**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Перенос (трансфер) аналитических методик ОФС**

**Вводится впервые**

**Область применения**

Трансфер может быть осуществлен до начала или в процессе трансфера технологий. Аналитические методики, предполагаемые к трансферу, должны быть внедрены в лаборатории до начала проведений испытаний образцов при валидации технологического процесса принимающей стороной.

Трансфер должен охватывать весь объём аналитических испытаний, необходимый для подтверждения соответствия передаваемого лекарственного средства его спецификациям и нормативной документации по качеству.

Трансфер распространяется на испытания:

- активных фармацевтических субстанций;

- нерасфасованной продукции;

- лекарственных препаратов;

- промежуточной продукции;

- исходных веществ для производства активных фармацевтических субстанций;

- вспомогательных веществ;

- образцов очистки на определение остаточных количеств веществ после проведения очистки.

**Виды переноса аналитических методик**

- Проведение сравнительных испытаний передающей стороной и принимающей стороной (независимые перекрестные испытания);

- Проведение совместной валидации в двух или нескольких лабораториях;

- Проведение повторной валидации (ревалидации) аналитических методик принимающей стороной.

**Сравнительные испытания**

Сравнительные испытания – независимые перекрестные испытания (перепроверка) одних и тех же образцов в передающей и принимающей лабораториях. Такие испытания проводятся по предварительно утвержденному протоколу трансфера, в котором подробно приводится описание аналитических методик, образцов, предполагаемых к использованию, и заданных критериев приемлемости, в том числе допустимой вариабельности результатов испытаний.

Выполнение заданных критериев приемлемости необходимо для подтверждения, что принимающая сторона обладает требуемой для пользования методикой квалификацией.

Сравнительные испытания проводятся на однородных образцах, отобранных от промышленных серий готовой продукции, или образцов продукции, специально подготовленных для испытаний (например, путем добавления соответствующих точных количеств известных примесей в образец).

**Совместная валидация**

Передающая сторона может привлечь принимающую сторону к совместной межлабораторной валидации, включив ее сотрудников в группу для проведения валидации на своей территории. Лаборатория, осуществляющая валидацию аналитических методик, квалифицируется в дальнейшем для выполнения методики в рамках ее трансфера. Оценка проводится по заранее одобренному протоколу трансфера или валидации, где описаны подробности методики, используемые образцы и критерии приемлемости. Требования к проведению валидационных испытаний и полученным характеристикам приводится в ОФС «Валидация аналитических методик».

**Повторная валидация (ревалидация).**

Ревалидация принимающей стороной обычно выполняется для специфических аналитических методик при наличии соответствующего обоснования. В зависимости от сложности аналитической методики её ревалидация может проводиться в полном или частичном объеме с определением валидационных характерестик, которые предположительно будут затронуты при транфере.

**Основные термины и определения**

*Перенос (трансфер) аналитических методик* – документированная процедура, которая предоставляет полномочия лаборатории принимающей стороны использовать аналитические методики, разработанные в лаборатории передающей стороны.

*Передающая сторона* - организация или подразделение, которое осуществляет трансфер для передачи лекарственного средства.

*Принимающая сторона* - организация или подразделение, в которые осуществляется трансфер для передачи лекарственного средства.

*Протокол трансфера* – документ, содержащий информацию о целях, задачах, области применения, процессе осуществления трансфера и выражающий согласованность между сторонами в отношении выполняемых требований и их ответственность.

*Отчет о трансфере* – документально оформленный краткий обзор осуществленного трансфера, который включает описание аналитических методик, критерии их приемлемости, полученные результаты и заключения.

**Отмена процедуры трансфера.**

В определенных обстоятельствах трансфер, проводимый в обычном порядке, может не осуществляться, а принимающая сторона считается квалифицированной для выполнения аналитических методик без сравнительных испытаний. Отказ от проведения транфера должен быть обоснован и документально оформлен принимающей стороной.

Отмена трансфера обоснована в следующих случаях:

 состав нового ЛС сопоставим с составом существующего и/или концентрация действующего вещества подобна концентрации в существующем препарате, а у принимающей стороны уже есть опыт по выполнению аналитических методик, используемых для данных испытаний;

 передаваемая аналитическая методика описана в Государственной фармакопее РФ и не изменена; в этом случае принимающая сторона проводит только ее верификацию (однако, когда в фармакопейной методике отсутствуют подробное описание или критические параметры, требующиеся для получения правильных результатов, трансфер для таких методик необходимо проводить);

 передаваемая методика анализа идентична или сходна в значительной степени с уже используемой в лаборатории принимающей стороны ;

 персонал передающей стороны, отвечающий за разработку, валидацию или повседневный контроль, переходит на работу в лабораторию принимающей стороны .

**Отчет о трансфере аналитических методик.**

После завершения трансфера принимающая сторона должна подготовить отчет с заключением о подтверждении квлификации принимающей стороны для выполнения передаваемой методики. Любые, возникшие в результате испытаний, отклонения от критериев приемлемости трансфера должны быть обоснованы и документально оформлены. Аналитическая методика может считаться переданной принимающей стороне только после проведения эффективных корректирующих мероприятий для соответствия критериям приемлимости трансфера. Корректирующие мероприятия могут варьироваться от дополнительной подготовки специалистов и разъяснений особенностей методики до более сложных подходов в зависимости от передаваемой аналитической методики.

**Практическое осуществление трансфера аналитических методик.**

Практическое осуществление трансфера состоит из этапов:

1. Определение аналитических методик, предполагаемых для трансфера;

2. Обучение аналитическим методикам специалистов принимающей стороны;

3. Проведение сравнительных испытаний.

Предающая сторона является ответственной за:

- Предоставление аналитической методики и стандартных образцов;

- Обеспечение обучения и помощи принимающей стороне, требующихся в процессе трансфера;

- Предоставление валидационных отчетов для переносимых методик и любой необходимой документации.

Все аналитические методики, включенные в процесс трансфера, спецификации качества и нормативные документы по качеству лекарственных средств должны предоставляться в письменном виде актуальных версий, которые фактически применяются передающей стороной. Обучение аналитическим методикам также должно быть задокументировано. Аналитическая методика должна быть подробно описана, чтобы обученный специалист после изучения методики мог выполнить ее без затруднений.

Отчеты о полной или частичной валидации должны быть предоставлены по запросу принимающей стороны вместе с подробным описанием технических аспектов, необходимых для выполнения испытания.

Принимающая сторона является ответственной за:

- Проверку аналитических методик;

-Предоставление квалифицированного персонала или за надлежащее его обучение до начала трансфера;

- Квалификацию и калибровку необходимого оборудования. Оборудование, используемое принимающей стороной в процессе транфера должно соответствовать предоставленным передающей стороной спецификациям;

- Помещение и соответствие лабораторных систем применяемым правилам и общим лабораторным процедурам предприятия.

Передающая и принимающая стороны должны выполнить протокол трансфера и совместно подготовить отчет о трансфере аналитических методик. Отчет о трансфере должен содержать заключение о квалификации принимающей стороны для проведения каждой аналитической методики. Необходимые поправки и любые отклонения, возникшие в процессе транфера, должны быть обсуждены и отражены в отчете.

Так как цель транфера связана не с производственным процессом, а с оценкой аналитической эффективности передаваемых методик на принимающем участке, для трансфера может быть использована одна партия или серия лекарственного препарата.

В настоящей общей фармакопейной статье устанавливаются общие требования к проведению переноса (трансфера) аналитических методик, приведены рекомендации по составлению документации трансфера, а также, указаны случаи не требующие трансфера.

ОФС не распространяется на перенос микробиологических или биологических методик.

**Протокол трансфера аналитических методик**

Для трансфера аналитических методик от передающей лаборатории в принимающую лабораторию должен быть подготовлен протокол, определяющий стадии переноса, с обязательным указанием номера документа и названия объекта трансфера (лекарственного средства, стадии процесса, испытания, аналитической методики).

Протокол трансфера должен содержать:

– Цели и задачи трансфера, а также сроки их выполнения ;

– Обязанности передающей и принимающей стороны;

– Ответственность передающей и принимающей стороны; ;

- Перечень испытаний и аналитических методик, включенные в процесс трансфера;

- Перечень испытаний и аналитических методик, не включенные в процесс трансфера;

- Спецификации качества лекарственного средства, сырья и материалов, предусматриваемых для испытания;

- Описание образцов лекарственного препарата, стандартных образцов, материалов и оборудования, предусматриваемых для испытания;

- Описание отбора, транспортировки и хранения лекарственного препарата, стандартных образцов;

- Условия проведения трансфера;

- Экспериментальный план транфера и критерии приемлемости для всех испытаний или для аналитических методик, подлежащих трансферу;

- Меры, принимаемые при получении результатов, не соответствующих заданным критериям приемлемости;

- Изменение аналитических методик, включенных в процесс трансфера;

- Документация, включающая информацию, которая должна быть предоставлена вместе с результатами, и формы используемых отчетов.

Раздел описание образцов лекарственного препарата, стандартных образцов, материалов и оборудования, предусматриваемых для испытания должен содержать наименовния, серии и количесва лекарственного препарата и стандартных образцов. А также в этом разделе протокола указываются приборы и их параметры, необходимые для испытаний.

Раздел условия проведения трансфера предусматривает участие в сравнительных испытаниях не менее двух химиков-аналитиков как в передающей стороне, так и принимающей стороне, проведение измерений в разные дни, независимое приготовление реактивов и растворов, а так же количество испытаний (не менее 6), выполняемых каждым специалистом. Для разных показателей качества рекомендуется разный объем испытаний, количество испытуемых образцов и число параллельных определений, которые отражаются в экспериментальном плане трансфера.

Критерии приемлемости трансфера должны основываться на аналитической эффективности передаваемой методики, ретроспективных данных исследования стабильности лекарственного препарата и результатах контроля его качества при выпуске. Для установления критерием приемлемости используются прямой или статистические методы в зависимости от показателей качества лекарственного препарата. При прямом методе проводят непосредственное сравнение среднего стандартного отклонения ( RSD %) на всех исследовательских участках (в случае их доступности). Также, критерии приемлемости трансфера могут быть получены на основе принципов статистики по разности в средних значениях результатов испытаний и установленных диапазонах их измерений между принимающей стороной и передающей стороной, которые сопровождаются расчетом вариабельности для каждого участка при заданной доверительной вероятности (Р =95%), особеннопромежуточной прецизионности для принимающей стороны. При сравнении средних значений результатов количественного определения и испытаний на однородность дозирования для установления критериев приемлемости может быть использован статистический метод. Допускается использование простого описательного подхода в испытаниях на примеси с низкой прецизионностью, например, в случае следов примесей.

Так как протокол трансфера основан на результатах валидации аналитической методики, поэтому должны быть указаны конкретные валидационные характеристики, необходимые для их последующей оценки, а также метод анализа результатов трансфера. Каждая валидационная характеристика не включенная в оценку, требует соответствующего обоснования от лабораторий.

Раздел документации в протоколе трансфера может включать формы отчетов для обеспечения согласованной записи результатов и согласованной работы между лабораториями. Данный раздел должен содержать дополнительную информацию о первичных результатах испытаний , например, примерные хроматограммы и спектры, а также дополнительную информацию на случай отклонения. Протокол трансфера должен объяснить каким образом будет происходить управление любых отклонений от критериев приемлемости. Все изменения, вносимые в протокол трансфера в случае несоответствия критериям приемлемости, должны быть одобрены до начала сбора дополнительных данных.