информации, полученной от передающей стороны, следует рассмотреть свои собственные технические возможности по производству и упаковке лекарственных средств, а также разработать соответствующие рабочие процедуры и документацию предприятия до начала производства опытно-промышленных и (или) инженерных серий.

44. Передающая сторона (или третья сторона) совместно с принимающей стороной должны оценить соответствие и степень готовности принимающей стороны до начала трансфера (gap analysis) для последующей корректировки с целью нивелирования влияния на качество лекарственного средства. Такая оценка проводится в отношении помещений, оборудования, персонала, системы качества, вспомогательных услуг (например, процедура закупок, процедура контроля качества, в том числе внутрипроизводственный (межоперационный) контроль, система документации, валидация аналитических методик, валидация компьютеризированных систем, процедуры очистки, квалификация помещений, квалификация оборудования, получение и качество воды для фармацевтического производства, порядок обращения с производственными отходами,

транспортировка). Рекомендации по порядку проведения и оформления анализа расхождений приведены в настоящем разделе.

45. Расхождения должны быть выявлены, следует определить их критичность для лекарственного средства и процесса производства разработать план мероприятий по устранению или нивелированию расхождений, а также условия для гарантии эквивалентного качества лекарственного средства.

Операции по упаковке и упаковочные материалы

46. Трансфер операций по упаковке должен следовать тем же этапам, что и трансфер производства полного цикла.

47. Информация по упаковке от передающей стороны в адрес принимающей стороны, включает в себя спецификации на материалы первичной и (или) вторичной упаковки, требования по производству, дизайну упаковки и маркировке, а также мероприятия по контролю первого вскрытия и мероприятия против фальсификации, необходимые для квалификации упаковочных материалов на площадке принимающей стороны.

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

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

они представляют 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, механического воздействия или – воздействия света, ультрафиолетового излучения, влажности и т.д. (при необходимости)) и химической модификации (в том числе окисления кислородом воздуха, при необходимости). В описанных случаях, требуется проведение исследований влияния первичных упаковочных материалов на стабильность лекарственного средства.

Помещения и оборудование

Помещения

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

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

а) риски, присущие процессу производства (например, риски, связанные с протекающими химическими реакциями, риски, связанные с воздействием (характер, время, объект и др.), риски пожаро- и взрывоопасности);

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

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

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

Оборудование

52. Передающая сторона должна предоставить принимающей стороне перечень оборудования с указанием типов и моделей оборудования, вовлеченных в процессы производства, фасовки, упаковки и (или) контроля качества передаваемых продуктов, вместе с документами по квалификации и валидации оборудования. Необходимая документация может включать в себя:

а) чертежи;

б) руководства;

в) журналы регистрации эксплуатации и обслуживания оборудования;

- г) журналы регистрации калибровки оборудования;
- д) описание процедуры (например, настройки, эксплуатации, очистки, обслуживания, калибровки и хранения оборудования).

53. Принимающая сторона должна провести проверку информации, предоставленной передающей стороной, и своего собственного оборудования, включающего в себя квалификационный статус (IQ, OQ, PQ) всего оборудования и систем, а также провести сверку оборудования на 2 площадках в отношении его функциональности, типов, моделей и квалификационного статуса.

54. Принимающая и передающая стороны должны провести анализ расхождений для определения требований по адаптации существующего оборудования (или приобретения нового оборудования) или внесению изменения в процесс производства для того, чтобы дать принимающей стороне возможность воспроизведения передаваемых технологических процессов. При проведении анализа расхождений необходимо учитывать требования Правил надлежащей производственной практики.

55. Принимающая сторона во время составления технологических карт или блок-схем передаваемого процесса производства (включая потоки движения персонала и материалов) должна проанализировать 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. Любые изменения оборудования, требующего адаптации для получения возможности воспроизведения передаваемого процесса производства, должны оформляться документально в плане трансфера.

58. На данном этапе, у передающей стороны должны быть выявлены и определены любые проблемы, связанные с устойчивостью процесса производства для того, чтобы принимающая сторона в момент трансфера провела все мероприятия для их устранения.

VIII. Определение ключевых навыков персонала. Обучение персонала

59. Передающая и принимающая стороны должны совместно реализовать 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 провести оценку результатов обучения.

Вид и объем обучения определяется руководителями принимающей и передающей стороны. Обучение может представлять собой устные рекомендации, демонстрацию технологии, аналитических методик и (или) практическое обучение. Обучение может проводиться на площадке передающей стороны и (или) на площадке принимающей стороны. Вид и объем обучения включается в план трансфера.

Если лекарственное средство имеет несколько разных дозировок, обучение следует проводить только в отношении тех дозировок, которые считаются наиболее проблематичными (например, дозировки, требующие 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 обучению и его результаты следует оформлять документально.

Документ об обучении должен быть подписан передающей и принимающей сторонами.

Документ об обучении, должен содержать, как минимум, следующую информацию:

а) ФИО сотрудника, должность, подразделение;

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

в) оценку результатов, полученных сотрудником при выполнении аналитической методики по которой проводится обучение;

г) информацию о лице, проводившем обучение;

д) информацию о том, имеет ли право сотрудник, прошедший обучение, проводить обучение других сотрудников по технологии (аналитическим методикам), в отношении которых пройдено обучение;

е) заключение о результате обучения и возможности самостоятельно осуществлять производство и (или) анализ (утверждается руководителем передающей стороны).

IX. Проведение анализа и оценки рисков для качества

60. Анализ рисков для качества проводится совместно передающей и принимающей сторонами согласно требованиям главы II части III Правил надлежащей производственной практики.

61. На данном этапе рассматриваются возможности по совмещению производства и проводится анализ расхождений, который включает следующие факторы:

а) минимальную и максимальную производительность;

б) оборудование: материал конструкции, критические параметры процесса, критические компоненты оборудования (например, фильтры, экраны (сита) и датчики температуры и давления);

в) механизмы закупки и управления товарно-материальными запасами;

г) ключевые навыки персонала;

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

е) отличия в системах обеспечения и контроля качества;

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

з) обращение с образующимися отходами;

и) различия в нормативных требованиях различных государств при выполнении межгосударственного трансфера.

к) иные вопросы в соответствии с разделом VII настоящего Руководства.

62. Также, на данном этапе может потребоваться производство опытно – промышленных (пилотных) серий с целью обучения персонала и выработки у персонала навыков воспроизводства технологии и аналитических методик.

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

64. Любые 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 должен перечислять необходимые последовательные этапы трансфера в зависимости от вида трансфера и включать в себя (но не ограничиваться этим):

- а) область (границы и (или) объект трансфера);
- б) цели и задачи трансфера;
- в) ключевой персонал и области его ответственности;
- г) сроки (временные рамки) трансфера;
- д) стратегию трансфера;
- е) стратегию контроля (для трансфера технологии);
- ж) критерии успешности трансфера;
- з) порядок обучения персонала, оценку результатов;
- и) идентификацию критических контрольных точек;
- к) экспериментальный план трансфера и критерии приемлемости (для аналитических методик);
- л) спецификации на сырье, материалы, лекарственное средство, какие-либо детали в отношении образцов для трансфера (исходные материалы, промежуточные продукты и готовая продукция);
- м) оценку готового продукта;

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

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

п) изменения в трансфере;

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

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

т) перечень документации, предоставляемой передающей стороной;

у) приложения.

Примеры протоколов трансфера приведены в приложениях № 2 и 6 к настоящему Руководству.

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 выполненных) протоколов валидации:

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;

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.

ХII. 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 провести валидацию при трансфере.

При проведении верификации оценивают сопоставимость необходимых валидационных характеристик конкретной аналитической методики у передающей и принимающей сторон (например, при количественном определении примесей могут подтверждать 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.

75. Передающая и принимающая стороны согласуют перечень аналитических методик подлежащих трансферу и включают их в план трансфера и протокол трансфера. При выборе и согласовании аналитических методик учитывается сложность и тип методики, опыт принимающей стороны.

76. Трансфер аналитических методик следует успешно завершить до начала проведения испытания при валидации процесса производства, осуществляемого принимающей стороной. Образцы валидационных серий могут быть проанализированы, в зависимости от цели трансфера, на площадке принимающей стороны, передающей стороны или в сторонней (третьей) аккредитованной испытательной лаборатории. Этот подход должен быть определен и отражен в плане трансфера аналитических методик.

77. Трансфер технологии на площадку принимающей стороны может потребовать внесения изменений в предложенную передающей стороной стратегию контроля. Поэтому, перед началом трансфера аналитических методик передающая и принимающая стороны обсуждают, принимают или изменяют набор контрольных точек и (или) их характеристик, исходя из особенностей каждого конкретного лекарственного средства с использованием риск-ориентированного подхода. После чего составляют план трансфера аналитических методик.

Пример перечня типичных показателей качества (аналитических методик) для испытания активных фармацевтических субстанций и лекарственных форм, а также образцов очистки, предназначенных для трансфера приведен в таблице 1.

Таблица 1

Показатели качества (аналитические методики), подвергающиеся трансферу

Показатель качества (вид испытания, методика)	Активная фармацевтическая субстанция	Лекарственные формы						
		Твердые	Парентеральные	Ингаляции	Мягкие	Жидкие (суспензии)	Трансдермальные	Офтальмологические
Количественное определение (активность)	+	+	+	+	+	+	+	+
Однородность дозированных единиц		+	+	+	+	+	+	+
Примеси (продукты разложения)*	+	+	+	+	+	+	+	+
Растворение (скорость высвобождения, время растворения (диспергирования))		+	+		+	+	+	
Подлинность	+	+	+	+	+	+	+	+
Микробиологическая чистота	+	+		+	+	+	+	
Соответствие дозы				+				
Стерильность			+					+
Физические критерии****	+	+	+	+	+	+	+	+
Остаточные количества активной фармацевтической субстанции (проверка очистки)	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание:

* В позиции «примеси (продукты разложения)» так же рассматриваются остаточные органические растворители, остаточные ДНК клетки-продуцента, остаточные белки и др. (если применимо).

** Позиция «время растворения (диспергирования)» относится к лиофилизированным парентеральным препаратам.

*** Позиция «микробиологическая чистота» относится только к тем активным фармацевтическим субстанциям, которые поддерживают микробиологический рост.

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

Пример оформления протокола трансфера аналитических методик приведен в приложении № 6 к настоящему Руководству.

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

- а) обучение специалистов и иного персонала службы контроля качества специфическим аналитическим методикам (если необходимо);
- б) оказание помощи при анализе результатов испытаний;
- в) предоставление всех аналитических методик для испытания передаваемых лекарственных средств, исходных материалов или образцов очистки;
- г) определение экспериментального плана трансфера, условия 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 в отношении эксплуатации используемого оборудования (часть валидационного отчета при необходимости) и любых стандартных образцов;

ж) предоставление 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 анализ 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 соответствующим образом обученный и опытный персонал;

г) предоставление системы документирования, способной осуществлять регистрацию получения и испытания образцов согласно требуемых спецификаций с использованием утвержденных аналитических методик, а также запись и сопоставление данных и обозначения 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:

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

б) переносится фармакопейная методика и она не претерпела изменений и ее верификация проведена;

в) аналитическая методика является той же или очень сходна с уже используемой в лаборатории;

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

Решение не проводить сравнительные испытания при трансфере аналитической методики должно быть обосновано.

82. Все подлежащие трансферу аналитические методики и зарегистрированные спецификации которые фактически применяются передающей стороной должны предоставляться в актуальной версии и в письменном виде.

83. Необходимо провести соответствующее обучение персонала, а все действия по обучению и его результаты следует документировать в соответствии с пунктом 59 настоящего Руководства. 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 Евразийского экономического союза.

85. Пример возможного экспериментального плана трансфера и критериев приемлемости для основных аналитических методик представлен в приложении № 5 к настоящему Руководству. Приведенный пример иллюстрирует применение основного принципа трансфера аналитических методик, предусматривающего необходимость учета особенностей таких валидационных характеристик аналитической методики как ее прецизионности, правильности, предела обнаружения и предела количественного определения (при необходимости), а также 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. Отчет о трансфере аналитических методик, как правило, составляет принимающая сторона. 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. Пример

оформления отчета о трансфере аналитических методик приведен в приложении № 7 к настоящему Руководству.

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, то определяют причину и порядок дальнейших действий (проводят повторные испытания, дорабатывают аналитическую методику и т.д.).

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

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

89. Опытно – промышленные (пилотные) серии (объем серии 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 соответствует 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. Должны быть использованы 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 в себя сведения о предыдущей валидации. Данный подход может быть приемлемым для различных дозровок, 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 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 должна предоставить информацию по очистке, 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, включая:

а) информацию о растворимости активных компонентов, вспомогательных веществ и носителей;

б) диапазон терапевтических доз активных компонентов;

в) терапевтическую группу и научно-обоснованную токсикологическую оценку, включающую расчет допустимой ежедневной экспозиции (PDE), в том числе для продуктов деградации (если предполагается контроль их остаточных количеств аналитическими методами);

г) существующие процедуры очистки и информацию об образовании продуктов деградации при взаимодействии с моющим средством.

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

а) методики 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 проводится 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.

Примеры документов по трансферу

Ключевая задача	Документация, предоставляемая 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, IQ, OQ) и отчеты по квалификации Инвентарный перечень всего оборудования и систем (включая типы, модели, статус квалификации (IQ, OQ, PQ))	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	Стандартные операционные процедуры,	Разработка принимающей стороной внутренней

Ключевая задача	Документация, предоставляемая передающей стороной	Документация по трансферу
оформление	чертежи, руководства, журналы регистрации и т.д.	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 отчеты по валидации 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.	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 Документ по производству серии. Документ по упаковке серии. Протокол и отчет по валидации процесса производства.

Ключевая задача	Документация, предоставляемая передающей стороной	Документация по трансферу
	<p>Документация по контролю изменений. Критические параметры процесса производства. Отчеты по валидации процесса производства. Мастер-файл лекарственного средства. Валидационный статус активных фармацевтических субстанций и отчет (отчеты). Данные по стабильности лекарственных средств. Действующие производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке. Перечень произведенных серий. Отчеты по отклонениям. Расследования, рекламации, отзывы. Ежегодный обзор качества продукции.</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; исследования</p>	<p>Специфические для лекарственного средства и производственной площадки, стандартные операционные процедуры очистки на производственной площадке принимающей стороны Протокол и отчет по валидации очистки.</p>

Ключевая задача	Документация, предоставляемая передающей стороной	Документация по трансферу
	по восстановлению	
Трансфер		Отчет о трансфере

DQ – квалификация проекта; IQ – квалификация монтажа, OQ – квалификация функционирования, PQ - 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 стороной (предпочтительнее в виде таблицы);
 - г) исполнение протокола трансфера технологии, обзор всех стадий трансфера;
 - д) отклонения от протокола трансфера, а также соответствующие действия, направленные на их устранение (если необходимо).
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 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) <i>(указать ФИО ответственного лица, если это известно на данном этапе)</i>

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 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 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

Примечание. 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, аппаратурные схемы

4.3 Перечень технологического оборудования, средств измерения

№ п/п	Наименование оборудования по эксплуатационному документу	Заводской номер	Марка, модель	Технические характеристики	Производи тель	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 № 3

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 № 4

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) <i>(указать ФИО ответственного лица, если это известно на данном этапе)</i>

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) передающей стороны	Тип передачи	Тип метода	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
рН	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			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 № 5

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	Одного определения достаточно для демонстрации эквивалентности			

Название показателя или методики	Аспекты анализа и оценки при трансфере	Количество повторений испытаний	Условия проведения испытаний	Критерии приемлемости	
				непосредственный	статистический
	определения (если применимо)				
Количественное определение (активность)	Неспецифическое количественное определение не должно использоваться для испытания стабильности. Возможно применить брекетинг для нескольких дозировок	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 односторонних t-тестов между площадками ≤ 2 %, 95% 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 ± 3 % от среднего значения на площадке передающей стороны; сравнение относительного стандартного отклонения (RSD)	Разница значений 2 односторонних t-тестов между площадками ≤ 3 %, 95% доверительный интервал

Название показателя или методики	Аспекты анализа и оценки при трансфере	Количество повторений испытаний	Условия проведения испытаний	Критерии приемлемости	
				непосредственный	статистический
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 поверхности – для методик очистки)	Подтверждение того, что для отбора проб используется один и тот же материал (тампоны, свабы) на площадке передающей стороны и площадке принимающей стороны		Использовать модельные образцы с содержанием определяемого вещества, находящимся в пределах трехкратного стандартного отклонения, характеризующего прецизионность методики или в пределах $\pm 10\%$	Не менее 90 % модельных образцов с содержанием определяемого вещества выше пределов спецификации должны быть выявлены. 10 % модельных образцов с содержанием определяемого вещества выше	

Название показателя или методики	Аспекты анализа и оценки при трансфере	Количество повторений испытаний	Условия проведения испытаний	Критерии приемлемости	
				непосредственный	статистический
			от спецификации (в зависимости от того, какое из значений является большим)	пределов спецификации могут быть не выявлены.	
Микробиологические испытания (качественные и количественные)	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)	Валидация в 3 повторностях	Использование различных серий препарата, 3 различных партий питательных сред для каждой валидационной повторности	Качественный критерий: способность выявить микроорганизмы; количественный критерий: количество выявленных микроорганизмов должно соответствовать критериям приемлемости, указанным в протоколе трансфера	
Примеси, деградация (порча)	Подтверждение коэффициентов отклика для расчетов в отношении	Для каждой площадки: 2 аналитика × 3 серии × 2 повторности	Разные дни, разные наборы приборов и	(для низких концентраций) значения на	Разница значений 2 односторонних t-тестов (для

Название показателя или методики	Аспекты анализа и оценки при трансфере	Количество повторений испытаний	Условия проведения испытаний	Критерии приемлемости	
				непосредственный	статистический
лекарственного средства, остаточные растворители	<p>пика лекарственного средства;</p> <p>Подтверждение предела количественного определения на площадке принимающей стороны;</p> <p>Сравнение хроматограмм;</p> <p>Сравнение правильности и прецизионности для экспериментов с использованием модельных смесей</p>	(3 повторности, если тест проводится вместе с количественным определением)	<p>колонок;</p> <p>использование образцов с одинаковым сроком годности и однородностью, в одинаковой упаковке и условиями хранения;</p> <p>использование образцов с добавками (если необходимо)</p>	<p>площадке принимающей стороны должны находиться в пределах $\pm 10\%$ от значений на площадке передающей стороны, или среднее значение площадки принимающей стороны должно находиться в пределах $\pm 0,05\%$ от среднего значения на площадке передающей стороны</p>	<p>умеренно высоких концентраций) между площадками $\leq 5\%$, 95% доверительный интервал</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6

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

(форма)

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 измерения;

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)	

6. 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.

7. 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.

8. 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

9. 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).

Получение результатов испытания:	<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. 3. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждом растворе (мг/единица дозирования). 4. Рассчитывают фактическое содержание действующего вещества в каждом растворе в процентах (с точностью до первого десятичного знака) от заявленного количества. 5. Вычисляют средний процент (с точностью до первого десятичного знака) фактического содержания действующего вещества от заявленного количества для каждой серии лекарственного препарата. 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.
----------------------------------	--

9.2. Примеси

Испытание № 2: Посторонние примеси

Этап	Описание
Подготовительная часть	
Пригодность хроматографической системы и чувствительность	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 раза вводят подвижную фазу. 2. 1 раз вводят раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 3. 3 раза вводят раствор для проверки чувствительности.
Оцениваемые результаты	<ol style="list-style-type: none"> 1. Все пики на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 2. Все пики на хроматограмме раствора для

	проверки чувствительности.
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> <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.</p>
Получение результатов испытания:	<p>1. Оценивают все пики раствора для проверки пригодности хроматографической системы.</p> <p>2. Оценивают пики BMS-232632 («ВЕЩЕСТВО») и примесей после всех введений.</p> <p>3. Рассчитывают содержание примесей согласно методике.</p> <p>4. Фиксируют результаты определения содержания отдельных примесей и суммы примесей согласно методике.</p>
Критерии приемлемости:	<p>1. Для значений отдельных примесей $< 0,15$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах 0,04 % (абсолютное значение).</p> <p>2. Для значений отдельных примесей $\geq 0,15$ %</p>

	<p>отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах 30 % (относительное значение).</p> <p>3. Для значений определения суммы примесей $< 2,0$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах 0,3 % (абсолютное значение).</p> <p>4. Для значений определения суммы примесей $\geq 2,0$ % отклонения от данных передающей стороны должны быть в пределах 0,5 % (абсолютное значение).</p>
--	--

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 № 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 название 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 (указав 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 (указав 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				
