**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Перенос (трансфер) аналитических методик** |  | **ОФС.1.1.0030** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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.

Трансфер аналитических методик может осуществляться при переносе производства на другую производственную площадку как в рамках трансфера технологии, так и когда лаборатория разработала методику и передаёт в другие/другую лаборатории/лабораторию контроля качества вне переноса технологии. Аналитические методики, предполагаемые к трансферу, должны быть внедрены в лаборатории до начала проведения испытаний образцов при валидации технологического процесса принимающей стороной.

Трансфер распространяется на испытания:

- активных фармацевтических субстанций;

- нерасфасованной продукции;

- лекарственных препаратов;

- промежуточной продукции;

- исходных веществ для производства активных фармацевтических субстанций;

- вспомогательных веществ;

- образцов на стадии очистки для определения остаточных количеств веществ после проведения очистки.

**Термины и определения**

*Перенос (трансфер) аналитических методик –* процесс передачи аналитических методик от лаборатории передающей стороны в лабораторию принимающей стороны, который 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/трансфер методик при передаче лекарственного средства.

*Принимающая сторона* – организация или подразделение, в которые осуществляется трансфер для передачи лекарственного средства/трансфер методик при передаче лекарственного средства.

*Протокол трансфера* – документ, содержащий информацию о целях, задачах, области применения, процедуре трансфера, включая перечень аналитических методик, критерии их приемлемости, и выражающий согласованность между сторонами в отношении выполняемых требований и их ответственность.

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

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

**Виды переноса аналитических методик**

В случае если валидация аналитической методики была осуществлена на этапе фармацевтической разработки, то перенос (трансфер) аналитических методик может быть осуществлён следующими способами:

- проведение сравнительных испытаний передающей стороной и принимающей стороной (межлабораторная прецизионность);

- проведение верификации методики принимающей стороной,

- проведение повторной валидации (ревалидации) аналитических методик принимающей стороной;

- проведение совместной валидации аналитических методик в двух или нескольких лабораториях (для специфических аналитических методик, для которых необходимо провести валидацию при трансфере).

Перед началом трансфера необходимо проверить статус валидации методик в регистрационном досье от передающей стороны, поскольку для методик, валидация которых не была проведена в полном объёме либо не соответствует современным требованиям к валидации аналитических методик или критериям приемлемости, должна быть проведена их валидация в период трансфера. Иными словами, может быть и некая комбинация вышеописанных видов.

**Сравнительные испытания**

Сравнительные испытания – независимые перекрёстные испытания (перепроверка) образцов одних и тех же серий в передающей и принимающей лабораториях. Испытания проводятся по утверждённому протоколу трансфера, в котором приведено подробное описание аналитических методик, образцов, предполагаемых к использованию, и заданных критериев приемлемости, в том числе допустимой вариабельности результатов испытаний в передающей и принимающей лабораториях.

Выполнение заданных критериев приемлемости необходимо для подтверждения того, что специалисты принимающей стороны обладают требуемой для воспроизведения методики квалификацией.

Сравнительные испытания проводятся на одних и тех же образцах, отобранных от промышленных серий готовой продукции, или образцах продукции, специально подготовленных для испытаний (например, путём добавления соответствующих точных количеств известных примесей в образец).

**Совместная валидация**

Передающая сторона может привлечь принимающую сторону к проведению совместной межлабораторной валидации методик, включив её сотрудников в группу для проведения валидации на своей территории. Лаборатория принимающей стороны, осуществляющая валидацию аналитических методик совместно с передающей, квалифицируется в дальнейшем для выполнения методики при условии выполнения критериев трансфера. Оценка воспроизводимости методики проводится по заранее одобренному протоколу трансфера или валидации, где описаны подробности методики, используемые образцы и критерии приемлемости. Требования к проведению валидационных испытаний и полученным результатам приведены в ОФС «Валидация аналитических методик».

**Повторная валидация (ревалидация)**

Ревалидация методики 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 объёме с определением валидационных характеристик, которые предположительно будут затронуты при трансфере.

**Практическое осуществление трансфера аналитических методик**

Практическое осуществление трансфера состоит из следующих этапов:

1. Выбор аналитических методик, предполагаемых для трансфера на основании анализа статуса валидности методик в регистрационном досье.

2. Обучение аналитическим методикам специалистов принимающей стороны.

3. Проведение сравнительных испытаний. Выбор способа переноса методики и параметров валидации/верификации зависит от типа методики, сложности анализа, задач конкретной лаборатории, осваивающей новую процедуру.

Передающая сторона является ответственной за:

- предоставление аналитической методики и стандартных образцов;

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

- предоставление валидационных отчётов для переносимых методик и любой необходимой документации;

- определение экспериментального плана трансфера, предоставление валидационных отчетов, включая материалы по устойчивости аналитических методик;

- сведения об эксплуатации используемого оборудования, используемых стандартных образцов;

- предоставление утверждённых стандартных процедур;

- проверку и утверждение отчёта о трансфере.

Все аналитические методики, включённые в процесс трансфера, спецификации качества и нормативные документы по качеству лекарственных средств должны предоставляться в письменном виде (актуальные версии). Аналитическая методика должна быть подробно описана, чтобы обученный специалист после изучения методики смог воспроизвести её без затруднений. Процесс обучения аналитическим методикам также должен быть задокументирован.

Отчёты о результатах полной или частичной валидации методик должны быть предоставлены вместе с подробным описанием технических аспектов, необходимых для выполнения испытания.

Принимающая сторона является ответственной за:

- воспроизведение аналитических методик;

- предоставление квалифицированного персонала, прошедшего надлежащее обучение до начала трансфера;

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

- размещение и соответствие лабораторных систем применяемым правилам и общим лабораторным процедурам предприятия;

- выполнение работ согласно протоколу трансфера;

- оформление отчёта по полученным результатам и направлению его принимающей стороне.

Передающая и принимающая стороны должны выполнить протокол трансфера и совместно подготовить отчёт о трансфере аналитических методик. Отчёт о трансфере должен содержать заключение о квалификации принимающей стороны для воспроизведения каждой аналитической методики. Необходимые поправки и любые отклонения, возникшие в процессе трансфера, должны быть обсуждены и отражены в отчёте.

Так как цель трансфера связана не с производственным процессом, а с оценкой воспроизводимости передаваемых методик в принимающей лаборатории, для трансфера может быть использована одна партия или серия лекарственного препарата.

**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 разрабатывается с учётом согласованного сторонами соглашения и содержит необходимые последовательные этапы трансфера в зависимости от вида трансфера и включает в себя следующие разделы (но не ограничивается этим):

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

- цели и задачи применения трансфера;

- ключевой персонал и области его ответственности;

- сроки (временные рамки) трансфера;

- стратегия трансфера;

- порядок обучения персонала, оценку результатов;

- идентификация критических контрольных точек;

- критерии приемлемости;

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

- оценка готового продукта;

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

- объём квалификационных и валидационных работ (включая валидацию аналитических методик);

- изменения в трансфере;

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

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

- перечень документации, представляемой передающей стороной;

- приложения.

При описании образцов для испытаний, стандартных образцов, реактивов и материалов необходимо указывать наименования, номера серии/партии, используемые количества, сроки годности. Для оборудования также указывают сведения о метрологической поверке, параметры, необходимые для проведения испытаний.

Если протокол трансфера предполагает использование в процедуре сравнительные испытания не менее двух химиков-аналитиков как в передающей, так и в принимающей лабораториях, проведение измерений в разные дни, независимое приготовление реактивов и растворов, а также количество испытаний (не менее 6), выполняемых каждым специалистом. Объём испытаний определяется в протоколе трансфера в зависимости от передаваемой методики (количество испытуемых образцов, число параллельных определений) и вида трансфера методики.

Критерии приемлемости трансфера должны основываться на воспроизводимости передаваемой методики, ретроспективных данных исследования стабильности лекарственного препарата и результатах контроля его качества при выпуске. Для установления критериев приемлемости используются различные статистические методы в зависимости от показателей качества лекарственного препарата. При прямом методе проводят непосредственное сравнение относительного стандартного отклонения (RSD, %) для всех исследуемых объектов (в случае их доступности). Также критерии приемлемости трансфера могут быть получены на основе принципов статистики по разности в средних значениях результатов испытаний в установленных диапазонах их измерений между принимающей стороной и передающей стороной, которые сопровождаются расчётом вариабельности для каждого участка при заданной доверительной вероятности (Р=95 %), особенно промежуточной прецизионности для принимающей стороны. При сравнении средних значений результатов количественного определения 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, в нём должны быть указаны конкретные результаты для валидационных характеристик, необходимые для их последующей оценки, а также метод анализа результатов трансфера. Каждая валидационная характеристика, не включённая в оценку, требует соответствующего обоснования от лабораторий.

Раздел «Документация» в протоколе трансфера может или должен включать формы отчётов для обеспечения согласованной записи результатов и согласованной работы между лабораториями. Данный раздел должен содержать дополнительную информацию о первичных результатах испытаний, например, типичные хроматограммы и спектры, а также дополнительную информацию на случай отклонения. В протоколе трансфера должно быть указано, 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.

**Отчёт о трансфере аналитической методики**

После завершения трансфера принимающая сторона должна подготовить отчёт с заключением о подтверждении квалификации 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 обеспечения соответствия критериям приемлемости трансфера. Корректирующие мероприятия могут варьироваться от дополнительной подготовки специалистов и разъяснений особенностей методики до более сложных подходов в зависимости от передаваемой аналитической методики.

**Отмена процедуры трансфера**

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

Отмена трансфера обоснована в следующих случаях:

- состав нового ЛС сопоставим с составом ранее разработанного ЛС и/или концентрация действующего вещества подобна концентрации в ранее разработанном 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 её 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 методикой, уже используемой в лаборатории принимающей стороны;

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