

УДК 615.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.60.18.006>

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л.В. Шигарова, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, lalisa.shigarova@pharminnotech.com

Е.В. Флисюк, доктор фарм. наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, elena.flisyuk@pharminnotech.com

А.В. Стрелкова, аспирант кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, anna.strelkova@pharminnotech.com

Цель трансфера технологии заключается в передаче знаний о продукте и процессе для достижения стабильного выпуска продукта надлежащего качества. Передача знаний отображается в документально оформленном виде. Отсутствие надлежащего документирования знаний, необходимых для передачи, с большой долей вероятности может привести к неэффективному переносу или к серьезным проблемам при выпуске препарата.

Представлена информация о трансфере (переносе) технологии и порядке его документирования, изучены особенности переноса технологии лекарственного препарата от фармацевтической разработки к серийному производству. Изучен опыт фармацевтических компаний, ранее осуществлявших перенос технологии твердых лекарственных форм в виде таблеток.

Ключевые слова: трансфер технологии, фармацевтическая система качества, управление знаниями, управление рисками, документирование

Трансфер технологии (technology transfer) означает логическую процедуру, которая обеспечивает передачу знаний о методике, технологии или продукте. Как правило, в процессе трансфера участвуют: передающая сторона (SU, sending unit) – организация, передающая методику, технологию или продукт, принимающая сторона (RU, receiving unit) – организация, которой передают методику, технологию или продукт, а также в случае необходимости – администратор процесса [1,2].

В фармацевтической отрасли различают следующие виды трансфера технологии [3]: масштабирование на предприятии новой технологии после проведения собственных научно-исследовательских работ; передача технологии из одного производственного подразделения в другое в рамках одной организации; передача технологии от одной организации другой в рамках контракта; выполнение разработки технологии научными организациями и ее внедрение на промышленное предприятие; развитие инновационной инфраструктуры – сети инновационных комплексов,

осуществляющих разработку, производство и реализацию инноваций.

Трансфер технологии считается успешным, если он соответствует следующим критериям [2]: RU стабильно производит лекарственный препарат (ЛП) с заданными при разработке показателями качества; документально оформлены все этапы; наличие знаний, умений и навыков у персонала RU, которые они демонстрируют в процессе стабильного производства ЛП; соблюдение временных сроков проекта; соблюдение бюджета.

Для минимизации возможных рисков и ошибок актуально структурировать процесс трансфера технологии и сопутствующую документацию. С этой целью были изучены вопросы трансфера (переноса) технологии лекарственных препаратов, порядок его документирования. Рассмотрен вариант трансфера технологии ЛП от научной организации-разработчика фармацевтическому предприятию-производителю, определены перспективы деятельности по оптимизации документального сопровождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были использованы нормативные документы и следующие методы: контент-анализ; социологический метод; статистический метод; системный подход.

Метод контент-анализа использовался для сбора данных, содержащихся в научной литературе и различных нормативных документах, для разработки опросного листа.

Социологический метод (метод опроса) позволил собрать практическую информацию о переносе технологии.

Статистический метод применялся в качестве анализа данных опросных листов. Для реализации программной обработки данных было использовано инструментальное программное средство Microsoft Excel, которое

реализует отдельные статистические методы с использованием статистических функций и пакета «Анализ данных» [4]. Обработанные данные представлены в виде диаграмм, полученных с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Успешность трансфера технологии зависит от эффективного функционирования фармацевтической системы качества (ФСК) на площадке RU.

Недостаточное внимание к выполнению этапов [2] трансфера технологии ЛП может в значительной степени затруднить достижение количественных и качественных показателей, заложенных на стадии фармацевтической разработки.

Функционирование ФСК направлено на непрерывное совершенствование процесса и качества продукта на протяжении всего жизненного цикла ЛП.

На стадии трансфера технологии реализация элементов ФСК предполагает достижение результатов [5], представленных в таблице.

Следует отметить, что реализация элементов ФСК при переносе технологии поддерживает стратегию мониторинга параметров технологических процессов и качества продукции, разработанную на этапе фармацевтической разработки, и передает уточненный и откорректированный с учетом масштаба вариант в серийное производство. Для успешного трансфера технологии в рамках ФСК важно использовать факторы, способствующие улучшению: «Управление знаниями» и «Управление рисками по качеству».

На этапе трансфера технологии управление знаниями представляет собой анализ и управление большим объемом информации, источниками которой являются: документация по исследованию препарата при фармацевтической разработке от научной организации,

РЕАЛИЗАЦИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ФСК НА СТАДИИ «ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИИ»

Элемент ФСК	Стадия «перенос технологии»
Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции	Обеспечивает предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедрение в производство
Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА)	Обеспечивает эффективную связь между стадиями жизненного цикла ЛП и постоянное улучшение
Система управления изменениями	Обеспечивает документальное оформление поправок, внесенных в процесс при переносе технологии
Проверка руководством эффективности процесса и качества продукции	Обеспечивает анализ и контроль выполненных мероприятий

общедоступные знания о продукте, опыт, ранее полученный предприятием, инновации, осуществляемые на фармацевтическом рынке, и т. д.

Необходимо отметить, что реализация элементов ФСК невозможна без управления рисками [6]:

- в системе мониторинга процесса и качества продукта управление рисками позволяет верно установить стратегию контроля и определить перечень контрольных точек и параметров процесса;
- для системы САРА, согласно руководству ICH Q9, ранжирование рисков по уровням позволяет определить степень усилий по поиску причин несоответствий и решений по ним, а также степень их формализации и документирования;
- в системе управления изменениями принцип управления рисками определяет усилия по оценке и степень формализации внедряемого изменения с учетом уровня риска;
- в системе анализа со стороны руководства сам анализ необходимо проводить с учетом принципов управления рисками.

Важным фактором успешности трансфера являются организационные вопросы. Авторы, проведенного ранее исследования констатируют, что необходимо оценивать критичность отдельных этапов трансфера технологии,

разрабатывать контрольную карту руководителя проекта с указанием контрольных точек процессов, применять оригинальный разработанный алгоритм действий при осуществлении трансфера [7].

Ввиду актуальности проблемы Международным обществом фармацевтического инжиниринга (ISPE) выпущено «Руководство по переносу технологий» [2], Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) опубликованы «Руководящие принципы ВОЗ по переносу технологии в фармацевтическом производстве» [1], рекомендацией коллегии Евразийской экономической комиссии от 8 июня 2021 г. №11 принято «Руководство по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств» [8]. В документах излагаются современные представления о принципах и подходах к трансферу технологии.

Документация, необходимая для переноса, довольно обширная и состоит из документов, подготовленных SU, и создаваемых в течение трансфера, и включает, как правило: передачу знаний о продукте и процессе, полученных при разработке; планирование мероприятий во время переноса; прослеживаемость и подтверждение надлежащего выполнения всех запланированных мероприятий при переносе технологии в соответствии с требованиями.

Для изучения опыта фармацевтических предприятий, ранее осуществлявших трансфер технологии из научно-исследовательской лаборатории на производственную площадку, нами разработан опросный лист.

Вопросы в опросном листе структурированы в соответствии с рекомендациями документов: «Руководящие принципы ВОЗ по передаче технологии в фармацевтическом производстве», Руководств ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», Q9 «Управление рисками для качества», Q10 «Фармацевтическая система качества» [1,5,9].

В опросный лист включены разделы, касающиеся надлежащего функционирования ФСК при переносе технологии, а именно – «Формирование команды переноса», «Документирование», «Перенос аналитических методик», «Анализ рисков», «Квалификация и валидация», «Исходные данные», «Управление знаниями», «Обучение персонала», всего 24 вопроса.

Опросный лист, предназначенный для фармацевтических предприятий, выпускающих твердые лекарственные формы, содержит:

- ряд вопросов, ориентированных на получение данных об управлении знаниями как ключевом факторе успешного функционирования системы качества на стадии переноса технологии;
- общие вопросы, направленные на изучение ФСК, функционирующей на предприятии;
- технологические вопросы, направленные на получение знаний о процессе производства, а именно – о стадии таблетирования, взятой в качестве конкретного примера.

Анализ ответов, полученных на вопросы об управлении знаниями, показал, что 100% опрошенных предприятий считают целесообразным предоставление RU команде знаний о ранее реализованных переносах и последующем промышленном производстве подобных лекарственных форм в виде: отчетов о фармацевтической разработке сходных

лекарственных форм с учетом соглашения о конфиденциальности; отчетов по переносу, в которых содержится информация об имевшихся отклонениях и изменениях; СОПов по важнейшим технологическим операциям, относительно критических контрольных точек (ККТ) продукта и критических параметров процесса; протоколов по анализу рисков; обзоров по качеству; отчетов об изучении стабильности.

Обработка ответов на вопросы раздела «Анализ рисков» показала предпочтительный состав участников группы по анализу рисков и приоритетность использования инструментов управления рисками.

Более 80% опрошенных считают, что в команде переноса анализ рисков должны осуществлять совместно представители передающей стороны (SU) и представители принимающей стороны (RU). Около 60% опрошенных полагают, что, помимо площадок, между которыми происходит передача технологии, в группу по анализу рисков должны входить представители от компании – производителя оборудования. 40% участников опроса считают необходимым участие представителей от компаний – производителей оборудования, активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ – для наиболее полного понимания процесса и эффективного управления знаниями и рисками.

На рис. 1 представлены инструменты управления рисками, применяемые группой по анализу рисков, на опрошенных предприятиях.

Диаграмма на рис. 1 демонстрирует приоритетность методов управления рисками, которые выбирают фармацевтические предприятия. Как правило, это матричные методы: HACCP и FMEA, которые могут включать обширное количество информации о параметрах продукта и процесса, предоставлять подробный анализ рисков по данным параметрам, включая описание причин и следствий,

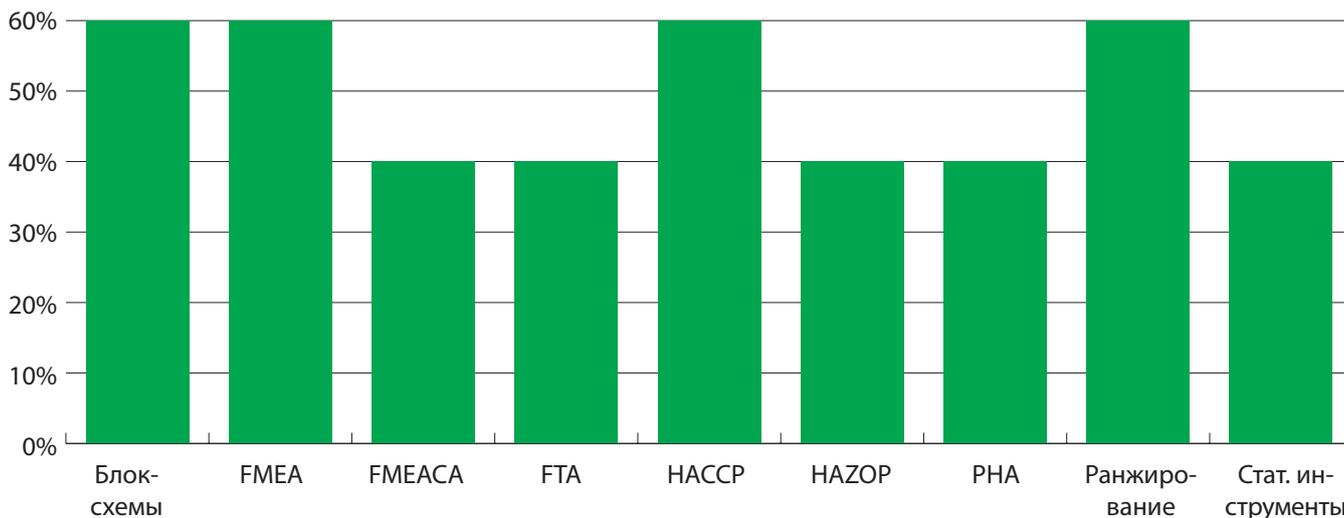


РИС. 1. Применяемые методы управления рисками

а также оценку рисков и последующие мероприятия по их уменьшению или устранению. Для структурирования управления рисками и определения приоритетности рисков предприятия предпочитают использовать блок-схемы и ранжирование рисков.

Вопросы раздела «Обучение персонала» направлены на изучение форм обучения персонала и их эффективности. Для наиболее эффективного обучения персонала приемлемы обучение на рабочем месте, просмотр демонстрационных материалов (слайды, фото, видео), а также самоподготовка по печатным материалам. Обучение персонала является важным фактором ФСК предприятия, так как плохо обученный персонал представляет потенциальные риски. Документация для эффективного обучения персонала должна быть корректно составлена на основе данных по управлению знаниями.

Технологические вопросы ориентированы на получение знаний относительно стадии таблетирования: контроля полупродуктов до стадии таблетирования и после.

На рис. 2 представлены показатели качества полупродукта (гранулята/смеси для таблетирования), которые, по мнению опрошенных, целесообразно контролировать перед стадией таблетирования.

Как видно на диаграмме (рис. 2), перед стадией таблетирования решающими показателями качества полупродукта (гранулят/смесь для таблетирования) служат остаточная влажность и содержание активной фармацевтической субстанции (АФС).

На рис. 3 показаны параметры качества полупродукта – «таблетки-ядра», которые, по мнению опрошенных, являются критичными. Наиболее критичными показателями являются средняя масса таблеток и их прочность.

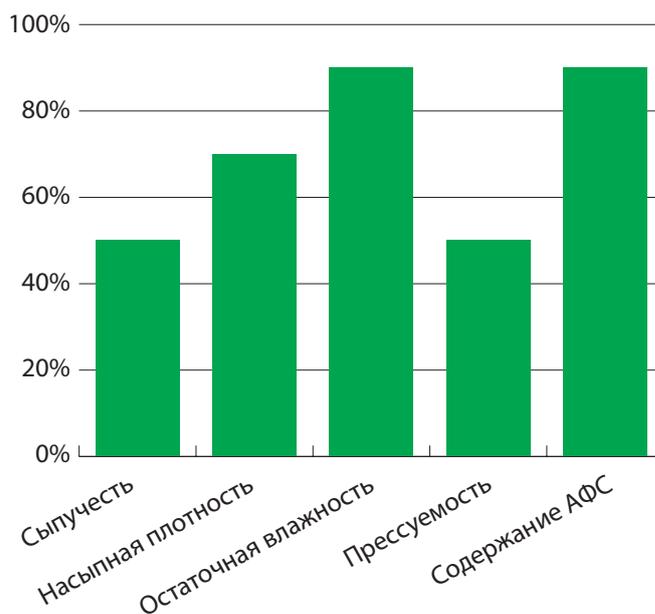


РИС. 2. Критичность показателей качества полупродукта до стадии таблетирования

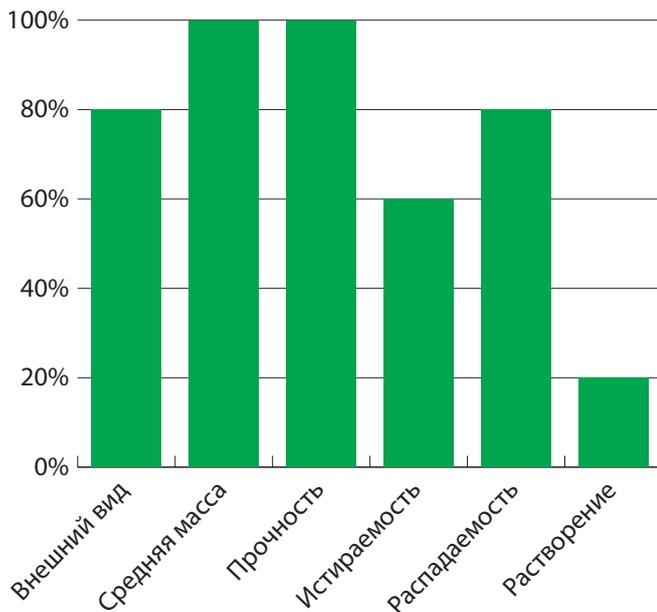


РИС. 3. Критичность показателей качества полупродукта после стадии таблетирования

Управление полученными знаниями на этапе трансфера технологии необходимо для четкого понимания процесса, установки допустимого рабочего диапазона и выбора оптимальной системы контроля. Надлежащее документирование знаний о продукте и процессе, полученных на стадии трансфера технологии, гарантирует обеспечение надлежащего качества продукта.

ВЫВОДЫ

Изучен опыт фармацевтических предприятий, ранее осуществлявших трансфер технологии из научно-исследовательской лаборатории на производственную площадку. Результативность на стадии жизненного цикла «трансфер технологии» зависит от надлежащего документирования знаний о продукте, процессе или методике, полученных на стадии фармацевтической разработки и во время переноса технологии. Ввиду отсутствия методологического подхода к документированию данной стадии актуальна разработка документации в рамках ФСК, которая позволит

структурировать знания и систематизировать процесс трансфера, что будет отражено в последующих работах. Полученные данные могут использоваться для улучшения процесса трансфера технологии на фармацевтических предприятиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing // World Health Organization [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/rukovodstvo-VOZ-po-transferu-tehnologii.pdf> – (Дата обращения 05.10.2022).
2. Technology transfer: Analytical Methods, Active Pharmaceutical Ingredients, Dosage Forms // ISPE Good Practice Guide [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf – (Дата обращения 05.10.2022).
3. Береговых В.В., Спицкий О.Р. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства // Актуальные вопросы фармации. – 2013. – №12. – С. 49–57.
4. Использование современных инструментальных средств обработки результатов анкетирования // LYBS [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – 2003. – Режим доступа: <http://lybs.ru/index-16262.htm> – (Дата обращения 05.10.2022).
5. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System // ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> – (Дата обращения 05.10.2022).
6. Александров А.В. В чем цель и смысл управления рисками? // Группа компаний ВИАЛЕК [Электронный ресурс]. – Электронный журнал. – 2014. – Режим доступа: <http://>

- www.vialek.ru/press/articles/2879/ – (Дата обращения 05.10.2022).
7. Басевич А.В., Дзюба А.С., Каухова И.Е., Третьякова А.Е., Сахаров В.А. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий // Формулы фармации. – 2021. – № 1. – С. 18–30.
 8. «Руководство по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств», принято рекомендацией коллегии Евразийской экономической комиссии от 8 июня 2021 г. №11 [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01429576/err_10062021_11 – (Дата обращения 05.10.2022).
 9. ICH Q9: Quality Risk Management // ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf> – (Дата обращения 05.10.2022).

TOPICAL ISSUES OF DRUG TECHNOLOGY TRANSFER

L.V. Shigarova, E.V. Flisyuk, A.V. Strelkova

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

The purpose of technology transfer is to transfer knowledge about the product and process in order to achieve a stable release of a product of appropriate quality. The transfer of knowledge is displayed in a documented form. Failure to properly document the knowledge required for transfer is likely to result in inefficient transfer or serious release problems.

Information is presented on the transfer of technology and the procedure for its documentation, the features of the transfer of drug technology from pharmaceutical development to production are studied. The experience of pharmaceutical companies that previously transferred the technology of solid dosage forms in the form of tablets was studied.

Keywords: technology transfer, pharmaceutical quality system, knowledge management, risk management, documentation