В.В. Береговых[1], О.Р. Спицкий[2]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация
[2] ООО «ННЕ Фармаплан», Москва, Российская Федерация

Перенос технологий при создании производства лекарственного средства

Инновационное развитие фармацевтической отрасли тесно связано с вопросами передачи знаний при переходе на каждый последующий этап жизненного цикла лекарственного средства. При этом принципиальным является регулирование и формализация передачи знаний и технологий, которые должны обеспечить достижение в промышленном производстве качества лекарственного средства, заложенное на стадии разработки. В статье рассмотрены методические подходы и требования к переносу знаний и технологий на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства на основе научных знаний о лекарственных продуктах и с учетом российских и международных нормативных требований в области разработки, производства и обращения лекарственных средств. Показана важность учета аспектов, связанных с качеством лекарственных препаратов, на всех этапах переноса технологии. На основе международных руководств предложена схема организации переноса технологии для российских производителей.
Ключевые слова: трансфер технологий, перенос технологии, жизненный цикл, лекарственные средства, качество.
(Вестник РАМН. 2013; 12: 49–57)

Перенос (трансфер) технологий является сравнительно новым понятием в России. В переводе с английского «трансфер технологий» (technology transfer) означает процесс распространения и практическое использование научно-технических знаний при передаче их между разными организациями.

В мировой практике распространены следующие виды трансфера технологий [1]:

- освоение на предприятии новой технологии после проведения собственных научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ с целью получения новых продуктов;
- производство продукции по лицензиям и контрактам;
- выполнение научными организациями разработки и внедрения инноваций;
- развитие инновационной инфраструктуры – сети инновационных центров, научно-технологических парков и других инновационных комплексов, осуществляющих разработку, производство и реализацию инноваций.

Важное значение для изучения механизмов трансфера технологий имеет понимание взаимосвязи и разграничение отличий двух ключевых понятий инновационного процесса – «коммерциализации» и «трансфера технологий». Коммерциализация может быть отнесена к характеристике условий передачи объектов трансфера, когда трансфер технологий осуществляется на возмездной основе. Правилом трансфера технологий является получение обеими сторонами пользы на взаимовыгодной основе. Различие между трансфером и коммерциализацией коротко можно сформулировать следующим образом [2]:

- коммерциализация технологии предполагает обязательное получение прибыли и не обязательно связана с подключением третьих лиц (кроме источника технологии и конечного пользователя);
- трансфер технологии предполагает передачу технологии другой стороне для ее промышленного освоения, но не обязательно связан с извлечением прибыли как передающей, так и принимающей стороной.

Таким образом, трансфер технологии следует рассматривать как один из аспектов инновационного процесса, в ходе которого инновация проходит путь от идеи до конкретного продукта, технологии или услуги и их практического использования. Эффективность инновационного процесса, а именно выпуск высокотехнологичной продукции, связана с передачей новых знаний от одних

V.V. Beregovykh[1], O.R. Spitskiy[2]

[1] First Moscow State Medicinal Sechenov University, Russian Federation
[2] OOO «NNE Pharmaplan», Moscow, Russian Federation

Technology Transfer to the Facility for Production of Medicines

Innovation development of pharmaceutical industry is close connected to knowledge transfer going to each subsequent life cycle phase of medicinal product. Formal regulation of technology and knowledge transfer is essential for achievement high quality during production of medicines designed during development phase. Conceptual tools, approaches and requirements are considered that are necessary for knowledge and technology transfer across all the life cycle phases of medicines. They are based on scientific knowledge of medicinal products and take into account both international and Russian regulations in the area of development, production and distribution of medicines. Importance of taking into consideration all aspects related to quality of medicines in all steps of technology transfer is shown. An approach is described for technology transfer organization for Russian pharmaceutical manufacturers based on international guides in this area.
Key words: technology transfer, life cycle, medicinal products, quality.
(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 12: 49–57)

его участников другим (разработчики, владельцы технологий, посредники, государственные органы, инвесторы, потенциальные покупатели) на всех этапах.

Для понимания и регулирования трансфера технологий выделяют следующие основные этапы: **научная разработка – внедрение – освоение – потребление** [3]. В эти этапы включены как коммерческие, так и технологические аспекты развития и продвижения нового продукта от разработки до потребления. Очевидно, что научные и технологические аспекты трансфера технологии в наибольшей степени требуют глубокого понимания назначения, свойств и особенностей продукта, а также процесса его производства. Концепция жизненного цикла, включающая технологические аспекты трансфера технологий, может быть представлена следующим образом:

- фундаментальные исследования;
- прикладные исследования;
- конструкторские разработки;
- технологическое освоение;
- производство;
- эксплуатация;
- модернизация;
- утилизация.

Фармацевтическую отрасль заслуженно относят к высокотехнологичной сфере, к которой в полной мере применимы описанные выше принципы и структура инновационного трансфера технологий. Исследования и разработка новых лекарств основываются на новейших достижениях фундаментальной науки, а в производстве лекарственных препаратов используется самое современное технологическое оборудование.

Однако следует принимать во внимание, что в случае лекарственных средств трансфер технологий должен учитывать также вопросы качества, безопасности и эффективности лекарств, соблюдение которых является обязательным условием их производства и реализации как продукции. Изучение этих вопросов требует специального рассмотрения характеристик лекарственных препаратов и параметров технологических процессов, которые могут быть затронуты в процессе трансфера технологий и влиять на качество продукции. Кроме того, эти аспекты являются объектом регулирования со стороны уполномоченных государственных органов. Указанные регуляторные требования изложены в региональных и международных руководствах по надлежащей практике производства и контроля качества лекарственных средств (Правилах GMP), соблюдение которых обязательно в большинстве экономически развитых стран. С 2014 г., согласно Федеральному закону 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [4], эти требования должны стать обязательными для всех российских производителей лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций.

В основе всех современных подходов к рассмотрению вопросов качества при разработке и производстве лекарств также лежит концепция жизненного цикла лекарственного средства, включающая регулирование мероприятий и определенных действий на каждой стадии в соответствии с ее целями и задачами для достижения надлежащего конечного результата, т.е. соответствия лекарственного средства предназначенному применению.

Документально эта концепция отражается в различных руководствах и рекомендациях, таких как руководство по системе фармацевтического качества ICHQ10 [5], в котором описана модель эффективной системы менеджмента качества для фармацевтической промышленности. Указанный источник описывает всесторонний подход к системе фармацевтического качества, включающий требования практики надлежащего производства GMP и дополняет другие руководства: ICHQ8 – «Фармацевтическая разработка» и ICHQ9 – «Управление рисками для качества» [6, 7]. В этой модели выделены следующие стадии жизненного цикла продукта.

Фармацевтическая разработка:

- разработка технологии фармацевтической субстанции;
- разработка технологии готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки);
- наработка для исследования лекарственных средств;
- разработка системы доставки (введения);
- разработка и масштабирование технологического процесса;
- разработка аналитических методов.

Перенос технологии:

- перенос нового продукта в процессе разработки до стадии производства;
- перенос зарегистрированного коммерческого продукта в пределах одного или между разными производственными и контрольными участками.

Коммерческое (серийное) производство:

- закупка и контроль материалов;
- обеспечение помещениями, инженерными системами и оборудованием;
- производство (включая упаковку и маркировку);
- контроль и обеспечение качества;
- выпуск продукта для реализации;
- хранение;
- распределение (за исключением оптовой торговли).

Прекращение выпуска продукта:

- сохранение документации;
- сохранение образцов;
- продолжение оценки качества продукта и оформление отчетов.

Обозначенная в жизненном цикле стадия **переноса технологии** соединяет разработку и производство лекарственного средства. Очевидно, что одной из задач переноса технологии должна быть передача в производство информации и знаний о продукте и процессе, полученных на стадии разработки, на основе научного понимания и обоснования, определенных при разработке параметров и характеристик. Однако в отличие от других этапов перенос технологии подробно не рассмотрен и не регламентирован в регуляторных документах. Недостаточное внимание к выполнению этого этапа жизненного цикла при производстве лекарственных средств может в значительной степени затруднить достижение адекватных количественных и качественных показателей, заложенных на стадии разработки.

Необходимость построения определенной модели переноса технологий и формулирования объема данных для его осуществления обусловливается еще и тем, что в этой переходной фазе может насчитываться большое число участников, имеющих не только различные задачи и интересы, но и различное понимание конечной цели. К ним могут быть отнесены:

- разработчики лекарственного средства, технологического процесса и аналитических методов контроля;
- проектная группа по созданию нового производства;
- поставщики оборудования;
- заказчик и производитель нового лекарственного средства;
- представители регуляторно-разрешительных органов и др.

Для разработки оптимальной модели переноса технологий должны быть рассмотрены и определены следующие основные вопросы:

- объем и глубина информации, которую необходимо получить на стадии разработки и включить в пакет исходных данных для переноса технологии;
- организация процесса переноса технологии как в рамках одной компании (предприятия), так и в случае контрактного производства;
- критические факторы и меры, которые должны быть учтены и выполнены в процессе переноса технологии для воплощения в продукте надлежащего уровня фармацевтического качества;
- критерии успеха, по которым можно будет оценить достижение надлежащего результата переноса технологии, соответствие продукта требованиям регистрационного досье и выполнение всех необходимых нормативных и регуляторных требований.

Важной частью переноса технологии, хотя и не всегда обязательной, является масштабирование процесса, которое в основном определяется как увеличение объема серии от лабораторного до промышленного. Как в российской, так и в международной практике выделяют три последовательные основные фазы масштабирования, каждая из которых имеет свои задачи и свое обоснование.

Лабораторная фаза – стадия, на которой в лабораторных условиях проводятся научные исследования по разработке метода производства (технологического процесса) лекарственного продукта. Кроме того, задачей этой стадии является наработка опытных образцов продукта для биологических и первых фаз клинических испытаний. Как правило, лабораторный масштаб серии составляет от 1/1000 до 1/100 от промышленного масштаба.

Для серий промежуточного масштаба, необходимых для клинических исследований, часто используют **пилотную фазу**, в ходе которой лекарственный продукт производится при помощи процедуры, полностью представляющей и воспроизводящей процесс, используемый для промышленных серий. Обычно пилотный масштаб составляет $^{1}/_{10}$ промышленной серии.

Для производства коммерческих (товарных) серий процесс масштабируется до окончательного промышленного объема (**промышленная фаза**). В некоторых случаях изменение технологического процесса от лабораторного масштаба к промышленному требует изменения состава и содержания вспомогательных веществ по сравнению с заявленными при регистрации значениями. Эти изменения могут влиять на качество товарных лекарственных препаратов.

Переносы технологии происходят при переходе к каждой последующей стадии. Таким образом, жизненный цикл лекарственного средства с учетом переносов технологии можно представить в виде следующей схемы (рис. 1).

Перенос технологии не рассматривается подробно в документах и руководствах, выпускаемых регуляторными органами разных стран и на международном уровне. Однако ввиду актуальности этой проблемы в последние годы разными организациями подготовлено несколько документов по этому вопросу, таких как «Руководство по переносу технологий», выпущенное Международным обществом фармацевтического инжиниринга (ISPE) [8], а также «Руководящие принципы Всемирной организации здравоохранения» по переносу технологии в фармацевтическом производстве [9]. В них излагаются современные представления о принципах и подходах к процессу и содержанию переноса технологии.

Далее рассмотрены наиболее важные аспекты переноса технологии на основании подходов, изложенных в этих руководствах:

- предпосылки для переноса технологии;
- исходные данные для переноса технологии;
- организация переноса технологии и критерии успеха;
- надлежащее документирование переноса технологии.

Предпосылки для переноса технологии

Предпосылками для переноса технологии является наличие потребности в развитии или создании производства. Основными участниками переноса технологии являются передающая и принимающая стороны, и структура, управляющая этим процессом (которая может быть независимой от этих сторон). Перенос технологий, в частности между разными компаниями, может включать юридические и экономические аспекты, касающиеся прав интеллектуальной собственности, отчислений правообладателю, ценообразования, конфликта интересов и конфиденциальности и др. Поскольку решение этих вопросов может каким-либо образом повлиять на взаимодействия по техническим вопросам, они должны быть рассмотрены и урегулированы до или во время планирования и выполнения переноса.

Рис. 1. Схема переносов технологий в жизненном цикле лекарства.

До начала переноса технологии передающей стороной должны быть определены основные цели переноса и соответствующие требования, которым должна отвечать принимающая сторона. Производственные мощности передающей и принимающей сторон должны быть соизмеримы в соответствии с целями переноса технологии и планируемой программой производства.

При передаче технологии с лабораторной фазы на пилотное производство оснащение и мощность участка должны позволять проведение разработки технологии для включения в регистрационное досье, а также изготовление серий в объеме, достаточном для изучения стабильности и клинических испытаний.

В случае переноса технологии с разработки на производство мощность участка принимающей стороны должна отвечать планируемой программе производства по номенклатуре и объему. Передаваемая технология должна быть отработана в масштабе не менее $^{1}/_{10}$ от мощности производства принимающей стороны.

При переносе промышленной технологии между разными производственными участками (площадками) мощности передающей и принимающей стороны должны быть примерно одинаковыми, но не обязательно идентичными, а производственные участки и оборудование должны функционировать по сходным принципам.

У принимающей стороны должен быть в наличии персонал с требуемым уровнем квалификации. Он должен иметь адекватную подготовку в отношении передаваемых процессов и продуктов, либо это обучение должно быть проведено в процессе переноса технологии.

До начала переноса технологий должна быть закончена фаза разработки продукта и процесса (лабораторная или пилотная). Также до начала или во время переноса технологии следует осуществить перенос аналитических методов.

Исходные данные для переноса технологии

Для достижения надежности технологических процессов наиболее важным является наличие полного набора исходных данных, которые детально определяют все мероприятия, необходимые для проведения, изготовления, контроля и управления процессом, а также измерения качества продукта. Этот набор данных составляется во время разработки процесса, дополняется и обновляется с накоплением опыта. Информационная составляющая (знания, данные, информация, наблюдения и результаты) является главным объектом процесса в случае переноса аналитических процедур и переноса технологий. Необходимый определенный набор исходных данных для успешного переноса технологии должен позволять осуществлять выполнение переноса и воспроизведение процесса в требуемом масштабе на другом производственном участке.

При переносе технологии должен быть сформирован специальный пакет информации и данных, состав и содержание которого может варьировать в зависимости от целей переноса, состояния производственного участка принимающей стороны, лекарственной формы, а также других сопутствующих обстоятельств и факторов, например опыта и уровня обучения персонала, наличия других лекарственных продуктов, уже производимых на существующем участке, и т.д.

При переносе технологий требуется предоставление следующих данных и информации о продукте и процессе, которые необходимы для успешного переноса и воспроизведения лекарства на новом участке:

- описание и подробные характеристики продукта по состоянию на момент переноса;
- имеющиеся данные по изучению стабильности лекарственного препарата, полученные до начала переноса;
- информация в отношении промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды, связанная с переносимыми технологическими процессами и продуктами;
- спецификации и характеристики активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ, используемых для производства лекарственного препарата, которые могут иметь потенциальное влияние на свойства конечного продукта;
- информация о текущем состоянии разработки процесса и контроля качества, а также сведения об истории разработки процесса, которые могут потребоваться принимающей стороне для проведения дальнейших разработок и/или оптимизации процесса, предполагаемых после успешного переноса;
- информация об упаковке продукта;
- необходимая информация по валидации основного и поддерживающих процессов и процедур со ссылками на соответствующую документацию;
- информация о допустимых пределах для остатков продукта, и обоснование выбора этих пределов; информация об очистке оборудования и помещений для определения принимающей стороной своей стратегии очистки;
- информация о планировке, конструкции и отделке зданий, инженерных системах (отопление, вентиляция и кондиционирование, вода, электроэнергия, сжатый воздух), влияющих на передаваемый продукт, процесс или метод;
- перечень оборудования в исполнении и с моделями, включенными в производство, дозирование, упаковку и/или контроль переносимого продукта, процесса или метода, вместе с имеющимися для них документами по квалификации и валидации.

Перечень и объем этих исходных данных может различаться для нового продукта, переносимого со стадии разработки, и для уже выпускаемого коммерческого продукта при переносе на другой участок.

Значительная часть перечисленных сведений обычно содержится в технологическом регламенте (лабораторном, опытно-промышленном или промышленном), разработанном на момент переноса, а также в отчетах о разработке продукта. Однако рекомендуется сбор и изложение информации для переноса технологии в специальном досье переноса технологии, в котором собрана информация по указанным выше вопросам.

Организация переноса технологии

Для переноса технологий наиболее приемлемым является использование проектного подхода. Любой проект по переносу должен управляться группой (командой) с четко определенными областями ответственности, образованной из сотрудников соответствующих подразделений и участков передающей и принимающей стороны. Члены команды должны иметь необходимую квалификацию и опыт для управления отдельными частями проекта по переносу.

Таблица 1. Примерный календарный план этапов переноса технологии

Этапы	Время												
Начало переноса													
Оптимизация процесса													
Выбор производственного участка													
Планирование переноса													
Перенос аналитических методов													
Обучение персонала													
Предварительное масштабирование													
Окончательное масштабирование													
Изготовление серий													
Валидация процесса													
Завершение переноса													
Производство после переноса													

Перенос технологии может быть разделен на несколько этапов:

- оптимизация процесса;
- выбор производственного участка;
- планирование переноса;
- перенос аналитических методов (при необходимости);
- перенос и масштабирование процесса;
- изготовление серий (при необходимости);
- валидация процесса и завершение переноса;
- производство после переноса.

Примерный календарный план выполнения этапов переноса технологии приведен в табл. 1.

1. Оптимизация технологического процесса

Оптимизация подтверждает готовность технологического процесса и продукта к переносу и фиксирует состояние разработки продукта на данный момент. Она является подготовительной фазой, за которую полностью отвечает передающая сторона, поэтому может выполняться до начала совместных мероприятий сторон по переносу технологии.

При переносе технологии со стадии разработки в промышленное производство оптимизация обычно проводится для процесса, который использовался для получения серий продуктов для клинических испытаний, и/или процесса, уже предназначенного для производства готового коммерческого продукта. На этой стадии разработки процесса уже установлен (заморожен) окончательный метод синтеза АФС и имеются в наличии валидированные аналитические методы. Это гарантирует, что не будет происходить больших изменений в свойствах АФС, и на основании методов контроля может быть сделано надежное заключение о качестве АФС.

В данном случае в фазе оптимизации технологический процесс должен быть отработан и закончен как минимум в пилотном масштабе (не менее $^{1}/_{10}$ объема коммерческой серии) путем проведения тестовых прогонов на основе подготовленной документации со стадии разработки. Как правило, в эту документацию входят отчеты о разработке и технологический регламент.

В фазе оптимизации передающей стороной должны быть подготовлены досье переноса технологии и шаблоны досье на серию в соответствии с требованиями GMP. Оптимизация процесса должна быть закончена производством передающей стороной нескольких серий, изготовленных с применением предельных значений критических параметров стандартного процесса (пограничных серий).

При переносе промышленной технологии на другой производственный участок в фазе оптимизации процесса необходимо только составление досье переноса технологии. Для остальных составляющих могут быть использованы имеющиеся данные из текущего производства (промышленный регламент, шаблоны досье на серию и заполненные досье на серию для выпускаемого продукта, отчеты о валидации процесса).

2. Выбор производственного участка

Для начала переноса должен быть выбран и определен участок, на котором предполагается размещать производство переносимой продукции. Выбор и квалификация потенциального производственного участка должны быть проведены с учетом выполнения различных требований, определяемых продуктом и процессом, а также требований в отношении промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды, обеспечения качества, санитарных норм и требований и др. Эти требования могут быть перечислены в спецификации, составленной передающей стороной.

Передающая сторона должна оценить пригодность и степень готовности принимающей стороны для переноса технологии по следующим основным параметрам:

- соответствие помещений, оборудования и других технических средств заданным требованиям;
- адекватность применяемых технологий и методов контроля качества;
- наличие и уровень поддерживающих сервисов (например, закупка и механизм учета, процедуры контроля качества, документация, компьютерная валидация, квалификация оборудования, техническое обслуживание оборудования и помещений, вода для фармацевтического производства, обращение с отходами);
- наличие, функционирование и соответствие системы фармацевтического качества требованиям GMP;
- возможность совмещения производства переносимого продукта с другими препаратами, выпускаемыми на этой площадке;
- квалификация и опыт персонала подразделений производства и контроля качества;
- логистические требования;
- коммерческие и финансовые вопросы.

Для оценки может быть проведен аудит потенциальных производственных участков на соответствие указанным выше требованиям и при необходимости с привлечением для этого независимой третьей стороны.

Принимающая сторона должна выявить существующие различия помещений, систем и производственной мощности и обсудить с передающей стороной эти различия для понимания их возможного влияния на спо-

собность проводить процесс при условии достижения требуемого качества продукта. Анализ несоответствий должен идентифицировать необходимость адаптации существующего оборудования, или приобретения нового, или изменения процесса, чтобы можно было воспроизвести передаваемый процесс. Должны быть выполнены требования GMP, а также рассмотрены запланированные объемы производства и объем серий.

Принимающая сторона должна проверить информацию по оборудованию и системам, предоставляемую передающей стороной вместе с ее инвентарным перечнем, включая статус квалификации, и провести подробное сравнение оборудования на обоих участках в отношении его функциональности. Передающая и принимающая стороны должны совместно проверить, чтобы на участке принимающей стороны имелись в наличии выполненные протоколы квалификации оборудования и помещений.

3. Планирование переноса технологии

Во время этапа планирования определяется и согласовывается объем и время переноса, формируется команда по переносу технологии с учетом информации, собранной и проанализированной на предыдущей фазе. Подготавливается протокол переноса, в котором перечисляются и описываются последовательные стадии переноса технологии. Данный протокол должен включать:

- цели и объем переноса технологии;
- ключевой персонал обеих сторон и его ответственность;
- сравнение материалов, методов и технических средств у передающей и принимающей сторон;
- стадии переноса с перечислением основных мероприятий, которые должны быть на них выполнены, и указанием документов и критериев, подтверждающих удовлетворительное выполнение каждой стадии до начала следующей;
- идентификацию критических контрольных точек;
- указание о необходимости и организации переноса аналитических методов;
- вопросы обучения персонала принимающей стороны;
- информацию об опытных производственных сериях, сериях для изучения стабильности продукта и валидации процесса;
- контроль изменений для каких-либо обнаруженных отклонений при переносе;
- оценку конечного продукта;
- мероприятия для сохранения архивных образцов активных субстанций, промежуточных и готовых продуктов, а также информацию о стандартных образцах, если необходимо.

Протокол переноса технологии должен быть согласован всеми ключевыми участниками проекта передающей и принимающей сторон и утвержден уполномоченными руководителями обеих сторон.

На этом этапе также составляется соглашение о переносе технологии, подписание которого ответственными лицами передающей и принимающей сторон означает завершение планирования и начало переноса технологии.

На этапе планирования также разрабатываются программы обучения персонала принимающей стороны, включающие специфические аспекты по продукту, процессу и оборудованию.

4. Перенос аналитических методов (при необходимости)

Перенос аналитических методов должен быть осуществлен до начала переноса технологий. Аналитические методы, используемые для испытания фармацевтических продуктов, исходных материалов, упаковочных материалов и для контроля очистки (остатков), должны быть внедрены в контрольной лаборатории, как минимум, до начала проведения испытаний образцов при валидации процесса принимающей стороной.

Для переноса аналитических методов передающей стороной должен быть подготовлен протокол, определяющий стадии переноса. Протокол переноса аналитических методов должен описывать цели, объем, ответственности передающей и принимающей сторон, спецификацию материалов и методов, дизайн эксперимента и критерии приемлемости, документацию (включая информацию, которая должна быть предоставлена вместе с результатами, и форму отчета, если он требуется); отклонения, ссылки, утверждение с подписями и сведения о стандартных образцах (исходные материалы, промежуточные и готовые продукты). После завершения переноса аналитических методов передающая и принимающая стороны должны подготовить совместный отчет.

5. Перенос и масштабирование процесса

Во многих случаях перенос технологии включает изменение объема серии, т.е. ее увеличение или уменьшение. В случае отсутствия масштабирования при переносе технологии, например при переносе товарного продукта на другой участок для производства по контракту, этот этап необходим для адаптации процесса и продукта при переносе и достижения уверенности в том, что будут учтены имеющиеся различия в оснащении участков и другие существенные различия между передающей и принимающей сторонами.

На этапе переноса и масштабирования должно быть доказано, что предназначенный для переноса процесс будет воспроизводиться в заданном окончательном масштабе в условиях и на оборудовании, имеющихся у принимающей стороны. Для этого масштабирование должно быть проведено как передающей, так и принимающей сторонами, поэтому данный этап разделяется на фазы **предварительного** и **окончательного** масштабирования.

Предварительное масштабирование проводится у принимающей стороны в соответствии с протоколом, подготовленным передающей стороной (владельцем процесса) и основанным на имеющейся документации по разработке, досье переноса технологии и опытах по оптимизации процесса. За проведение и документирование предварительного масштабирования отвечает передающая сторона, но принимать участие в выполнении этой стадии должен персонал как передающей, так и принимающей сторон.

Протокол предварительного масштабирования может содержать следующие разделы:

- введение и цель (объем масштабирования);
- условия и предпосылки (квалификация оборудования, калибровка приборов);
- спецификация и испытания;
- исходные материалы (перечень АФС и вспомогательных материалов, включая указание утвержденных поставщиков);
- технологический процесс (описание процесса с этапа оптимизации; пояснение критических параметров, которые должны быть изучены);
- используемое оборудование;
- отбор проб.

При выполнении предварительного масштабирования процесс повторяется необходимое количество раз

для получения параметров процесса и показателей продукта, которые соответствуют спецификациям на продукт и процесс, приведенным в протоколе. Результаты и заключение испытаний документируются в отчете о предварительном масштабировании, подготовленном передающей стороной. Отчет должен включать предложения по параметрам стандартного процесса для окончательного масштабирования.

Окончательное масштабирование проводится у принимающей стороны в соответствии с протоколом масштабирования, подготовленным принимающей стороной и согласованным с передающей стороной и отделом обеспечения качества обеих сторон. За проведение и документирование окончательного масштабирования отвечает принимающая сторона.

При окончательном масштабировании осуществляется установление и отработка стандартного процесса, для чего изготавливается несколько опытных серий, в которых изучаются критические параметры процесса. Это подразумевает проведение процессов при различных экстремальных значениях параметров. При научном обосновании эти пограничные испытания могут быть проведены путем изучения «наихудшего случая», когда изучаются все параметры в одном опыте на «верхнем» пределе, а в другом – на «нижнем» пределе, вместо того, чтобы проверять отдельно экстремальные значения для каждого параметра.

Испытательные серии должны быть произведены с использованием шаблонов досье на серию, подготовленных принимающей стороной и утвержденных передающей стороной, а также отделом обеспечения качества обеих сторон. Эти шаблоны должны быть сделаны в соответствии с инструкциями по подготовке таких документов у принимающей стороны. Критериями успешности для испытаний при окончательном масштабировании является соответствие изготовленных серий заданным спецификациям. Кроме того, следует подтвердить, что производство при пограничных условиях не повлияло на стабильность продукта.

Производство испытательных серий при окончательном масштабировании продолжается до тех пор, пока не будут установлены обоснованные пределы для критических параметров процесса (т.е. будет разработан надежный процесс). При установлении пределов для критических параметров процесса и показателей качества для выпуска следует принимать во внимание, что эти пределы должны быть установлены внутри доверительного интервала значений с учетом нормальной вариации процесса и погрешностей измерения.

В процессе окончательного масштабирования принимающая сторона должна завершить разработку процесса, что включает следующие задачи:

- сравнение и оценку пригодности и квалификации помещений и оборудования;
- описание технологического процесса и потоков персонала и материалов у принимающей стороны (текстовое и/или карты или поточные схемы);
- определение критических стадий производства, включая время выдержки, конечные точки, точки отбора и методы отбора проб;
- написание и утверждение стандартных операционных процедур и технологических инструкций для всех технологических операций и технологического регламента;
- соответствие регуляторным требованиям для любых сделанных изменений, например в отношении размера серии.

Окончательное масштабирование заканчивается изготовлением одной серии при проведении установленного стандартного процесса в пределах полученных пограничных значений параметров, которая будет отвечать утвержденной спецификации для выпуска продукта. Результаты и заключение переноса и масштабирования документируются в отчете, подготовленном принимающей стороной.

6. Изготовление серий (при необходимости)

Изготовление серий продукта необходимо в случае переноса технологии новых, еще незарегистрированных продуктов, для изучения их стабильности и установления срока годности. Оно должно проводиться на участке и на оборудовании, предназначенных для промышленного производства, с использованием стандартного процесса и окончательной производственной рецептуры продукта.

Необходимость производства серий для изучения стабильности на участке принимающей стороны и число серий определяются требованиями к регистрации лекарственных средств и испытаниям стабильности, установленными в соответствующих нормативных документах Российской Федерации.

7. Валидация процесса и завершение переноса

Завершающей стадией переноса технологии является валидация процесса, когда процесс окончательно верифицируется путем изготовления трех последовательных серий, все из которых должны соответствовать утвержденным спецификациям продукта. За проведение и документирование валидации процесса в соответствии с требованиями GMP отвечает принимающая сторона.

Протокол валидации должен быть подготовлен принимающей стороной с учетом исходных данных от передающей стороны, которая может быть включена в согласование или утверждение этого документа. Требуется также согласовать, какие именно стадии процесса требуют валидации: все зарегистрированные или только те, которые являются критическими для качества продукта.

К моменту проведения валидации у принимающей стороны должны иметься внутренние утвержденные шаблоны досье на серию, а также стандартные операционные процедуры и технологические инструкции для производства и упаковки переносимого продукта. Эти документы должны быть подготовлены после тщательной оценки соответствующих документов передающей стороны и учитывать специфические отличия, которые могут иметь место между участками передающей и принимающей сторон (между разработкой и производством или между двумя производственными участками).

Успешное проведение валидации процесса должно быть задокументировано в отчете. После этого, в соответствии с требованиями GMP, возможно самостоятельное производство и выпуск перенесенного продукта принимающей стороной. Это означает завершение переноса технологии, что подтверждается в заключительном отчете, составленном и подписанном обеими сторонами.

8. Производство после переноса

Этот этап выходит за рамки переноса технологии. Однако он является необходимым с точки зрения прослеживаемости жизненного цикла продукта. Ответственность и степень участия передающей стороны на этапе производства после переноса регулируется соответствующими соглашениями между сторонами, составленными на эта-

Таблица 2. Документация по переносу технологии

Фаза переноса	Документация, предоставляемая SU	Документация по переносу технологии	Ответственность	
			SU	RU
Оптимизация процесса	Отчет о разработке продукта и процесса	Досье переноса технологии; досье на серию	Р,У	–
Выбор площадки	Спецификация требований к площадке, или задание на проектирование (для нового или реконструируемого участка)	Документация по квалификации принимающей стороны (анкеты, проверочные листы и отчеты аудита)	Р,У	–
		Отчеты о квалификации оборудования и помещений	–	Р,У
Планирование переноса	–	Протокол переноса технологии	Р,У	С
		Соглашение по переносу технологии	Р,У	Р,У
		Соглашение по качеству	Р,У	Р,У
		Программы обучения персонала	Р,У	С
Перенос аналитических методов	СОП и аналитические методики контроля; отчеты о валидации аналитических методов	Протокол переноса аналитических методов; программы обучения персонала	Р,У	С
		Отчет о переносе аналитических методов	Р,У	С
Перенос и масштабирование процесса	Досье переноса технологии; шаблоны досье на серию; СОП и технологические инструкции по процессу	Протокол и отчет предварительного масштабирования	Р,У	–
	Отчет о предварительном масштабировании	Протокол и отчет окончательного масштабирования	С	Р,У
Изготовление серий	Отчеты об испытаниях на стабильность	Досье на серии	–	Р,У
Валидация процесса	–	Протокол и отчет о валидации процесса	С	Р,У
		Заключительный отчет о переносе технологии	Р,У	С,У

Примечание. SU – передающая сторона; RU – принимающая сторона; Р – разработка / составление; С – согласование; У – утверждение.

пе переноса технологии или последующего производства. Окончательная ответственность лежит на владельце регистрационного удостоверения на продукт.

В случае передачи продукта с разработки на производство передающая сторона должна поддерживать коммуникацию с производителем продукта (принимающей стороной) в случае возникновения каких-либо отклонений от качества продукта или проведения процесса, а также любых других непредвиденных инцидентов с продуктом. Ответственность передающей стороны на этом этапе обычно указывается в соглашении о переносе.

Документирование переноса технологии

Документация по переносу технологии включает все документы, как подготавливаемые передающей стороной, так и создаваемые в течение переноса. Назначение этих документов различно:

- передача знаний о продукте и процессе, полученных при разработке и производстве;
- планирование мероприятий во время переноса;
- прослеживаемость и подтверждение надлежащего выполнения всех запланированных мероприятий при переносе технологии в соответствии с требованиями.

Объем документации и ответственность за ее составление должны быть определены в протоколе переноса технологии и соглашениях между передающей и принимающей сторонами. Разработка документации и обращение с ней должны осуществляться в соответствии с принципами надлежащей практики документального оформления, изложенной в Правилах GMP.

Хранение и архивация документации по переносу технологии должно осуществляться таким образом, чтобы обеспечить ее наличие и использование в месте применения, а также быстрый доступ при запросе со стороны регуляторных органов. Примерный объем документации при переносе технологии, создаваемой на различных фазах, и ответственность за ее предоставление и разработку приведены в табл. 2.

Критерии успешности переноса технологии

Успешного результата в переносе технологии можно добиться только в том случае, если гарантируется достижение поставленной задачи в соответствии с целями организации и выполнение требований GMP для передаваемого продукта и процесса.

Перенос технологии может рассматриваться как успешный, если получено документированное свидетельство того, что принимающая сторона может постоянно воспроизводить перенесенный продукт, процесс или метод в соответствии с установленным набором спецификаций, согласованных с передающей стороной.

Конкретные критерии успешности переноса технологии (как качественные, так и количественные) должны быть определены заранее при планировании переноса и изложены в протоколе переноса. В качестве таких критериев могут быть установлены, например, следующие параметры:

- успешное и своевременное выполнение всех этапов переноса технологии;
- наличие спецификаций на переносимый продукт, соответствующих регистрационному досье;
- максимально допустимое расхождение между показателями качества переносимого продукта и/или аналитическими характеристиками методов испытаний у передающей и принимающей сторон;
- соответствие технических средств принимающей стороны (помещения, оборудование и приборы, инженерные системы) требованиям, установленным передающей стороной;
- наличие и разработка всей документации, необходимой при переносе технологии (стандартные операционные процедуры по процессам, контролю, очистке оборудования, технологические регламенты, техноло-

гические инструкции, аналитические методики, шаблоны досье на серию и другие);
- успешное обучение персонала принимающей стороны в соответствии с согласованной программой;
- успешная валидация технологического процесса у принимающей стороны;
- другие.

В случае если у принимающей стороны возникают определенные проблемы с процессом во время переноса, она должна устанавливать обратную связь с передающей стороной для обеспечения непрерывного управления знаниями и устранения проблем.

Документальное подтверждение того, что перенос технологии рассматривается как удовлетворительный, должно быть формализовано и подтверждено в заключительном отчете о переносе, утверждаемом передающей и принимающей сторонами. Этот отчет должен резюмировать объем переноса, выполнение критериев успешности, установленных в протоколе переноса и достигнутых фактически у передающей и принимающей сторон, и окончательное заключение о переносе. Должны быть перечислены возможные несоответствия и там, где необходимо, предприняты или предложены соответствующие меры для их устранения.

REFERENCES

1. Sukhovei A.F., Golova I.M. *Vestnik UrFU. Seriya: Ekonomika i upravlenie - Bulletin of Ural Federal University. Series: Economics and management*. 2011; 3: 92–102.
2. Titov V.V. *Transfer tekhnologii* (Transfer of Technologies). Available at: http://www.metodolog.ru/00384/annot.htm
3. Kvashnina M.N. *Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta – Bylletin of Saratov State Technical University*. 2008; 1: 190–194.
4. *Federal'nyi Zakon RF № 61-FZ ot 12 aprelya 2010 g. «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv»* [Federal Law RF № 61-FZ dated 12 April, 2010. "Circulation of Medicines"]. Moscow, 2010.
5. ICHQ10. Pharmaceutical Quality System. *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. June 2008.
6. ICHQ8(R2). Pharmaceutical Development. *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. August 2009.
7. ICH Q9. Quality Risk Management. *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. November 2005.
8. Technology Transfer. Good Practice Guide. *ISPE*. 2003.
9. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. *WHO Technical Report Series*. No. 961. 2011.

FOR CORRESPONDENCE

Beregovykh Valerii Vasil'evich, PhD, corresponding member of RAMS, Head of the Department of Industrial Pharmacy of SBEI HPE "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of Ministry of Health, RAMS.
Address: blng. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (495) 698-56-50; **e-mail:** beregovykh@ramn.ru
Spitskii Oleg Rozumbaevich, Head of Quality System Department of "NNE Pharmaplan" LLC.
Address: 19, Leninskaya Sloboda Street, Moscow, RF, 115280; **tel.:** +7 (499) 270-09-99; **e-mail:** olsp@nnepharmaplan.com