



**Трансфер технології
(*Technology Transfer*)
як етап життєвого циклу
біологічних лікарських засобів
та окремий процес PQS**

**НІКІТЮК
Валерій Григорович**

**ШАКІНА
Тетяна Миколаївна**

канд.фарм.наук, d-r philosophy (Ph.D.) // канд.фарм.наук, d-r philosophy (Ph.D.)

сертифіковані експерти / інспектори / тренери GMP\GDP
Інспектори, що схвалені PIC\S

Питання до розгляду

- Біологічні лікарські засоби – сучасна класифікація та основні групи
- Поняття якості лікарських засобів, поняття належного технологічного процесу їх виробництва, поняття та розуміння життєвого циклу фармацевтичного продукту (*починаючи з етапу Pharmaceutical Development*) згідно принципів фармацевтичної системи якості (PQS)
- Поняття трансферу технології фармацевтичного продукту, основні складові. Можливі моделі трансферу технології продукту як процес фармацевтичної системи якості (PQS)

Біологічні лікарські засоби – це ...

- Directive 2001\83\EC = GMP EU = GMP PIC\S
- Біологічний лікарський засіб (*biological medicinal product*) – продукт, діючою речовиною якого є біологічна субстанція
- Біологічна субстанція (*biological substance*) – речовина, яка
 - виготовляється або виділяється з біологічного джерела (*produced by or extracted from a biological source*)
 - та
 - вимагає для характеристики та визначення її якості поєднання фізико-хіміко-біологічних іспитів (тестів) (*combination of physico-chemical-biological testing*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

- Guideline on similar biological medicinal products
 - (EMA – CHMP/437/04 (April 2015))
 - (Настанова щодо подібних біологічних лікарських засобів)
- Подібний біологічний лікарський засіб \ біосиміляр (*similar biological medicinal products \ biosimilar*) – це
 - біологічний лікарський засіб
 - що містить версію активної субстанції (*a version of the active substance*)
 - вже зареєстрованого (у EU) оригінального біологічного лікарського засобу (*authorised original biological medicinal product*)
 - = референтного лікарського засобу (*reference medicinal product*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

- Guideline on similar biological medicinal products
- Для визначення біологічного лікарського засобу як біосиміляру слід ...
- визначити подібність до референтного лікарського засобу
 - на основі комплексного дослідження подібності (*comprehensive comparability exercise*)
 - з точки зору
 - характеристики якості (*quality characteristics*),
 - біологічної активності (*biological activity*),
 - безпеки (*safety*)
 - та ефективності (*efficacy*)
- переконливо продемонструвати подібність природи біосиміляру та референтного продукту (*convincingly demonstrate the similar nature of the concerned products*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

Біологічний лікарський засіб (*biological medicinal product*)

імунологічний
лікарський засіб
(*Immunological
medicinal
product*)

лікарські засоби,
що отримані з
крові та плазми
людини
(*medicinal
products derived
from human
blood and human
plasma*)

лікарський засіб,
що отримано за
допомогою
певних
біотехнологічних
процесів
(*biotechnological
processes*)

лікарський засіб
прогресивної
терапії
(*ATMP –
advanced
therapy medicinal
product*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

Біологічний лікарський засіб (*biological medicinal product*)

імунологічний
лікарський засіб
(*Immunological
medicinal
product*)

лікарські засоби,
що отримані з
крові та плазми
людини
(*medicinal
products derived
from human
blood and human
plasma*)

лікарський засіб,
що отримано за
допомогою
певних
біотехнологічних
процесів
(*biotechnological
processes*)

лікарський засіб
прогресивної
терапії
(*ATMP –
advanced
therapy medicinal
product*)

GMP WHO – *for Biological Products*– **TRS N 999** (2016)

GMP EU – **Annex 2** (2018)

GMP EU **ATMP** (2018)

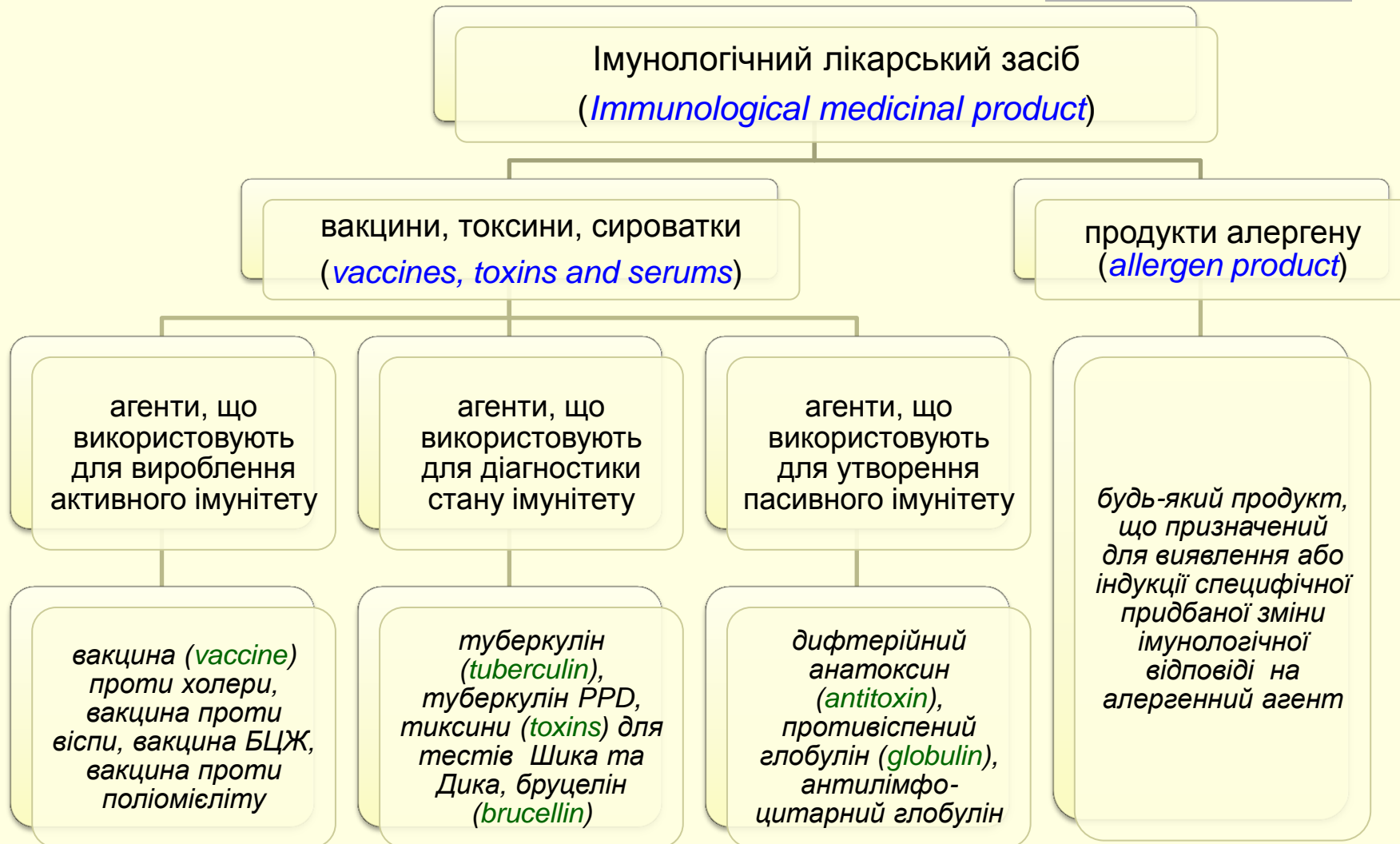
GMP PIC\S – **Annex 2A** (May 2021)

GMP PIC\S – **Annex 2B**

PQS – Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC)



Біологічні лікарські засоби – це ...
імунологічні продукти – керівні нормативи

- Directive 2001/83/EC – *імунологічні продукти*:
 - агенти, що використовують для вироблення активного імунітету – agents used to produce active immunity (*vaccine*)
 - агенти, що використовують для діагностики стану імунітету – agents used to diagnose the state of immunity (*antitoxin, globulin*)
 - агенти, що використовують для утворення пасивного імунітету – agents used to produce passive immunity (*tuberculin, toxins, brucellin*)

Біологічні лікарські засоби – це ... імунологічні продукти – керівні нормативи

- WHO (TRS 999, 2016) – окремі терміни:
 - Вакцина (*Vaccine*) – препарат, що містить антигени, які здатні індукувати активну імунну відповідь для профілактики (*prevention*), полегшення (*amelioration*) або лікування (*reatment*) інфекційних захворювань
 - Алерген (*Allergen*) – молекула, що здатна індукувати відповідь імуноглобуліну E (IgE) та/або алергічну реакцію типу I
 - Антитіла (*Antibodies*) = імуноглобуліни (*immunoglobulins*) – білки, що природним чином виробляються В-лімфоцитами, які зв'язуються зі специфічними агентами
 - з використанням технології рДНК антитіла також виробляються в інших (безперервних) клітинних лініях
 - антитіла розділяються на 2 основні типи – моноклональні антитіла та поліклональні антитіла (*monoclonal and polyclonal antibodies*) (на основі ключових розбіжностей у методах їх виробництва)
 - Антигени (*Antigens*) – речовини (наприклад, *токсини, білки, бактерії, клітини тканин, отруйні речовини*), які здатні викликати специфічні імунні реакції (*specific immune responses*)

Біологічні лікарські засоби – це ... імунологічні продукти – керівні нормативи

- Імунологічний лікарський засіб (*Immunological medicinal product*) –
 - *Directive 2001/83/EC* of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
 - *GMP EU, annex 2* – Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use (*June 2018*)
 - *Виробництво біологічних субстанцій та біологічних лікарських засобів для застосування людиною*
 - *GMP PIC/S* – PE 009, annex 2B – Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use (*May 2021*)
 - *Виробництво біологічних лікарських субстанцій та лікарських засобів для застосування людиною*
 - *WHO* – Good Manufacturing Practices for Biological Products (*WHO Technical Report Series № 999, 2016*)
 - *Правила належного виробництва біологічних продуктів*
 - *US CFR 21* (Code of Federal Regulation), Part 600 – Biological Product (*April 2018*)
 - *Біологічні продукти*

Біологічні лікарські засоби – це ... (Directive 2001/83/EC \ \ Directive 90/385/EEC)

Лікарські засоби, що отримані з крові чи плазми людини
(*medicinal products derived from human blood or human plasma*)

лікарські засоби на основі компонентів крові
(*based on blood constituents*)

альбуміни
(*albumin*)

Фактори згортання
крові
(коагулюючі
фактори)
(*coagulating factors*)

Імуноглобуліни
людського
походження
(*immunoglobulins of
human origin*)

Біологічні лікарські засоби – це ... (Directive 2002/98/EC)

- Кров (*blood*) – цільна кров, що зібрана у донорів та перероблена або для переливання, або для подальшого використання у виробництві
- Компонент крові (*blood component*) – терапевтичний компонент крові (*еритроциты, лейкоциты, тромбоциты, плазма*), що може біти отриманий різними методами (*prepared by various methods*)
- Продукт крові (*blood product*) – будь-який терапевтичний продукт, що отриманий з крові або плазми людини
- Лікарські засоби з крові або плазми людини (*Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma*) – лікарські засоби на основі компонентів крові (*включно з альбумінами, коагулюючими факторами та імуноглобулінами людського походження*), що виробляються у промислових умовах

Біологічні лікарські засоби – це ...

Препарати крові – керівні нормативи

- Лікарські засоби з крові або плазми людини ([Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma](#)) –
 - [GMP EU](#) – Annex 14 Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma ([May 2011](#))
 - Виробництво лікарських засобів, що отримують з крові або плазми людини
 - [GMP PIC/S](#) – PE 009, Annex 14 – Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma ([March 2014](#))
 - Виробництво лікарських засобів, що отримують з крові або плазми людини
 - [EMA/CHMP/BWP/3794/03](#) Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File ([PMF](#)) ([June 2007](#))
 - Настанова з вимогами до наукових даних для майстер-файла плазми
 - [EMA/CHMP/BWP//706271/2010](#) Guideline on on plasma-derived medicinal products ([February 2012](#))
 - Настанова щодо лікарських засобів, що отримані з плазми
 - [EMA/CHMP/BWP/548524/2008](#) Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections ([August 2016](#))
 - Настанова з епідеміологічними даними щодо інфекцій, які передаються через кров

Біологічні лікарські засоби – це ...

Препарати крові – керівні нормативи

- Лікарські засоби з крові або плазми людини ([Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma](#)) –
 - Directive [2002/98/EC](#) of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 “*Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC*”
 - Стандарти якості та безпеки для взяття, тестування, обробки, зберігання, дистрибуції донорської крові та її компонентів, незалежно від призначення
 - Commission Directive [2004/33/EC](#) – положення про інформування потенційних донорів щодо критеріїв прийнятності донорів, умов зберігання, транспортування, дистрибуції крові та її компонентів, якості та безпеки компонентів крові
 - Commission Directive [2005/61/EC](#) – вимоги щодо простежуваності для організацій з забору \ тестування крові, донорів та її компонентів, а також для пунктів призначення кожної одиниці, незалежно від призначення. Вимоги щодо звітності у випадку серйозних побічних ефектів та реакцій
 - Commission Directive [2005/62/EC](#) – стандарти системи якості та вимоги до специфікацій (з урахуванням вимог Директиви 2001\83\EC)

Біологічні лікарські засоби – це ...

Препарати крові – керівні нормативи

- Лікарські засоби з крові або плазми людини (**Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma**) –
 - WHO – Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation
(WHO TRS № 941, 2007)
 - *Рекомендації щодо виробництва, контролю та регулюванню плазми людини для фракціонування*
 - WHO – Guidelines on Good Manufacturing Practices for Blood Establishments
(WHO TRS № 961, 2011)
 - *Рекомендації щодо правил належного виробництва для закладів крові*

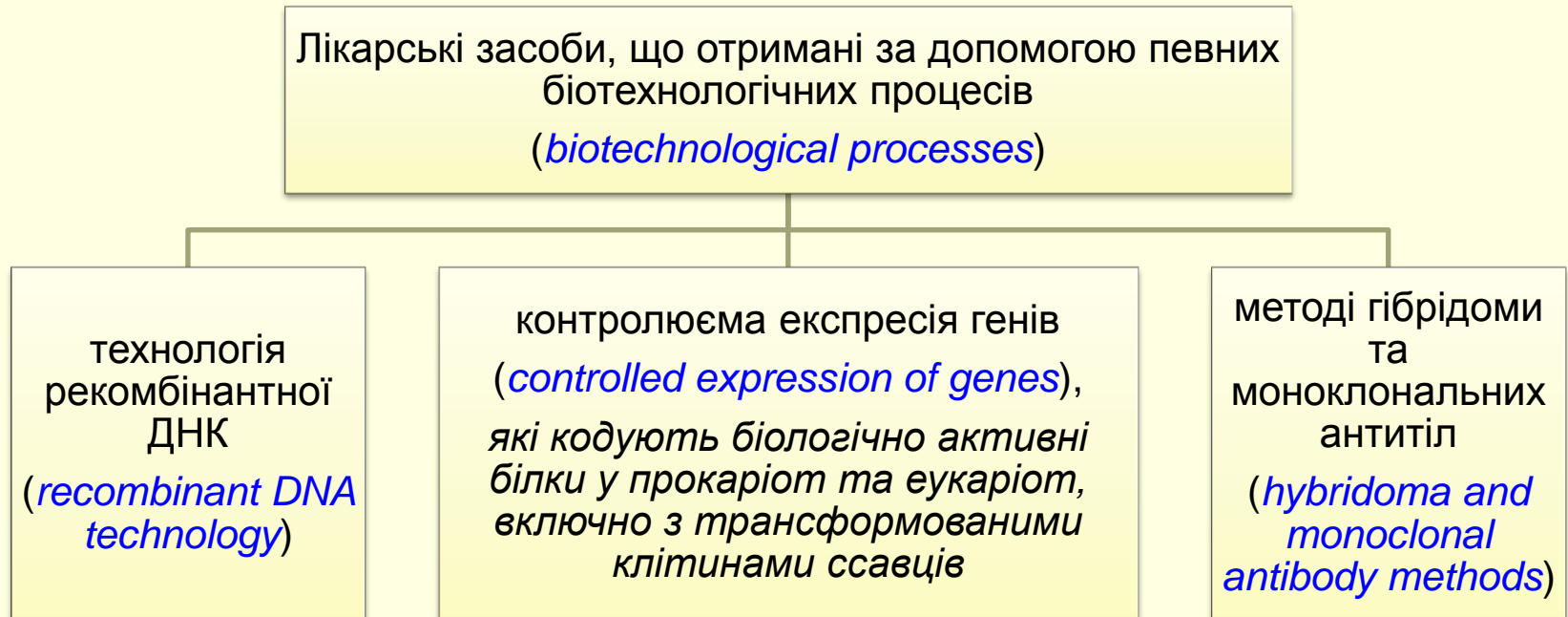
Біологічні лікарські засоби – це ...

Препарати крові – керівні нормативи

- Лікарські засоби з крові або плазми людини ([Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma](#)) –
- **US FDA**
 - Guidance for Industry. An Acceptable Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components ([March 2022](#))
 - Прийнятний циркуляр інформації щодо використанні крові та компонентів крові людини
 - Guidance for Industry. Manufacture of Blood Components Using a Pathogen Reduction Device in Blood Establishments ([November 2021](#))
 - Виробництво компонентів крові з використанням пристрою для зниження патогенності у закладах служби крові
 - Guidance for Industry. Biological Product Deviation Reporting for Blood and Plasma Establishments ([March 2020](#))
 - Звіти щодо відхилень біологічних продуктів для закладів крові та плазми
 - Guidance for Industry. Considerations for the Development of Dried Plasma Products Intended for Transfusion; Guidance for Industry ([December 2019](#))
 - Рекомендації з розробки продуктів з сухої плазми, що призначені для переливання
 -

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation EEC (Регламент) No 2309/93)



- Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
- Регламент Ради (ЕЭС) № 2309/93 від 22.07.1993 г., визначає процедури Співтовариства з ліцензування та нагляду за лікарськими засобами для людей та для ветеринарії

Біологічні лікарські засоби – це ... деякі біотехнологічні процеси

- Гібридома (*Hybridoma*) – іморталізована клітинна лінія (*immortalised cell line*), що секретує бажані (моноклональні) антитіла та зазвичай отримуються шляхом злиття В-лімфоцитів з пухлинними клітинами (*tumour cells*) (*GMP PIC\S // WHO*)
- Моноклональні антитіла (*mAbs – monoclonal antibodies*) – популяція гомогенних антитіл, що отримані з одного клону лімфоцитів або за допомогою рекомбінантної технології та що пов'язані з одним епітопом (*WHO*)
- Експресія генів – процес, під час якого спадкова інформація від гену (черговість нуклеотидів ДНК) перетворюється на функціональний продукт – РНК або білок
- Технологія рекомбінантних ДНК (*rDNA technology*) (молекулярне клонування \ генна інженерія) – сукупність дослідних процедур, що надають можливість здійснювати перенос генетичного матеріалу (ДНК) з одного організму до іншого
 - Фармацевтичні продукти, що отримують *rDNA technology*
 - замінники білків людини (*human protein replacements*)
 - терапевтичні агенти для лікування захворювань людини (*therapeutic agents for human diseases*)
 - вакцини (*Vaccines*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007 \
GMP ATMP EU \ GMP ATMP PIC\S)

Лікарський засіб
прогресивної терапії
(*advanced therapy
medicinal product –
ATMP*)

(a) лікарський засіб генної терапії
(*gene therapy medicinal product*)

(b) лікарський засіб для терапії соматичними клітинами
(*somatic cell therapy medicinal product*)

(c) продукт тканинної інженерії
(*tissue engineered product*)

(d) комбінований продукт ATMP
(*Combined ATMP*)

(e) продукт, що класифікується або визначається як ATMP органом, що бере участь у PIC/S, у своїй власній юрисдикції згідно національного законодавства (*GMP ATMP PIC\S*)

Біологічні лікарські засоби – це ... лікарські засоби прогресивної терапії – керівні нормативи

- Лікарські засоби прогресивної терапії (ATMP) –
 - Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
 - Регламент (ЕС) №1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13.11.2007 про лікарські засоби прогресивної терапії та який вносить правки до Директиви 2001/83/EC та Регламенту (ЕС) №726/2004
 - GMP ATMP EU – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (May 2018)
 - Правила належного виробництва лікарських засобів прогресивної терапії
 - GMP ATMP PIC\S – GMP, Annex 2A – Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use (PE 009, May 2021)
 - Виробництво лікарських засобів прогресивної терапії для людини

Біологічні лікарські засоби – це ... (Directive 2001/83/EC)

- Лікарський засіб генної терапії (*Gene therapy medicinal product*)
- біологічний лікарський засіб, що має наступні характеристики :
 - (a) містить активну речовину, яке містить у своєму складі або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, що використовується або вводиться людині з метою регулювання (*regulating*), поновлення (*repairing*), заміни (*replacing*), додавання (*adding*) або видалення (*deleting*) генетичної послідовності (*genetic sequence*)
 - (b) його терапевтичний, профілактичний або діагностичний ефект пов'язаний безпосередньо
 - з рекомбінантною послідовністю нуклеїнової кислоти (*recombinant nucleic acid sequence*), яку він містить ,
 - або з продуктом генетичної експресії цієї послідовності
- до біологічних лікарських засобів генної терапії НЕ відносяться вакцини проти інфекційних захворювань

Біологічні лікарські засоби – це ... (Directive 2001/83/EC)

- Лікарський засіб терапії соматичними клітинами (*Somatic cell therapy medicinal product*)
- біологічний лікарський засіб, що має наступні характеристики :
 - (a) містить або складається з
 - клітини або тканини, які були піддані суттєвим маніпуляціям, так, що біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, які відносяться до передбачуваного клінічного застосування, були змінені
 - або клітини чи тканини, які не призначені для використання для однакових основних функцій у реципієнта та у донора
 - для даних цілей маніпуляції не розглядаються як суттєві (*визначені у Регламенті 1394/2007*)
 - (b) має властивості для людини, або використовується чи вводиться людям з метою лікування, профілактики або діагностики захворювання за допомогою фармакологічної (*pharmacological action*), імунологічної (*immunological action*) або метаболічної дії (*metabolic action*) його клітин або тканин

Біологічні лікарські засоби – це ... (Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007)

- Маніпуляції (*Manipulations*), які не вважаються суттєвими (для *Somatic cell therapy medicinal product*)
 - Різка (*cutting*)
 - Подрібнення (*grinding*)
 - Формування (*shaping*)
 - Центрифугування (*centrifugation*)
 - Просочування (пропитування) антибіотиками або протимікробними розчинами (*soaking in antibiotic or antimicrobial solutions*)
 - Стерилізація (*sterilization*)
 - Радіаційне опромінення (*irradiation*)
 - Розділення, концентрування або очищення клітин (*cell separation, concentration or purification*)
 - Фільтрування (*filtering*)
 - Ліофілізація (*lyophilization*)
 - Заморожування (*freezing*)
 - Кріоконсервація (*cryopreservation*)
 - Витрифікація (*vitrification*)
 - перехід рідини при зниженні температури у склоподібний стан (скління \ заledenіння)

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007)

- Продукт тканинної інженерії (*Tissue engineered product*) – продукт, який :
 - містить або складається з інженерних клітин чи тканин (*engineered cells or tissues*), та
 - має властивості, або використовується, або вводиться людям з метою регенерації (*regenerating*), відновлення (*repairing*) або заміни (*replacing*) тканин людини
 - Продукт тканинної інженерії може містити
 - клітини або тканини людського походження (*cells or tissues of human origin*)
 - клітини або тканини тваринного походження (*cells or tissues of animal origin*)
 - клітини або тканини людського ТА тваринного походження разом
 - + можливо додаткові речовини; зокрема, клітинні продукти (*cellular products*), біомолекули (*bio-molecules*), біоматеріали (*biomaterials*), хімічні субстанції \ речовини (*chemical substances*), каркаси (*scaffolds*) або матриці (*matrices*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007)

- Продукт тканинної інженерії (*Tissue engineered product*) – продукт, який :
 - Клітини або тканини можуть бути життєздатними або нежиттєздатними
 - З цього визначення виключають наступні продукти :
 - продукти, що містять або складаються виключно з нежиттєздатних клітин та\або тканин людини або тварини (*non-viable human or animal cells and/or tissues*),
 - продукти, що не містять будь-які життєздатні клітини або тканини (*any viable cells or tissues*) та
 - продукти, що не мають принципово фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії (*pharmacological, immunological or metabolic action*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007)

- Клітини або тканин вважаються «інженерними» (*engineered*) (запроектованими), якщо вони відповідають хоча б одній з наступних умов :
 - ❖ клітини або тканини були піддані суттєвим маніпуляціям (*substantial manipulation*) так, що було досягнуто :
 - біологічні характеристики (*biological characteristics*),
 - фізіологічні функції (*physiological functions*)
 - або структурні властивості (*structural properties*),
 - які є необхідними \ релевантними для передбаченої
 - регенерації (*regeneration*),
 - поновлення (*repair*)
 - або заміни (*replacement*)
 - маніпуляції, які не вважаються суттєвими – перелічені у Положенні I Регламенту (1349\2007)
- ❖ клітини або тканини не призначені для виконання такої ж важливої функції або функції у реципієнта, що й у донора

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007)

- Комбінований лікарський засіб прогресивної терапії (*Combined advanced therapy medicinal product*) – це АТМР, що відповідає наступним умовам :
 - продукт включає в себе в якості невід'ємної частини :
 - один або декілька медичних виробів (*medical devices*)
 - або один або декілька активних імплантованих медичних виробів (*active implantable medical devices*)
 - та –
 - його клітинна або тканинна частина (*cellular or tissue part*)
 - повинна містити життєздатні клітини або тканини (*viable cells or tissues*),
 - або повинна виявляти дію на організм людини, яка може вважатися первинною (*primary*) по відношенню до дії медичних виробів (*що є невід'ємною частиною продукту*), якщо його клітинна або тканинна частина містить НЕжиттєздатні клітини або тканини (*non-viable cells or tissues*)

Біологічні лікарські засоби – це ...

(Directive 2001/83/EC \ Regulation (EC) (регламент) № 1394/2007)

- Directive 90/385/EEC
- Article 1 – (2)(a) – “медичний виріб” (*medical device*) – будь-який інструмент, прилад, приладдя, матеріал або інший виріб, що використовується окремо або у комбінації разом з будь-яким приладдям або програмним забезпеченням для його належного функціонування, та призначене його виробником для використання з наступною метою:
 - діагностика, профілактика, моніторинг, лікування або послаблення хвороби чи травми
 - дослідження, заміна або модифікація анатомії або фізіологічного процесу
 - контроль зачаття
- та який не досягає своєї основної передбаченої дії фармакологічними, хімічним або метаболічними засобами, але якому такі засоби можуть допомогти у виконанні його функцій
- Article 1 – (2)(c) – “активний імплантуємий медичний виріб” (*active implantable medical device*) – будь-який медичний пристрій, призначений для повного або часткового введення хірургічним або медичним шляхом у тіло людини або шляхом медичного втручання у природній отвір, та призначений для зберігання після процедури

Класифікація лікарських засобів
Біологічні лікарські засоби
(GMP EU, annex 2)

| | |
|-----|--|
| B.1 | <ul style="list-style-type: none">• Продукти тваринного походження• (animal sourced products) |
| B.2 | <ul style="list-style-type: none">• Продукти алергенів• (allergen products) |
| B.3 | <ul style="list-style-type: none">• Імунні сироватки тваринного походження• (animal immunosera products) |
| B.4 | <ul style="list-style-type: none">• Вакцини• (vaccines) |
| B.5 | <ul style="list-style-type: none">• Рекомбіновані продукти• (recombinant products) |
| B.6 | <ul style="list-style-type: none">• Продукти моноклональних антитіл• (monoclonal antibody products) |
| B.7 | <ul style="list-style-type: none">• Продукти, що отримують з трансгенних тварин• (transgenic animal products) |
| B.8 | <ul style="list-style-type: none">• Продукти, що отримують з трансгенних рослин• (animal plant products) |

Класифікація лікарських засобів
Біологічні лікарські засоби
(GMP EU, annex 2) – виключені !

~~B.9~~

- Лікарські засоби генної терапії
- ([Gene therapy medicinal product](#))

• препарат, що отримується в ході комплексу процесів, які спрямовані на переніс *in vivo* або *ex vivo* гену, що призначений для профілактики, діагностики або терапії, у клітини людини або тварини та його подальша екструзія *in vivo*

~~B.10~~

- Лікарські засоби соматоклітинної терапії (терапія соматичними та ксеногенними клітинами) та лікарські засоби тканинної інженерії
- ([Somatic cell therapy medicinal product](#))

- Соматичні клітини ([somatic cells](#)) – клітини, з яких складається тіло людини або тварини, за виключенням репродуктивних клітин (лінія зародку)
- ці клітини можуть бути [аутологічними](#) (від пацієнту), [алогенними](#) (від іншої людини) або [ксеногенними](#) (від тварини) соматичними живими клітинами, які були оброблені або змінені *ex vivo* для введення людині з метою отримання терапевтичного, діагностичного або профілактичного ефекту

Класифікація лікарських засобів
Біологічні лікарські засоби прогресивної терапії
(current – GMP ATMP – PIC\S annex 2A)

B1

- Продукти тваринного походження
- (*animal sourced products*)

B2

- Лікарські засоби генної терапії
- (*Gene therapy medicinal product – GTMPs*)

B3

- Продукти терапії соматичними клітинами людини та ксеногенними клітинами та продукти тканинної інженерії та комбіновані лікарські засоби прогресивної терапії
- (*Somatic human and xenogeneic cell therapy products and tissue engineered products and combined ATMPs*)

- соматичні клітини людини (*somatic human cell*)
- ксеногенні клітини (*xenogeneic cell*)
- продукти тканинної інженерії (*tissue engineered products*)
- комбіновані продукти ATMPs (*combined ATMPs*)

Класифікація лікарських засобів
(діяльність, що ліцензується та\або сертифікується)
Біологічні лікарські засоби

- EMA/572454/2021 (Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information – Збірка процедур Європейського Співтовариства з інспектування та обміну інформацією)

| | | |
|--------------|---|---|
| | | |
| 1.3 | Біологічні лікарські засоби | Biological medicinal products |
| 1.3.1 | <i>Виробництво – Біологічні лікарські засоби</i> | <i>Biological medicinal products</i> |
| 1.3.1.1 | Лікарські засоби з крові або плазми людини | Blood products |
| 1.3.1.2 | Імунологічні лікарські засоби | Immunological products |
| 1.3.1.3 | Лікарські засоби клітинної терапії | Cell therapy products |
| 1.3.1.4 | Лікарські засоби генної терапії | Gene therapy products |
| 1.3.1.5 | Біотехнологічні лікарські засоби | Biotechnology products |
| 1.3.1.6 | Лікарські засоби, що отримують екстракцією з матеріалів людського або тваринного походження | Human or animal extracted products |
| 1.3.1.7 | Лікарські засоби тканинної інженерії | Tissue engineered products |
| 1.3.1.8 | <i>Інші біологічні лікарські засоби</i> | Other biological medicinal products |

Класифікація лікарських засобів
(діяльність, що ліцензується та\або сертифікується)
Біологічні лікарські засоби

| | | |
|--------------|---|--|
| | | |
| 1.3.2 | <i>Сертифікація серій</i> | Batch certification |
| 1.5 | Пакування | Packaging |
| 1.5.1 | Первинне пакування | Primary packing |
| 1.5.2 | Вторинне пакування | Secondary packing |
| 1.6 | Контроль якості | Quality control testing |
| 1.6.1 | Мікробіологічний контроль : стерильність | Microbiological: sterility |
| 1.6.2 | Контроль мікробіологічної чистоти | Microbiological: non-sterility |
| 1.6.3 | Фізико-хімічний контроль | Chemical / Physical |
| 1.6.4 | Біологічний контроль | Biological |
| 2 | Лікарські засоби, що імпортуються | Imported medicinal products |
| 2.2 | Сертифікація серій лікарських засобів, зщо імпортується | Batch certification of imported medicinal products |
| 2.2.3 | <i>Біологічні лікарські засоби, зо імпортується</i> | <i>Biological products</i> |

Класифікація лікарських засобів
(діяльність, що ліцензується та\або сертифікується)
Біологічні лікарські засоби

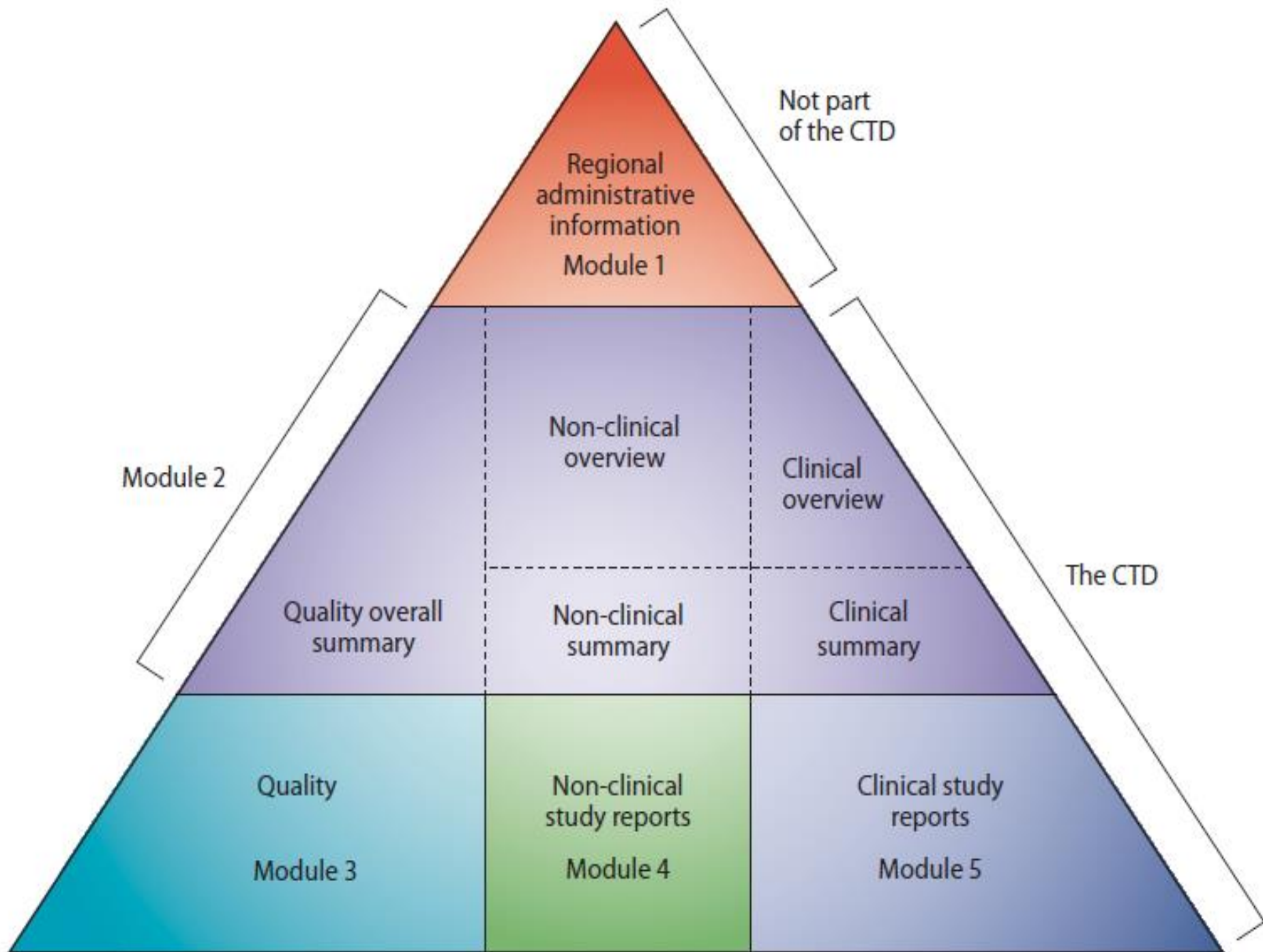
| | | |
|--------------|--|---|
| | | |
| 3 | Досліджуємі лікарські засоби | Investigation medicinal products |
| 3.3 | Біологічні досліджуємі лікарські засоби | <i>Biological Investigation medicinal products</i> |
| 4 | Активні фармацевтичні інгредієнти | Active pharmaceutical Ingredients |
| 4.1.3 | <i>Виробництво активних субстанцій з використанням біологічних процесів</i> | <i>Manufacture of active substance by biological processes</i> |
| 4.1.3.1 | Ферментація | <i>Fermentation</i> |
| 4.1.3.2 | Культивування клітин (<i>тип клітин – наприклад, ссавці, бактерії</i>) | <i>Cell Culture</i> (specify cell type – e.g. mammalian / bacterial) |
| 4.1.3.3 | Виділення / Очищення | <i>Isolation / Purification</i> |
| 4.1.3.4 | Модифікація | <i>Modification</i> |
| 4.1.3.5 | Інші процеси | <i>Other</i> |
| 4.1.4 | <i>Виробництво стерильних субстанцій</i> | <i>Manufacture of sterile</i> |

*Класифікація лікарських засобів
(діяльність, що ліцензується та\або сертифікується)
Біологічні лікарські засоби*

| | | |
|--------------|--|--|
| | | |
| 4.1.5 | <i>Загальне завершення стадій виробництва активних субстанцій</i> | <i>General Finishing Steps</i> |
| 4.1.5.1 | <i>Обробка фізичними методами (наприклад, сушка, подрібнення \ мікронізація, калібрування)</i> | <i>Physical processing steps (e.g. drying, milling / micronisation, sieving)</i> |
| 4.1.5.2 | <i>Пакування у первинне пакування</i> | <i>Primary packing</i> |
| 4.1.5.3 | <i>Пакування у вторинне пакування (в т.ч. маркування)</i> | <i>Secondary packaging (including labeling)</i> |
| 4.1.5.4 | <i>Інші процеси</i> | <i>Other</i> |
| 4.2 | <i>Контроль якості активних фармацевтичних субстанцій</i> | <i>Quality control testing of active pharmaceutical products</i> |
| 4.3 | <i>Сертифікація серій активних фармацевтичних субстанцій</i> | <i>Batch certification of active pharmaceutical products</i> |
| 4.4 | <i>Інші діяльність, пов'язана з виробництвом активних фармацевтичних субстанцій</i> | <i>Other production API activities</i> |

Біологічні лікарські засоби

- Настанови ICH – ICH Harmonised Tripartite Guideline
 - Q – Quality Guidelines (Q1-Q14)
 - Настанови у сфері якості на основі управління ризиками згідно правил GMP
 - S – Safety Guidelines (S1-S12)
 - вичерпний набір настанов з безпеки для виявлення потенційних ризиків фармацевтичних продуктів (включно з правилами GLP)
 - E – Efficacy Guidelines (E1-E20)
 - настанови, пов'язані з дизайном, проведенням, безпекою та звітністю щодо клінічних іспитів (охоплюючи нові типи лікарських засобів, що отримують з використанням методів фармакогенетики \ фармакогеномики, включно з правилами GCP)
 - M – Multidisciplinary Guidelines (M1-M15)
 - настанови, що не вписуються однозначно в жодну з інших наведених категорій (включно з медичною термінологією та вимогами щодо CTD)



Біологічні лікарські засоби

- Настанови ICH – ICH Harmonised Tripartite Guideline
 - Q5A(R1) – Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
 - Q5B – Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Used for Production of R-DNA Derived Protein Products
 - Q5C – Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological \ Biological Products
 - Q5D – Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological \ Biological Products
 - Q5E – Comparability of Biotechnological \ Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process
 - Q11 – Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological \ Biological Entities)
 - M10 – Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis

Біологічні лікарські засоби

- Настанови щодо біологічних лікарських засобів (Україна)
 - СТ-Н МОЗУ 42–3.17:2015 «Лікарські засоби. Розробка, виробництво, характеристика та специфікації моноклональних антитіл і супутніх продуктів»
 - СТ-Н МОЗУ 42–8.0:2013 «ЛЗ. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом»
 - СТ-Н МОЗУ 42–8.2:2013 «ЛЗ. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів»
 - СТ-Н МОЗУ 42–8.3:2013 «ЛЗ. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів»
 - СТ-Н МОЗУ 42–7.3:2015 «ЛЗ. Оцінка імуногенності моноклональних антитіл, призначених для клінічного застосування *in vivo*»
 - СТ-Н МОЗУ 42–7.4:2015 «ЛЗ. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання»
 - СТ-Н МОЗУ 42–6.1:2016 «ЛЗ. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))»
 - СТ-Н МОЗУ 42–7.7:2020 «ЛЗ. Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин»
 - СТ-Н МОЗУ 42–6.2:2021 «ЛЗ. Доклінічна оцінка вакцин»

Домашнее Задание

- Навести співпоставлення видів біологічних лікарських засобів (з урахуванням різних підходів до їх класифікації)
- Визначити – до яких видів відносяться біологічні продукти, виробництво яких (або обіг яких) здійснює ваша компанія

| Види біологічних лікарських засобів | | |
|---|-------------------------------|---|
| <i>згідно з Директивами EU та з Регламентами EU</i> | <i>згідно з правилами GMP</i> | <i>згідно з Настановами ЕМА для цілей ліцензування та сертифікації виробництв</i> |
| | | |
| | | |
| | | |

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- **Якість** – відповідність продукту своєму призначенню –

Продукт:

діюча субстанція (*drug substance \ API*)

або лікарський засіб (*drug product \ medicinal product*)

Поняття якості лікарського засобу включає такі атрибути, як :

справжність\ ідентичність (*identity*)

сила дії (*strength*) та

(вміст діючої речовини в кількісному вираженні)

чистота (*purity*)

+ *інші характеристики* (згідно вимог специфікації та/або монографії Фармакопеї)

(ICH Guideline Q6 \ Specifications)

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- **Якість** – відповідність продукту своєму призначенню –
 - Продукт:
 - діюча субстанція (*drug substance \ API*)
 - або лікарський засіб (*drug product \ medicinal product*)
 - Поняття якості лікарського засобу включає такі **атрибути**, як :
 - справжність\ ідентичність (*identity*)
 - сила дії (*strength*) та
 - (вміст діючої речовини в кількісному вираженні)
 - чистота (*purity*)
 - **+ інші характеристики** (згідно вимог специфікації та\або монографії Фармакопеї)
 - (ICH *Guideline Q6 \ Specifications*)

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- Відмінність лікарських засобів від інших продуктів \ товарів – наявність відразу декількох критеріїв якості
- Основні критерії якості лікарських засобів :

Ефективність лікарських засобів (*Efficacy*)
як перевірити ?

Безпека застосування лікарських засобів (*Safety*)
як перевірити ?

Власне якість (*Quality*)
як перевірити ?

В! Неможливо проконтролювати всі показники якості для кожної одиниці лікарського засобу

NB ! Всі якісні характеристики повинні бути збережені впродовж всього терміну придатності

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- Відмінність лікарських засобів від інших продуктів \ товарів – наявність відразу декількох критеріїв якості
- Основні критерії якості лікарських засобів :
 - Ефективність лікарських засобів (*Efficacy*)
як перевірити ?
 - Безпека застосування лікарських засобів (*Safety*)
як перевірити ?
 - Власне якість (*Quality*)
як перевірити ?

NB! Неможливо проконтролювати всі показники якості для кожної одиниці лікарського засобу

NB ! Всі якісні характеристики повинні бути збережені впродовж всього терміну придатності

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- Відмінність лікарських засобів від інших продуктів \ товарів – наявність відразу декількох критеріїв якості
- Основні критерії якості лікарських засобів :
 - Ефективність лікарських засобів (*Efficacy*)
 - *як перевірити ?*
 - Безпека застосування лікарських засобів (*Safety*)
 - *як перевірити ?*
 - Власне якість (*Quality*)
 - *як перевірити ?*

NB! Неможливо проконтролювати всі показники якості для кожної одиниці лікарського засобу

NB ! Всі якісні характеристики повинні бути збережені впродовж всього терміну придатності

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- Відмінність лікарських засобів від інших продуктів \ товарів – наявність відразу декількох критеріїв якості
- Основні критерії якості лікарських засобів :
 - Ефективність лікарських засобів (*Efficacy*)
 - *як перевірити ?*
 - Безпека застосування лікарських засобів (*Safety*)
 - *як перевірити ?*
 - Власне якість (*Quality*)
 - *як перевірити ?*
- **NB!** Неможливо проконтролювати всі показники якості для кожної одиниці лікарського засобу

NB ! Всі якісні характеристики повинні бути збережені впродовж всього терміну придатності

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- Відмінність лікарських засобів від інших продуктів \ товарів – наявність відразу декількох критеріїв якості
- Основні критерії якості лікарських засобів :
 - Ефективність лікарських засобів (*Efficacy*)
 - *як перевірити ?*
 - Безпека застосування лікарських засобів (*Safety*)
 - *як перевірити ?*
 - Власне якість (*Quality*)
 - *як перевірити ?*
- **NB!** Неможливо проконтролювати всі показники якості для кожної одиниці лікарського засобу
- **NB !** Всі якісні характеристики повинні бути збережені впродовж всього терміну придатності

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

■ Забезпечення якості (QA – Quality Assurance) –

загальноохоплююче поняття (широкомасштабна концепція), що включає всі аспекти, які кожен окремо або в цілому впливають на якість продукції

Це сукупність організаційних заходів (дій), що застосовуються з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їх призначенню

[Правила управління лікарськими засобами у Європейському Союзі, том 4]

Сукупність заходів (дій), спрямованих на забезпечення якості фармацевтичних продуктів, що є необхідною для їх передбачуваного використання

QA включає в себе GMP та інші фактори, в тому числі ті, що виходять за рамки настанов з GMP, починаючи з проектування та розробки продуктів (*product design and development*)

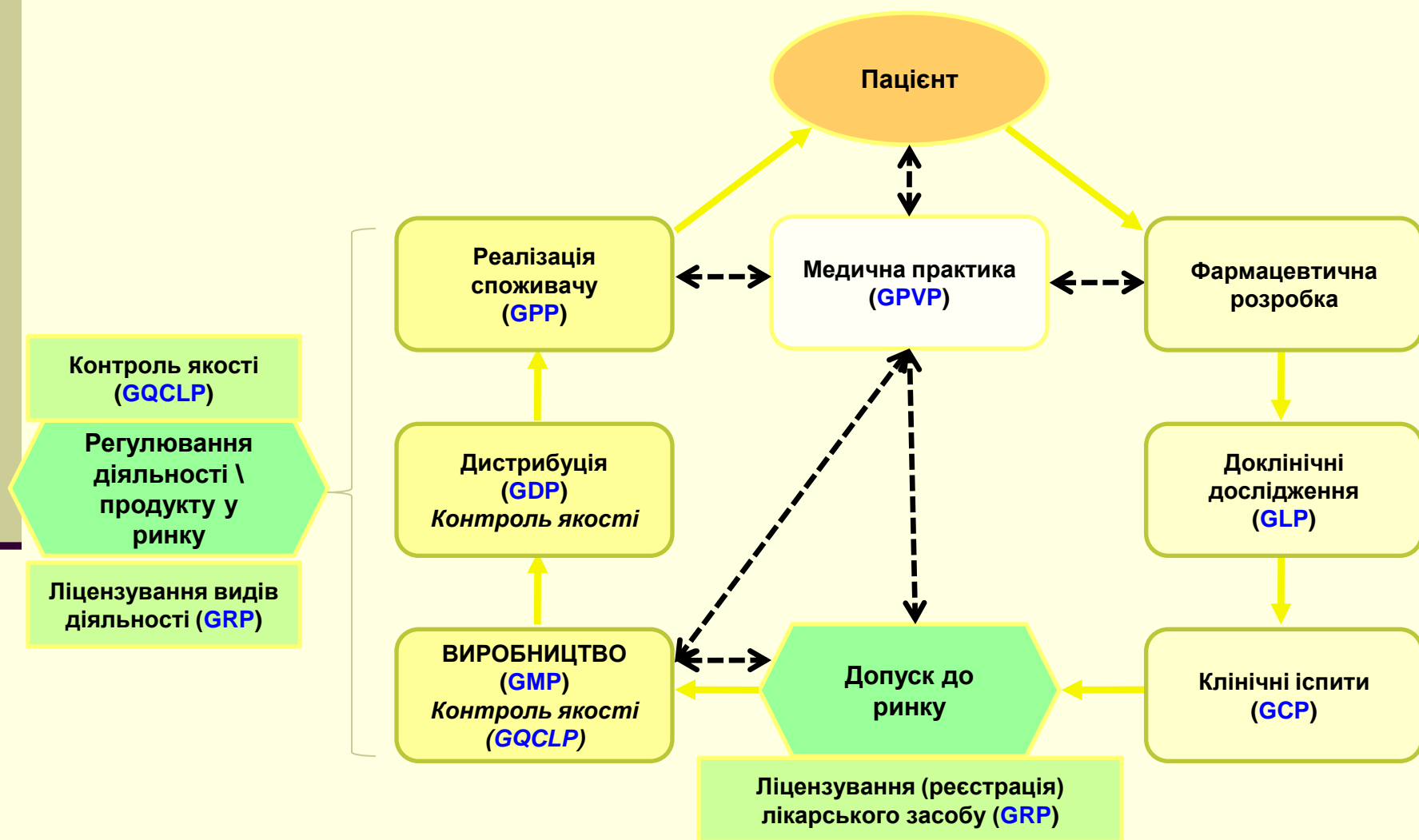
[WHO, TRS 961, 2011 – GMP \ WHO, Quality assurance of pharmaceuticals, 2007]

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- **Забезпечення якості (QA – Quality Assurance) –**
 - загальноохоплююче поняття (широкомасштабна концепція), що включає всі аспекти, які кожен окремо або в цілому впливають на якість продукції
 - Це сукупність організаційних заходів (дій), що застосовуються з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їх призначенню
 - [Правила управління лікарськими засобами у Європейському Союзі, том 4]
 - Сукупність заходів (дій), спрямованих на забезпечення якості фармацевтичних продуктів, що є необхідною для їх передбачуваного використання
 - QA включає в себе GMP та інші фактори, в тому числі ті, що виходять за рамки настанов з GMP, починаючи з проектування та розробки продуктів (*product design and development*)
 - [WHO, TRS 961, 2011 – GMP \ WHO, Quality assurance of pharmaceuticals, 2007]

Концепція забезпечення якості лікарського засобу впродовж життєвого циклу фармацевтичного продукту



Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

■ Що є

- забезпечити відповідність лікарського засобу своєму цільовому призначенню ?
- забезпечити відповідність лікарського засобу торговій ліцензії \ реєстраційному досьє ?
 - *або досьє специфікацій на досліджуваний лікарський засіб*
- забезпечити відповідність лікарського засобу визначеним вимогам (правила GMP/GxP, законодавство, Ліцензійні вимоги, Настанови) ?
- забезпечити якість лікарського засобу ?
- *чим (яким поняттям) визначається повна характеристика лікарського засобу ?*

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

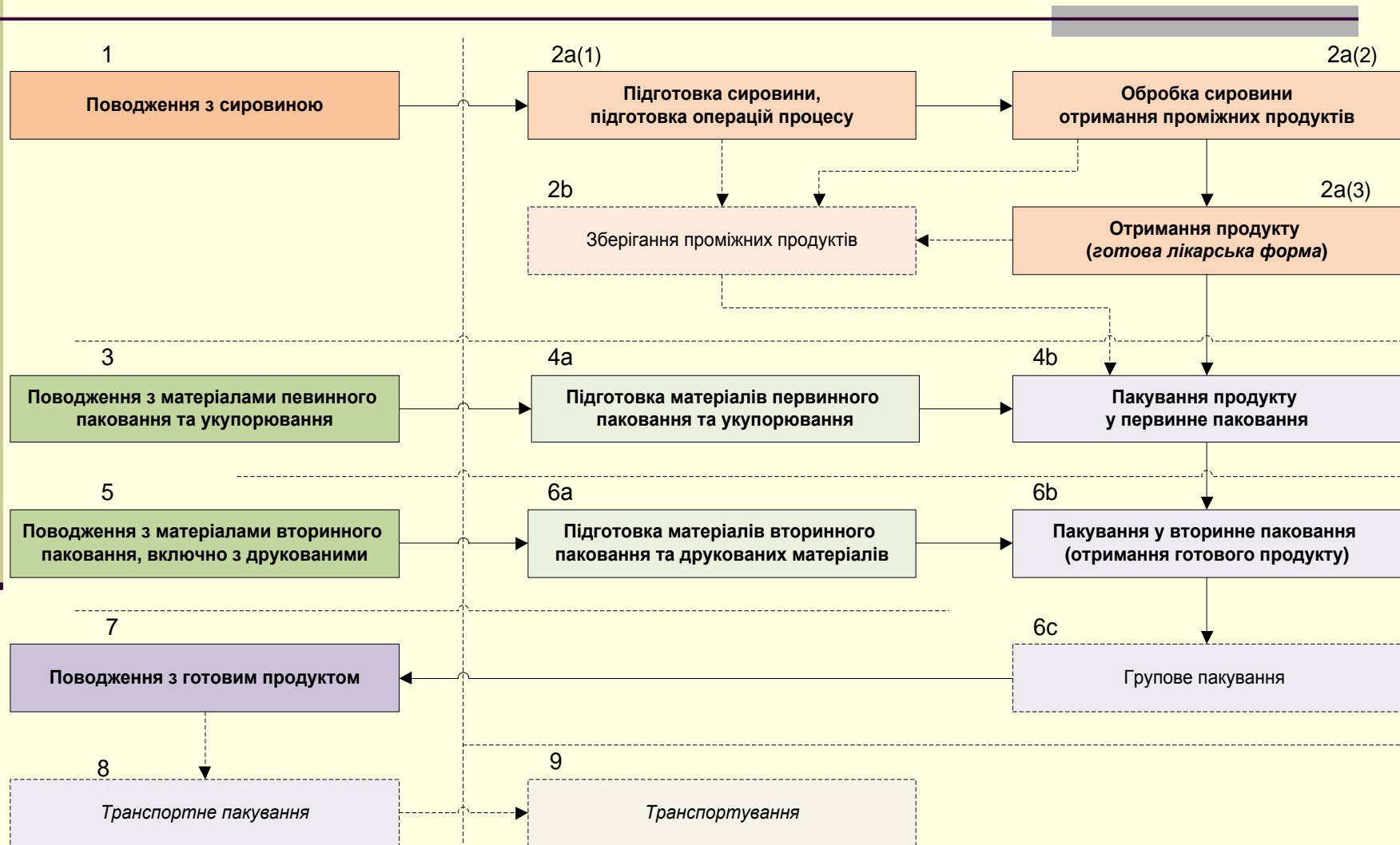
- Цільовий профіль якості продукту (*QTPP – quality target product profile*) –
- набір показників якості готового фармацевтичного продукту (*FPP - finished pharmaceutical product*), який в ідеалі повинен бути досягнутий з метою забезпечення необхідної якості (включно з безпекою та ефективністю)
 - (*ICH Guideline Q8 (R2) Pharmaceutical Development*)

Поняття якості лікарських засобів

Критерії та характеристики

- Критичний показник якості \ характеристика \ атрибут якості (**CQA – Critical Quality Attribute**) – фізична, хімічна, біологічна або мікробіологічна властивість або характеристика, що повинна знаходитися в межах визначених лімітів, діапазону або розподілу з метою забезпечення необхідної якості продукту (*яка вимагається*)
- Критичний параметр \ характеристика \ атрибут матеріалу (**CMA – Critical Material Attribute**) – критичний показник якості матеріалу (вихідна сировина, матеріал, розчинник, проміжний продукт, ексципієнт, API, матеріали пакування, тощо), мінливість (варіабельність) якого впливає на **CQA FPP** і тому повинен підлягати моніторингу або контролю для гарантії того, що процес виробництва веде до якості, яка очікується
- Визначаються – **Специфікаціями**

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту принципова блок-схема



Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

- Експлуатаційні характеристики процесі виробництва (*the performance of the manufacturing process \ process performance*) = показники ефективності технологічного процесу (*Process Performance Indicators*) – величини, що вимірюються та використовуються для кількісної оцінки цілей у сфері якості для технологічного процесу (забезпечення якості продукту під час виробництва) (*PQS*)
 - залежать від факторів впливу на процес \ джерело варіабельності процесу
 - підлягає контролю та моніторингу (якщо можуть бути *причиною варіабельності* процесі або атрибутів якості продукту)
 - в рамках Стратегії контролю технологічного процесу виробництва (*Strategy for Process Control \ Control Strategy*)
 - для демонстрації належності, контрольованого стану, стабільності процесу виробництва
 - *включно з потенційною можливістю застосувати дії для виправлення, прогнозування та попередження проблем*
 - є об'єктом валідації \ верифікації \ кваліфікації процесу

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

- Деякі критерії поняття процесу
 - надійний \ стійкість процес (**Robust Process**) – процес, що демонструє прийнятну якість та продуктивність процесу, допустимість мінливості даних
 - контрольований стан (**State of Control**) – стан процесу, за якого набір засобів управління послідовно забезпечує безперервну ефективність процесу та якість продукції
 - стабільний процес (**Stable Process**) – процес у стані статистичного контролю (постійне середнє та дисперсія \ відхилення), схильний до впливу лише випадкових причин (ISO 3534)
 - мінливість \ варіабельність (**Variability**) – міра розмахів або дисперсії розподілення даних; може бути в межах однієї серії (**inter-beach**) та між різними серіями (**between batches**)

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

- Стратегія контролю технологічного процесу (**Control Strategy**) – комплекс заходів контролю, що плануються, що базується на поточному розумінні продукту та процесу та що забезпечує функціональні характеристики процесу (*ефективність \ контрольований стан \ стабільність процесу*) та якість продукту (визначення в рамках принципів PQS)
- Комплекс заходів контролю включає:
 - параметри процесу та контролі у процесі виробництва
 - атрибути якості
 - (активні субстанції, допоміжні речовини, проміжні продукти, bulk-продукти, матеріали, готовий продукт)
 - умови експлуатації та функціонування приміщень та технологічних середовищ
 - приміщення та атрибути оточуючого середовища приміщень \ зон
 - інженерні системи та атрибути якості технологічних середовищ
 - умови експлуатації та функціонування обладнання
 - (включно з виробничим обладнанням, засобами вимірювання, лабораторними приладами, допоміжними інструментами)
 - атрибути якості комплектуючих для продукту \ процесу
 - відповідні методи контролів та моніторингів і їх частота (періодичність)

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

- Основна складова Стратегії контролю –
- Моніторинг функціональних характеристик процесу та якості продукції (*Process Performance and Product Quality Monitoring System*) – (процес в рамках PQS)
 - *запланована послідовність спостережень або вимірювань параметрів, що регулюються, для того, щоб ...*
 - *визначити: чи знаходяться критичні параметри процесу (контрольні точки) під контролем*
 - *та забезпечити контрольований стан процесу*
- **Критичний параметр процесу** (*CPP – Critical Process Parameter*) – параметр процесу, що характеризується мінливістю (варіабельністю), яка впливає на критичні показники (атрибути) якості та, як слідство, повинен бути об'єктом моніторингу та контролю для того, щоб забезпечити необхідну якість продукту під час процесу його виробництва
 - (= критична контрольна точка \ \ *CCP – Critical Control Point*)

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

Контролі та моніторинги процесу

- **Можливі види контролю виробничого процесу**
 - EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1. – Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (2016) \\
 - Настанова з валідації процесів для готової продукції – інформація та дані, які повинні бути надані у заявці, що надається до регуляторних органів

- контроль **on line** –

- контроль **in line** –

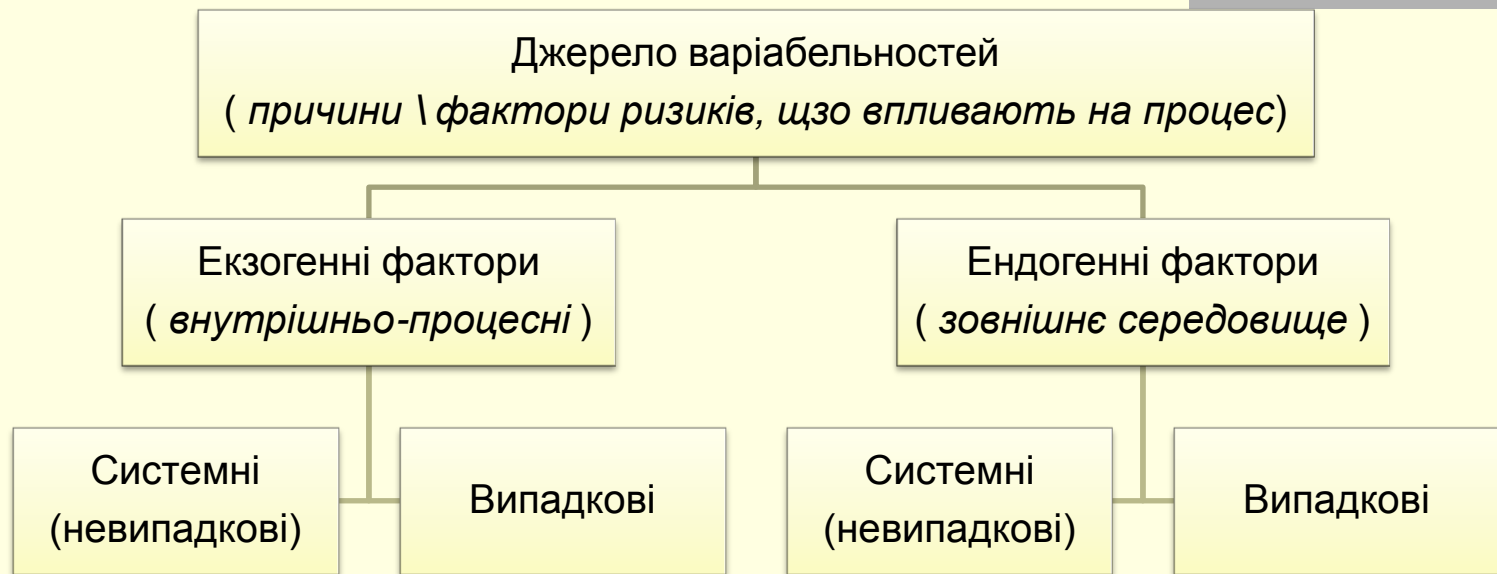
- контроль **at line** –

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

Контролі та моніторинги процесу

- Можливі **види контролю виробничого процесу**
 - EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1. – Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (2016)
- контроль **on line** –
 - Measurement where the sample is diverted from the manufacturing process, and may be returned to the process stream \ \ *Вимірювання, при якому зразки видаляються з виробничого процесу та можуть бути повернуті до технологічного потоку*
- контроль **in line** –
 - Measurement where the sample is analysed within the process stream and not removed from it \ \ *Вимірювання, при якому зразки тестуються у технологічному потоці та гнє видаляються з нього*
- контроль **at line** –
 - Measurement where the sample is removed, isolated from, and analysed in close proximity to the process stream \ \ *Вимірювання, при якому зразки видаляються, ізолюються та тестуються поряд з технологічним потоком*
- контроль **off line** –

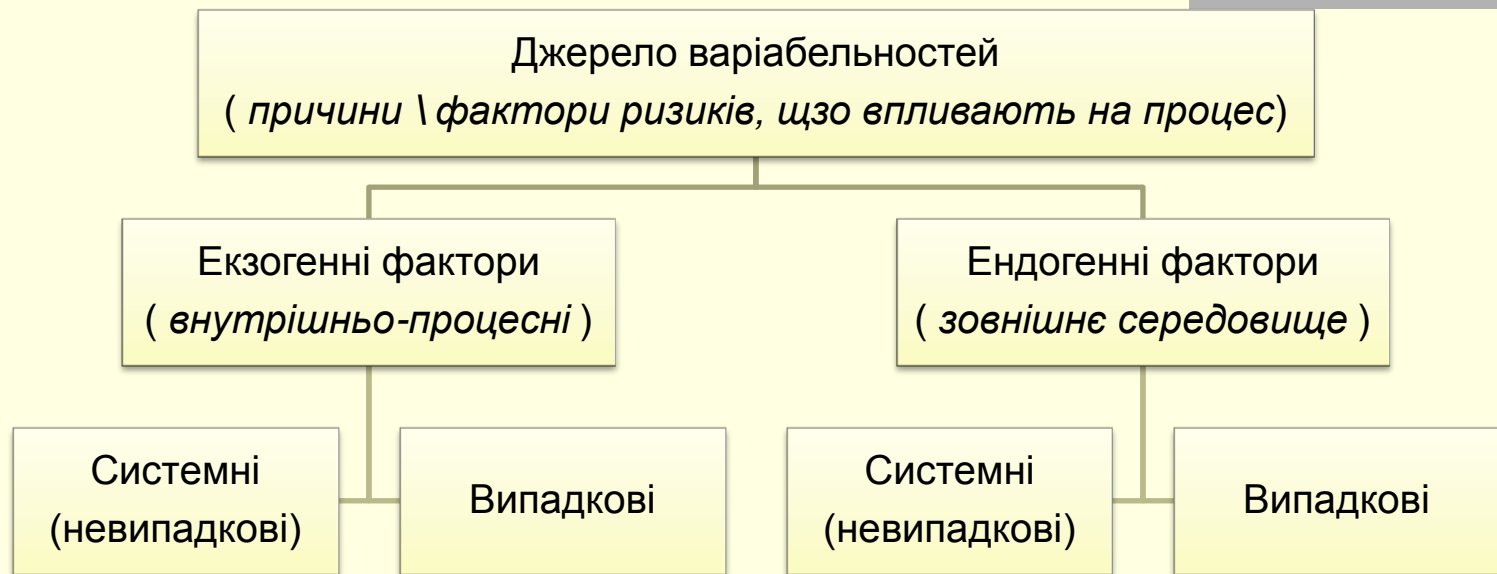
Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту



« Случайные (обычные) причины (факторы) » – варіабельність (змінчивість), обумовлена численним набором різноманітних причин, притаманних об'єкту постійно, які важко або неможливо виявити. Кожна з таких причин становить дуже малу частину загальної змінчивості і ні одна з них не значима сама по собі, але сума причин вимірювана і внутрішньо притаманна процесу.

« Неслучайные (особые) причины (факторы) » – реальні змінчивості (варіабельності), які можуть бути наслідком деяких визначених причин, не притаманних процесу внутрішньо, і можуть бути виявлені і усунені (наприклад, поломка обладнання, неточність вимірних пристроїв, невыполнение процедур, кваліфікація персоналу, і т.д.).

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту



- « **Випадкові** (звичайні) причини (фактори) » – варіабельність, яка зумовлена нездіченим набором різноманітних причин, що властиві об'єкту постійно, які **нелегко або неможливо виявити** (кожна з таких причин складає дуже маленьку частку загальної мінливості та жодна з них не є значущою сама по собі, але **сума причин може бути виміряна та внутрішньо властива процесу**)
- « **Невипадкові** (особливі) причини (фактори) » – реальні варіабельності, які можуть бути наслідком деяких причин, що можуть бути визначені, не є властивою для процесу внутрішньо, **можуть бути виявлені та усунені** (наприклад, поломка обладнання, неточність вимірювання, невиконання процедур, недостатня кваліфікація персоналу, тощо)

Поняття належного технологічного процесу виробництва фармацевтичного продукту

Збільшення вірогідності \ Гарантія досягнення цілей \ Наслідки

Визначення
(знання)
потенційно
можливих
факторів
впливу

Розуміння
варіабельності
кожного
фактора
впливу

Оцінка
рівня впливу
кожного фактору
(з урахуванням
варіабельності
кожного
фактора)

Можливість та рівень
контролю \ моніторингу
критичних факторів;
Можливість
управління факторами
та їх варіабельностями
(управління ризиками)

Причинно-наслідкові матриці. Приклад
Стандартні змінні та відповідні характеристики процесу (дії у відповідь),
які можна передбачити під час технологічного процесу
виробництва готових фармацевтичних продуктів

| Етап процесу | Змінні параметри керування процесом | Основні характеристики процесу, що вимірюються | Додаткові характеристики процесу | | |
|--------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | | | для етапу розробки | для трансферу \ масштабування | для валідації процесу |
| Стадія 1 | | | | | |
| Стадія 2 | | | | | |
| Стадія 3 | | | | | |
| Стадія 4 | | | | | |
| Стадія 5 | | | | | |

Причинно-наслідкові матриці. Приклад
« параметри процесу → атрибути якості продукту »

[illegible]

Причинно-наслідкові матриці

Приклади параметрів процесу та атрибутів якості продукту

Biological Drug Substance (+ *Biological Product*), що слід враховувати при підготовці, проведенні та оцінюванні трансферу процесу (ISPE)

■ Характеристики атрибутів якості для біологічних субстанцій (*Quality Attributes*, що слід враховувати при оцінці ризиків)

- Вміст білка (*protein content*)
- Агрегативні характеристики \ сукупності (?) (*aggregates*)
- Білки клітини-хазяїна (*host cell protein*)
- Біологічна активність (*biopotency*)
- Вміст ендотоксинів (*endotoxines*)
- Стерильність (*sterility*)
- Пептиди (*peptide map*)
- Остаточна ДНК (*residual DNA*)
- Кислотоутворюючі сполуки (*acid species*)
- ...

■ Характеристики параметрів процесу для біологічних субстанцій (*Process Parameters*, що слід враховувати при оцінці ризиків)

- Час утримання (*hold time*)
- pH
- Температура (*temperature*)
- Температура в інкубаторі (*incubator temperature*)
- Швидкість переносу культур (*culture transfer rate*)
- Щільність посіву (*speeding density*)
- Швидкість подачі нутрієнта (*nutrient feed rate*)
- Швидкість повітряного барботажу (*air sparging rate*)
- Вологість газу (середовища) (*gas humidity*)
- Розчинений кисень (*dissolvent oxygen*)
- ...

Причинно-наслідкові матриці

Приклади параметрів процесу та атрибутів якості продукту

Parenteral Drug Products (включно з біологічними продуктами), що слід враховувати при підготовці, проведенні та оцінюванні трансферу (ISPE)

- Характеристики атрибутів якості для парентеральних лікарських засобів (*Quality Attributes*, що слід враховувати при оцінці ризиків)

- Зовнішній вигляд (опис)
- Ідентифікація
- Домішки
- Стерильність
- Вміст ендотоксинів
- рН
- Механічні включання
- Об'єм
- Кисень у незаповненому просторі
- ...

- Характеристики параметрів процесу для парентеральних лікарських засобів (*Process Parameters*, що слід враховувати при оцінці ризиків)

- Порядок внесення компонентів
- рН
- Швидкість змішування
- Температура
- Час процесу
- Час утримання
- Вологість агента стерилізації (та інші атрибути, критичні для процесу стерилізації)
- Температура стерилізації
- Час стерилізації
- ...

Поняття життєвого циклу фармацевтичного продукту (*Product Life Cycle*)

Фармацевтична розробка продукту
(*Pharmaceutical Development*)

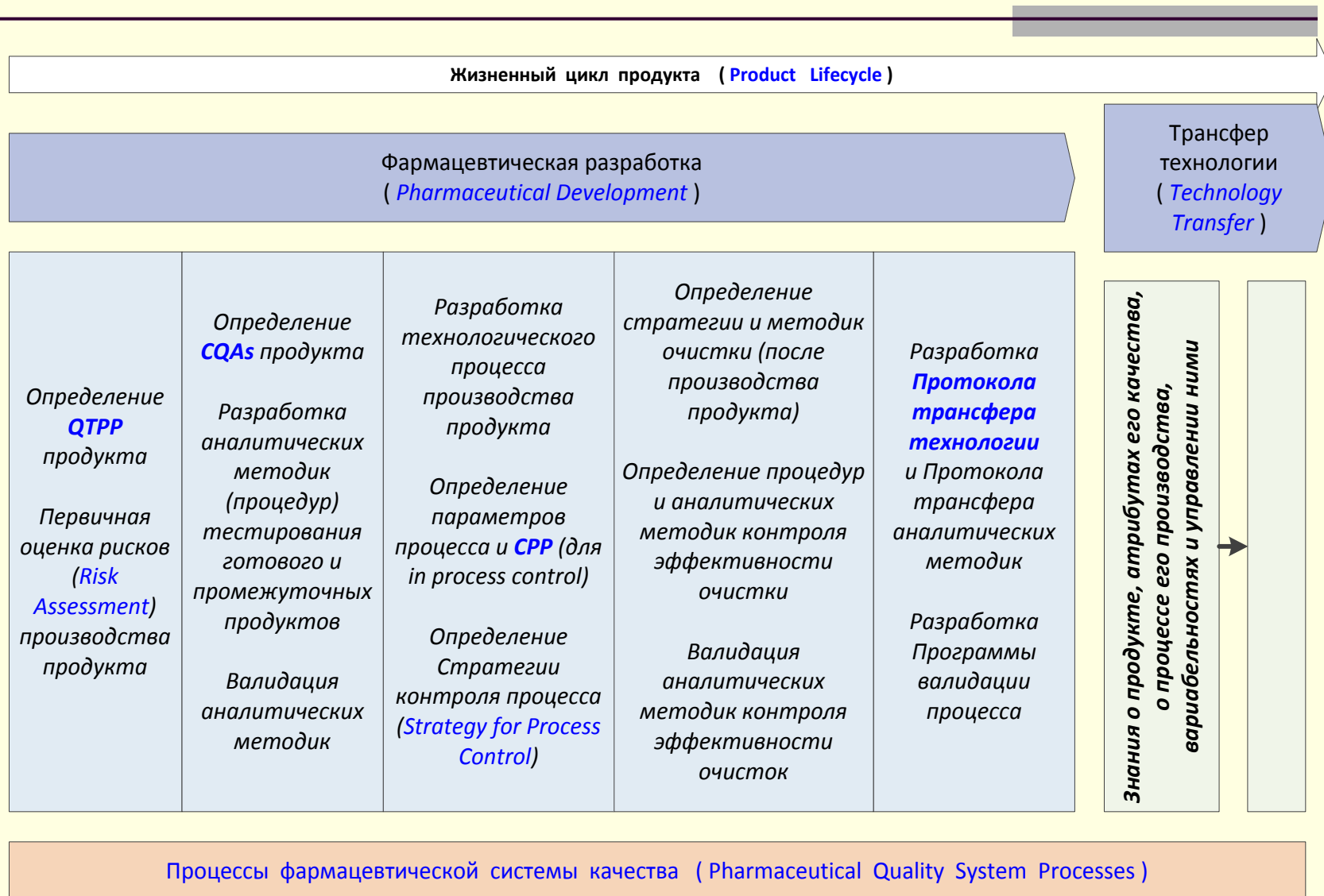
Трансфер технології продукту
(*Technology Transfer*)

Отримання доступу продукту на ринок – ліцензування
продукту (реєстрація продукту)
(*Marketing Authorization*)

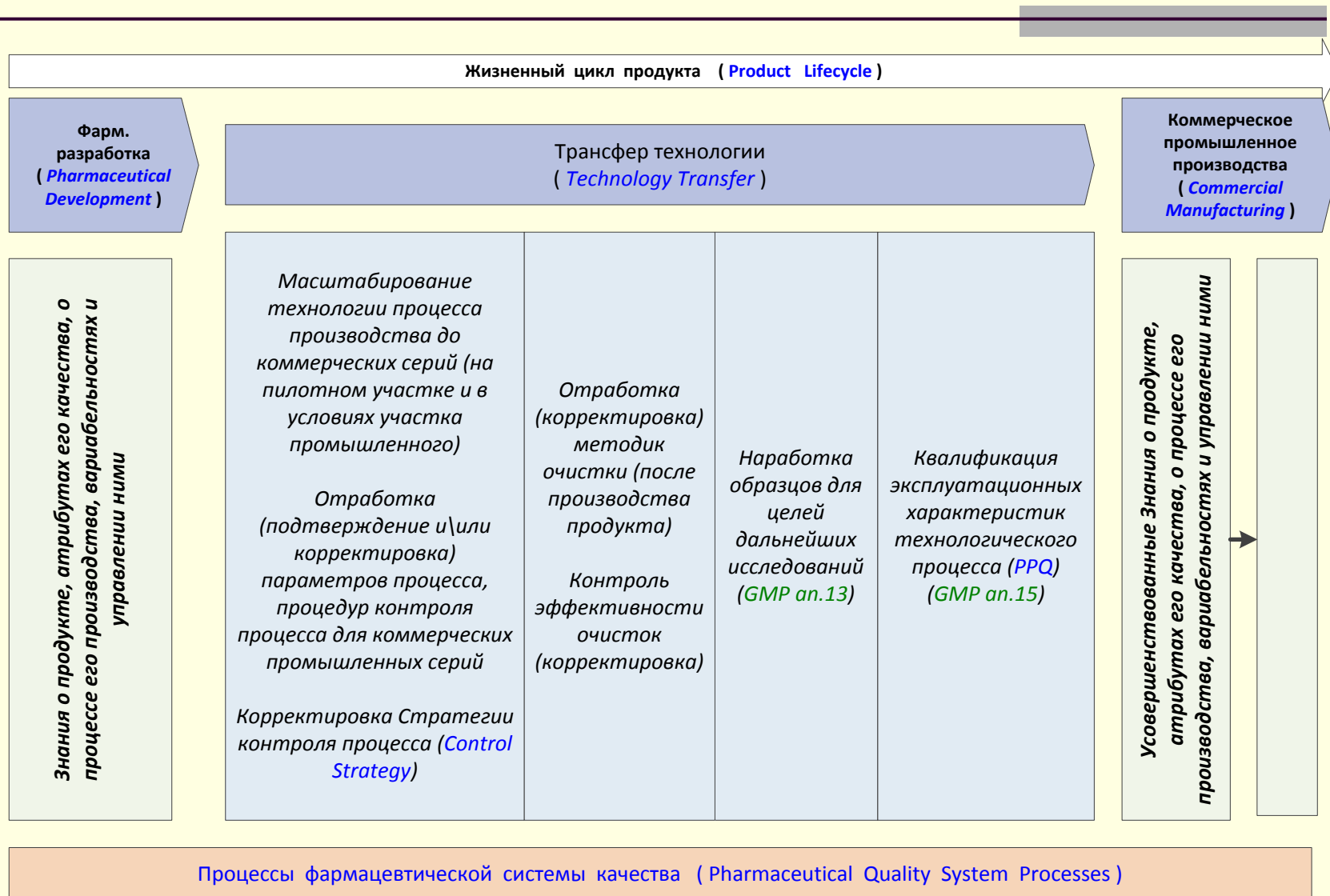
Комерційне промислове виробництво продукту
(*Commercial Manufacturing*)

Зняття продукту з виробництва
(*Product Discontinuation*)

Понятия жизненного цикла фармацевтического продукта (Product Life Cycle)



Понятия жизненного цикла фармацевтического продукта (Product Life Cycle)



Поняття трансферу технології фармацевтичного продукту

- Трансфер технології – логічна процедура (*logical procedure*), що забезпечує передачу \ трансфер будь-якого процесу разом з відповідною документацією та професіональним досвідом (*together with its documentation and professional expertise*)
 - може включати ділянку розробки, ділянку виробництва та \ або ділянку тестування (контролю якості) *development, manufacture and/or testing sites*) (WHO, draft 2021)
 - між розробкою та виробничою ділянкою або між виробничими ділянками (*between development and manufacture or between manufacturesites*) (WHO, TRS №961)

Поняття трансферу технології фармацевтичного продукту

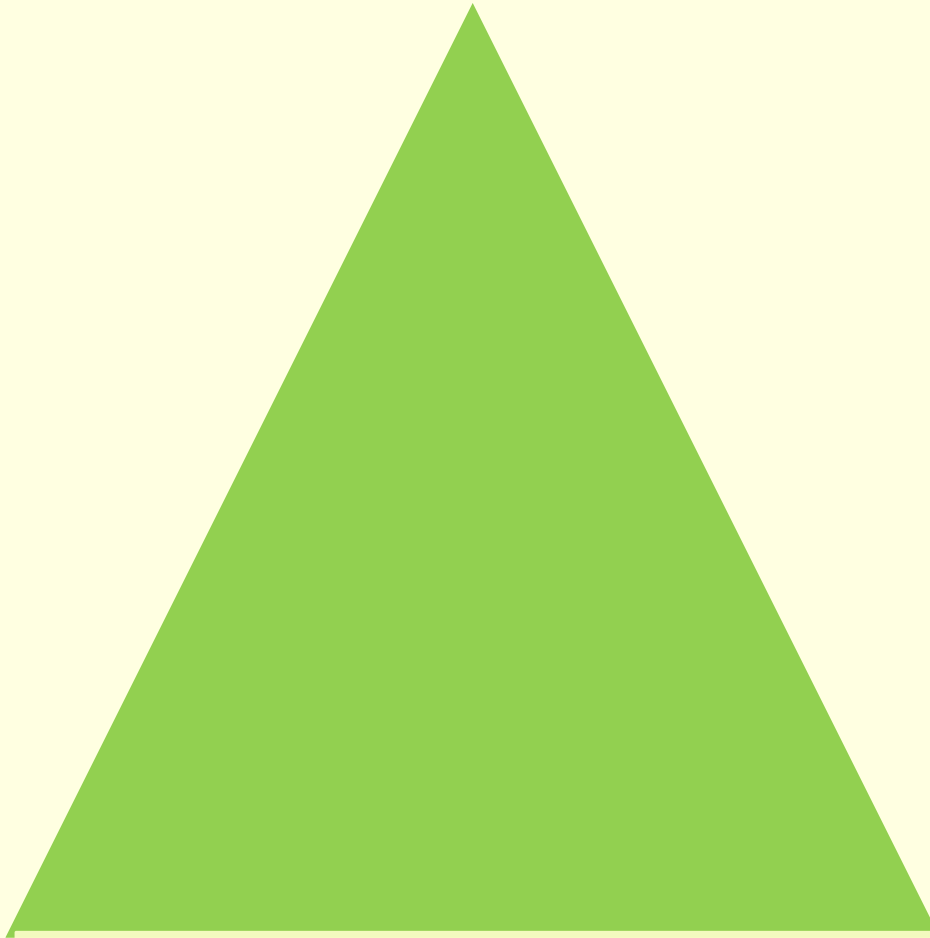
- Діяльність з трансферу технології \ процес трансферу технології – **передача знань щодо продукту та процесу** від розробки до рутинного виробництва комерційних серій
 - в рамках однієї виробничої дільниці
 - або між різними дільницями виробництва (площадками \ підприємствами)
 - Такі знання формують основу для наступних аспектів :
 - процес виробництва (*manufacturing process*)
 - стратегія контролю процесу (*control strategy*)
 - підходи до валідації процесу (*process validation approach*)
 - будь-то традиційний підхід чи альтернативний сучасний підхід
 - поточні безперервні вдосконалення (*ongoing continual improvement*)
- (*ICH Guideline Q10. Pharmaceutical Quality System*)

Поняття трансферу технології фармацевтичного продукту

■ Основні нормативи

- Трансфер як етап життєвого циклу продукту – в рамках PQS (Pharmaceutical Quality System – ICH Q10, 2008)
 - + фармацевтична розробка (ICH Q8 Pharmaceutical Development)
 - + EMA/CPMP/QWP/155/96 «Note for Guidance on Development Pharmaceuticals»
 - + EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/94436/2014 (2017) Guidance for individual laboratories for transfer of quality control methods validated in collaborative trials with a view to implementing 3Rs
- Guidelines on the Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing
 - WHO, TRS N 961, 2011
 - WHO, актуалізація – graft, 2021
- Документ ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) – Good Practice Guide. Technology Transfer, 2014 (актуалізація – 2018)

Трансфер технології як процес PQS



Трансфер технології як процес PQS

Настанови вищого рівня

(Настанова з якості, SMF, Реєстраційне досьє, ...)

Процеси

G.SOP «Управління роботами з фармацевтичної розробки»

G.SOP «**Управління роботами з трансферу технології та аналітичних методик** »

G.SOP «Управління роботами з кваліфікації та валідації», GVMP»

G.SOP ...

Процедури в рамках процесу

(SOPs, Майстер-план трансферу, Протокол трансферу, Звіт з трансферу,)

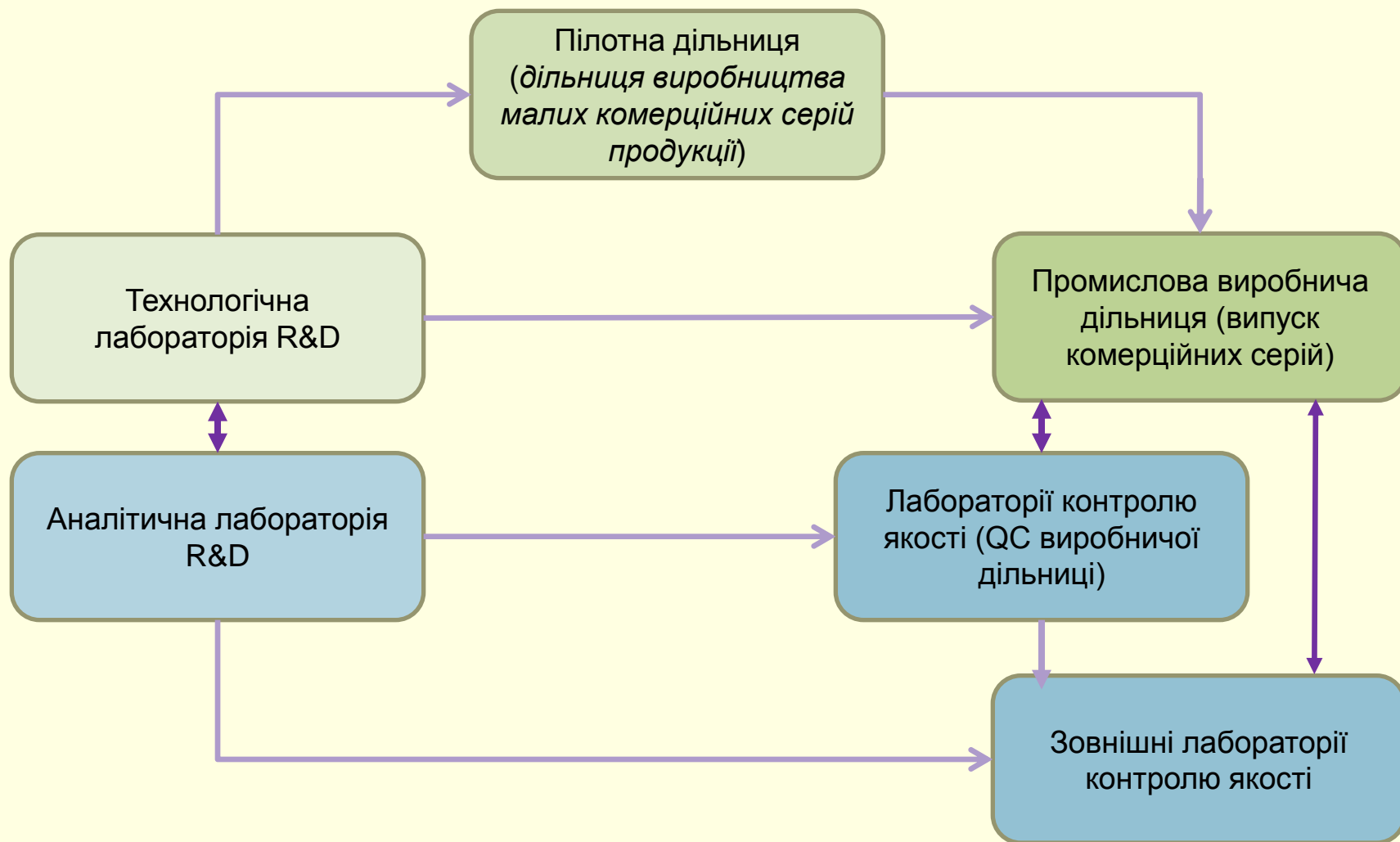
Форми для протоколювання \ ведення записів \ реєстрації даних

(Форми / Шаблони для записів \ даних, що повинні фіксуватися під час трансферу)

Первинні (оригінальні) записи та дані

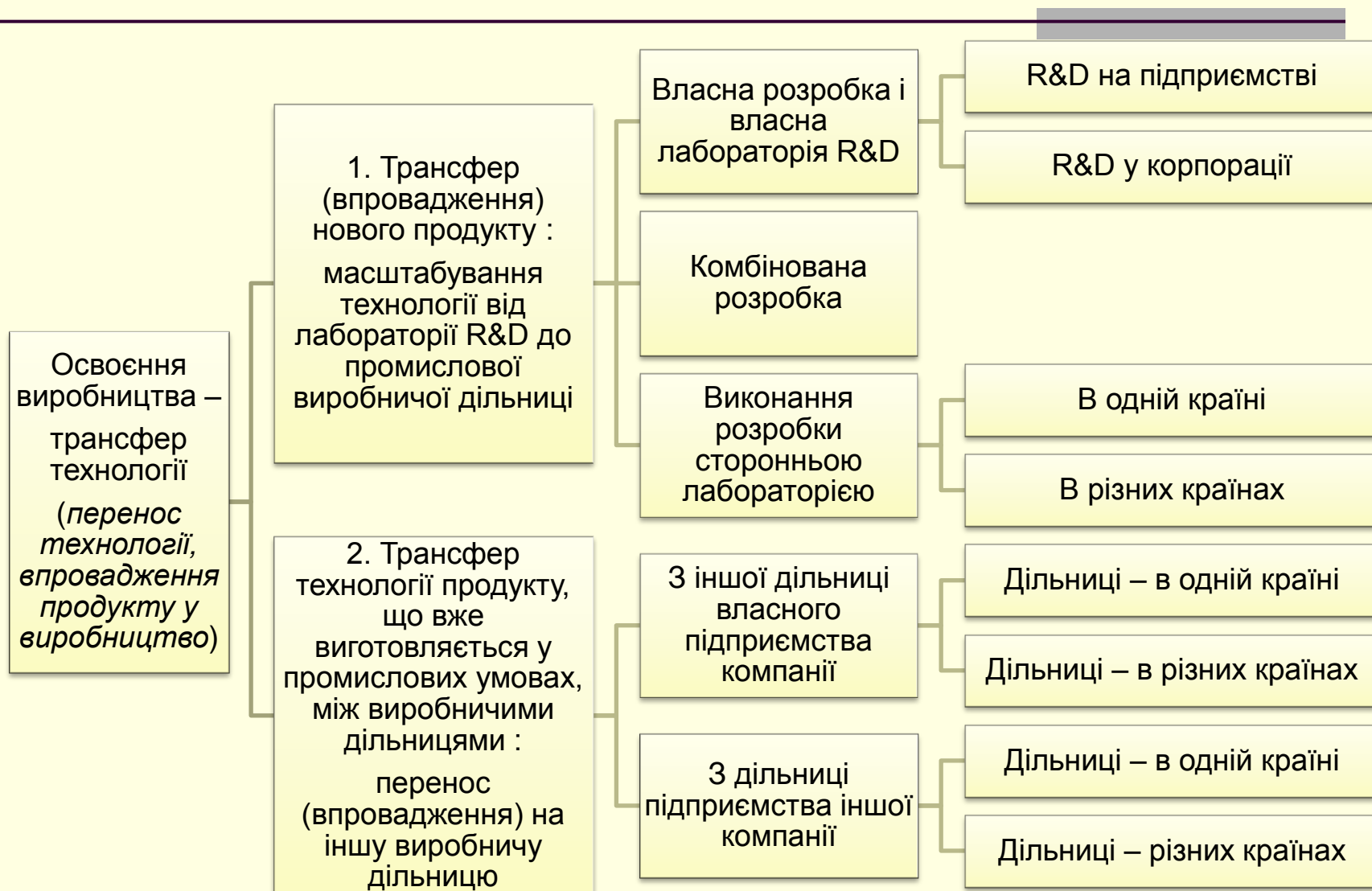
(Роздруківки з обладнання, приладів, засобів вимірювання, логерів тощо., Етикетки, Сертифікати калібрування, тощо). Дані з дільниці, з якої здійснюється трансфер

Трансфер технології та аналітичних методик – загальний концепт



Трансфер технології – загальний концепт

Варіації передачі технології та впровадження продукту



Трансфер технології – загальний концепт

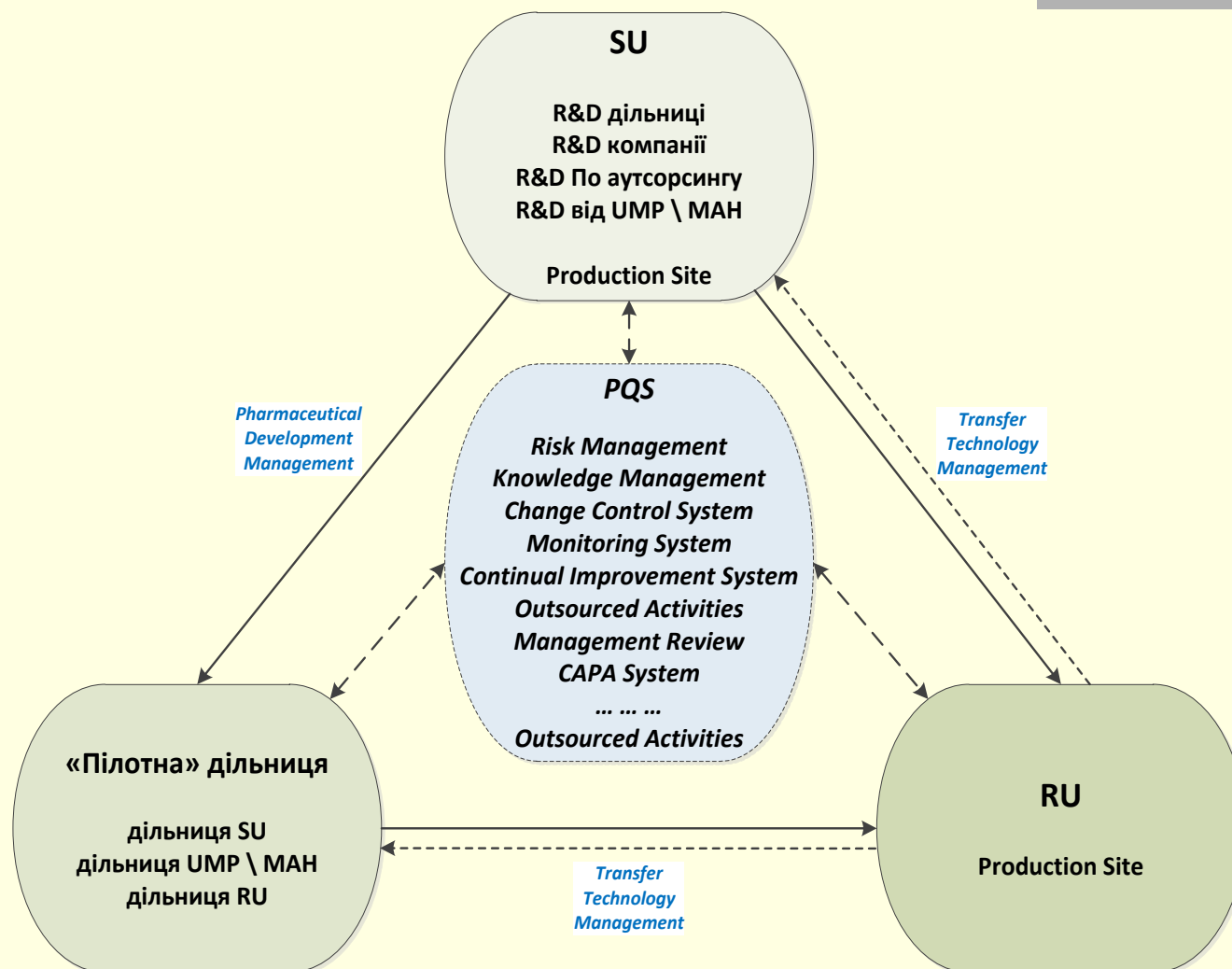
Варіації передачі технології та впровадження продукту

■ Основні поняття та суб'єкти

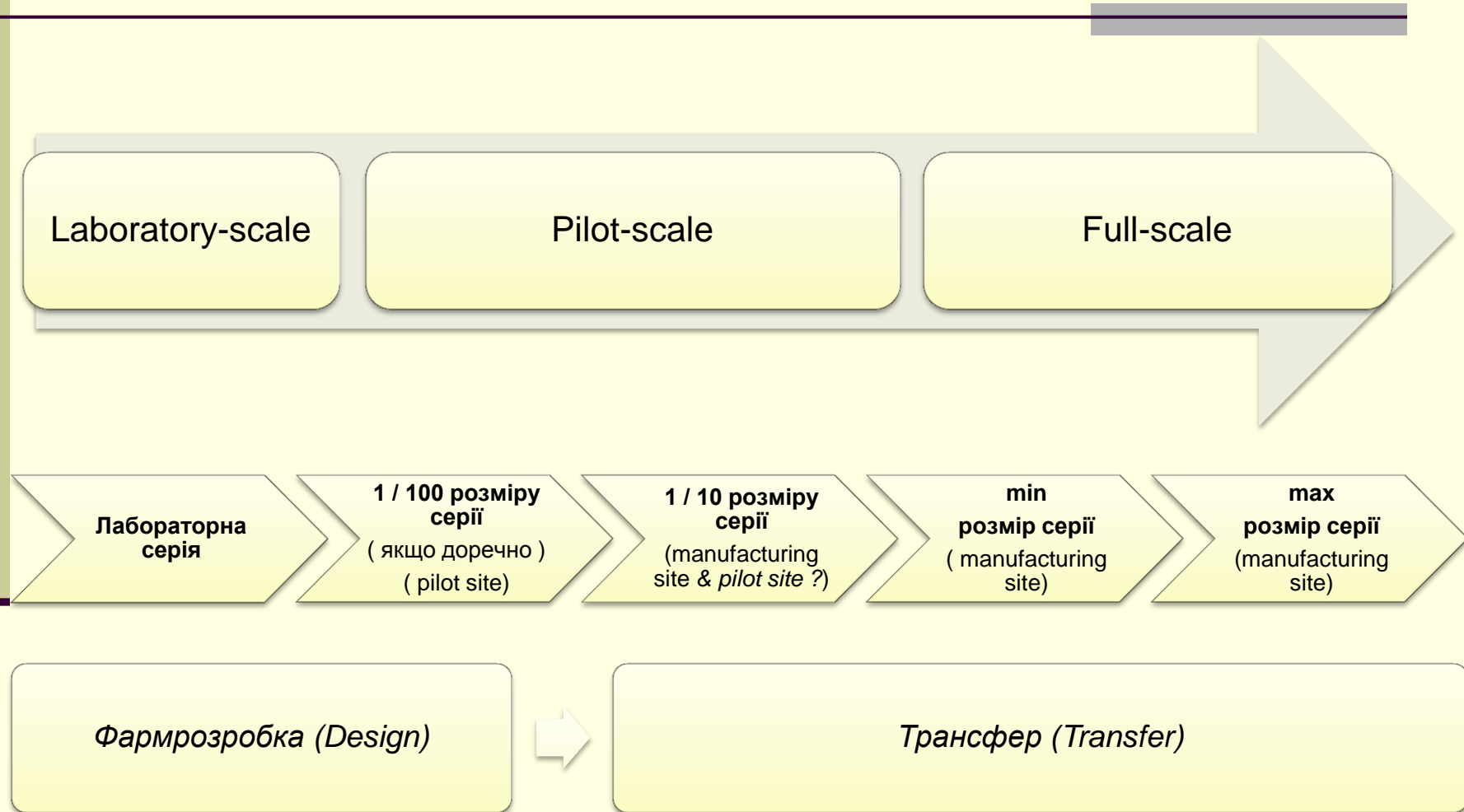
- Дільниця \ підрозділ, що передає – **SU** (*sending unit*) (куда)
- Дільниця \ підрозділ, що приймає – **RU** (*receiving unit*) (откуда)
- Дільниця, що керує – **UMP** (*unit managing the process*) или Власник продукту \ торгової ліцензії – **MAH** (*Marketing Authorisation Holder*)
 - може бути – окрема особа \ дільниця \ компанія
 - може застосовуватися для виробництва за контрактом \ для корпорацій
 - розмежування поняття виробника (*Holder of a Manufacturing Authorisation*) та власника продукту (*Marketing Authorisation Holder*)

Трансфер технології – загальний концепт

Варіації передачі технології та впровадження продукту



Трансфер технології – концепт масштабування



Трансфер технології – концепт масштабування

- Дослідно-промислова серія = пілотна серія (*pilot scale batch*) – це серія активної субстанції (*API \ DS*) або готового лікарського засобу (*FPP – finished pharmaceutical products*), що виготовлена з використанням технологічного процесу, який повністю відображає або моделює той процес, який буде застосовуватися при випуску комерційних серій промислового масштабу
 - розмір дослідно-промислової серії твердих лікарських форм для перорального застосування повинен складати, як мінімум, 10% по відношенню до серії промислового масштабу або 100.000 таблеток \ капсул (в залежності – що більше) (*ICH \ EMA*)
 - якщо розмір промислової серії складає 100.000 одиниць або менше, то розмір дослідно-промислової серії повинен відповідати розміру серії промислової
 - В рамках життєвого циклу валідації процесу деякі іспити можуть проводитися на пілотних серіях, розмір яких становить не менш ніж 10% промислового масштабу або 100.000 одиниць (в залежності – що більше) (*WHO \ EMA*)
- Дані дослідно-промислового виробництва не дозволяють прогнозувати промисловий процес (якщо ці серії не промислового масштабу)

Трансфер технології – концепт

Незмінність
безпеки,
ефективності
та якості
(відповідність
Специфікації)
продукту
(починаючи
з моменту
клінічних іспитів),

а також
характеристики
стабільності

Вихідні матеріали та Постачання (*ланцюги постачання*)

Виробництво (продукт у формі bulk)

Пакування (отримання готового лікарського засобу)

Контроль якості (*тестування*)

Очищення

Статус – реєстраційний, валдаційний, ліцензійний

Трансфер технології – концепт процесу

Загальні принципи та основні складові

- Ефективне управління знаннями про процеси та продукти (*effective process and product knowledge management*)
 - трансфер знань (*transfer of knowledge*)
 - передача знань та досвіду у відношенні продукту та технології його виготовлення (отримання)
 - передача інформації та складання документації для рутинного виробництва комерційних серій
 - передача даних – дотримання принципів забезпечення цілісності даних (*ALCOA plus*)
- Наявність Плану трансферу \ Плану проекту (*Project Plan*)
 - охоплення всіх етапів та відповідних аспектів проекту (*relevant aspects of the project*)
 - охоплення всіх аспектів якості при проектуванні
 - деталізований план управління ризиками (*detailed quality risk management plan*)
- Отримання промислових зразків
 - **дослідно-промислові серії є обов'язковими** (*WHO*)

Трансфер технології – концепт процесу

Загальні принципи та основні складові

Атрибути цілісності даних

- **Атрибути ALCOA** (*атрибути цілісності даних*)
 - (основні \ базові атрибути)
 - Ідентифікуємісь (**Attributable**)
 - Розбірливість \ легке прочитування (**Legible**)
 - Одночасність \ Своєчасність (*виконання записів безпосередньо під час виконання дій \ процедур \ контролів*) (**Contemporaneous**)
 - Оригінальність (*записи даних є оригінальними*) (**Original**)
 - Точність (**Accurate**)
- + **(plus)** (*додаткові атрибути*)
 - Повнота інформації \ даних (**Complete**)
 - Послідовність \ Узгодженість даних (**Consistent**)
 - Стійкість \ Довга зберігаємість даних (**Enduring**)
 - Доступність даних (**Available**)

Трансфер технології – концепт процесу

Загальні принципи та основні складові

- Визначення Стратегії контролю процесу (*Control Strategy \ Strategy for Process Control*) на дільниці, що приймає
 - на основі розбіжностей між дільницями в частині здатності процесів (*knowledge of the differences in process ability*)
 - включення аналізу можливостей долання різниць
- Персонал та його наявність
 - достатня кількість (*adequate number*)
 - відповідна кваліфікація та відповідний досвід (*suitable qualifications and experience*)
 - навчений належним чином (*adequate trained*)
 - пройшов необхідні та належні тренінги
 - оцінка ефективності навчання та \ або рівня знань (у персоналу RU)
- Перенос (*Transfer*) та масштабування (*Scaling*) технології
 - оцінка та демонстрація можливостей дільниці, що приймає (RU), належним чином відтворити технологію виробництва продукту та атрибути його якості
 - інструмент – можливість відтворити результати валідації процесу

Трансфер технології – концепт процесу

Загальні принципи та основні складові

- Комплексна перевірка (*due diligence*) та оцінка розбіжностей (*gap assessment*) дільниць RU та SU (**WHO**)
 - ідентичність не обов'язкова. АЛЕ технічні системи та обладнання повинні працювати на сонові подібних між собою принципів
 - комплексна оцінка (*d.d.*) щодо нормативних аспектів –
 - правові та регуляторні аспекти (*legal and regulatory aspects*), що поширюються на дільниці (*що приймає та що передає*) (в т.ч. розбіжності в системах регулювання) – **аналіз та оцінка подібності та розбіжностей**
 - Ліцензія на виробництво (*MIA – manufacturing authorization*)
 - Правила GMP (*GMP – Good Manufacturing Practice*)
 - Торгова ліцензія \ Реєстрація (*MA – marketing authorization*)
 - вибір прийнятних підходів для задоволення регуляторної системи (сисем) без ризиків для продукту
 - комплексна оцінка (*d.d.*) щодо технічних аспектів –
 - об'єкти, приміщення, оснащення, технічні системи та середовища, обладнання, прилади, засоби вимірювання, інструменти, тощо
 - схожість \ подібність (*similar capabilities*) дільниць (*що передає та що приймає*) – **аналіз та оцінка подібності та розбіжностей**

Трансфер технології – концепт процесу

Загальні принципи та основні складові

- Комплексна перевірка (*due diligence*) та оцінка розбіжностей (*gap assessment*) дільниць RU та SU (**WHO**) –
 - можливості та ресурси (*capabilities and resources*), що пов'язані з наступними аспектами :
 - персонал (*personnel*)
 - приміщення (*premises*)
 - обладнання та прилади (*equipment and instruments*)
 - технічні \ інженерні системи (*utilities*)
 - очистки (*cleaning*)
 - попередження та уникнення контамінації – Стратегія контролю контамінації (**CCS** – *Contamination Control Strategy*)
 - контроль якості (**QC**)
 - документація (*documentation*)
 - комп'ютеризовані системи (*computerized systems*)
 - кваліфікація та валідація (*qualification and validation*)
 - аспекти **HSE** (*Health, Safety and Environmental aspects* \ здоров'я, безпека та оточуюче середовище),
 - включно з аспектами управління відходами (*waste management*)
 - інші аспекти

Аспекти HSE, включно з аспектами Управління відходами

- Аспекти HSE (*Health, Safety and Environmental aspects* \ здоров'я, безпека та оточуюче середовище):
 - невід'ємні ризики процесу виробництва (*inherent risks of the manufacturing processes*)
 - наприклад, небезпека хімічних реакцій (*reactive chemical hazards*), межі впливу (*exposure limits*), ризики пожежі та вибуху (*fire and explosion risks*)
 - вимоги до безпеки здоров'я для мінімізації впливу небезпечних факторів на оператора \ персонал (*health and safety requirements to minimize operator exposure*)
 - наприклад, локалізація фармацевтичного пилу (*containment of pharmaceutical dust*), тощо
 - Планування на випадок аварійних ситуацій (*emergency planning considerations*)
 - наприклад, у випадку викидів газу або пилу (*gas or dust release*), протікання \ розливання ((*spillage*), пожежі ((*fire*), протікання протипожежної води (*firewater run-off*), тощо
 - Ідентифікація потоків відходів (*identification of waste streams*) та управління відходами (*waste management*)
 - Положення щодо повторного використання (*re-use*), переробки (*recycling*) та \ або утилізації (*disposal*)

Трансфер технології – концепт процесу

Загальні принципи та основні складові

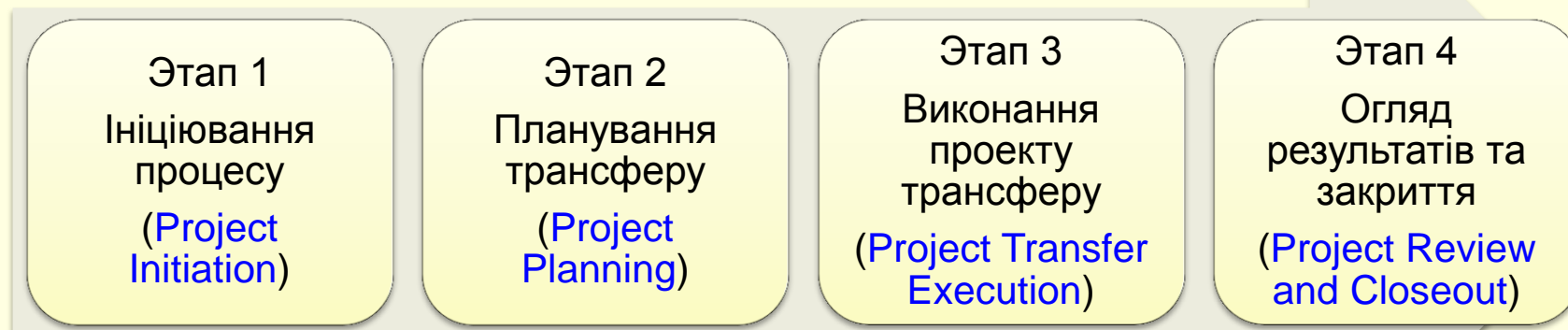
- Інші аспекти трансферу, що підлягають розгляду
 - Комерційні аспекти (*business aspects*)
 - включно з забезпеченням матеріально-технічними ресурсами
 - Питання інтелектуальної власності
 - Питання ціноутворення
 - включно з питаннями регулювання цін на ліки
 - Питання роялті (*ліцензійна винагорода*)
 - Питання конфіденційності
 - можливо доречно *Угода про конфіденційність*
 - Виключення конфлікту інтересів
 - *Інші аспекти*
- Розгляд (регламентація) зазначених інших аспектів
 - Технічні угоди (*Technical Agreement*) \ Угоди з якості (*Quality Agreement*)
 - Виявлення та визначення рішень під час планування робіт з трансферу та усунення проблем до початку трансферу

Трансфер технології – концепт процесу

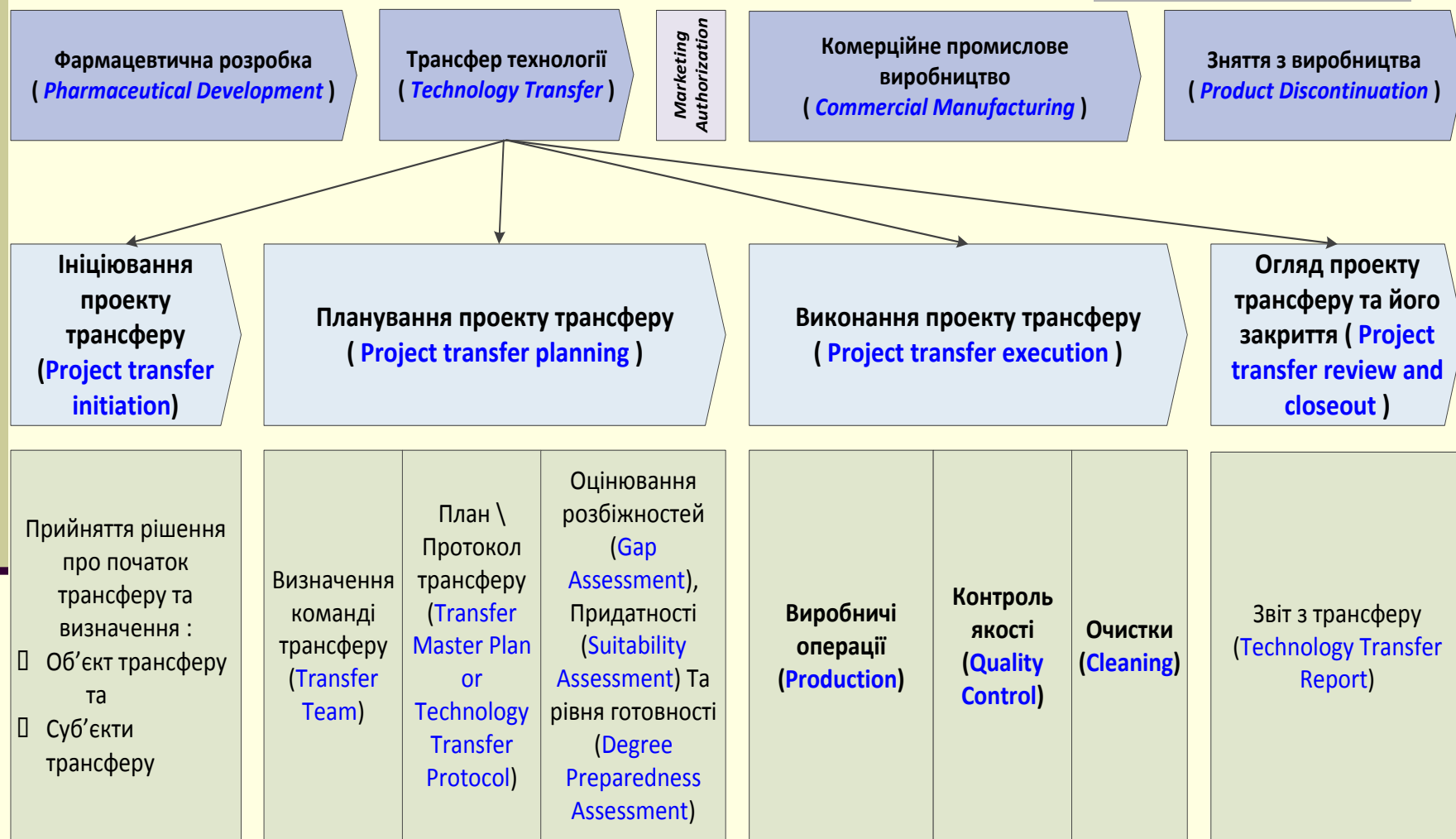
Загальні принципи та основні складові

- Оцінка успішності трансферу
- Документальне підтвердження відтворюваності продукту
 - співпоставлення технологічних процесів виробництва
 - співпоставлення джерел \ факторів варіабельності
 - аналіз даних валдіації процесу ті їх співпоставлення
- Співпоставленість якості отриманих зразків продукту
 - *якість вихідної сировини та матеріалів → якість проміжних продуктів (intermediate products \ inprocess products) → якість нерозфасованих продуктів (не кінцево пакованих \ bulk products) → якість готового продукту (FPP)*
 - *якість матеріалів пакування та укупорювання*
 - *якість матеріалів для виробництва (включно з якістю «чистих» середовищ)*
 - *стабільність*
- Виявлення проблем щодо процесу (включно з розбіжностями), що можуть біти розглянуті
 - як для RU \ так і для SU \ з залученням UMP

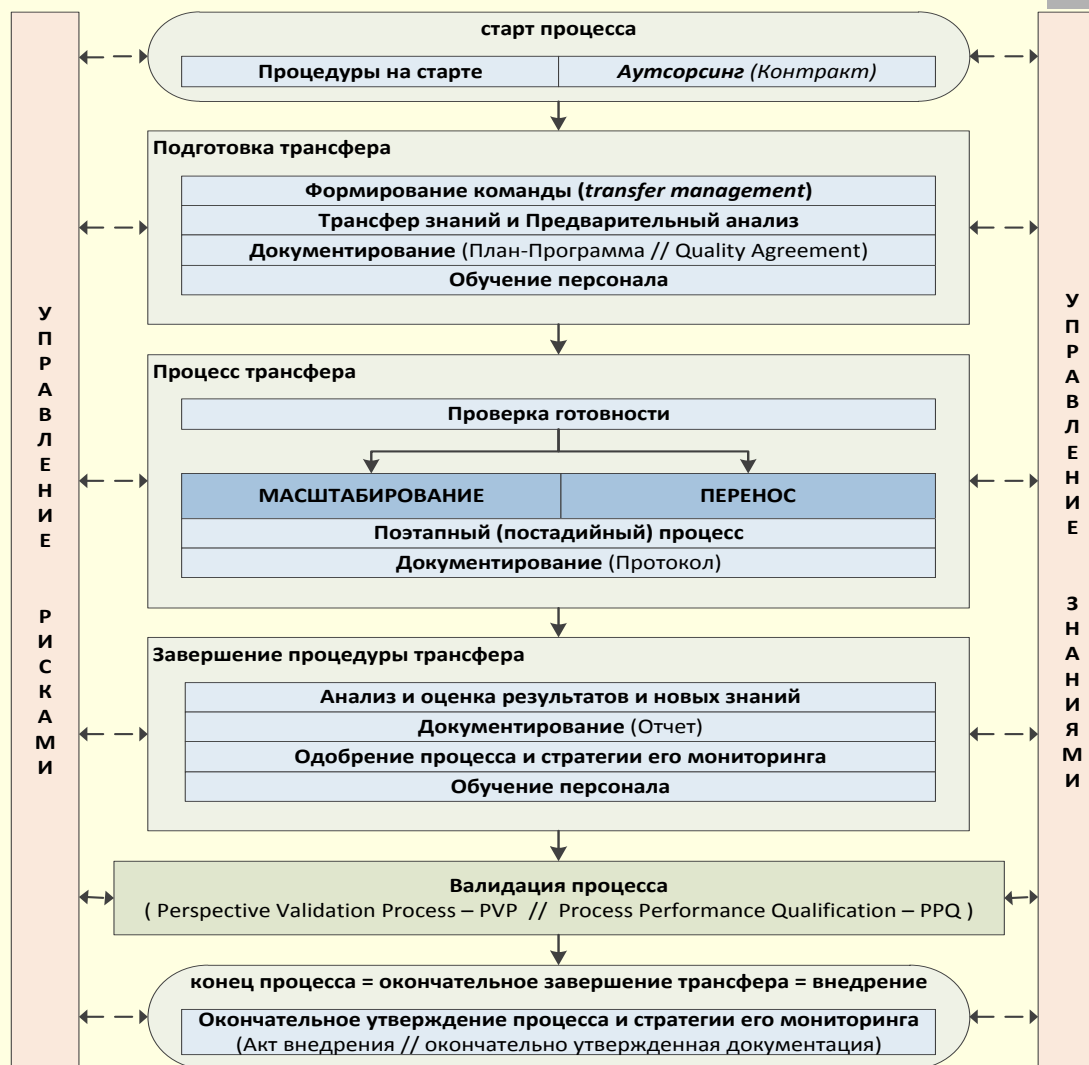
Проект (Модель) трансферу технології на основі життєвого циклу (Technology Transfer Project Life Cycle Approach)



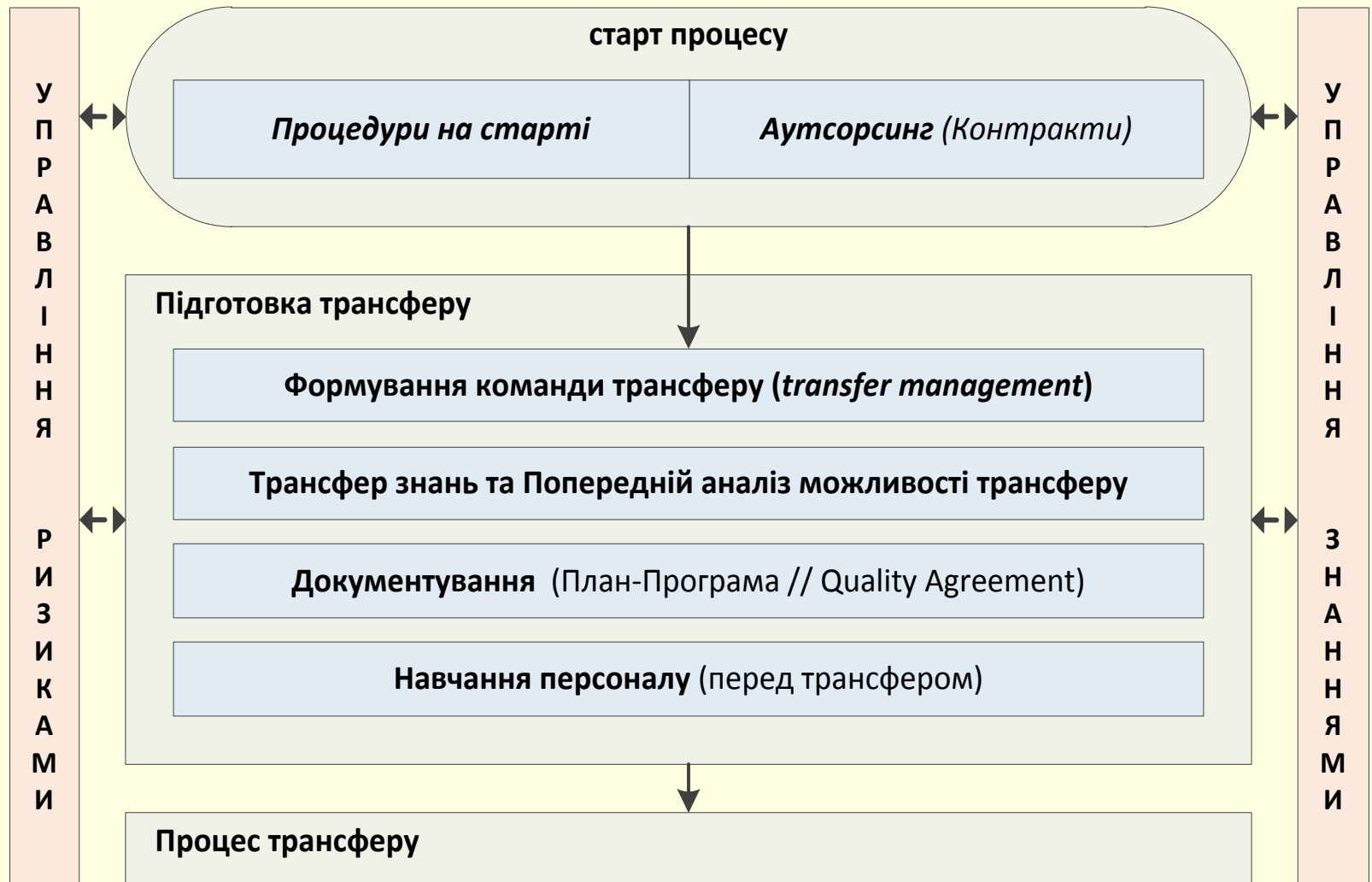
Проект (Модель) трансферу технології на основі життєвого циклу (Technology Transfer Project Life Cycle Approach)



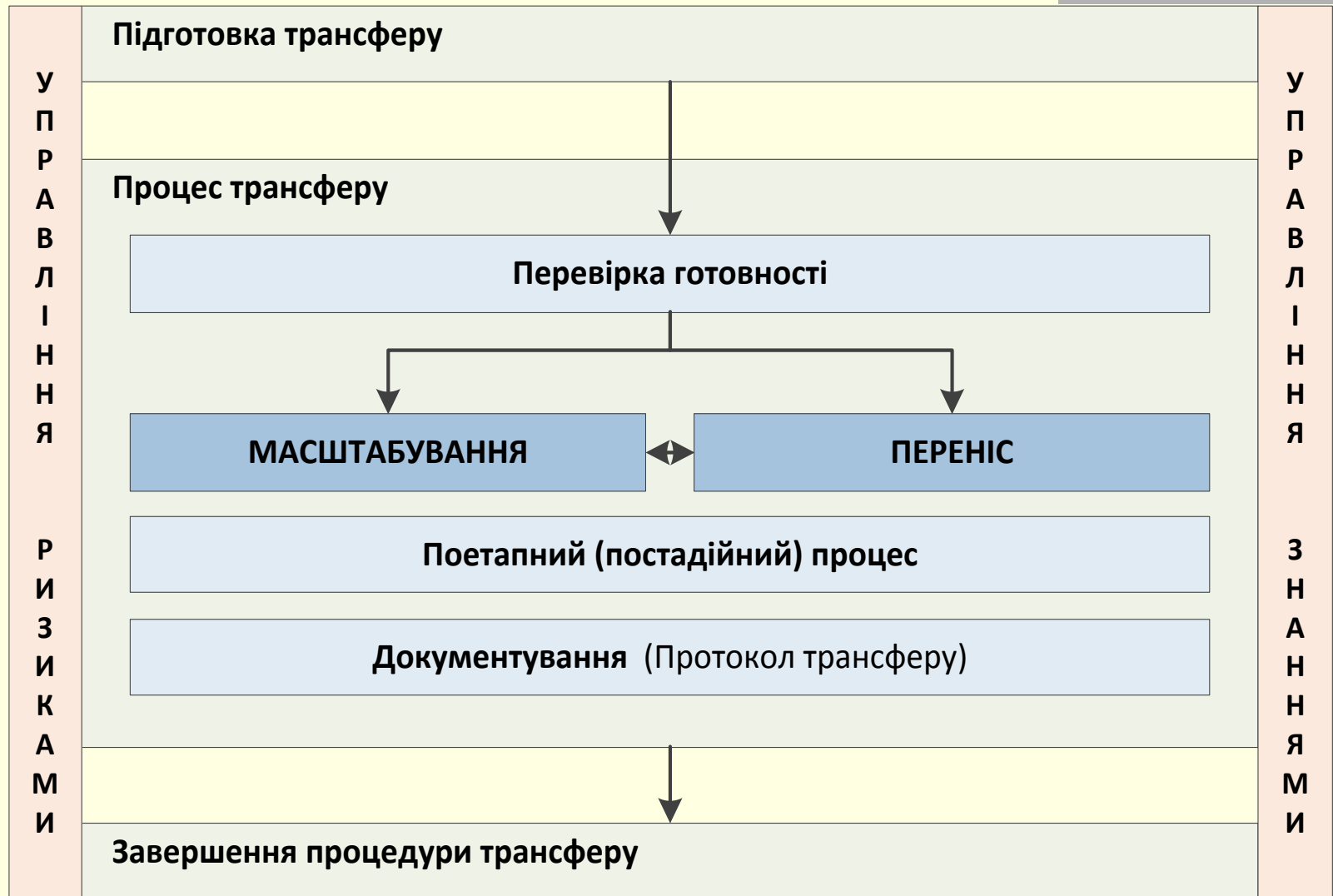
Модель трансферу технології. Приклад



Модель трансферу технології. Приклад



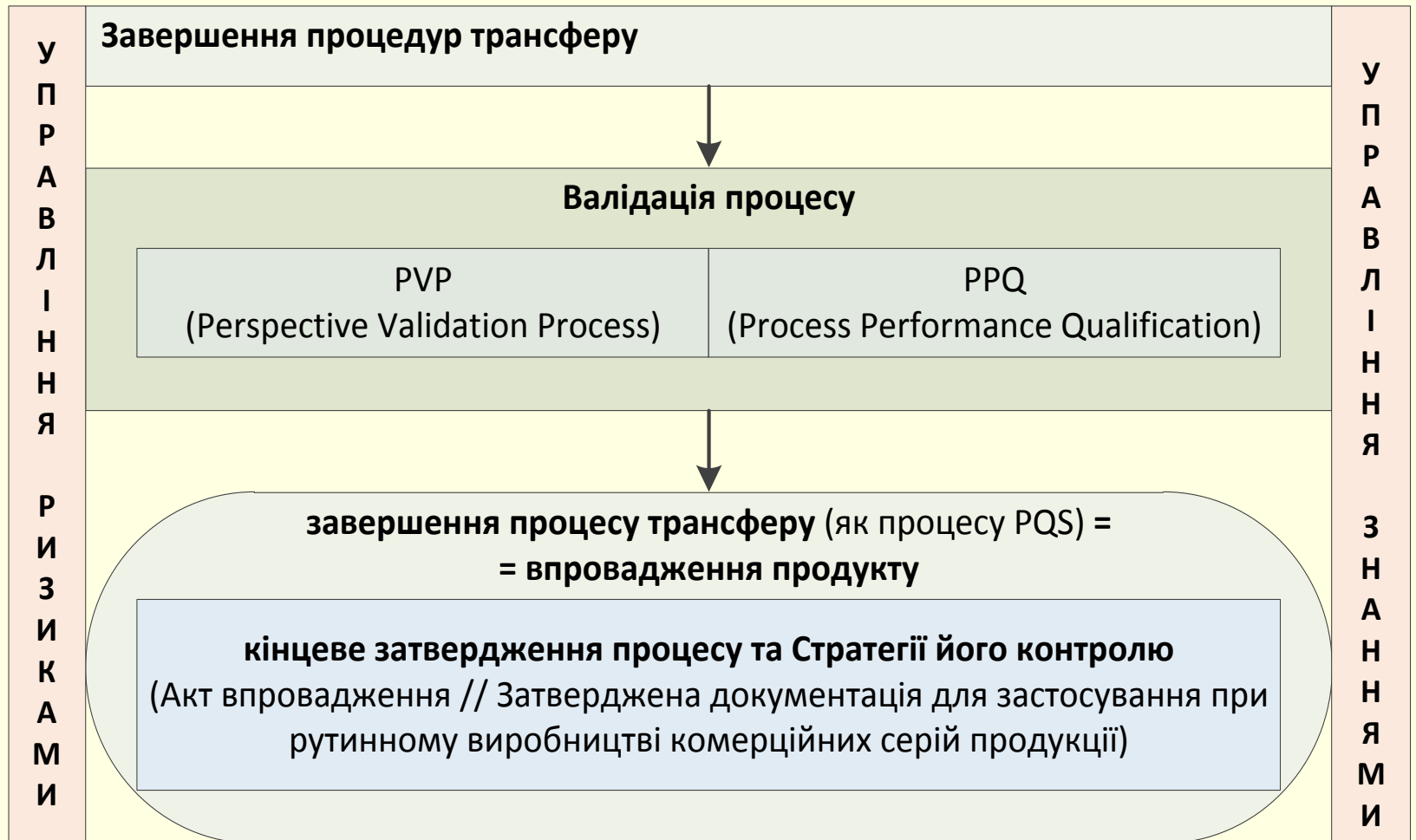
Модель трансферу технології. Приклад



Модель трансферу технології. Приклад



Модель трансферу технології. Приклад



Варіації процесу виробництва продукту та Варіації процесу трансферу технології



**Трансфер технології (*Technology Transfer*)
як етап життєвого циклу біологічних лікарських засобів
та окремий процес PQS**

П и т а н н я ?

**Трансфер технології (*Technology Transfer*)
як етап життєвого циклу біологічних лікарських засобів
та окремий процес PQS**

Дякую за увагу !

