

۱- زمینه

در طول پنجاه و پنجمین نشست کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی، اعضای کمیته متخصصین در مورد مشاوره سالانه درباره روش‌های خوب برای تولید و بازرسی محصولات بهداشتی که در ژوئیه ۲۰۲۰ در طی مجموعه‌ای از جلسات مجازی به دلیل همه‌گیری کووید-۱۹ برگزار شد، به‌روزرسانی شدند. در طول این جلسات مجازی، گروهی از متخصصین پیشنهادات مختلفی برای فعالیتهای آینده ارائه کردند که شامل به‌روزرسانی احتمالی رهنمودهای سازمان بهداشت جهانی درباره انتقال فناوری در تولید داروها بود. این سند اصلی برای اولین بار در سال ۲۰۱۱ منتشر شد و از آن زمان تغییرات قانونی متعددی در آن ایجاد شده است. انتقال فناوری به عنوان بخشی جدایی‌ناپذیر از مدیریت چرخه حیات محصولات در نظر گرفته می‌شود و تحت الزامات قانونی است که شامل طراحی فرآیندها (مبتنی بر ریسک و مبتنی بر دانش) می‌باشد (مانند رویکرد کیفیت بر اساس طراحی)، جهت دستیابی به یک وضعیت کنترلی با حاکمیت داده‌ها. بنابراین، سند اصلی نیاز به به‌روزرسانی دارد، به ویژه برای حمایت از تامین مستمر درمان‌ها در مواقع نیازهای بحرانی، از جمله شرایط اضطراری بهداشت عمومی.

کمیته متخصصین از دبیرخانه سازمان بهداشت جهانی درخواست کردند تا این متن پیشنهادی را بررسی کنند.

۲- اختصارات

- ✓ ALCOA: قابل انتساب، خوانا، به موقع، اصلی و دقیق
- ✓ API: ماده فعال دارویی
- ✓ ICH: شورای بین المللی هماهنگ سازی برای الزامات فنی داروهای انسانی
- ✓ RU: واحد دریافت کننده
- ✓ SU: واحد ارسال کننده

۳- مقدمه

۳-۱- انتقال فناوری یک رویه منطقی است که شامل انتقال محصولات، فرآیندها و دانش، با پشتیبانی از مستندات مربوطه و تخصص حرفه‌ای می‌شود. انتقال فناوری ممکن است شامل سایت‌های توسعه، تولید و آزمایشگاهی کنترلی می‌باشد.

۳-۲- انتقال روش‌های تولید و کنترل محصولات دارویی از یک سایت به سایت دیگر ممکن است قبل یا بعد از دریافت مجوز بازاریابی قانونی رخ دهد. انتقال محصول ممکن است در طول توسعه، تجاری‌سازی کامل و تولید دسته‌های تجاری اتفاق بیفتد. سطح سخت‌گیری اعمال شده در انتقال فناوری باید متناسب با مرحله چرخه حیات محصول باشد.

۳-۳- انتقال فناوری، به ویژه بین شرکت‌های مختلف، دارای پیامدهای قانونی و اقتصادی است که ممکن است شامل حقوق مالکیت معنوی، حق امتیاز، قیمت‌گذاری، تضاد منافع و قراردادهای محرمانه باشد. بنابراین این مسائل باید در فرآیند انتقال در نظر گرفته شوند.

۳-۴- انتقال فناوری نیاز به یک رویکرد برنامه‌ریزی شده توسط پرسنل آموزش‌دیده و آگاه دارد که در یک سیستم کیفی کار می‌کنند و مستندات، داده‌ها و اطلاعات مربوط به همه جنبه‌های توسعه، تولید و کنترل کیفیت را شامل می‌شوند و مرحله چرخه حیات محصول و الزامات قانونی را در نظر می‌گیرند.

۳-۵- انتقال فناوری بین یک واحد ارسال‌کننده (SU) و یک واحد دریافت‌کننده (RU) انجام می‌شود. در برخی موارد، ممکن است ایجاد یک واحد جداگانه برای مدیریت پروژه مفید باشد.

۳-۶- پروژه انتقال فناوری باید اصول و الزامات عمومی زیر را برآورده کند. باید:

- یک برنامه پروژه مستند وجود داشته باشد که جوانب مربوط به پروژه را پوشش دهد؛
- یک برنامه جامع مدیریت ریسک کیفی وجود داشته باشد؛
- یک تجزیه و تحلیل شکاف جامع (GAP Analysis)، شامل بررسی دقت عمل که جنبه‌های فنی، کیفی و قانونی را پوشش دهد؛
- قابلیت‌های مشابهی بین SU و RU وجود داشته باشد، از جمله تسهیلات و تجهیزات، در صورت لزوم؛
- دانش تفاوت‌ها در قابلیت‌های فرآیند بین SU و RU، شامل تأثیرات، ریسک‌ها و استراتژی‌های کنترلی برای رفع هرگونه تفاوت‌ها؛
- تعداد کافی از پرسنل آموزش‌دیده و واجد شرایط با تجربه مناسب وجود داشته باشد؛
- مدیریت مؤثر دانش فرآیند و محصول؛
- ارتباط و شفافیت مؤثر بین SU و RU.

۳-۷- انتقال فناوری باید شامل مستندات، داده‌ها، اطلاعات و دانش مربوطه از SU باشد تا RU بتواند به طور مؤثر فرآیند یا روش مشخص شده را در تولید و کنترل کیفیت اجرا کند. پروژه موفق انتقال فناوری باید به مستندات اثبات‌شده‌ای منجر شود که نشان دهد RU قادر است به‌طور مداوم محصول، فرآیند یا روش انتقال داده شده را بر اساس مجموعه‌ای از مشخصات از پیش تعیین‌شده که بین SU و RU توافق شده است، بازتولید کند.

۳-۸- این سند باید همراه با سایر رهنمودهای سازمان بهداشت جهانی مطابقت داشته باشد و همچنین سایر رهنمودهای قانونی شامل دستورالعمل‌های شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی (ICH) Q7, Q8, Q9, Q10, Q11, Q12. این رهنمود قصد ندارد جایگزین هیچ‌یک از آن‌ها گردد.

۳-۹- دانش مربوط به محصول، فرآیند و روش تولید باید بخش ضروری از فرآیند انتقال از SU به RU باشد.

۳-۱۰- ویژگی‌های حیاتی کیفیت (CQA)، پارامترهای حیاتی فرآیند (CPP)، ویژگی‌های مواد، استراتژی‌های کنترلی و سایر عواملی که ممکن است بر کیفیت محصول تأثیر بگذارند، باید در دسترس باشند (به دستورالعمل‌های ICH مراجعه شود).

۳-۱۱- این نسخه از سند اصول راهنمایی را ارائه می‌دهد که منعکس‌کننده روش‌های خوب فعلی در انتقال فناوری است و جایگزین نسخه قبلی که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) منتشر شده بود، می‌شود.

۴- دامنه کاربرد

۴-۱- این سند اصول راهنمایی را در مورد انتقال فناوری ارائه می‌دهد، که شامل انتقال از (۱) تحقیق و توسعه به سایت‌های تولید و همچنین (۲) بین دو سایت تولید را می‌شود. این اصول هم برای محصولات جدیداً تجاری شده و هم برای محصولات بازاریابی شده قابل اجرا هستند. اصول همچنین ممکن است برای محصولات تحقیقاتی نیز اعمال شوند.

۴-۲- در طول مراحل چرخه حیات، انتقال‌ها باید متناسب و مناسب با مرحله چرخه حیات محصول باشند تا اطمینان حاصل شود که دانش محصول حفظ شده و فرآیندها به‌طور مناسب کنترل می‌شوند. این رهنمود باید هنگام انتقال فناوری فرآیندهای تولید و روش‌های آنالیزی مربوط به مواد فعال دارویی (API)ها، واسطه‌های APIهای جداسازی شده، محصولات دارویی عمده و محصولات نهایی دارویی به کار گرفته شود. در حالیکه ملزومات پزشکی به‌عنوان بخشی از محصول دارویی نهایی یک محصول ترکیبی تحت این راهنما در نظر گرفته می‌شوند، الزامات قانونی و کیفی خاص برای تولید دستگاه‌های پزشکی تحت مقررات جداگانه دستگاه‌های پزشکی و سیستم‌های مدیریت کیفیت پوشش داده می‌شوند.

۴-۳- این رهنمود برای همه اشکال دارویی قابل اجرا است و ممکن است در هر مورد خاص با استفاده از اصول مدیریت ریسک تطبیق داده شود. باید توجه ویژه‌ای به برخی فرمولاسیون‌های پیچیده مانند محصولات استریل و استنشاق‌کننده‌های دوزسنج شده شود.

۴-۴- اگرچه این سند بر محصولات دارویی شیمیایی تمرکز دارد، اصول آن می‌تواند به انتقال تولید، فرآیندها و کنترل‌های مربوط به محصولات دیگر مانند واکسن‌ها، محصولات زیستی‌درمانی، محصولات درمانی پیشرفته، محصولات درمانی سلولی و ژنی، دستگاه‌های پزشکی و محصولات کنترل وکتور (آفت کش‌ها و سموم) نیز اعمال شوند.

۴-۵- به دلیل اینکه هر پروژه انتقال منحصر به فرد است، ارائه مجموعه جامعی از رهنمودها که به‌طور خاص برای یک محصول یا فرآیند مشخص باشد، فراتر از دامنه این سند است.

۴-۶- این سند به هیچ‌یک از مسائل مربوط به مالکیت معنوی، حقوقی، مالی یا تجاری مرتبط با پروژه‌های انتقال فناوری نمی‌پردازد. این موارد پیش‌نیازهای موفقیت‌آمیز بودن انتقال هستند که باید قبل از انتقال و در طی فرآیند بررسی دقت عمل تعریف و کنترل شوند. مثال‌هایی شامل بهداشت، ایمنی و جنبه‌های زیست‌محیطی و دسترسی به توافقنامه‌های افشای محرمانه، که باید قبل از شروع انتقال فناوری تهیه گردند.

۴-۷- این سند به حوزه‌های اصلی زیر می‌پردازد:

- سازماندهی و مدیریت انتقال؛

- انتقال اطلاعات مربوط به تولید، شامل فرآیند، بسته‌بندی و روش‌های کنترل کیفی؛
- مستندسازی، سایت‌های تولیدی و تجهیزات؛
- صلاحیت و آموزش پرسنل؛
- مدیریت کیفیت و مدیریت ریسک؛
- مدیریت تغییر و رویکرد چرخه حیات؛
- استراتژی فرآیندهای کنترل؛
- ارزیابی و اعتبارسنجی.

۵- واژه نامه

۵-۱- معیارهای پذیرش:

اصطلاحات قابل اندازه‌گیری که در آن نتیجه آزمایش قابل قبول خواهد بود.

۵-۲- ماده فعال دارویی: (API)

هر ماده یا ترکیب موادی که برای استفاده در ساخت یک فرم دارویی در نظر گرفته می‌شود و هنگام استفاده به عنوان یک عنصر فعال در آن فرم دارویی قرار می‌گیرد. این مواد برای ارائه فعالیت‌های دارویی یا اثر مستقیم دیگر در تشخیص، درمان، کاهش، بهبود یا پیشگیری از بیماری و یا برای تأثیرگذاری بر ساختار و عملکرد بدن استفاده می‌شوند.

۵-۳- ALCOA+:

یک مخفف معمولاً استفاده شده برای "قابل انتساب، خوانا، به موقع، اصلی و دقیق" که بر ویژگی‌های تکمیلی مانند کامل، سازگار، پایدار و در دسترس بودن تأکید دارد.

۵-۴- برکتینگ: (Bracketing)

یک طرح تجربی برای آزمایش مقادیر نهایی، برای مثال قدرت دوز، طرح فرض می‌کند که مقادیر نهایی نماینده تمام نمونه‌های بین مقادیر نهایی خواهند بود.

۵-۵- کنترل تغییر:

یک سیستم رسمی که توسط آن نمایندگان واجد شرایط از رشته‌های مناسب تغییرات پیشنهادی یا واقعی را که ممکن است بر وضعیت ثبت شده و معتبر تأثیر بگذارند، بررسی می‌کنند. هدف این است که نیاز به اقداماتی تعیین شود که اطمینان حاصل کند سیستم در حالت مطابقت قانونی و معتبر حفظ می‌شود.

۵-۶- تست تأییدی:

اجرای آزمایش‌هایی که نتایج به دست آمده توسط آزمایش دیگری را تأیید و اعتبارسنجی می‌کند.

۵-۷- استراتژی فرآیندهای کنترلی:

مجموعه‌ای برنامه‌ریزی شده از کنترل‌ها که از درک کنونی محصول و فرآیند ناشی می‌شود و عملکرد فرآیند و کیفیت محصول را تضمین می‌کند. این کنترل‌ها می‌توانند شامل پارامترها و ویژگی‌های مرتبط با مواد فعال دارویی (API) و محصول نهایی، مواد و اجزای تشکیل دهنده، شرایط عملیاتی تجهیزات و تأسیسات، کنترل‌های درون فرآیندی، مشخصات محصول نهایی، و روش‌ها و تناوب پایش و کنترل مرتبط باشند.

۵-۸- اقدام اصلاحی:

هر گونه اقدامی که در صورت نشان دادن از دست دادن کنترل در یک نقطه کنترلی بحرانی، باید انجام شود.

۵-۹- بحرانی:

داشتن پتانسیل تأثیرگذاری بر کیفیت یا عملکرد محصول به طور قابل توجه.

۵-۱۰- پارامترهای حیاتی فرآیند GPP:

پارامتری از فرآیند که تغییرپذیری آن بر ویژگی کیفی حیاتی تأثیر می‌گذارد و بنابراین باید پایش و کنترل شود تا اطمینان حاصل شود که فرآیند کیفیت موردنظر را تولید می‌کند.

۵-۱۱- ویژگی های حیاتی کیفیت CQA :

ویژگی فیزیکی، شیمیایی، زیستی یا میکروبیولوژیکی که باید در محدوده مناسب یا توزیع مناسبی قرار گیرد تا اطمینان حاصل شود که کیفیت موردنظر محصول حاصل می‌شود.

۵-۱۲- آنالیز چندبعدی (Design Space):

ترکیب چندبعدی و تعامل متغیرهای ورودی (مانند ویژگی‌های مواد) و پارامترهای فرآیند که تضمین کیفیت را ارائه می‌دهد.

۵-۱۳- پرونده ساخت دارو (Drug Master File):

اطلاعات دقیق درباره یک تأسیسات خاص، فرآیند، مواد بسته‌بندی یا محصول که به سازمان‌های قانونی دارویی ارسال می‌شود و برای گنجاندن در درخواست مجوز بازاریابی محصول دارویی استفاده می‌شود.

۵-۱۴- محصول نهایی دارویی:

محصولی که تمام مراحل تولید، از جمله بسته‌بندی در ظرف نهایی و برچسب‌گذاری، را پشت سر گذاشته است. یک محصول نهایی دارویی ممکن است شامل یک یا چند ماده فعال دارویی (API) باشد. در برخی موارد، ممکن است در ترکیب با یک دستگاه پزشکی باشد.

۵-۱۵- تحلیل شکاف (Gap Analysis):

شناسایی عناصر حیاتی یک فرآیند که در واحد ارسال‌کننده (SU) موجود است اما در واحد دریافت‌کننده (RU) وجود ندارد، با هدف ارزیابی اینکه کدام شکاف‌ها ممکن است بر فرآیند یا روش تأثیر بگذارند و به طور مناسب کاهش یابند.

۵-۱۶- روش‌های خوب تولید (GMP):

آن بخش از تضمین کیفیت که اطمینان می‌دهد محصولات دارویی به طور مداوم تولید و کنترل می‌شوند تا استانداردهای کیفی مناسب برای استفاده موردنظر آن‌ها رعایت شود و همان‌طور که توسط مجوز بازاریابی مورد نیاز است.

۵-۱۷- روش‌های خوب:

مجموعه‌ای از دستورالعمل‌های کیفی و مقررات برای اطمینان از اینکه محصولات ایمن، مؤثر و با کیفیت مورد نیاز هستند؛ به استفاده مورد نظر خود می‌رسند و در طول تولید، کنترل، ذخیره‌سازی و توزیع، فرآیندهای کیفی مناسب را رعایت می‌کنند.

۵-۱۸- کنترل درون فرآیندی:

بازرسی‌هایی که در طول تولید انجام می‌شود تا فرآیند را پایش و در صورت لزوم تنظیم کند تا اطمینان حاصل شود که محصول مطابق با مشخصات خود است. کنترل محیط یا تجهیزات نیز ممکن است بخشی از کنترل درون فرآیندی در نظر گرفته شود.

۵-۱۹- احراز نصب:

تأیید مستند اینکه تجهیزات نصب شده (مانند ماشین‌آلات، تجهیزات و ابزارها، اجزای سیستم‌های کامپیوتری، دستگاه‌های اندازه‌گیری، تسهیلات و تجهیزات تولید) در یک فرآیند یا سیستم به‌طور مناسب انتخاب شده و به‌درستی نصب شده‌اند، مطابق با مشخصات تعیین شده.

۵-۲۰- انتقال بین شرکتی:

انتقال فناوری بین سایت‌های شرکت‌های مختلف.

۵-۲۱- انتقال درون شرکتی:

انتقال فناوری بین سایت‌های یک گروه شرکتی مشابه.

۵-۲۲- دارنده مجوز بازاریابی:

فرد یا نهاد شرکتی که مجوز بازاریابی یک محصول دارویی را در اختیار دارد.

۵-۲۳- احراز عملیاتی:

تأیید مستند اینکه سیستم یا زیرسیستم در تمام محدوده‌های عملیاتی موردانتظار، همان‌گونه که در نظر گرفته شده است، عمل می‌کند.

۵-۲۴- اعتبارسنجی فرآیند:

جمع‌آوری و ارزیابی داده‌ها، از مرحله طراحی فرآیند تا تولید تجاری، که شواهد علمی ارائه می‌دهد مبنی بر اینکه یک فرآیند قادر است به‌طور مداوم محصول نهایی یا ماده فعال دارویی (API) مطابق با مشخصات از پیش تعیین شده و ویژگی‌های کیفی تولید کند.

۵-۲۵- احراز:

شواهد مستندی که نشان می‌دهد تسهیلات، سیستم‌ها یا تجهیزات قادر به دستیابی به مشخصات از پیش تعیین شده هستند و به‌طور مداوم نتایج مورد انتظار را ایجاد می‌کنند.

۵-۲۶- تضمین کیفیت:

تضمین کیفیت یک مفهوم گسترده است که همه مسائل فردی یا جمعی که بر کیفیت یک محصول تأثیر می‌گذارند را در بر می‌گیرد. این مفهوم شامل کل ترتیباتی است که با هدف اطمینان از اینکه محصولات دارویی کیفیت مورد نیاز برای استفاده مورد نظر خود را دارند، ایجاد می‌شود.

۵-۲۷- کنترل کیفیت:

تمام اقداماتی، از جمله تعیین مشخصات، نمونه‌گیری، آزمایش و تأیید آنالیزی، که برای اطمینان از اینکه مواد اولیه، واسطه‌ها، مواد بسته‌بندی و محصولات نهایی دارویی با مشخصات تعیین شده برای هویت، قدرت، خلوص و سایر ویژگی‌ها مطابقت دارند، انجام می‌شوند.

۵-۲۸- برنامه‌ریزی کیفیت:

بخشی از مدیریت کیفیت که شامل تعیین اهداف کیفیت و مشخص کردن فرآیندهای عملیاتی لازم و منابع مرتبط برای تحقق اهداف کیفیت است.

۵-۲۹- سیاست کیفیت:

بیانیه‌ای مختصر که هدف، نیت کلی و جهت‌گیری استراتژیک سازمان را توصیف می‌کند؛ چارچوبی برای اهداف کیفیت ارائه می‌دهد؛ و شامل تعهد به رعایت الزامات مرتبط است.

۵-۳۰- مدیریت ریسک کیفیت:

یک فرآیند سیستماتیک برای ارزیابی، کنترل، ارتباط و بررسی ریسک‌های مربوط به کیفیت محصول دارویی در طول چرخه حیات محصول.

۵-۳۱- واحد دریافت‌کننده: (RU)

رشته‌های مربوط به سازمان که در آن یک محصول، فرآیند یا روش مشخص انتظار می‌رود منتقل شود.

۵-۳۲- واحد ارسال‌کننده: (SU)

رشته‌های مربوط به سازمان که از آن یک محصول، فرآیند یا روش مشخص انتظار می‌رود منتقل شود.

۵-۳۳- رویه‌های عملیاتی استاندارد:

یک رویه کتبی معتبر که دستورالعمل‌هایی برای انجام عملیات ارائه می‌دهد، نه لزوماً خاص یک محصول یا ماده مشخص، بلکه از طبیعت کلی‌تری برخوردار است (به عنوان مثال، عملیات تجهیزات، نگهداری و تمیزکاری، اعتبارسنجی، تمیزکاری محل‌ها و کنترل محیط، نمونه‌گیری و بازرسی). برخی از رویه‌های عملیاتی استاندارد ممکن است برای تکمیل مستندات تولید اصلی و دسته‌ای خاص محصول استفاده شوند.

۵-۳۴- مواد اولیه:

هر ماده‌ای با کیفیت تعریف شده که در تولید یک محصول دارویی استفاده می‌شود، اما مواد بسته‌بندی را شامل نمی‌شود.

۵-۳۵- انتقال فناوری:

یک رویه منطقی که انتقال هر محصول یا فرآیند، از جمله دانش محصول یا فرآیند، به همراه مستندات و تخصص حرفه‌ای آن را کنترل می‌کند. انتقال فناوری ممکن است شامل سایت‌های توسعه، تولید یا آزمایش باشد.

۵-۳۶- پروتکل انتقال فناوری (برنامه اصلی):

سندی که مراحل و فعالیت‌های دنباله‌دار موردنظر انتقال را توصیف می‌کند و به عنوان برنامه‌ای برای اجرای انتقال و مدیریت آن عمل می‌کند.

۵-۳۷- گزارش انتقال فناوری:

خلاصه مستند یک پروژه خاص انتقال فناوری که روش‌ها، معیارهای پذیرش، نتایج به‌دست‌آمده و نتیجه‌گیری‌ها را فهرست می‌کند.

۵-۳۸- اعتبارسنجی:

عملیاتی برای اثبات و مستند کردن اینکه هر فرآیند، رویه یا روش در واقع و به‌طور مداوم به نتایج مورد انتظار منتهی می‌شود.

۵-۳۹- دسته‌های اعتبارسنجی:

دسته‌هایی که توسط واحد دریافت‌کننده (RU) تولید می‌شوند تا توانایی خود را برای تولید محصول انتقال‌یافته مطابق با مشخصات از پیش تعیین‌شده، یا به عنوان بخشی از تأیید عملکرد فرآیند نشان دهند.

۵-۴۰- برنامه اصلی اعتبارسنجی:

سندی سطح بالا که فلسفه و رویکرد کلی تولیدکننده را خلاصه می‌کند که برای تعیین کفایت عملکرد استفاده می‌شود. این سند اطلاعاتی در مورد برنامه کار احراز و اعتبارسنجی تولیدکننده ارائه می‌دهد و جزئیات و زمان‌بندی‌های کار انجام شده، از جمله بیانیه‌ای در مورد مسئولیت‌های کسانی که برنامه را اجرا می‌کنند، تعریف می‌کند.

۵-۴۱- پروتکل اعتبارسنجی:

سندی که فعالیت‌های انجام‌شده در طول اعتبارسنجی را توصیف می‌کند، از جمله معیارهای پذیرش.

۵-۴۲- گزارش اعتبارسنجی:

سندی که در آن سوابق، نتایج و ارزیابی اعتبارسنجی مستند و خلاصه می‌شود. این گزارش باید نتیجه‌گیری‌هایی از نتیجه اعتبارسنجی را نیز شامل شود.

۶- بررسی دقت عمل و تحلیل شکاف

۶-۱- هنگام بررسی یک پروژه انتقال فناوری، اولین مراحل باید شامل یک فرآیند بررسی دقت عمل و تحلیل شکاف از طریق بازدید از SU و RU باشد.

۶-۲- Suitability و درجه آمادگی RU باید قبل از شروع انتقال ارزیابی شود. فرآیند مورد پیگیری و نتایج و نتیجه‌گیری‌ها باید سپس مستند شود.

۶-۳- تحلیل شکاف باید توسط تیمی از افراد واجد شرایط با دانش و تجربه در زمینه شیوه‌های خوب و فعالیتی که باید منتقل شود، انجام شود. توصیه می‌شود واحدهای کیفیت SU و RU در این فعالیت شرکت کنند. تیم باید در هر مرحله از پروژه، در صورت لزوم، درگیر شود.

۶-۴- تحلیل شکاف باید همچنین قابلیت‌ها و منابع مرتبط با پرسنل، محل‌ها، تجهیزات و ابزارها، خدمات عمومی، تمیزکاری، کنترل کیفیت، مستندسازی، سیستم‌های کامپیوتری، ارزیابی و اعتبارسنجی، و دیگر ملاحظات مربوط به بهداشت، ایمنی و محیط‌زیست، از جمله مدیریت پسماند را پوشش دهد.

۶-۵- تحلیل شکاف برای تعیین قابلیت انتقال فناوری ممکن است شامل جنبه‌های فنی، مهندسی، تجاری، کیفی، قانونی، تأمین و حقوقی باشد.

۷- سازمان دهی و مدیریت

- ۱-۷- تمام فعالیت‌های انتقال فناوری باید سازماندهی و برنامه‌ریزی شوند.
- ۲-۷- باید توافقنامه‌های کتبی رسمی وجود داشته باشد که بین طرف‌های درگیر در انتقال فناوری امضا شده و مسئولیت‌های هر طرف قبل، در طول و بعد از انتقال را مشخص کند. این توافقنامه‌ها باید شامل، برای مثال، مدیریت داده‌ها، یکپارچگی داده‌ها، مستندسازی و اعتبارسنجی باشد.
- ۳-۷- تمام فعالیت‌های لازم برای اجرا در طول پروژه انتقال فناوری باید شناسایی، سازماندهی و در ابتدای پروژه مستند شوند. مسئولیت‌های SU، RU، حامی و دارنده مجوز بازاریابی باید به‌طور کتبی تعریف شوند.
- ۴-۷- در صورت لزوم، دارنده مجوز بازاریابی باید انتقال مستندات لازم مرتبط با انتقال فناوری از SU به RU را هماهنگ کند، از جمله مدارک قانونی مربوطه. پرونده محصول، مستندات تولید و کنترل باید برای رعایت الزامات قانونی قبل از انتقال مستندات ارزیابی شوند.
- ۵-۷- SU باید معیارها و اطلاعات مربوط به ریسک‌های ذاتی، خطرات و مراحل بحرانی مرتبط با فرآیند، محصول یا روش که باید منتقل شود را ارائه دهد. این اطلاعات ممکن است به عنوان مبنایی برای تحلیل شکاف و ارزیابی ریسک‌ها مورد استفاده قرار گیرد.
- ۶-۷- انتقال فناوری باید توسط افراد مسئول از هر سایت (SU و RU) و هر واحد دیگری که نظارت فنی و کیفی مناسب دارد، مدیریت شود. ممکن است یک تیم انتقال فناوری با مسئولیت‌های شناسایی و مستند تعیین شود.
- ۷-۷- اعضای تیم باید دارای صلاحیت و تجربه لازم برای مدیریت جنبه‌های خاص انتقال باشند.
- ۸-۷- SU باید تمام اطلاعات و دانش لازم در مورد محصول، فرآیند یا روش را در مستندات مرتبط ارائه دهد تا اطمینان حاصل شود که انتقال موفقیت‌آمیز است.
- ۹-۷- RU باید بتواند ظرفیت تولید موردنظر را تأمین کند. در صورت امکان، باید در ابتدای کار مشخص شود که آیا قصد انجام تولید به صورت دسته‌ای، تولید مداوم یا کمپین‌ها وجود دارد یا خیر.
- ۱۰-۷- باید به سطح و عمق جزئیاتی که برای حمایت از تولید و هرگونه توسعه و بهینه‌سازی بیشتر فرآیند در RU، طبق برنامه پروژه انتقال، منتقل می‌شود، توجه شود.
- ۱۱-۷- باید به تخصص فنی، فناوری سایت و قابلیت‌های RU توجه شود. هرگونه مسئله‌ای در مورد استحکام محصول و فرآیند باید در ابتدای کار توسط SU شناسایی شود تا برنامه‌هایی برای RU تهیه شود.

۷-۱۲ - SU باید قبل از انتقال، Suitability و درجه آمادگی RU را با توجه به پرسنل، محل‌ها، تجهیزات، مواد، تأمین‌کنندگان و خدمات پشتیبانی (به‌ویژه، مکانیزم‌های خرید و کنترل موجودی و سیستم کیفیت دارویی - روش‌های کنترل کیفیت، مستندسازی، اعتبارسنجی کامپیوتری، اعتبارسنجی سایت، احراز تجهیزات، آب برای تولید دارویی و مدیریت پسماند) ارزیابی کند.

۷-۱۳ - SU و RU باید به‌طور مشترک تأیید کنند که پروتکل‌ها و گزارش‌های احراز و اعتبارسنجی زیر به‌طور رضایت‌بخشی تکمیل شده‌اند و در دسترس هستند:

- داده‌های احراز نصب و احراز عملیاتی برای تجهیزات تولید و بسته‌بندی در سایت RU و تجهیزات کنترل کیفی؛
- احراز اتاق‌ها برای تولید و بسته‌بندی در سایت RU؛
- اعتبارسنجی تمیزکاری.

۷-۱۴ - باید یک برنامه آموزشی اجرا شود که شامل موضوعات مختلف، از جمله موضوعات خاص مرتبط با فرآیند، محصول یا روش منتقل شده باشد. اثربخشی آموزش باید ارزیابی شود. سوابق باید نگهداری شوند.

۷-۱۵ - تغییرات و انطباقات انجام‌شده در طول پروژه باید بر اساس یک رویه استاندارد انجام شوند. ارزیابی ریسک، در صورت لزوم، باید جنبه‌های فنی، کیفی، قانونی و سایر موارد را پوشش دهد. مدیر پروژه باید تأثیر تغییرات را بر هزینه پروژه، زمان‌بندی و تأمین منابع بر اساس ارزیابی ریسک به‌روز شده ارزیابی کند.

۷-۱۶ - اجرای پروژه انتقال فناوری باید مستند شود، برای مثال در یک گزارش، پشتیبانی شده توسط داده‌های مربوطه. استراتژی کلی انتقال فناوری و معیارهای پذیرش برای تأیید یک انتقال موفق باید به‌طور پیشینی در پروتکل انتقال فناوری مستند شود. این موارد باید مرحله توسعه هر دو مرحله بالینی و تجاری (شامل تأمین الزامات قانونی مربوطه کشور) را در نظر بگیرند.

۷-۱۷ - هر زمان که ممکن باشد، بازدیدهای هدفمند در محل یا مجازی بین SU و RU در مراحل بحرانی پروژه باید برای کمک به انتقال دانش مجاز باشد.

۷-۱۸ - داده‌ها باید مطابق با اصول ALCOA+ باشند.

۸- مدیریت کیفیت و مدیریت ریسک کیفیت

۸-۱- SU و RU باید هر یک یک سیستم مدیریت کیفیت به طور مناسب طراحی شده، به وضوح تعریف شده و مستند داشته باشند.

۸-۲- سیستم مدیریت کیفیت باید به طور کافی تأمین منابع، پیاده‌سازی و نگهداری شود.

۸-۳- سیستم مدیریت کیفیت باید شامل شیوه‌های خوبی باشد که باید در مراحل چرخه حیات محصولات و فرآیندها، از جمله انتقال فناوری، به کار گرفته شوند.

۸-۴- سیستم مدیریت کیفیت باید اطمینان حاصل کند که:

- مسئولیت‌ها به طور واضح به صورت کتبی مشخص شده‌اند؛
- عملیات به طور واضح به صورت کتبی تعریف شده‌اند؛
- یک سیستم برای مدیریت تغییر وجود دارد؛
- یک سیستم برای مدیریت ریسک کیفیت وجود دارد؛
- ترتیباتی برای انتقال مستند فناوری وجود دارد.

۸-۵- مدیریت ریسک کیفیت باید به عنوان یک فرآیند سیستماتیک برای ارزیابی، کنترل، ارتباط و بررسی ریسک‌ها پیاده‌سازی شود.

۸-۶- سیستم مدیریت ریسک کیفیت باید به صورت کتبی توصیف شده و حوزه‌های مناسب، از جمله محل‌ها، تجهیزات، مواد، محصولات، تولید، فرآیندها، کنترل کیفیت و میکروبیولوژی، ارزیابی و اعتبارسنجی، و فرآیند انتقال فناوری را پوشش دهد.

۸-۷- ارزیابی ریسک باید بر اساس دانش علمی و تجربه، از جمله آنچه که به فرآیند و محصول مربوط می‌شود، باشد.

۸-۸- سطح تلاش، رسمیت و مستندسازی فرآیند مدیریت ریسک کیفیت باید متناسب با سطح ریسک باشد.

۸-۹- روش‌ها و سوابق مربوط به مدیریت ریسک کیفیت باید نگهداری شوند.

۹- مستندسازی

۹-۱- یک سند انتقال فناوری معتبر برای مثال، یک برنامه اصلی یا پروتکل انتقال فناوری باید مراحل و فعالیت‌های دنباله‌دار موردنظر انتقال را لیست کند، در صورت لزوم. سند باید شامل موارد زیر باشد:

- عنوان؛
- هدف؛
- دامنه؛
- نام‌ها و آدرس‌های SU و RU؛
- تیم انتقال فناوری، از جمله پرسنل کلیدی و مسئولیت‌های آن‌ها از SU و RU؛
- مراحل پروژه، از جمله فعالیت‌های کلیدی، تحویل‌ها و مسئولیت‌های مربوط؛
- زمان‌بندی تقریبی فعالیت‌های کلیدی و تحویل‌ها، از جمله زمان‌بندی دسته‌های تولید آزمایشی و دسته‌های اعتبارسنجی؛
- ارجاع به سایر اسناد برنامه انتقال مرتبط با فرآیند منتقل شده؛
- ارجاع به برنامه‌های اصلی اعتبارسنجی مرتبط با فرآیند منتقل شده، از جمله برنامه‌های احراز تجهیزات، تأسیسات و خدمات؛
- ارجاع به تحلیل شکاف و ارزیابی ریسک؛
- معیارهای پذیرش برای یک انتقال موفق؛
- مقایسه موازی از محل‌ها، تجهیزات، ابزارها، مواد، روش‌ها و روش‌های مربوط به انتقال در نظر گرفته شده.

توجه: فهرستی با مثال‌های اسناد معمولاً مورد نیاز در انتقال فناوری در ضمیمه ۱ ارائه شده است.

۹-۲- باید از رویه‌های عملیاتی استاندارد پیروی شود که اقداماتی را که باید در طول فرآیند انتقال فناوری انجام شوند، توصیف می‌کند.

۹-۳- باید سوابق فعالیت‌های انجام‌شده در طول فرآیند انتقال فناوری (مانند گزارش انتقال فناوری) نگهداری شود. محتوای گزارش باید منعکس‌کننده پروتکل و رویه‌های عملیاتی استاندارد باشد که پیروی شده است. گزارش باید دامنه انتقال، پارامترهای بحرانی به‌دست‌آمده در SU و RU، و نتیجه‌گیری نهایی انتقال را خلاصه کند. تغییرات، انحرافات، تحقیقات و اقدامات مناسب مرتبط باید ثبت شوند SU. باید تمام مستندات حمایتی مربوط به داده‌ها، نتایج و سایر اطلاعات مرتبط را برای تسهیل یک انتقال موفقیت‌آمیز ارائه دهد.

۱۰- سایت های تولید

۱۰-۱- RU باید محل های مناسبی با طراحی، ساخت و پایان کاری مناسب برای عملیات مورد نظر داشته باشد.

زیرساخت های عمومی مانند گرمایش، تهویه و سیستم های هوای سرد، همچنین سیستم های گاز و آب، باید ظرفیت کافی داشته باشند و برای فرآیند، محصول یا روش منتقل شده مناسب باشند.

۱۰-۲- SU باید اطلاعاتی درباره مسائل بهداشت، ایمنی و زیست محیطی مرتبط ارائه دهد، از جمله:

- خطرات ذاتی فرآیندهای تولید (برای مثال، خطرات شیمیایی واکنشی، محدودیت های مواجهه، خطرات آتش و انفجار، خطرات آلودگی میکروبی)؛
- الزامات بهداشت و ایمنی برای کاهش مواجهه اپراتور و اطمینان از مدیریت پسماند دارویی؛
- ملاحظات برنامه ریزی اضطراری (برای مثال، در صورت انتشار گاز یا گرد و غبار، نشت، آتش سوزی یا آب پاشی آتش)؛
- شناسایی جریان های پسماند و تدابیر مربوط به بازیافت یا دفع، از جمله مواد ضد میکروبی.

۱۱- تجهیزات و ابزارها

۱۱-۱- SU باید فهرستی (یا سند مشابهی) از تجهیزات و ابزارهای مرتبط با تولید، پرکردن، بسته‌بندی، کنترل کیفیت و آزمایش میکروبیولوژیکی ارائه دهد. این فهرست باید شامل برندها و مدل‌های تجهیزات و ابزارهای مربوطه، از جمله سیستم‌های خودکار و سیستم‌های یک‌بار مصرف، به منظور اطمینان از ارزیابی اصول مشابه عملکرد باشد.

۱۱-۲- یک بازبینی و مقایسه هم‌زمان از تجهیزات و ابزارها، همچنین مراحل و پارامترهای فرآیند SU و RU باید از نظر اصل کار، ظرفیت، برند و مدل انجام شود تا اطمینان حاصل شود که آن‌ها قادر به انجام فرآیندها و روش‌های موردنظر به‌طور مناسب هستند.

۱۱-۳- موقعیت خاص تجهیزات در تأسیسات و ساختمان RU باید در زمان ترسیم نقشه‌های فرآیند یا نمودارهای جریان فرآیند تولید منتقل شده در نظر گرفته شود، از جمله جریان پرسنل و جریان و ذخیره‌سازی موقت مواد.

۱۱-۴- چنانچه بازبینی و مقایسه هرگونه شکاف یا تفاوت‌ها را شناسایی کند، باید اقدام مناسب انجام شود. این ممکن است شامل انطباق تجهیزات موجود یا خرید تجهیزات جدید باشد. هرگونه تغییر یا انطباق تجهیزات موجود برای قادر ساختن آن‌ها به بازتولید فرآیند منتقل شده باید مستند شود.

۱۱-۵- حجم‌های تولید و اندازه‌های دسته در SU و RU باید مقایسه شوند. در صورت وجود تفاوت در اندازه‌های دسته، تأثیر آن باید به‌عنوان بخشی از ارزیابی ریسک ارزیابی شود و اقدامات مناسب برنامه‌ریزی و انجام شوند. سایر عواملی که باید در ارتباط با تجهیزات بررسی شوند ممکن است شامل:

- حداقل و حداکثر ظرفیت؛
- مواد ساخت سطوح تماس؛
- پارامترهای عملیاتی بحرانی؛
- اجزا (مانند فیلترها، صفحات و حسگرهای دما یا فشار)؛
- دامنه استفاده موردنظر.

۱۱-۶- تأثیر محصول منتقل شده بر روی محصولات موجود که در محل تولید می‌شوند (و بالعکس) باید ارزیابی شود.

۱۲- ارزیابی و اعتبارسنجی

۱-۱۲ مقدار ارزیابی و اعتبارسنجی که باید انجام شود باید بر اساس اصول مدیریت ریسک تعیین شود و مرحله چرخه حیات محصول در نظر گرفته شود.

۲-۱۲ تجهیزات و ابزارها باید قبل از استفاده برای حمایت از فعالیتهای انتقال فناوری تأیید و کالیبره شوند.

۳-۱۲ اعتبارسنجی فرآیند باید مطابق با دستورالعملهای منتشرشده در سری گزارشهای فنی سازمان بهداشت جهانی انجام شود.

۴-۱۲ فرآیندهای تولید و روشهای کنترل کیفی باید بهطور مناسب به RU منتقل شوند و مستندات لازم در این زمینه باید رعایت شود. چنانچه دادههای اعتبارسنجی موجود باشد، باید در انتقال گنجانده شود.

۵-۱۲ برای روشهای تمیزکاری، توسعه و اعتبارسنجی باید مطابق با دستورالعملهای منتشرشده در سری گزارشهای فنی سازمان بهداشت جهانی انجام شود. نکات قابل توجه هنگام گنجاندن محدودیتهای مواجهه مبتنی بر سلامت در اعتبارسنجی تمیزکاری باید در برقراری رویههای تمیزکاری، انجام مطالعات تمیزپذیری و تعیین محدودیتهای پذیرش در نظر گرفته شوند.

۶-۱۲ روشهای کنترل کیفی باید مطابق با دستورالعملهای منتشرشده در سری گزارشهای فنی سازمان بهداشت جهانی اعتبارسنجی یا تأیید شوند.

۷-۱۲ روشها و پروتکل‌های اعتبارسنجی، داده‌ها و نتایج باید بهطور مناسب ثبت شوند. اسناد باید مطابق با رویههای تعریفشده نگهداری شوند.

۱۳- رویکرد چرخه حیات

۱۳-۱- مرحله مربوط به چرخه حیات تأسیسات، تجهیزات، ابزارها، خدمات عمومی، محصول، فرآیند یا روش منتقل شده باید در هنگام برنامه‌ریزی و اجرای انتقال در نظر گرفته شود. این مورد همچنین به استراتژی کنترلی و اعتبارسنجی فرآیند نیز تعمیم داده می‌شود.

۱۳-۲- سازمان‌های مسئول باید پیشرفت پروژه را در هر مرحله مرتبط با جنبه‌های چرخه حیات انتقال تحت نظر داشته باشند تا اطمینان حاصل شود که انتقال به‌طور موفقیت‌آمیز کامل می‌شود.

۱۴- مراحل یک پروژه انتقال فناوری

۱۴-۱- برنامه پروژه انتقال فناوری ممکن است به مراحل مختلفی تقسیم شود. این مراحل ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- فاز اول: شروع پروژه
- فاز دوم: برنامه‌ریزی پروژه
- فاز سوم: اجرای انتقال پروژه
- فاز چهارم: بررسی و بستن پروژه

فاز اول: شروع پروژه

۱۴-۲- در طول مرحله آغازین پروژه، یک واحد معمولاً نیاز به انتقال فناوری را شناسایی می‌کند. این ممکن است به دلیل کمبود ظرفیت، انتقال از توسعه به سایت تجاری یا انتقال از یک شرکت به شرکت دیگر باشد.

۱۴-۳- در طول یک بحث اولیه، باید شناسایی شود که آیا RU علاقه‌ای به چنین پروژه‌ای دارد یا خیر (به بخش مربوط به بررسی دقت عمل در بالا مراجعه شود).

۱۴-۴- RU باید بتواند فعالیت موردنظر را انجام دهد.

۱۴-۵- RU باید تخصص فنی، فناوری و قابلیت‌های لازم را داشته باشد.

۱۴-۶- سطح و عمق کافی از جزئیات برای حمایت از فعالیت و هرگونه توسعه و بهینه‌سازی بیشتر در RU باید منتقل شود.

فاز دوم: برنامه‌ریزی پروژه

۷-۱۴- دارنده مجوز بازاریابی، SU و RU باید به طور مشترک یک تیم تشکیل دهند که فعالیتها را هماهنگ کرده و اقدام انتقال فناوری را اجرا کند. چنانچه انتقال فناوری شامل سایتی باشد که تجربه تولید محدودی دارد یا فرآیند منتقل شده پیچیده است، SU باید در نظر بگیرد که آموزشهای جامع و پشتیبانی در محل را قبل از آغاز مرحله اجرای پروژه ارائه دهد.

۸-۱۴- تیم باید یک تحلیل شکاف و ارزیابی ریسک را بر اساس دادهها، اطلاعات و دانش موجود از محلها، تجهیزات، مواد، محصولات، روشها و سایر اطلاعات مرتبط انجام دهد.

۹-۱۴- تیم باید سند انتقال فناوری، مانند برنامه اصلی یا پروتکل انتقال فناوری را تهیه کند.

۱۰-۱۴- تیم باید یک استراتژی کنترلی توسعه دهد که شامل:

- ریسکها؛
- ویژگیهای مواد خام، مواد اولیه و مواد بسته بندی؛
- روشهای آزمون کنترل کیفی و میکروبی؛
- طرحهای نمونه برداری و مشخصات آزادی و پایداری؛
- ویژگیهای کیفی بحرانی، پارامترهای بحرانی فرآیند و کنترلهای درون فرآیندی؛
- معیارها و محدودیتهای پذیرش باشد.

۱۱-۱۴- مشخصات و ویژگی‌های حیاتی مواد اولیه (API) ها و مواد افزودنی که قرار است در RU استفاده شود باید با آن مواد استفاده شده در SU مطابقت داشته باشد، مگر اینکه تغییرات برنامه‌ریزی شده‌ای مرتبط با این مواد به عنوان بخشی از انتقال وجود داشته باشد و تأیید قانونی لازم اخذ شود. مستندات برای رعایت الزامات گواهی بیماری‌های حیوانی قابل انتقال، یا سایر الزامات قانونی باید در RU وجود داشته باشد، در صورت لزوم.

۱۲-۱۴- SU باید به RU قسمت باز فایل اصلی دارویی یا فایل اصلی API را ارائه دهد، در صورت لزوم، یا اطلاعات معادل دیگری، همچنین هرگونه اطلاعات اضافی مرتبط با API که برای تولید محصول دارویی حائز اهمیت است.

۱۳-۱۴- SU باید اطلاعات محصول را به RU ارائه دهد، از جمله ترکیب کیفی و کمی آن، توصیف فیزیکی، روش تولید، کنترل‌های درون‌فرآیندی، روش کنترل و مشخصات، اجزای بسته‌بندی و پیکربندی‌ها، و هرگونه ملاحظات ایمنی و نگهداری.

۱۴-۱۴- دارنده مجوز بازاریابی یا SU باید هرگونه اطلاعاتی درباره تاریخچه توسعه فرآیند و همچنین هرگونه تغییرات تاریخی فرآیند که ممکن است برای توانمندسازی RU برای انجام هرگونه توسعه یا بهینه‌سازی فرآیند بعد از انتقال موفقیت‌آمیز لازم باشد، ارائه دهد.

۱۵-۱۴- SU باید اطلاعاتی را به RU درباره مسائل بهداشت، ایمنی و زیست‌محیطی مرتبط با فرآیندهای تولید منتقل شده و پیامدهای آن‌ها (برای مثال، نیاز به پوشش یا لباس حفاظتی) ارائه دهد.

۱۶-۱۴- SU باید به RU اطلاعاتی درباره فرآیند و آزمایش‌های جاری، از جمله:

- توصیف دقیق از الزامات تأسیسات و تجهیزات؛
- اطلاعات درباره مواد اولیه، برگه اطلاعات ایمنی مواد مربوطه در صورت نیاز، و الزامات ذخیره‌سازی و توزیع برای مواد خام، واسطه‌ها و محصولات نهایی؛
- توصیف مراحل تولید (نقشه‌های فرآیندی یا نمودارهای فرآیند تولیدی و سوابق تولید اصلی)، از جمله احراز زمان‌ها و شرایط نگهداری در فرآیند، و ترتیب و روش اضافه‌سازی مواد خام و انتقال عمده بین مراحل فرآیند؛
- توصیف روش‌های کنترل کیفی؛
- شناسایی و توجیه استراتژی کنترلی (برای مثال، شناسایی جنبه‌های بحرانی عملکرد برای اشکال دوز خاص، شناسایی نقاط کنترل فرآیند، ویژگی‌های کیفیت محصول و احراز دامنه پارامترهای بحرانی فرآیند، طرح‌های نمونه‌برداری، و نمودارهای کنترل آماری فرآیند)؛
- طراحی چند بُعدی، در مواردی که این تعریف شده باشد؛
- اطلاعات اعتبارسنجی (مانند برنامه‌ها و گزارش‌های اعتبارسنجی)؛
- بررسی‌های کیفیت محصول سالیانه؛

- اطلاعات پایداری؛
- مجموعه‌ای مجاز از پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های کار برای تولید؛
- شرایط محیطی یا هرگونه الزامات ویژه‌ای که برای تأسیسات یا تجهیزات مورد نیاز است، بسته به ماهیت محصول منتقل شده.

۱۴-۱۷- اطلاعات مربوط به بسته‌بندی که باید از SU به RU منتقل شود باید شامل مشخصات برای یک سیستم ظرف و بسته‌بندی مناسب باشد، همچنین هرگونه اطلاعات اضافی مرتبط با طراحی، بسته‌بندی، پردازش یا الزامات برجسب‌گذاری و تدابیر ضد تقلب و ضد جعل.

۱۴-۱۸- برای کنترل کیفیت و آزمایش میکروبی بسته‌بندی، باید مشخصاتی ارائه شود که شامل نقشه‌ها، طرح‌ها و مواد و ارجاع به داروهای مرجع مربوطه باشد، در صورت لزوم.

فاز سوم: اجرای انتقال پروژه

۱۴-۱۹- تیم باید پروژه را مطابق با رویه‌ها و برنامه توافق شده اجرا کند.

تولید (مثال: محصول نهایی دارویی)

۱۴-۲۰- در طول فرآیند انتقال، RU باید هرگونه تفاوت در تأسیسات، سیستم‌ها و قابلیت‌ها را شناسایی کرده و این موارد را با SU بحث کند SU باید با RU همکاری کند تا تأثیر بالقوه را درک کرده و به‌طور رضایت‌بخش به این موارد رسیدگی کند تا اطمینان حاصل شود که کیفیت محصول معادل است. بر اساس اطلاعات دریافتی از SU، RU باید قابلیت خود را برای تولید و بسته‌بندی محصول با استانداردهای موردنیاز در نظر بگیرد و باید رویه‌های عملیاتی سایت و مستندات مربوط را قبل از شروع تولید معمولی توسعه دهد.

۱۴-۲۱- RU باید به وظایف زیر رسیدگی کند:

- مقایسه و ارزیابی Suitability و احراز تأسیسات و تجهیزات؛
- توصیف فرآیند تولید و جریان پرسنل و مواد در RU (نویسه‌خوانی یا نقشه‌های فرآیندی یا نمودارهای جریان)؛
- تعیین مراحل بحرانی در تولید، از جمله زمان‌های نگهداری، نقاط انتهایی، نقاط نمونه‌برداری و تکنیک‌های نمونه‌برداری؛
- نوشتن و تأیید یک برنامه آموزشی و رویه‌های عملیاتی استاندارد برای تمام عملیات تولید (برای مثال، توزین، گرانولاسیون یا اختلاط یا آماده‌سازی محلول، فشرده‌سازی قرص، روکش‌گذاری قرص، کپسوله‌سازی، پرکردن مایع، بسته‌بندی اولیه و ثانویه و کنترل کیفیت درون‌فرآیند و میکروبی)، بسته‌بندی، تمیزکاری، آزمایش و ذخیره‌سازی؛
- ارزیابی اطلاعات پایداری و تولید داده‌های پایداری مخصوص سایت در صورت نیاز؛
- رعایت الزامات قانونی برای هرگونه تغییراتی که ممکن است بر کیفیت و اثربخشی محصول تأثیر بگذارد.

۱۴-۲۲- انتقال عملیات بسته‌بندی باید همان اصول رویه‌ای را که برای پردازش محصول اعمال می‌شود، دنبال کند.

۱۴-۲۳- RU باید نیاز به احراز و اعتبارسنجی برای فرآیند بسته‌بندی را تعیین کند.

کنترل کیفیت: انتقال روش‌های آنالیز

۱۴-۲۴- روش‌های آنالیز مورد استفاده برای آزمایش محصولات دارویی، مواد اولیه، اجزای بسته‌بندی و نمونه‌های تمیزکاری (در صورت لزوم) باید قبل از آزمایش نمونه‌ها برای مطالعات اعتبارسنجی فرآیند توسط RU در آزمایشگاه آزمون پیاده‌سازی شوند. انتقال روش آنالیز ممکن است از طریق چندین رویکرد انجام شود، مانند آزمایش تأییدی، آزمایش تطابق بین نتایج SU و RU، اعتبارسنجی مشترک بین آزمایشگاه‌ها، یا از طریق انتقال دانش مبتنی بر اسناد. استراتژی انتخاب‌شده باید مبتنی بر ریسک و علمی توجیه‌پذیر باشد.

۱۴-۲۵- یک پروتکل و برنامه انتقال آزمون که مراحل را تعریف می‌کند، باید برای انتقال روش‌های کنترل کیفی تهیه شود. پروتکل انتقال روش‌های آنالیز باید شامل:

- توصیف هدف، دامنه و مسئولیت‌های SU و RU؛
- مشخصات مواد و روش‌ها؛
- طراحی آزمایش‌ها و معیارهای پذیرش؛
- مستندات (از جمله اطلاعاتی که باید همراه با نتایج و فرم‌های گزارش استفاده شود، در صورت وجود)؛
- رویه برای مدیریت انحرافات؛
- جزئیات نمونه‌های آزمایش (مواد اولیه، واسطه‌ها و محصولات نهایی).

۱۴-۲۶- مسئولیت‌های SU برای انتقال روش‌های کنترل کیفی معمولاً شامل موارد زیر است:

- ارائه آموزش‌های خاص روش برای تحلیلگران و سایر کارکنان کنترل کیفیت و میکروبی، در صورت نیاز؛
- کمک در تجزیه و تحلیل نتایج آزمایش کنترل کیفیت و میکروبی؛
- تعریف تمامی رویه‌هایی که باید برای آزمایش یک محصول، ماده اولیه یا نمونه تمیزکاری منتقل شوند؛
- تعریف طراحی آزمایش‌ها، روش‌های نمونه‌برداری و معیارهای پذیرش؛
- ارائه هرگونه گزارش اعتبارسنجی برای روش‌های تحت انتقال، شامل اثبات Robustness آن‌ها؛
- ارائه جزئیات تجهیزات مورد استفاده، در صورت نیاز (قسمتی از گزارش اعتبارسنجی، در صورت وجود) و هرگونه نمونه آزمایش استاندارد؛
- ارائه رویه‌های تأییدشده‌ای که در آزمایش استفاده شده‌اند؛
- بازبینی و تأیید گزارش‌های انتقال.

۱۴-۲۷- RU باید مسئولیت‌های خود را به‌عهده گیرد:

- بازبینی روش‌های آنالیزی ارائه‌شده توسط SU و توافق رسمی بر روی معیارهای پذیرش قبل از اجرای پروتکل انتقال؛
- اطمینان از اینکه تجهیزات لازم برای کنترل کیفیت در سایت RU در دسترس و معتبر است و تجهیزاتی که RU در طول انتقال روش‌های کنترل کیفی استفاده می‌کند با مشخصات مناسب برای اطمینان از رعایت الزامات روش یا مشخصات مطابقت دارد؛
- اطمینان از اینکه پرسنل با تجربه و آموزش‌دیده کافی برای آزمایش‌های کنترل کیفی در دسترس هستند؛
- ارائه یک سیستم مستندات که قادر به ثبت دریافت و آزمایش نمونه‌ها مطابق با مشخصات موردنظر با استفاده از رویه‌های آزمایشی تأییدشده و گزارش، ثبت و جمع‌آوری داده‌ها و تعیین وضعیت (تأییدشده، ردشده، قرنطینه) باشد؛
- اجرای پروتکل انتقال؛
- انجام سطح مناسب اعتبارسنجی یا تأیید برای حمایت از پیاده‌سازی روش‌ها؛
- تولید و کسب تأیید گزارش‌های انتقال.

- ۱۴-۲۸- باید آموزش‌های مناسبی ارائه شود و کلیه فعالیت‌ها و نتایج آموزشی باید مستند شوند.
- ۱۴-۲۹- باید به مونوگراف‌های مرجع شناخته‌شده اشاره شود، در صورت مرتبط بودن.
- ۱۴-۳۰- یک طراحی آزمایش‌ها باید تهیه شود که شامل معیارهای پذیرش برای روش‌های آزمایش کنترل کیفی باشد.
- ۱۴-۳۱- زمانی که محصولات از یک واحد به واحد دیگر منتقل می‌شوند، باید روش‌های آنالیزی مربوطه نیز منتقل شوند.
- ۱۴-۳۲- مستندات توسعه و اعتبارسنجی روش‌های کنترل کیفی مرتبط باید در صورت نیاز توسط SU در اختیار RU قرار گیرد.
- ۱۴-۳۳- باید پروتکل‌ها و رویه‌های انتقال مناسب دنبال شوند هنگامی که روش‌های آنالیزی منتقل می‌شوند.
- ۱۴-۳۴- تعداد تحلیلگران درگیر در انتقال، از هر دو SU و RU باید تعریف و توجیه شود.
- ۱۴-۳۵- پارامترهایی که باید در ارزیابی تجربی انتقال روش کنترل کیفی گنجانده شوند باید تعریف و توجیه شوند.
- ۱۴-۳۶- معیارهای پذیرش باید تعیین شوند تا موفقیت انتقال و قابلیت فرآیند و روش‌ها را تعیین کنند؛ در صورت لزوم، باید تجزیه و تحلیل آماری نتایج انجام شود تا این موضوع نشان داده شود.
- ۱۴-۳۷- برای کاهش ریسک آلودگی و آلودگی متقابل، باید از روش‌های تمیزکاری کافی پیروی شود.
- ۱۴-۳۸- روش‌های تمیزکاری و اعتبارسنجی آن‌ها معمولاً باید خاص سایت باشند. برای اینکه RU استراتژی تمیزکاری خود را تعیین کند، SU باید اطلاعاتی درباره تمیزکاری در SU ارائه دهد تا از آلودگی متقابل ناشی از باقی‌مانده‌های مراحل تولید قبلی، مواجهه اپراتور و تأثیرات زیست‌محیطی جلوگیری شود، از جمله:
- اطلاعات درباره تمیزپذیری؛
 - اطلاعات درباره حلالیت مواد فعال، مواد افزودنی و حامل‌ها؛
 - ارزیابی‌های سم‌شناسی، از جمله محدودیت‌های مواجهه مبتنی بر سلامت؛
 - رویه‌های تمیزکاری موجود.
- ۱۴-۳۹- اطلاعات اضافی قابل اجرا نیز باید ارائه شود، مانند:
- گزارش‌های اعتبارسنجی تمیزکاری (شیمیایی و میکروبی)؛
 - محصولات تجزیه و ناخالصی‌های بالقوه؛

- ریسک‌های مقاومت ضد میکروبی؛
 - اطلاعات درباره عوامل تمیزکاری مورد استفاده (اثر بخشی، شواهدی که نشان می‌دهد که آن‌ها بر آزمایش کنترل کیفی باقی‌مانده‌های API تأثیر نمی‌گذارند، حذف مواد باقی‌مانده تمیزکاری)؛
 - مطالعات بازیابی برای اعتبارسنجی روش‌های نمونه‌برداری.
- ۱۴-۴۰- قبل از انتقال، SU باید اطلاعاتی درباره محدودیت‌های باقی‌مانده محصول و توجیه انتخاب محدودیت‌ها ارائه دهد.
- ۱۴-۴۱- بر اساس اطلاعات ارائه‌شده توسط SU، روش‌های تمیزکاری باید در RU طراحی شوند، با در نظر گرفتن ویژگی‌های مرتبط با باقی‌مانده‌هایی که باید تمیز شوند (مانند قدرت، سمیت و حلالیت)، طراحی و پیکربندی تجهیزات تولید و عامل تمیزکاری.
- فاز چهارم: بررسی و بستن پروژه
- ۱۴-۴۲- پیشرفت و موفقیت انتقال فناوری باید در طول و بعد از تکمیل پروژه پایش و بررسی شود. بررسی باید اطمینان حاصل کند که در صورت لزوم، مطالعات پایداری آغاز و ادامه می‌یابند؛ تعهدات پس از بازاریابی پایش می‌شوند؛ و تأمین‌کنندگان جدید مواد به سیستم مدیریت کیفیت ادغام می‌شوند.
- ۱۴-۴۳- رعایت رویه‌ها و پروتکل‌ها باید تأیید شود. انحرافات و تغییرات باید مستند و در صورت لزوم بررسی شوند.
- ۱۴-۴۴- هر زمان که ممکن باشد، داده‌ها و نتایج باید تحت محاسبات و ارزیابی‌های آماری مناسب قرار گیرند تا روندها و رعایت محدودیت‌های کنترلی و مطالعات قابلیت تعیین شود.
- ۱۴-۴۵- سندی مانند گزارش انتقال فناوری باید بر اساس داده‌ها و اطلاعات به‌دست‌آمده در طول پروژه تهیه شود. داده‌های حمایتی باید ذخیره و قابل دسترسی باشند.
- ۱۴-۴۶- این سند، که باید شامل ارزیابی داده‌ها و اطلاعات و یک نتیجه‌گیری باشد، باید توسط شخص یا اشخاص مسئول مناسب تأیید شود. همچنین باید بیان کند که آیا تیم به تکمیل انتقال فنی دست یافته است یا خیر. هرگونه انحراف و تغییر از برنامه اصلی باید قبل از بستن پروژه ارزیابی و بررسی شود.

- ۱۵-۱- رهنمودهای سازمان بهداشت جهانی در زمینه انتقال فناوری در تولید دارویی. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش چهل و پنجم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۹۶۱، ضمیمه ۷. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۱.
- ۱۵-۲- اصول اصلی روش‌های خوب تولید برای محصولات دارویی. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش چهل و هشتم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۹۸۶، ضمیمه ۲. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۴.
- ۱۵-۳- روش‌های خوب تولید: دستورالعمل‌های اعتبارسنجی. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.
- ۱۵-۴- دستورالعمل‌ها درباره سیستم‌های گرمایش، تهویه و خنک‌کننده برای محصولات دارویی غیر استریل. بخش ۲: تفسیر دستورالعمل‌ها. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۲. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.
- ۱۵-۵- روش‌های خوب تولید: دستورالعمل‌ها درباره اعتبارسنجی. ضمیمه ۲: اعتبارسنجی سیستم‌های آبی برای استفاده دارویی. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.
- ۱۵-۶- روش‌های خوب تولید: دستورالعمل‌ها درباره اعتبارسنجی. ضمیمه ۳: اعتبارسنجی تمیزکاری. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.
- ۱۵-۷- روش‌های خوب تولید: دستورالعمل‌ها درباره اعتبارسنجی. ضمیمه ۴: اعتبارسنجی روش‌های آنالیزی. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.

۸-۱۵- روش‌های خوب تولید: دستورالعمل‌ها درباره اعتبارسنجی. ضمیمه ۵: اعتبارسنجی سیستم‌های کامپیوتری. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.

۹-۱۵- روش‌های خوب تولید: دستورالعمل‌ها درباره اعتبارسنجی. ضمیمه ۶: دستورالعمل‌ها درباره احراز. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و سوم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۱۹، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۹.

۱۰-۱۵- دستورالعمل‌ها درباره روش‌های خوب تولید: اعتبارسنجی. ضمیمه ۷: اعتبارسنجی فرآیند غیر استریل. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش چهل و نهم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۹۹۲، ضمیمه ۳. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۵.

۱۱-۱۵- رهنمودهای سازمان بهداشت جهانی درباره مدیریت ریسک کیفیت. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش چهل و هفتم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۹۸۱، ضمیمه ۲. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۳.

۱۲-۱۵- راهنمایی در مورد شیوه‌های خوب مدیریت داده‌ها و سوابق. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و ام. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۹۹۶، ضمیمه ۵. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۶.

۱۳-۱۵- دستورالعمل در مورد یکپارچگی داده‌ها. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و پنجم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۳۳، ضمیمه ۴. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۲۱.

۱۴-۱۵- نکات قابل توجه هنگام گنجاندن محدودیت‌های مواجهه مبتنی بر سلامت (HBELs) در اعتبارسنجی تمیزکاری. در: کمیته متخصصین سازمان بهداشت جهانی در زمینه مشخصات برای آماده‌سازی‌های دارویی: گزارش پنجاه و پنجم. سری گزارش‌های فنی سازمان بهداشت جهانی شماره ۱۰۳۳، ضمیمه ۲. ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۲۱.

۱۵-۱۵- شناسایی مبتنی بر ریسک داروهای اساسی برای تولید محلی در کشورهای با درآمد پایین و میانه: پیش‌نویس برای نظرات. سند کاری QAS/16.682 ژنو: سازمان بهداشت جهانی؛ ۲۰۱۶.

۱۶- ضمیمه ۱ : مستندات معمول مورد نیاز برای انتقال فناوری

جدول ۱ مثال‌هایی از مستندات معمولاً مورد نیاز برای انتقال فناوری را ارائه می‌دهد. توجه داشته باشید که این‌ها مثال‌هایی هستند: تمام مستندات مورد نیاز باید برای وظایف مختلف شناسایی شوند.

جدول ۱: مستندات معمولاً مورد نیاز برای انتقال فناوری

مستندات مرتبط	جنبه
توصیف فرآیند قانونی، مستندات قانونی قابل اجرا	قانونی
پرونده جامع دارویی، فایل اصلی API، برگه اطلاعات ایمنی مواد، گزارش توسعه محصول، شرایط ذخیره‌سازی، داده‌های پایداری، داده‌های پایداری اجباری، مشخصات، تأیید صلاحیت تأمین‌کننده، منابع	مواد اولیه (مواد فعال دارویی و مواد افزودنی)
گزارش‌های توسعه فرمولاسیون، فرمول اصلی، مطالعات سازگاری و تعامل مواد، مشخصات برای دستگاه‌های تحویلی	فرمولاسیون
گزارش سوابق اجرایی، اطلاعات افزایش ظرفیت، ارزیابی ریسک، پارامترهای بحرانی فرآیند، مشخصات کنترل درون‌فرآیند، پروتکل و گزارش مقیاس‌گذاری، اعتبارسنجی فرآیند	سری ساخت تولیدی
مشخصات مواد بسته‌بندی، گزارش سوابق اجرایی بسته‌بندی، اعتبارسنجی، طرح نمونه‌گیری، سطح کیفیت پذیرش برای محصولات و نقص‌ها، اعتبارسنجی بسته‌بندی	بسته‌بندی
مشخصات، پرونده محصول	محصول نهایی
روش‌های آزمایش کنترل کیفی، توسعه روش‌های آنالیز، اعتبارسنجی روش‌های آنالیز، رویه‌های آزمایشی استاندارد، مشخصات تجهیزات	روش‌های آنالیز
روش‌های نمونه‌برداری (برای مثال، کنترل درون‌فرآیند)، پروتکل و رویه‌های آزمایش پایداری، اعتبارسنجی روش آزمایشی برای آزادسازی محصولات	کنترل کیفیت