

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от

**РУКОВОДСТВО
ПО ТРАНСФЕРУ ТЕХНОЛОГИЙ И АНАЛИТИЧЕСКИХ
МЕТОДИК ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

I. Введение

1. Настоящее Руководство по трансферу технологий и аналитических методик (далее – Руководство) государств - членов Евразийского экономического союза (далее соответственно - государства-члены, Союз) предназначено для производителей лекарственных средств, аккредитованных испытательных лабораторий, фармацевтических инспекторатов и уполномоченных органов (организаций) государств-членов Союза, и содержит указания и рекомендации в отношении действий, выполнение которых является необходимым условием для проведения успешного трансфера технологий и/или трансфера 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).

II. Общие положения

3. Целью действий по трансферу технологий и аналитических методик (далее совместно - трансфер) является передача знаний 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 коммерческого выпуска лекарственного средства, а также передача аналитических методик от производственной площадки в аккредитованную испытательную лабораторию. Данные знания формируют основу для процесса производства, стратегии контроля, подхода к валидации процесса и непрерывного совершенствования.

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 - это систематическая процедура, которая выполняется с целью передачи принимающей стороне документально оформленных знаний и опыта, приобретенных во время фармацевтической разработки и/или коммерческой реализации. Трансфер охватывает как передачу документации, процессов, навыков и знаний от передающей стороны, так и практическую демонстрацию способности принимающей стороны эффективно выполнять критические операции передаваемой технологии для удовлетворения всех заинтересованных сторон и соответствующих регуляторных органов

6. Основные этапы трансфера:

- а) организация, управление и планирование трансфера,
- б) определение критериев успешности трансфера;
- в) формирование группы (команды) проекта по трансферу;
- г) консолидация знаний, анализ расхождений;
- д) определение ключевых навыков сотрудников. Обучение персонала (при необходимости);
- е) проведение анализа и оценки рисков;
- ж) разработка протокола трансфера;
- з) квалификация производственных помещений, оборудования, инженерных систем (при необходимости);
- и) трансфер 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) финальное оформление результатов трансфера и проведение оценки эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности

Не все указанные этапы трансфера будут 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 производится с одного производственного участка на другой в пределах одной производственной площадки или с одной производственной площадки на другие в пределах одного производителя;
- в) между разными производственными площадками разных производителей, включая межгосударственный трансфер;
- г) трансфер между производителем и аккредитованной испытательной лабораторией.

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

9. Основные участники процесса трансфера: передающая сторона, принимающая сторона. При необходимости может быть дополнительно определена координирующая/управляющая сторона, которая может быть самостоятельным лицом - администратор процесса. В отношении трансфера, в т.ч. «контрактного производства» необходимо руководствоваться Правилами надлежащей производственной практики (GMP).

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) процесс трансфера 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 нормативные (регуляторные) расхождения;
- д) у принимающей стороны должен быть в наличии надлежащим образом подготовленный, квалифицированный персонал и персонал должен проходить обучение на площадке передающей и/или принимающей стороны, как это определено передающей и принимающей сторонами в плане трансфера;
- е) следует принимать во внимание и соответствующим образом истолковывать на протяжении всего проекта трансфера нормативные требования в странах передающей и принимающей стороны, а также в любых других странах, куда планируется поставлять лекарственное средство;
- ж) необходимо провести эффективный трансфер процессов, навыков и знаний о лекарственном средстве.

11. Проекты по трансферу (в частности, проекты между разными компаниями) имеют правовые и экономические последствия. Если ожидается, что 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, эти вопросы следует рассматривать до момента планирования и осуществления трансфера, а также в ходе этих процессов.

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

13. Некоторые из принципов, изложенных в данном Руководстве, также могут быть применимы к производству лекарственных препаратов для клинических исследований (в качестве компонента исследований и разработок), но это не является основным направлением данного Руководства.

III. Область применения

14. Руководство применимо к производству активных фармацевтических субстанций (АФС), производству нерасфасованной продукции, производству промежуточной продукции, производству и упаковке готовой продукции (далее по тексту – лекарственное средство) и/или проведению аналитических испытаний лекарственных средств.

15. Рекомендации, представленные в данном Руководстве, применимы также ко всем видам лекарственных форм, однако необходимо осуществлять их корректировку в каждом отдельном случае (например, используя принципы управления рисками). В частности, необходимо тщательно контролировать определённые моменты для некоторых видов продукции (например, для стерильной продукции, для дозированных аэрозолей).

16. Данное Руководство рассматривает следующие сферы применения для передающей и принимающей сторон:

- а) трансфер на этапах разработки и производства (процессы, упаковка и очистка);
- б) трансфер аналитических методик для обеспечения и контроля качества;
- в) оценку умений/навыков и обучение;
- г) организацию трансфера и управление им;
- д) оценку помещений, оборудования и инженерных систем;
- е) документацию;
- ж) квалификацию и валидацию/верификацию.

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. Данное Руководство не даёт указаний в отношении каких-либо правовых, финансовых или коммерческих вопросов, требующих рассмотрения и связанных с проектами трансфера.

IV. Определения

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

«анализ расхождений» - это 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/рекомендации по совершенствованию процессов и/или оборудования.

«валидационная серия» - серия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведенные 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/аналитических методик» (отчет о трансфере) - документально оформленный краткий обзор специфического проекта по трансферу технологии или аналитических методик, перечисляющий процедуры, в соответствии с которыми осуществлялся трансфер, критерии приемлемости, полученные результаты и выводы. Любые отклонения должны быть зафиксированы в отчете и оценена их критичность для процесса производства и качества лекарственного средства;

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

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

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

«протокол трансфера» – документ, содержащий информацию о целях, задачах и области применения трансфера, о составе группы по трансферу и распределении ответственности передающей и принимающей сторон; о сроках передачи технологии/аналитических методик, о стратегии трансфера, стратегии контроля, включая данные по требуемым ресурсам, данные по персоналу, выполняющему трансфер с указанием квалификации и обучения; описание технологии/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 существующих знаний, результатов научных исследований, новых технологий и разработок, осуществляемый от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для производства продукции, соответствующей своему предназначению. Эти знания составляют основу процесса производства, стратегии контроля, подхода к процессу валидации и непрерывного улучшения.

V. 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.

21. Между передающей и принимающей сторонами следует заключить официальные соглашения, предписывающие ответственность сторон до, во время и после трансфера. К таким соглашениям относятся соглашение о трансфере (договор трансфера или иное соглашение, в котором отражены порядок и условия проведения процедуры трансфера) или план трансфера.

22. Соглашение о трансфере и план трансфера могут быть оформлены разными или одним документом, в зависимости от сложности проекта по трансферу и в который рекомендуется включить следующие разделы:

План трансфера:

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

Пример оформления плана трансфера технологий приведен в приложении А, пример плана трансфера аналитических методик приведен в приложении Г к настоящему Руководству.

Соглашение о трансфере дополнительно может включать:

- а) условие о совместном выполнении протокола трансфера в соответствии с указанными этапами трансфера;
- б) порядок согласования изменений, отклонений;
- 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).

23. 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.

24. Передающая сторона должна предоставить (при необходимости) всю необходимую валидационную документацию в отношении процесса, включая вспомогательные стадии, и аналитические методики.

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

26. Важно регламентировать любые взаимодействия и ответственность между обеими сторонами на различных этапах трансфера, так, в случае, если принимающая сторона определяет конкретные проблемы, связанные с технологическим процессом 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 (при необходимости, например, подготовка документов, входящих в состав регистрационного досье).

VI. Определение критериев успешности трансфера

27. Оценка успешности трансфера должна базироваться на предварительно определённом 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 следующее:

- а) принимающая сторона может в рутинном режиме воспроизводить лекарственное средство, процесс или методику относительно определенного набора спецификаций, согласованных с передающей стороной;
- б) наличие спецификаций на переносимое лекарственное средство, соответствующих регистрационному досье (для зарегистрированных лекарственных средств);
- в) наличие всей разработанной документации, необходимой при трансфере (стандартные операционные процедуры по процессам, 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 мастерства, навыков, знаний и умения продемонстрировать эти навыки у членов команды передающей и принимающей сторон;
- е) своевременное выполнение всех этапов трансфера;
- ж) успешная валидация технологического процесса и/или аналитических методик у принимающей стороны;
- з) соблюдение бюджета;
- и) другое.

Конкретные критерии успешности (в т.ч. и специфические) должны быть указаны в плане трансфера (примеры планов трансфера приведены в приложениях А и Г к настоящему Руководству).

VII. Формирование группы (команды) проекта по трансферу

28. Реализация проекта по трансферу осуществляется группой (командой), состоящей из членов с четко определёнными ключевыми обязанностями. Группа должна формироваться из

представителей соответствующих подразделений, обладающих достаточными знаниями и опытом для выполнения возложенных функций как передающей, так и принимающей стороны, состав группы будет зависеть от объекта трансфера (трансфер технологии АФС, трансфер нерасфасованной/промежуточной/готовой продукции, трансфер аналитических методик, другие варианты).

29. Члены группы должны иметь необходимую квалификацию и опыт в управлении конкретными аспектами трансфера, находящимися в области их ответственности.

Как правило, группа должна включать представителей передающей и принимающей сторон и иметь следующий состав:

- а) администратор (как правило, это менеджер проекта, он отвечает за направление, управление и одобрение деятельности по трансферу)
- б) исполнители (представители задействованных структурных подразделений, специалисты в узкой области знаний);
- в) аудитор или контролер (как правило, это сотрудники отдела обеспечения качества, сотрудники отдела по охране труда, эколог);
- г) представители спонсора.

Роль и ответственность каждого члена команды проекта по трансферу должна быть прописана до начала трансфера и доведена до сведения исполнителей.

VIII. Консолидация знаний, анализ расхождений

30. Передающая сторона должна предоставить всю необходимую документацию в отношении лекарственного средства, процесса или методик в соответствии с планом трансфера и/или соглашением о трансфере.

31. Передающая и принимающая стороны должны совместными силами разработать протокол трансфера, касающийся процесса и/или методик, а также разработать сопоставимый процесс на площадке принимающей стороны.

Исходные материалы

32. Спецификации и соответствующие функциональные характеристики исходных материалов (АФС, исходное сырье для АФС, вспомогательные вещества, промежуточная, нерасфасованная продукция), используемых принимающей стороной, должны быть эквивалентны спецификациям и характеристикам исходных материалов, используемых передающей стороной.

Активные фармацевтические субстанции (АФС)

33. Передающая сторона должна предоставить принимающей стороне открытую часть мастер-файла на АФС (МФ АФС) (при наличии) или эквивалентную информацию, а также любую другую необходимую информацию по АФС, в т.ч. закрытую часть мастер-файла на АФС, являющуюся важной для производства лекарственного средства. Нижеперечисленные пункты представляют собой примеры обычно предоставляемой информации (как бы то ни было, характер информации, необходимой в каждом конкретном случае, должен подвергаться оценке при использовании принципов управления рисками для качества):

- а) сведения о производителях сырья и материалов и цепь поставок;
- б) передаваемый этап производства АФС;
- в) блок-схема производства АФС, начиная с процесса поступления сырья и материалов, и содержащая описание критических этапов процесса, средства технологического контроля, в том числе, промежуточной продукции;

- г) требования, предъявляемые к оборудованию для реализации техпроцесса (напр.: исполнение, материалы, контактирующие с продуктом, диапазоны контролируемых параметров, рабочие диапазоны);
- д) определение физических форм АФС (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 АФС не обладает антимикробным, бактериостатическим действием) в соответствии с национальными, региональными или международными фармакопейными требованиями;
- о) спецификации АФС на выпуск, спецификации АФС на срок годности и их обоснование; спецификации на исходное сырье для АФС
- п) краткий обзор исследований стабильности АФС, проведенных в соответствии с действующими руководствами ЕАЭС (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;
- т) требование к содержанию основного вещества с учетом чистоты АФС, а также методики пересчета рекомендуемого исходного количества АФС для производства готовой продукции (с предоставлением примерных расчётов), методики испытаний при оценке подлинности, растворения, чистоты и количественного определения;
- у) особые характеристики, влияющие на условия хранения и/или обращения АФС факторы безопасности и для окружающей среды (например, специфические данные 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 (такие как 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 предоставить информацию в отношении валидированных условий транспортирования промежуточных продуктов, включая вторичную упаковку, если необходимо.

Вспомогательные вещества

34. Вспомогательные вещества оказывают прямое влияние на качество готовой продукции, поэтому требования к их качеству и функциональным характеристикам должны быть переданы принимающей стороне. Нижеперечисленные пункты представляют собой примеры данных, которые обычно предоставляются, однако, в каждом отдельном случае характер и объем представляемых данных должен подвергаться оценке с использованием принципов управления рисками для качества:

- а) сведения о производителе и цепь поставок;
- б) описание иных характеристик с обоснованием для включения какого-либо антиоксиданта, консерванта или любого вспомогательного вещества
обоснование включения вспомогательных веществ в состав лекарственного средства
- в) определённая форма вспомогательных веществ (в частности, для твёрдых и вдыхаемых лекарственных форм);
- г) профиль растворимости (в частности, для лекарственных форм для ингаляций 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 твёрдых лекарственных форм, для лекарственных форм для ингаляций и трансдермальных лекарственных форм);
- з) физические свойства, включая данные по насыпной плотности и плотность после уплотнения, поверхностной площади и пористости, если применимо (для твёрдых и вдыхаемых лекарственных форм);
- и) свойства по сжимаемости (прессованию) (для твёрдых 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 твёрдых и вдыхаемых 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 национальными, региональными или международными фармакопейными требованиями, если применимо (для общих и частных монографий);
- 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) нормативные (регуляторные) аспекты, например, документацию по поддержанию соответствия сертификационным требованиям по передаваемой энцефалопатии крупного рогатого скота (если применимо).

Информация о процессе и готовой продукции

35. Передающая сторона должна предоставить подробную характеристику готовой продукции, включая информацию о его 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 об аспектах безопасности и обращения.

36. Передающая сторона должна предоставить необходимую информацию о разработке процесса, которая позволит принимающей стороне успешно осуществить трансфер и в последующем принимающей стороне осуществлять работу по оптимизации процесса, постоянное улучшение процесса производства.

Такая информация может включать в себя следующее:

- а) информацию о клинической разработке, например, информацию по обоснованию для синтеза, выбора формы, выбора технологии, оборудования, клинических исследований (при необходимости) и состава лекарственного средства;
- б) информацию об операциях по масштабированию: оптимизация процесса, статистическая оптимизация критических параметров процесса, критических показателей качества, отчёт по результатам производства опытно-промышленных (пилотных) серий и/или информация об операциях по разработке в лабораторном масштабе;
- в) информацию (или отчёт) об операциях по разработке в полном масштабе, указывающую количество и качество произведённых серий, а также отчёты по контролю отклонений и изменений, которые привели к действующему процессу производства;
- г) историю изменений и причины, например, журнал регистрации контроля изменений, содержащий любые изменения в отношении процесса, первичной упаковки или аналитических методик в качестве компонента оптимизации и совершенствования процесса;
- д) информацию о расследовании отклонений и результаты таких расследований.

37. Передающая сторона должна предоставить принимающей стороне информацию по любым аспектам безопасности, охраны здоровья и окружающей среды, связанным с передаваемыми производственными процессами (например, необходимость использования средств индивидуальной защиты или специальных изоляторов при работе с опасными материалами).

38. Передающая сторона должна предоставить принимающей стороне информацию о лекарственном средстве, технологии его производства и испытаний, включая следующие пункты (но не ограничиваясь лишь ими):

- а) подробное описание требований к помещениям, технологического оборудования и инженерным системам, включая условия производственной среды или любые особые

- требования, необходимые для помещений, оборудования и инженерных систем (в зависимости от природы (характера) передаваемого лекарственного средства);
- б) информацию по исходному сырью и материалам, применимым паспортам безопасности и требованиям по хранению сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;
 - в) описание производственных этапов (производственная рецептура, пояснительные текстовые и технологические карты, блок-схемы или технологические инструкции, инструкции по упаковке), включая время хранения промежуточной продукции в процессе производства, заказ сырья, материалов и методы их добавления, а также передачу промежуточной продукции с одной технологической стадии к другой;
 - г) формулу пересчета требуемого количества АФС для производства готовой продукции на основании содержания основного вещества;
 - д) информация об объёмах производства и размерах серий (например, масштабированные серии или производство кампаниями);
 - е) описание аналитических методик;
 - ж) определение и обоснование стратегии контроля (например, определение аспектов 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);
 - з) проектное поле (пространство проектных параметров), в случаях, если таковое было определено (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 продемонстрирована иным образом, доказательство того, что все показатели качества продукта соответствуют установленным критериям);
 - и) информацию по валидации процесса, например, валидационные протоколы и отчёты;
 - к) ежегодные обзоры качества продукции;
 - л) информацию по стабильности готового продукции и/или промежуточной нерасфасованной продукции;
 - м) утверждённый набор протоколов и стандартных операционных процедур по производству;

Анализ расхождений

39. Любые процессы, которые оказывают своё влияние на технологический процесс 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.

40. 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 т.ч. 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 (gap analysis) приведены в Разделе VIII настоящего Руководства.

41. Различия должны быть выявлены, определена их критичность для лекарственного средства и процесса и должен быть разработан план мероприятий по устранению или нивелированию различий, а также условия для гарантии эквивалентного качества лекарственного средства.

Операции по упаковке и упаковочные материалы

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

43. Информация по упаковке от передающей стороны в адрес принимающей стороны, включает в себя спецификации на материалы первичной и/или вторичной упаковки, требований 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.

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

45. 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 предоставляют соответствующую степень защиты лекарственного средства от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, способных повлиять на качество или эффективность лекарственного средства, таких как 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 физического (механического, при необходимости – воздействия света, ультрафиолетового излучения, влажности и т.д.) повреждения и химической модификации (в том числе окисления кислородом воздуха, при необходимости). В описанных выше случаях, требуется проведение исследований влияния первичных упаковочных материалов на стабильность лекарственного средства.

Помещения и оборудование

Помещения

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

47. Передающая сторона должна предоставить информацию по вопросам охраны здоровья, безопасности и окружающей среды, включая:

- а) риски, присущие процессу производства (например, риски химических реакций, риски воздействия (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

48. Передающая сторона должна предоставить перечень оборудования с указанием типов и моделей оборудования, вовлечённых в процессы производства, фасовки, упаковки и/или контроля качества передаваемых продуктов, вместе с документами по квалификации и валидации. Необходимая документация может включать в себя:

- а) чертежи;
- б) руководства;
- в) журналы регистрации эксплуатации и обслуживания оборудования;
- г) журналы регистрации калибровки оборудования;
- д) процедуры (например, касающиеся настройки, эксплуатации, очистки, обслуживания, калибровки и хранения оборудования).

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

50. Принимающая и передающая стороны должны провести анализ расхождений (gap analysis) для определения требований по адаптации существующего оборудования (или приобретения нового оборудования) или внесению изменения в процесс для того, чтобы дать принимающей стороне возможность воспроизведения передаваемых технологических процессов. При проведении анализа расхождений необходимо учитывать требования Правил надлежащей производственной практики. Рекомендации по порядку проведения и оформления анализа расхождений (gap analysis) приведены в Разделе VIII данного Руководства.

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

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

53. Любые изменения существующего оборудования, требующего адаптации для получения возможности воспроизведения передаваемого процесса, должны оформляться документально в плане трансфера.

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

IX. Определение ключевых навыков сотрудников. Обучение персонала

55. Передающая и принимающая стороны должны совместно реализовать программы обучения, которые могут потребоваться в связи со спецификой передаваемого лекарственного

средства, процесса или методики (например, обучение аналитическим методикам или использованию оборудования) и провести оценку результатов обучения.

Тип и объем обучения определяется руководителями принимающей и передающей сторон. Обучение может представлять собой устные рекомендации, демонстрацию технологии, аналитических методик и/или практическое обучение. Обучение может проводиться как на площадке передающей стороны, так и на площадке принимающей стороны. Тип 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, осуществляемые для других дозировок, являются аналогичными.

Для обучения составляется программа по обучению. Все действия по обучению и его результаты следует оформлять документально.

Документ об обучении сотрудника, прошедшего обучение, должен быть подписан передающей и принимающей сторонами.

Документ об обучении на сотрудника, прошедшего обучение, должен содержать, как минимум, следующую информацию:

- а) имя работника, должность, подразделение;
- б) краткое описание технологии/перечень аналитических методик, в отношении которых было пройдено обучение с указанием номера документов: технологические инструкции/процедуры/методики испытаний;
- в) информацию об оценке результатов, полученных при выполнении обучаемым аналитической методики;
- 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/анализ (утверждается руководителем передающей стороны).

Х. Проведение анализа и оценки рисков.

56. Анализ рисков необходимо проводить совместно передающей и принимающей сторонам согласно требованиям Главы II части III Управление рисками для качества и Дополнения № 1 Требования к методам и инструментам управления рисками для качества Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

57. 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/давления);
- в) механизмы закупки и управления товарно-материальными запасами;
- г) ключевые навыки сотрудников;
- 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, квалификации оборудования, квалификации инженерных систем (системы водоподготовки, воздухоподготовки и т.д.);

- з) управление отходами;
- и) различия в регуляторных требованиях при межгосударственном трансфере.
- к) моменты, регламентированные в разделе VIII настоящего Руководства.

58. Также, на данном этапе возможно потребуется производство опытно – промышленных (пилотных) серий с целью обучения персонала и выработки навыков воспроизводства технологии, аналитических методик.

59. Посредством качественной и количественной оценки все выявленные отличия, риски необходимо распределить по приоритетности и разработать мероприятия по их устранению/снижению рисков, т.е. разработать мероприятия по снижению возможных расхождений (например, реконструкция помещений, техническое оснащение (дооснащение) и др.).

60. Любые изменения или модификации, осуществлённые в процессе трансфера технологии и/или трансфера аналитических методик, должны быть согласованы обеими сторонами и оформляться документально в полном объёме (проводиться через систему контроля изменений).

61. По результатам проведенной работы по управлению рисками определяется стратегия по квалификации/валидации, стратегия контроля. Совместно передающей и принимающей сторонами разрабатывается протокол трансфера.

XI. Разработка протокола трансфера

62. 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) стратегия трансфера,
- е) стратегия контроля (для трансфера технологии),
- ж) критерии успешности трансфера,
- з) порядок обучения персонала, оценка результатов,
- и) идентификация 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),
- и) оценка готового продукта,
- н) мероприятия по хранению архивных образцов АФС, промежуточных продуктов 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 процессе трансфера;
- 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 Б и Е к настоящему Руководству.

63. 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.

ХII. Квалификация производственных помещений, оборудования и инженерных систем

64. Степень проводимой квалификации и/или валидации должна определяться на основе принципов управления рисками.

65. Квалификация и валидация должны оформляться документально.

66. Принимающей стороне следует проверить и, при необходимости, обеспечить наличие следующих (соответствующим образом выполненных) протоколов валидации:

- а) данные по квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ) и, квалификация эксплуатации (PQ) для технологического и упаковочного оборудования, а также аналитического оборудования на площадке принимающей стороны;
- б) квалификация производственных помещений, а также инженерных систем а площадке принимающей стороны. Все инженерные системы, которые могут повлиять на качество продукции (например, пар, газы, сжатый воздух, а также системы нагревания, вентиляции и кондиционирования воздуха), должны пройти квалификацию.

ХIII. Особенности трансфера аналитических методик

67. Трансфер аналитических методик должен охватывать весь объем аналитических испытаний, необходимого для подтверждения соответствия передаваемого лекарственного средства спецификациям, входящим в регистрационное досье на лекарственное средство.

68. Настоящее Руководство распространяется на трансфер аналитических методик для испытаний:

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

69. 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.

70. 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 п.69 настоящего Руководства.

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

72. Трансфер аналитических методик следует успешно завершить до начала проведения испытания при валидации процесса, 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 определён и отражен в плане трансфера аналитических методик.

73. 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.

В Таблице 2 содержится пример перечня типичных показателей качества (аналитических методик) для испытания АФС и лекарственных форм, а также образцов очистки, предназначенных для трансфера.

Таблица 2

Показатели качества (аналитические методики), подвергающиеся трансферу

Показатели качества/ Испытания /методики	АФС	Лекарственные формы						
		Твердые	Паренте- ральные	Ингаля- ции	Мягкие	Жидкости/ Суспензии	Транс- дермаль ные	Офталь- мологиче ские
Количественное определение/ активность	+	+	+	+	+	+	+	+
Однородность дозированных единиц		+	+	+	+	+	+	+
Примеси/продукты разложения*	+	+	+	+	+	+	+	+
Растворение/ скорость высвобождения (Время растворения/диспергирования)		+	**		+	+	+	
Подлинность	+	+	+	+	+	+	+	+
МБЧ	***	+		+	+	+	+	
Соответствие дозы				+				
Стерильность			+					+
Физические критерии****	+	+	+	+	+	+	+	+
Остаточные количества АФС (проверка)	+	+	+	+	+	+	+	+

очистки)								
<p>Примечание:</p> <p>* - примеси/продукты разложения, под этим показателем так же рассматриваются остаточные органические растворители, остаточные ДНК клетки-продуцента, остаточные белки и др. если применимо</p> <p>** - время растворения/диспергирования относится к лиофилизированным парентеральным препаратам.</p> <p>*** - микробиологическая чистота (МБЧ) относится только к тем АФС, которые поддерживают микробиологический рост.</p> <p>**** - термин «физические критерии» может относиться к различным показателям качества, которые могут быть фармакопейными, 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 сторон.</p>								

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

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 т.ч. 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 Е к настоящему Руководству.

75. 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 отчёта при необходимости) и любых стандартных образцов;
- ж) предоставление всех утверждённых стандартных операционных процедур/методик испытаний, используемых при испытаниях;
- з) проверку и утверждение отчетов о трансфере.

76. 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 утверждённых 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.

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

- а) состав нового лекарственного препарата, концентрация активной фармацевтической субстанции подобна имеющейся, 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.

78. Все подлежащие трансферу аналитические методики и зарегистрированные спецификации должны предоставляться в письменном виде в виде актуальных версий, которые фактически применяются передающей стороной.

79. Должно быть проведено соответствующее обучение, а все действия по обучению и его результаты следует документировать в соответствии с пунктом 55 настоящего Руководства. Необходимо определить тип и объем обучения до момента проведения работ по трансферу аналитических методик.

80. При необходимости, в плане трансфера и протоколе трансфера можно указывать ссылки на фармакопейные статьи (монографии).

81. Примеры возможных экспериментальных планов трансфера и критериев приемлемости для основных аналитических методик представлены в приложении Д к настоящему Руководству. Приведенные примеры иллюстрируют применение основного принципа трансфера аналитических методик, предусматривающего необходимость учета валидационных характеристик методики - 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 знаний и характеристик аналитической методики и анализируемого вещества.

82. Передающая сторона и принимающая сторона должны выполнить работы в соответствии с протоколом трансфера аналитических методик и совместными усилиями подготовить отчет о трансфере аналитических методик. Отчет о трансфере аналитических методик, как правило, составляет принимающая сторона. Также отчет о трансфере может подготавливать команда, созданная для организации работ 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 отчёта о трансфере аналитических методик приведен в приложении Ж к настоящему Руководству.

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

83. В случае, если при трансфере аналитических методик не выполнены критерии успешности, то определяют причину и порядок дальнейших действий (проводят повторные испытания или дорабатывают аналитическую методику и т.д.)

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

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

85. 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 100000 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. Если производятся опытно-промышленные серии, необходимо рассмотреть, как минимум, все критические параметры процесса и спецификации готового продукта.

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

XV. Валидация процесса, валидация очистки

87. Количество производственных циклов, необходимых для валидации процесса, зависит от сложности процесса, подлежащих 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 (брекетинг) для продукции, передаваемой в рамках трансфера с одной площадки на другую (или в пределах одной площадки), а также если существуют знания о продукции, включающие в себя содержание предыдущей валидации. Данный подход может быть приемлемым для различных дозровок, размеров серии и размеров пачек/типов упаковки (при наличии соответствующего обоснования).

88. Критические параметры процесса и критические показатели качества, как правило, следует определять на стадии анализа расхождений, изучения документации на лекарственное средство (см раздел X), которая предоставляется передающей стороной и/или на основании данных предварительного опыта работы.

89. В процессе производства возможно загрязнение лекарственного препарата и АФС другими лекарственными препаратами или АФС, если на участке осуществляется производство разных видов продукции. Для минимизации риска загрязнения и перекрёстного загрязнения, воздействия со стороны операторов и воздействий со стороны производственной среды крайне важным является проведение соответствующих процедур очистки.

90. Процедуры очистки и их валидация являются специфическими для площадки. Чтобы принимающая сторона могла определить свою стратегию по очистке, передающая сторона должна предоставить информацию по очистке, осуществляемой передающей стороной с целью сведения к минимуму возможности перекрёстного загрязнения в результате наличия остатков с предыдущих производственных этапов, воздействия со стороны операторов и влияния 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.

Должна предоставляться дополнительная информация (если уместно, и такая информация имеется в наличии), например:

- а) методики контроля очистки оборудования и методы отбора проб;
- б) отчёты по валидации очистки (химическая и микробиологическая);
- в) информация об используемых моющих, дезинфицирующих средствах (эффективность, доказательства того, что указанные средства не создают помех для аналитических испытаний на остатки АФС, удаление остатков моющих и дезинфицирующих средств);
- г) тесты на выявление вещества (тесты восстановления) для валидации методик отбора проб.

91. Перед трансфером передающая сторона должна предоставить информацию по пределам для остатков продукции и обоснование для выбора пределов. На основании информации по пределам остаточных количеств продукта, определённым передающим подразделением, принимающее подразделение должно определить свои собственные, практические, достижимые и подлежащие верификации пределы по валидации очистки, основываясь на используемых материалах, их свойствах и терапевтических дозах. Определение таких пределов проводится на основании проведения соответствующего анализа рисков.

92. 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 и чувствительность к температуре), дизайн технологического оборудования, моющие и дезинфицирующие средства и допустимое остаточное содержание действующего и вспомогательных веществ.

XVI. Документация по трансферу

93. Документация, формируемая в рамках проекта по трансферу, варьируется в зависимости от типа трансфера, типа передаваемого лекарственного средства, возможностей и требований принимающей стороны. В Таблице 1 представлен примерный перечень документов.

В Приложениях А – Ж приведены примеры форм основных документов. Принимающая и передающая стороны могут разработать собственные формы документов.

Таблица 1

Примеры документов по трансферу

Ключевая задача	Документация, предоставляемая передающей стороной	Документация по трансферу
Определение	Принятие соответствующего	Соглашение о трансфере

проекта	решения о трансфере, планирование	(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 отчёты 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, Протокол трансфера технологии Квалификационные протоколы и отчёты
Оценка по охране труда и безопасности	Специфические для лекарственного средства планы по управлению отходами Планы действий в экстренных ситуациях	Разработка принимающей стороной внутренней документации по охране труда и технике безопасности, по использованию средств индивидуальной защиты, по управлению отходами, по действиям в экстренных ситуациях и т.д.
Документальное оформление	Стандартные операционные процедуры, чертежи, руководства, журналы регистрации и т.д.	Разработка принимающей стороной внутренней документации (регламенты, спецификации, процедуры, СОП/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, СОП/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 отчёт о трансфере аналитических методик. СОП/Методики испытаний
Передача процесса: производство и упаковка	Эталонные серии (клинические, досье, серии для исследования биологических характеристик). Отчёт по разработке (обоснование	Документы по разработке процесса на площадке принимающей стороны (производство опытно-

	<p>производственного процесса). История критических показателей качества. Обоснование спецификаций. Документация по контролю изменений. Критические параметры процесса производства. Отчёты по валидации процесса. Мастер-файл лекарственного средства. Валидационный статус по АФС и отчёт(-ы). Данные по стабильности лекарственных средств. Действующие производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке. Перечень произведённых серий. Отчёты по отклонениям. Расследования, рекламации, отзывы. Ежегодный обзор качества продукции.</p>	<p>промышленных (пилотных) серий)). Описание процесса на площадке принимающей стороны (регламент). Протокол трансфера технологии Документ по производству серии. Документ по упаковке серии. Протокол и отчёт по валидации процесса.</p>
Очистка	<p>Валидация очистки, включая информацию по растворимости, терапевтические дозы, токсикологическая оценка, существующие стандартные рабочие процедуры по очистке, валидационные отчёты (химия и микробиология), используемые средства; исследования по восстановлению</p>	<p>Специфические для лекарственного средства и площадки стандартные операционные процедуры по очистке на площадке принимающей стороны Протокол и отчёт по валидации очистки.</p>
Трансфер		Отчет о трансфере

DQ – квалификация проекта; IQ – квалификация монтажа, OQ – квалификация функционирования, PQ - квалификация эксплуатации.

XVII. Финальное оформление результатов трансфера и проведение оценки эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности

94. Документально оформленное доказательство того, что трансфер считается успешным, должно быть формализовано и заявлено в отчёте о трансфере. Этот отчёт должен в кратком виде описывать:

- а) область (границы и/или объект трансфера),
- б) критерии успешности,
- в) критические параметры процесса производства, критические параметры качества, определённые передающей и принимающей стороной (предпочтительнее – в виде таблицы);
- г) исполнение протокола трансфера технологии, обзор всех стадий процесса трансфера;

д) отклонения, 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 процесса трансфера по достижению установленных критериев успешности

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

План трансфера технологии (пример)

Номер документа:

Область (границы и/или объект трансфера): «Название лекарственного средства/стадии процесса»

1 Цели трансфера

2 Ответственность сторон:

Зона ответственности	Ответственная сторона (Передающая сторона/ Принимающая сторона) (указать ФИО ответственного лица, если это очевидно на данном этапе)

3 Объем трансфера, временные рамки

Задачи трансфера*	Целевая дата
Формирование группы (команды) проекта по Трансферу	
Консолидация знаний, анализ расхождений/анализ рисков, контроль изменений	
Проведение обучения персонала	
Определение стратегии по квалификации/валидации помещений, оборудования, инженерных систем.	
Разработка документации по трансферу (Соглашение, план трансфера, протокол трансфера, регламент, СОП/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	
Валидация очистки	

Оформление результатов трансфера, контроль изменений и проведение оценки эффективности	
Подготовка документации к регистрации/перерегистрации лекарственного средства <i>(данный вид работ может проходить в рамках проекта по трансферу, но может и выходить за рамки проекта)</i>	

** - Задачи приведены в качестве примера и могут быть изложены 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/успешности трансфера**
- 8 Перечень документации предоставляемой передающей стороной**

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

(Приведено в качестве примера. Документ может иметь иную последовательность изложения текста или иной текст, описывающий обязанности сторон).

Протокол трансфера технологии (пример)

Номер документа

1 Общая информация

- 1.1 Область (границы и/или объект трансфера) «*Название лекарственного средства/стадии процесса*»
- 1.2 Назначение протокола, цели и задачи трансфера
- 1.3 Область действия

2 Работа группы по трансферу

2.1 Распределение ответственности

№	Ф.И.О	Роль в проекте	Должность	Основные обязанности/ответственность
---	-------	----------------	-----------	--------------------------------------

Распределение зон ответственности допускается привести в виде матрицы ответственности

Наименование зон 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
<i>О – ответственный (владелец процесса); У – утверждает; С – согласовывает; И – информирован</i>													

2.2 Взаимодействие группы по трансферу

В данном пункте передающая сторона описывает средства коммуникации между передающей и принимающей сторонами (например, электронная, аудио-, видеосвязь), периодичность и порядок обсуждения

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 паспортное	Заводской номер	Марка/Модель	Технические характеристики	Производитель	Материал
-------	-------------------------	-----------------	--------------	----------------------------	---------------	----------

- 4.4 Описание технологического процесса, включая специфические требования к процессу.
- 4.5 Требования к упаковке, описание процесса упаковки
- 4.6 Рекомендации по очистке оборудования

5 Стратегия контроля

(В данном разделе приводятся детали в отношении контроля: исходных 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 другое.

6 Масштабирование процесса (при необходимости)

7 Объем квалификационных и валидационных работ

8 Порядок работы с выявленными отклонениями

(На данном этапе проводится согласование действий в случае выявления отклонений (например: несоответствие результатов трех валидационных серий критериям приемлемости), которые потребуют проведение дополнительных работ по передаче технологии и порядок пересмотра указанных выше временных графиков.

9 Изменения в процессе трансфера технологии

10 Критерии успешного завершения трансфера технологии

11 Порядок действия при выявлении несоответствия качества продукции после завершения трансфера

12 Стратегия регистрации препарата

13 Перечень приложений

(К протоколу прикладывается документация по проекту, предоставленная передающей стороной, протокол анализа рисков, другое)

Примечание:

- 1 Разделы протокола могут изменяться в зависимости от условий договора между передающей и принимающей сторонами.*
- 2 Объемные документы, такие как 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.*

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

Отчет о трансфере технологии (пример)

Номер документа

- 1 **Область (границы и/или объект трансфера технологии)** *Название лекарственного средства/стадии процесса*
- 2 **Критерии успешности трансфера технологии**
- 3 **Критические параметры процесса производства, критические параметры качества**
- 4 **Исполнение протокола трансфера технологии. Обзор всех стадий процесса трансфера**
В данном разделе необходимо представить краткий обзор технологии, представить поэтапное описание всех стадий процесса трансфера, и сопоставимость данных по процессу между принимающей и передающей сторонами, критические параметры, определённые передающим и принимающим сторонами (предпочтительнее – в виде таблицы)
- 5 **Отклонения от процесса**
В данном разделе необходимо описать критические или существенные отклонения от процесса, 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 данном разделе должны быть подведены итоги процесса трансфера технологии,
- 7 **Оценка эффективности процесса трансфера**
Рекомендуется провести оценку эффективности трансфера по достижению установленных критериев успешности.
- 8 **Общий вывод**
(включая одобрение менеджером проекта с отметкой об окончании передачи).

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

План трансфера аналитических методик (пример)

Номер документа:

Область (границы и/или объект трансфера): «*Название лекарственного средства/стадии процесса/ методики*»

1 Цели трансфера

2 Ответственность сторон:

Зона ответственности	Ответственная сторона (<i>Передающая сторона/Принимающая сторона</i>) (<i>указать ФИО ответственного лица, если это очевидно на данном этапе</i>)

3 Объем трансфера, временные рамки

Задачи трансфера аналитических методик *	Целевая дата
Формирование группы (команды) проекта по Трансферу	
Консолидация знаний, анализ расхождений/анализ рисков, контроль изменений	
Проведение обучения персонала	
Проверка способности персоналом выполнить аналитическую методику	
Утверждение Протокола трансфера аналитических методик	
Передача образцов (<i>стандартных образцов, реактивов, материалов – при необходимости</i>)	
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	
---	--

* - Задачи трансфера аналитических методик приведены для примера и могут быть изложены иначе, в зависимости от целей и назначения трансфера.

4 Аналитические методики для (указать название объекта трансфера)

Аналитические методики	Код документа (СОПы/Методики испытаний) Передающей стороны	Тип передачи	Тип метода	СОП/Методики испытаний Принимающей стороны
Описание	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx	оценка	фармакопейный	СОП/Методика испытаний от xx.xx. СОП/Методика испытаний от xxx-xx
pH	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx	оценка	фармакопейный	СОП/Методика испытаний от xx.xx. СОП/Методика испытаний от xxx-xx
Количественное определение (ВЭЖХ)	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx	передача	Специфический для препарата	СОП/Методика испытаний от xx.xx. СОП/Методика испытаний от xxx-xx

В таблице приведен пример заполнения.

5 Спецификации на сырье и материалы, лекарственное средство

6 Критерии приемлемости/успешности трансфера

7 Порядок проведения тренингов/обучения персонала, оценка результатов

8 Перечень документации предоставляемой передающей стороной

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

(Приведено в качестве примера. Документ может иметь иную последовательность изложения текста или иной текст, описывающий обязанности сторон).

**Экспериментальный план трансфера, критерии приемлемости
различных аналитических методик (пример)**

Показатель/ Испытание	Аспекты для рассмотрения при трансфере	Количество испытаний (повторение испытаний)	Условия проведения испытаний	Критерии приемлемости	
				Непосредствен ный	Статисти- ческий
Подлинность	Трансфер должен акцентироваться на приготовлении образца, оборудовании, интерпретации данных. Приемлемым является совмещение с трансфером количественного определения (если применимо)	Одного определения обычно достаточно для демонстрации эквивалентности			
Количественное определение/ Активность	<i>Неспецифическое количественное определение не должно использоваться для испытания стабильности.</i> Возможно применить брекетинг для нескольких дозировок	На каждой площадке: 2 аналитика × 3 серии, три повторности (= 18 на площадку)	Различные комплекты приборов и колонок Независимое приготовление растворов	Сравнение среднего значения и вариабельности (изменчивости)	Два односторонних t-теста с разницей между площадками ≤2%, доверительный интервал – 95%
Однородность дозированных единиц	Если метод эквивалентен методу количественного определения, нет необходимости в отдельном трансфере.	На каждой площадке: 2 аналитика × 1 серия (= 2 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)	Два односторонних t-теста с разницей между площадками ≤3%, доверительный интервал – 95%

Растворение	Брекетинг возможно использовать для нескольких дозировок	6 единиц (12 единиц, 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 профиля растворения (например, F^2) или сравнение данных во временных точках 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 трёхкратного стандартного отклонения, характеризующего прецизионность методики или в пределах $\pm 10\%$ от спецификации (в зависимости от того, какое из значений является большим)	Не менее 90% модельных образцов с содержанием определяемого вещества выше пределов спецификации должны быть выявлены. 10% модельных образцов с содержанием определяемого вещества выше 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.	Валидация в трёх повторностях	Использование различных серий препарата, трех 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.	

	Использование одних и тех же материалов, методик, способа приготовления посевного материала (инокулята)				
Примеси, деградация (порча) лекарственного средства, остаточные растворители	Подтверждение коэффициентов отклика для расчётов в отношении пика лекарственного средства; Подтверждение предела количественного определения на площадке принимающей стороны; Сравнение хроматограмм; - Сравнение правильности и прецизионности для экспериментов с использованием модельных смесей	На каждой площадке: 2 аналитика × 3 серии, в двух повторностях (в трёх повторностях, если тест проводится вместе с количественным определением)	- Разные дни, разные наборы приборов и колонок; - Использован ие образцов с одинаковым сроком годности, однородность, в одинаковой упаковке и условиями хранения; - Использован ие образцов с добавками (если необходимо).	(для низких концентраций) значения на площадке принимающей стороны должны находиться в пределах ±10% от значений на площадке передающей стороны, или среднее значение площадки принимающей стороны должно находиться в пределах ±0,05% от среднего значения на площадке передающей стороны	(для умеренно высоких концентраций) два односторонних t-теста, разница ≤5%, доверительный интервал - 95%.

Примечание: числа в таблице представлены исключительно в качестве примеров и не должны рассматриваться в качестве рекомендаций.

Протокол трансфера аналитических методик (пример)

Номер документа:

Область (границы и/или объект трансфера): «Название лекарственного средства/стадии процесса/ методики»

1 Введение. Цель трансфера аналитических методик

2 Обязанности сторон

Передающая сторона:

- предоставляет необходимые документальные материалы;
- предоставляет аналитическую поддержку;
- разрабатывает и предоставляет на согласование проект Протокола трансфера аналитических методик,
- предоставляет образцы лекарственного средства с сертификатом анализа, стандартные образцы, колонки для ВЭЖХ, реактивы и т.д. (указать что фактически передают),
- проверяет и оценивает результаты испытаний, полученных при трансфере аналитических методик,
- проверяет и утверждает Отчет о трансфере аналитических методик,
- осуществляют контроль за хранением первичных записей в соответствии с требованиями к управлению записями.

Принимающая сторона:

- изучает предоставленные документальные материалы;
- рассматривает, согласовывает и утверждает Протокол трансфера аналитических методик;
- предоставляет квалифицированный персонал, испытательное и вспомогательное оборудование, средства измерения;
- делает заявку на обучение сотрудников;
- выполняет испытания согласно НД;
- предоставляет 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.
(Раздел может иметь иную последовательность изложения текста или иной текст, описывающий обязанности сторон).

3 Аналитические методики, подлежащие трансферу

Аналитические методики	Метод	Тип методики	СОП/Методики испытаний Принимающей стороны
Подлинность	Капиллярный электрофорез	Специфический для	СОП/Методика испытаний xxx-xx

		лекарственного средства	СОП/Методика испытаний xxx-xx
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Специфический для лекарственного средства	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx
Количественное определение включая Подлинность	ВЭЖХ	Специфический для лекарственного средства	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx

В таблице приведен пример заполнения.

4 Спецификации на сырье и материалы, лекарственное средство

5 Методики, не включенные в протокол трансфера аналитических методик

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

В таблице приведен пример заполнения.

6 Временные рамки трансфера аналитических методик

Задачи трансфера аналитических методик *	Целевая дата
Передача необходимых документов	
Проведение обучения персонала	
Проверка способности персоналом 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 приведены для примера и могут быть описаны иначе, в зависимости от целей и назначения трансфера

7 Образцы и материалы для испытаний

Описание образца	Количество

Указать наименования, номера серий, количество образцов препарата, СО.

Номера серий допустимо указывать в Отчете о трансфере аналитических методик.

Идентификация любых специальных условий транспортировки и хранения образцов для испытаний.

8 Условия проведения трансфера аналитических методик.

8.1. Количественное определение действующего вещества

8.2. Примеси

В каждом испытании должны участвовать два специалиста ОКК Принимающей стороны.

Проводить испытания необходимо в разные дни, используя растворы и реактивы, подготовленные индивидуально для исследования. Число повторений таких независимых испытаний каждым специалистом – 6 раз.

Таблица 1

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

Приведено для примера оформления

9 Экспериментальный план трансфера и критерии приемлемости аналитических методик.

9.1. Количественное определение действующего вещества

Испытание № 1	Количественное определение
<i>Пригодность хроматографической системы</i>	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
<i>Результаты:</i>	1) Оценивают пики на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы 2) Оценивают пик ВЕЩЕСТВА на хроматограмме раствора стандартного образца
<i>Критерии приемлемости</i>	1) Разрешение между пиками BMS-232632 (ВЕЩЕСТВО) и BMS-233084 должно быть $\geq 1, 2$ 2) % RSD пяти введений рабочего стандарта 1 должно быть $\leq 2,0\%$ 3) Фактор асимметрии должен быть не более 2 4) Число теоретических тарелок должно быть не менее 2000
<i>Методика проведения:</i>	1) Выполняют испытания согласно таблице 1 2) Один раз вводят подвижную фазу 3) Один раз вводят раствор для проверки пригодности хроматографической системы (время цикла 25 минут)

	<p>4) Пять раз вводят раствор стандартного образца</p> <p>5) Готовят не менее трех испытуемых растворов для каждой из трех серий (не менее девяти растворов). Один раз вводят все растворы</p> <p>6) Повторяют это испытание еще два раза (см. таблицу 1)</p>
Результаты:	<p>1) Интегрируют пики раствора для проверки пригодности хроматографической системы</p> <p>2) Интегрируют пик ВЕЩЕСТВА на хроматограмме раствора стандартного образца</p> <p>3) Рассчитывают содержание активного вещества в каждом растворе (мг/единица дозирования)</p> <p>4) Рассчитывают % содержание от заявленного в каждом растворе с точностью до первого десятичного знака</p> <p>5) Вычисляют средний % от заявленного для каждой серии с точностью до первого десятичного знака</p> <p>6) Вычисляют % RSD для каждой серии по результатам вычисления % от заявленного</p>

9.2. Примеси

Испытание № 2	Посторонние примеси
Пригодность хроматографической системы и чувствительность	<p>1) Два раза вводят подвижную фазу</p> <p>2) Один раз вводят раствор для проверки пригодности хроматографической системы</p> <p>3) Три раза вводят раствор для проверки чувствительности</p>
Результаты:	<p>1) Оценивают все пики на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы и</p> <p>2) Оценивают все пики на хроматограмме раствора для проверки чувствительности</p>
Критерии приемлемости:	<p>1) Степень разделения пиков раствора для проверки пригодности BMS-232632 (ВЕЩЕСТВО) и BMS-233082 должна быть $\geq 1, 2$</p> <p>2) Уровень сигнал/шум для раствора для проверки чувствительности должен 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>
Методика проведения:	<p>1) Следуют схеме в таблице 1</p> <p>2) Два раза вводят подвижную фазу</p> <p>3) Готовят не менее трех испытуемых растворов для каждой из трех серий (три раствора на серию, всего девять растворов). Один раз вводят все растворы</p> <p>4) Повторяют это испытание еще два раза (см. таблицу 1), используя свежеприготовленный раствор стандартного образца, подвижную фазу и растворитель для каждого повтора.</p>

<i>Результаты:</i>	<p>1) Оценивают все пики раствора для проверки пригодности хроматографической системы</p> <p>2) Оценивают пики ВЕЩЕСТВА 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>
<i>Критерии приемлемости:</i>	<p>(1) Значения отдельных примесей $< 0,15\%$ должны быть в пределах $0,04\%$ (по абс. значению) от данных Передающей стороны</p> <p>(2) Значения отдельных примесей $\geq 0,15\%$ должны быть в пределах 30% (по отн. величине) от данных Передающей стороны</p> <p>(3) Значение суммы примесей $< 2,0\%$ должны быть в пределах $0,3\%$ (по абс. значению) от данных Передающей стороны</p> <p>Значение определения суммы примесей $\geq 2,0\%$ должны быть в пределах $0,5\%$ (по абс. величине) от данных Передающей стороны</p>

Примечание: В таблице приведен пример заполнения. Нормы (числа) в таблице представлены исключительно в качестве примеров и не должны рассматриваться в качестве рекомендаций.

10 Изменения аналитических методик в рамках трансфера аналитических методик

В рамках проведения процедуры 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 проводят расследование данного отклонения в соответствии с процедурой «Порядок расследования результатов, имеющих отклонения от спецификаций - OOS».

12 Документация (включая предоставляемую информацию по результатам, формы используемых отчётов)

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				

Отчет о трансфере аналитических методик (пример)

Номер документа:

Область (границы и/или объект трансфера): «Название лекарственного средства/стадии процесса/ методики»

1 Цель

2 Краткий обзор

Данный документ содержит результаты работ по трансферу аналитических методик для методик (перечислить методики с указанием ссылок на фармакопею или НД/СОП). Лаборатория ОКК (указать название Принимающей стороны) выполнила требования по испытаниям, определенные в Протоколе трансфера аналитических методик (указать номер Протокола).

Результаты были проверены лабораторией ОКК (указать название 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 ОКК (указать название Принимающей стороны), указывают на то, что лаборатория ОКК (указать название Принимающей стороны) получает квалификацию на осуществление аналитических методик, перечисленных в таблице №1.

Таблица 1

Аналитические методики	Код документа Передающей стороны	Тип передачи	Тип методики	СОП/Методика испытаний Принимающей стороны
Описание	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx	оценка	фармакопейный	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx
pH	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx	оценка	фармакопейный	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx
Количественное определение (ВЭЖХ)	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx	передача	специфический для лекарственного средства	СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx

В таблице приведен пример заполнения.

Аналитические методики, перечисленные в таблице №2, были исключены в силу общего характера/или наличия опыта у Принимающей стороны:

Таблица 2

Показатели качества/Аналитические методики	Код документа Передающей стороны	Тип методики	СОП/Методика испытаний Принимающей стороны
Подлинность	СОП/Методика	фармакопейный	СОП/Методика

(ИК спектроскопия)	<i>испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx</i>		<i>испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx</i>
Тяжелые металлы	<i>СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx</i>	фармакопейный	<i>СОП/Методика испытаний xxx-xx СОП/Методика испытаний xxx-xx</i>

В таблице приведен пример заполнения.

Рабочая группа Передающей стороны: *(перечислить фамилии; должности; ответственность, указать разработчика, согласование, утверждение; дата)*

Рабочая группа Принимающей стороны: *(перечислить фамилии; должности; ответственность – согласование, утверждение; дата)*

С нового листа

Результаты и обсуждение

Аналитическая методика: *(указать название)*

Процедура: *(Пример)*

Один специалист Принимающей стороны провел испытание препарата *(указать наименование)* серий *(указать номера серий)*, согласно аналитическим методикам *(кратко описать методику, например номер СОП/Методики испытаний)*

Результаты:

(можно отразить в виде таблицы с указанием пригодности системы, параметров, результатов Принимающей и Передающей сторон, критериев приемлемости)

Выводы:

Лаборатория ОКК *(указать название 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 ОКК *(указать название Принимающей стороны)* получает квалификацию на проведение аналитической методики *(указать название методики)*

Примечание: Далее аналогично описывают результаты трансфера всех аналитических методик, основанные на оценке критериям приемлемости (см. приложение Д) и в соответствии с таблицей 1

Документ	Должность	ФИО	Подпись	Дата
Подготовил				
Согласовано				
Утверждено				