

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

INES PERČIĆ

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2009

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

INES PERČIĆ

**POSTAVITEV OPTIMALNEGA KONCEPTA ZA
ZAGOTAVLJANJE SKLADNOSTI IZDELKA PO
PRENOSU TEHNOLOGIJE MED
PROIZVODNIMI MESTI**

**ESTABLISHMENT OF AN OPTIMAL CONCEPT
TO ASURE PRODUCT COMPLIANCE AFTER
TECHNOLOGY TRANSFER BETWEEN
MANUFACTURING SITES**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

Diplomsko delo sem opravljala v podjetju Lek farmacevtska družba d. d. pod mentorstvom prof. dr. Staneta Srčiča in somentorstvom mag. Katjuše Kreft, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof. dr. Stanetu Srčiču in somentorici mag. Katjuši Kreft, mag. farm. za vse strokovne nasvete in pomoč pri nastajanju diplomske naloge. Hvala tudi vsem zaposlenim v Leku, ki so mi kakorkoli pomagali pri diplomskem delu.

In nenazadnje, najlepša hvala družini in prijateljem za potrpljenje in podporo v času študija in diplomskega dela.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof.dr. Staneta Srčiča ter v Lek farmacevtski družbi d. d. pod somentorstvom mag. Katjuše Kreft, mag.farm.

Ines Perčič

VSEBINA	Stran
1 UVOD	1
1.1 Življenjski cikel farmacevtskega izdelka	1
1.2 Prenos tehnologije	2
1.3 Razlogi za prenos.....	3
1.4 Prenos proizvodnega procesa	3
1.4.1 Faze prenosa proizvodnega procesa	4
1.5 Prenos analitskih metod.....	14
1.5.1 Faze prenosa analitskih metod.....	14
1.6 Definiranje kriterijev uspešnosti procesa prenosa tehnologije	21
1.7 Deset korakov do uspešnega prenosa tehnologije	22
2 NAMEN DELA	26
3 MATERIALI IN METODE	28
3.1 Materiali	28
3.2 Metode.....	28
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	30
4.1 Aktivnosti področja kakovosti pri prenosu tehnologije.....	30
4.1.1 Preverjanje možnosti vstopa izdelka v proizvodnjo	31
4.1.2 Pridobitev modula 3 skupnega tehničnega dokumenta	32
4.1.3 Podpisovanje pogodbe o zagotavljanju kakovosti in dodatka za specifičen izdelek	33
4.1.4 Preverjanje skladnosti proizvodnje z zahtevami iz modula 3 CTD ter priprava proizvodnje in potrebnih dokumentov za proizvodnjo.....	36
4.1.5 Priprava CoA in CoC predloge.....	41
4.1.6 Pridobitev protokola za spremljanje tekoče stabilnosti	42
4.1.7 Sproščanje nepakiranega izdelka za pakiranje	43
4.1.8 Sproščanje KI	44
4.2 Načrt optimizacije procesa prenosa tehnologije med proizvodnimi mesti.....	45
5 SKLEP	47
6 LITERATURA:	49
7 PRILOGE.....	52

POVZETEK

V času globalizacije se vedno več farmacevtske industrije spoprijema s procesom prenosa tehnologije (proizvodnje, analitskih metod ali pakiranja).

Prenos tehnologije je sistematičen postopek, ki ga je potrebno upoštevati, da bi se dokumentirano znanje in izkušnje, pridobljene med razvojem in/ali proizvodnjo izdelka prenesle do primerne, odgovorne in pooblaščen družbe. Zajema prenos dokumentacije in dokazano sposobnost prejemne enote, da uspešno izvršuje in obvladuje kritične elemente prenesene tehnologije v skladu z zahtevami.

Dobro definiran in načrtovan prenos tehnologije je pomemben za zagotavljanje uspešnega prihoda (lansiranja) izdelka na trg. Poleg doseganja tehnoloških kriterijev sprejemljivosti je pri prenosu tehnologije potrebno zagotoviti skladnost izdelka z dovoljenjem za promet. Uspešnost prenosa je v veliki meri povezana tudi s primerno komunikacijo med člani tima prenosa.

Pri našem delu smo se odločili natančno proučiti proces prenosa tehnologije določenega izdelka. Prenos tehnologije je potekal med dvema proizvodnima mestoma znotraj skupine Sandoz in predstavlja najpomembnejši prenos tehnologije v skupini Sandoz to leto. V vlogi oddajne enote je bila družba v Turčiji, v vlogi prejemne enote pa družba Lek d.d.. Izdelek vsebuje učinkovino pantoprazol in spada med trdne farmacevtske oblike.

Namen našega dela je bil definirati ključne kontrolne točke prenosa tehnologije na področju kakovosti, vzpostaviti učinkovit proces zagotavljanja skladnosti izdelka ter pripraviti načrt optimizacije procesa prenosa tehnologije.

Dela smo se lotili tako, da smo na sestankih tima prenosa pozorno spremljali potek in način dela ter preučevali dokumentacijo, povezano s prenosom.

Kot rezultat naloge smo pripravili obrazce, ki služijo lažjemu in učinkovitejšemu izvrševanju aktivnosti na področju kakovosti ter vzpostavitvi optimalnega načina za zagotavljanje skladnosti izdelka. Ugotovili smo, da prihaja do največjih težav in posledično do časovnih zamud pri prenosu zaradi neustrezne komunikacije med člani tima prenosa. Kot rešitev za to smo si zamislili vzpostavitev skupne baze podatkov, kjer bi bili dostopni vsi potrebni dokumenti in podatki, povezani s prenosom tehnologije.

Pri definiranju ključnih kontrolnih točk smo se omejili na aktivnosti na področju kakovosti. Aktivnosti ob prenosu tehnologije obsegajo poleg kakovosti še mnoga druga področja, npr. proizvodnjo, finance,... zato bi bilo za optimalen potek prenosa tehnologije smiselno preučiti tudi ta področja in postaviti enoten koncept za potek prenosa tehnologije.

ABSTRACT

In times of globalization more and more pharmaceutical companies are facing the process of technology transfer (manufacturing, analytical methods or packaging).

Technology transfer is a systematic procedure that has to be followed in order to pass the documented knowledge and experience gained during development and/or manufacturing to an appropriate, responsible and authorized party. It embodies the transfer of documentation as well as the demonstrated ability of a receiving site to effectively perform the critical elements of the transferred technology in compliance with all its requirements.

A well-defined and well-designed technology transfer is critical for ensuring a successful commercial launch. Besides attaining the technology acceptance criteria, technology transfer requires insurance that the products comply with the marketing authorisations. A successful transfer is to a great extent related also to appropriate communication between the transfer team members.

For our diploma thesis we decided to precisely study the technology transfer process of a specific product. The technology transfer was conducted between two different manufacturing sites and represents one of this year's most important technology transfers in the Sandoz company. Transferring site was pharmaceutical company in Turkey and receiving site was Lek d.d. The product contains the active pharmaceutical ingredient pantoprazol and represents one of the solid dosage forms.

The purpose of our study was to define the key control points of the technology transfer in the field of quality, to establish an effective process of ensuring product conformity and last but not least to draw a plan for the optimisation of the technology transfer process.

We tackled this task by closely following the progress of work and method of approach in team meetings and by studying the transfer related documentation.

As a result of our work we prepared form sheets for a much easier and more effective enforcement of quality related activities and establishment of an optimal way to ensure product conformity. We established that the major problems and consequently time delays during transfer are caused by inappropriate communication between transfer team members. Our solution proposal was to establish a joint database with access to all needed documents and information regarding the technology transfer.

The definition of the key control points has been limited to activities in the field of quality. Besides quality, the technology transfer related activities include many other fields such as manufacturing, finances etc., therefore to attain an optimal technology transfer it is reasonable to study these fields as well and present a common concept of technology transfer.

SEZNAM OKRAJŠAV

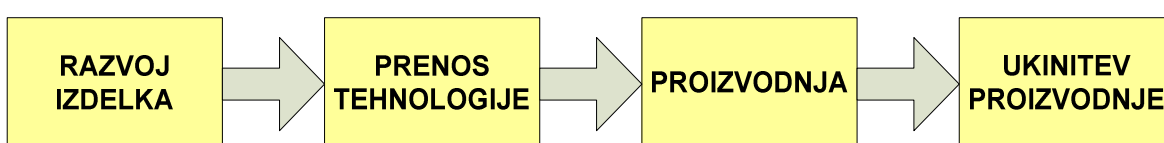
BRS	Batch Releasing Site (Izvajalec sproščanja končnih izdelkov)
CoA	Certificate of Analysis (Analitski certifikat)
CoC	Certificate of compliance (Certifikat o skladnosti)
CTD	Common technical document (Skupni tehnični dokument)
DD	Dnevni odmerek (Daily Dose)
DPP	Dobra proizvodna praksa
FDA	Food and Drug Administration (ameriška agencija za hrano in zdravila)
GOP	Global Operating Procedure (Splošni operativni postopek, ki je globalno veljaven v družbi Sandoz)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Tekočinska kromatografija visoke ločljivosti)
ICH	International Conference on Harmonisation (Mednarodna konferenca o harmonizaciji)
KAK	Kakovost
KI	Končni izdelek
KNGL	Kennummer Galenisches Labor
LD ₅₀	Letalni odmerek 50; odmerek zdravila, ki ubije 50% testirane populacije
MA	Marketing Authorization (Dovoljenje za promet z zdravilom)
MAH	Marketing Authorization Holder (Nosilec dovoljenja za promet z zdravilom)
MBR	Master Batch Record (Predloga elektronskega proizvodnega poročila)
MRA	Mutual Recognition Agreement (Pogodba o medsebojnem priznavanju)
ODE	Oddajna enota; enota, iz katere se prenaša tehnologija
OVO	Ovojnina
PAI	Pre Approval Inspection (Inšpekcija pred odobritvijo)
PRE	Prejemna enota; enota, kamor se prenaša tehnologija
QA	Quality Assurance (zagotavljanje kakovosti)
Qn	Quality Topics; oznaka za eno izmed štirih kategorij ICH smernic, ki se nanaša na kemijsko in farmacevtsko zagotavljanje kakovosti n; oznaka za številko smernice (od Q1 do Q10)
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung (največji evropski proizvajalec programske opreme); poslovni informacijski sistem, ki se uporablja v družbi Lek d.d.

1 UVOD

1.1 Življenjski cikel farmacevtskega izdelka

Življenjski cikel farmacevtskega izdelka lahko razdelimo na več faz, od razvoja izdelka do ukinitve njegove proizvodnje.

Na sliki 1 so predstavljene faze življenjskega cikla farmacevtskega izdelka, kot jih prikazuje smernica ICH Q10. Smernica ICH Q10 podaja usklajen model zagotavljanja sistema kakovosti skozi celoten življenjski cikel izdelka.



Slika 1: Faze življenjskega cikla izdelka.

Za vsako fazo življenjskega cikla farmacevtskega izdelka so značilne določene aktivnosti. Le-te so prikazane v razpredelnici I. Za posamezno fazo so določeni tudi cilji (1).

Razpredelnica I: Aktivnosti in cilji, značilni za posamezne faze življenjskega cikla farmacevtskega izdelka.

	Značilnosti faze	Cilji faze
RAZVOJ IZDELKA	<ul style="list-style-type: none">- razvoj učinkovine- razvoj formulacije (vključno z ovojnino)- proizvodnja razvojnih serij- razvoj dostavnega sistema- razvoj proizvodnega procesa in scale-up- razvoj analitskih metod	<ul style="list-style-type: none">- načrtovanje izdelka in njegovega proizvodnega procesa. Razvoj izdelka je podrobno obravnavan v smernici ICH Q8.
PRENOS TEHNOLOGIJE	<ul style="list-style-type: none">- prenos novega izdelka iz razvoja v proizvodnjo- prenos izdelka med proizvodnimi mesti	<ul style="list-style-type: none">- uspešna vzpostavitev proizvodnje in uvedba sistema stalnih izboljšav
PROIZVODNJA	<ul style="list-style-type: none">- pridobivanje in kontrola materialov- preskrba prostorov, opreme in medijev- proizvodnja (pakiranje in označevanje)- kontrola in zagotavljanje kakovosti- sproščanje- shranjevanje- distribucija (brez aktivnosti veleprodaje)	<ul style="list-style-type: none">- uspešna vzpostavitev proizvodnje in uvedba sistema stalnih izboljšav
UKINITEV PROIZVODNJE	<ul style="list-style-type: none">- shranjevanje dokumentacije- shranjevanje vzorcev- nadaljnje ocenjevanje izdelka in poročanje	<ul style="list-style-type: none">- uspešno zaključene vse aktivnosti ob ukinitvi proizvodnje izdelka

1.2 Prenos tehnologije

V neusmiljeni borbi za večjo operativno in finančno učinkovitost, osvajanje novih tržišč, optimalno izkoriščenost kapacitet in globalno prilagodljivost, se vedno več farmacevtske industrije spoprijema s procesom prenosa tehnologij (proizvodnje, analitskih metod ali pakiranja).

Prenos tehnologije je sistematičen postopek, ki ga je potrebno upoštevati, da bi se dokumentirano znanje in izkušnje pridobljene med razvojem in/ali proizvodnjo izdelka prenesle do primerne, odgovorne in pooblaščne družbe. Zajema prenos dokumentacije in dokazano sposobnost prejemne enote (PRE), da uspešno izvršuje in obvladuje kritične elemente prenesene tehnologije v skladu z zahtevami. S prenosom tehnologije zagotavljamo, da so informacije, potrebne pri proizvodnji, pakiranju ali analizah farmacevtskega izdelka, proizvajalcu dostopne kadarkoli jih le-ta potrebuje (2).

Prenos tehnologije lahko poteka:

- od razvojnega centra do razvojnega centra
- od razvojnega centra do proizvodnega mesta
- od proizvodnega mesta do proizvodnega mesta (prenos obstoječih procesov)

Možen je v vseh fazah življenjskega cikla farmacevtskega izdelka, od odkritja do faze po podelitvi dovoljenja za promet z zdravilom in je osnova vsem razvojnim in proizvodnim aktivnostim potrebnim za uspešno lansiranje izdelka na trg.

Prenašajo se proizvodni procesi ali analitske metode. Večinoma je potrebno narediti prenos analitskih metod vzporedno s prenosom proizvodnega procesa, saj po zaključku prenosa analitskih metod PRE zagotavlja, da lahko neodvisno in z zahtevano točnostjo ter natančnostjo ovrednoti kakovost izdelanih izdelkov (3).

Ustrezen prenos proizvodne tehnologije je pomemben za izboljšanje kakovosti izdelka od faze raziskave in razvoja do faze proizvodnje, kakor tudi za zagotavljanje, da je PRE zmožna proizvajati izdelek na ponovljiv način (3).

1.3 Razlogi za prenos

Obstaja več razlogov za prenos tehnologije iz enega mesta na drugo (4):

1. Sodelovanje s partnerji, ki lahko nadaljujejo razvoj izdelka do njegove uporabe.

Razvijalec tehnologije ima vire za razvoj izdelka do določene točke (npr. do predklinične faze), vendar nima zadostnih virov za razvoj izdelka do njegove uporabe, zato mora sodelovati s partnerjem, ki ima to zmožnost.

2. Sodelovanje s partnerji, ki imajo proizvodne zmožnosti.

Razvijalec tehnologije lahko privede razvoj izdelka do točke pred njegovo uporabo, vendar nima zadostnih proizvodnih kapacitet ali ustreznih proizvodnih prostorov za proizvodnjo, zato mora sodelovati s partnerjem, ki ima te zmožnosti.

3. Sodelovanje s partnerji, ki imajo marketinške in distribucijske zmožnosti.

Razvijalec tehnologije lahko v popolnosti razvije izdelek in pridobi dovoljenje za promet, vendar mu primanjkuje marketinških in prodajnih služb, zato mora sodelovati s partnerjem, ki te službe ima. Razlog za prenos so lahko tudi ekonomske prednosti v različnih predelih sveta ter strateške potrebe po spremembi mesta proizvodnje, pakiranja ali analize izdelkov.

4. Sodelovanje s partnerji, ki imajo komercialne zmožnosti.

Razvijalec tehnologije je lahko raziskovalni inštitut ali fakulteta, ki nima zmožnosti za komercializacijo izdelka. V tem primeru sklene sodelovanje s partnerjem, ki ima te zmožnosti.

1.4 Prenos proizvodnega procesa

Prenos proizvodnega procesa je definiran kot prenos znanstvenih in strokovnih informacij, zmožnosti ali tehnoloških osnov, povezanih z zdravilom in/ali farmacevtskim procesom, od oddajne enote (ODE) do prejemne enote (PRE), v katerega so vključene izkušnje pridobljene na obeh straneh. Prenos proizvodnega procesa je skladen z regulatornimi zahtevami ter zagotavlja proizvodnjo učinkovitega, kakovostnega in varnega izdelka (5).

Predmet prenosa proizvodnega procesa je lahko:

- farmacevtska učinkovina,
- surovina, potrebna za proizvodnjo farmacevtske učinkovine,
- vmesni produkt,
- nepakiran izdelek (bulk),
- končni izdelek.

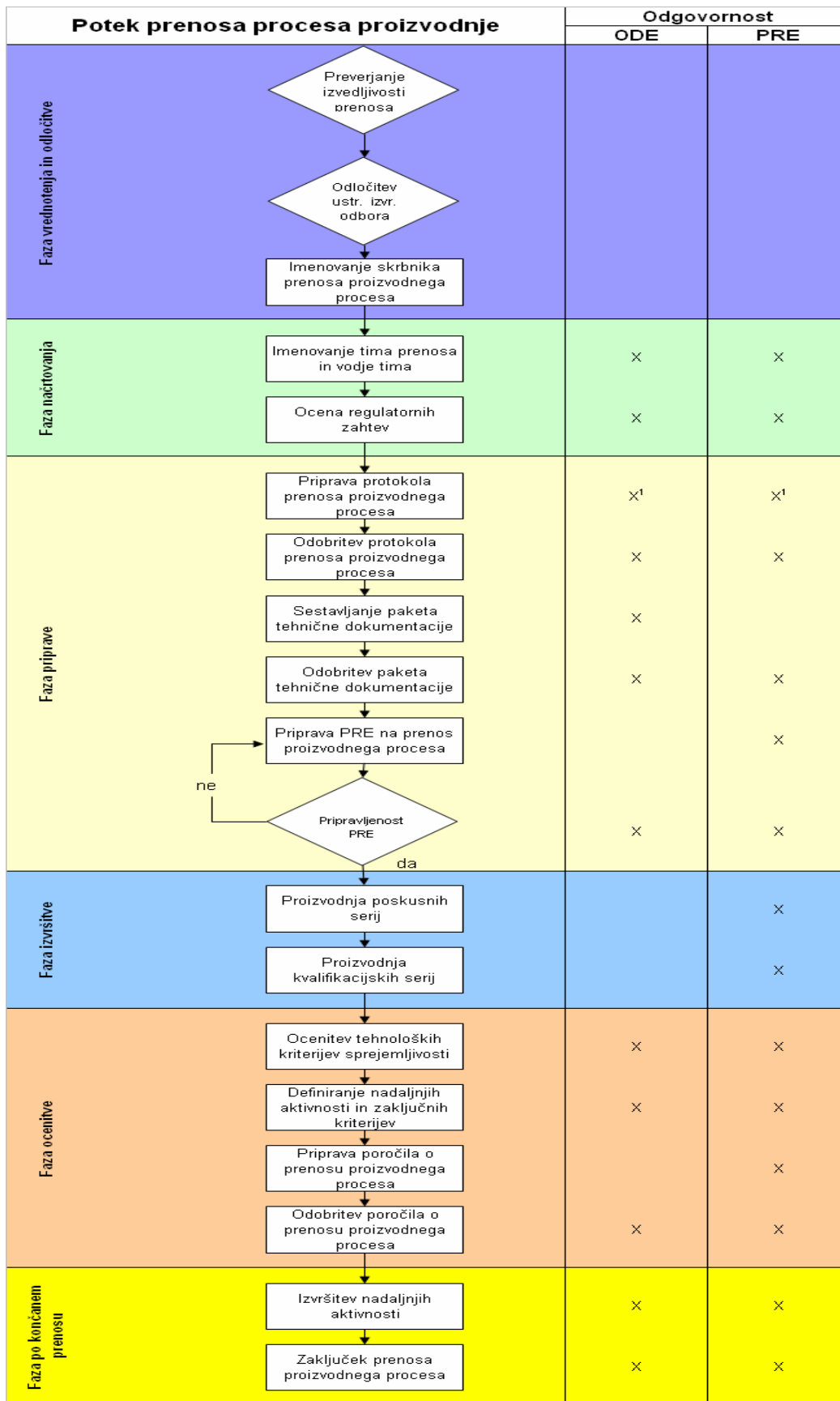
1.4.1 Faze prenosa proizvodnega procesa

Prenos proizvodnega procesa je razdeljen na 6 faz (3):

1. faza vrednotenja in odločitve
2. faza načrtovanja
3. faza priprave
4. faza izvršitve
5. faza ocenitve
6. faza po končanem prenosu

V primeru, da za to obstaja upravičen razlog in se z njim strinjata obe enoti, se lahko aktivnosti prenosa izvedejo vzporedno ali po drugačnem vrstnem redu.

Na sliki 2 je shematski prikaz faz prenosa proizvodnega procesa. Faze so podrobneje opisane v nadaljevanju.



X¹ odvisno od vrste ODE in PRE

Slika 2: Potek prenosa proizvodnega procesa

Faza vrednotenja in odločitve

Preverjanje izvedljivosti prenosa in odločitev ustreznega izvršnega odbora

Pred operativnim pričetkom prenosa, je potrebno ovrednotiti izvedljivost le-tega. Vsak prenos zahteva vključitev strokovnjakov z različnih področij ter finančne stroške, zato ODE in PRE pri ovrednotenju upoštevata komercialni, tehnični, kakovostni, finančni, regulatorni, zdravstveni, okoljski in varnostni vidik prenosa.

Glede na rezultate vrednotenja, sprejme ustrezen izvršni odbor uradno odločitev in odobri ali zavrne prošnjo za prenos proizvodnega procesa. Po odobritvi je potrebno po predpisanem sistemu obvladovanja sprememb vložiti zahtevek za spremembo regulatornim oblastem.

ODE izdelava **načrt prenosa**. V načrtu prenosa so navedene naslednje informacije (3):

- podatki o odobritvi prenosa (št. vloge, datum odobritve),
- podatki o izdelku, ki je predmet prenosa,
- seznam organizacij, ki sodelujejo pri prenosu ali nadaljnji proizvodnji in njihove vloge,
- opis procesa,
- ocena tveganja projekta,
- zahteve povezane s prenosom,
- oskrbovalna veriga (supply chain),
- časovni potek prenosa,
- potrebne aktivnosti med prenosom,
- seznam aktivnosti, ki morajo biti izvršene pred uradno potrditvijo, da je PRE pripravljena prevzeti odgovornosti za preneseno tehnologijo.

Plan prenosa morajo s svojim podpisom potrditi skrbnik prenosa ter vodji tima prenosa z obeh strani.

Imenovanje skrbnika prenosa proizvodnega procesa

Za vsak prenos proizvodnega procesa je obvezno določiti skrbnika. Ustrezen izvršni odbor mora imenovati le-tega najkasneje na uvodnem sestanku za prenos. Skrbnik prenosa proizvodnega procesa nosi celotno odgovornost za prenos in vodi prenos.

Odgovoren je za:

- imenovanje in potrditev tima prenosa,
- celotno koordinacijo prenosa proizvodnega procesa,
- sprožitev (iniciacijo) zahtevka za spremembo,
- vključevanje v globalne funkcije,
- zaključek prenosa,
- komunikacijo z ustreznim izvršnim odborom,
- spremljanje časovnega poteka projekta in realizacijo postavljenih nalog,
- pomoč pri reševanju problemov med ODE in PRE,
- zagotavljanje skladnosti poteka prenosa proizvodnega procesa s smernicami in zahtevami.

Vlogo skrbnika prenosa naj bi prevzel eden od članov tima prenosa.

Faza načrtovanja

Imenovanje tima prenosa in vodje tima

Skrbnik prenosa proizvodnega procesa predlaga imenovanje tima prenosa. Člani tima naj bi bili izkušeni predstavniki obeh enot, lahko pa tudi strokovnjaki, predstavniki globalnih služb. Ena oseba ima lahko več funkcij.

Člani tima prenosa pokrivajo naslednja področja:

- proizvodnjo,
- logistiko/oskrbo,
- inženiring,
- nabavo,
- finance,
- kakovost/kontrolo kakovosti/zagotavljanje kakovosti,
- zdravje, varnost in okolje,
- regulatorne zadeve,
- eden od članov tima prenosa proizvodnega procesa mora biti član tima za prenos analitskih metod.

ODE in PRE nominirata tudi vsaka svojega vodjo tima prenosa.

Vodji tima prenosa sta odgovorni za:

- pravočasno vključitev vseh potrebnih oseb oz. funkcij iz obeh enot,
- podelitev primernih timskih vlog in odgovornosti za aktivnosti, nanašajoče se na enoto, katero predstavljajo,
- pravočasno izmenjavo informacij med enotama,
- načrtovanje, nadziranje, spremljanje in zaključevanje vseh aktivnosti,
- določitev tehnoloških kriterijev sprejemljivosti in meril za zaključevanje prenosa,
- poročanje o prenosu skrbniku prenosa proizvodnega procesa.

Med postopkom prenosa se lahko člani in vodje tima prenosa menjavajo in dopolnjujejo.

Eden izmed najpomembnejših elementov uspešnega prenosa je primerna komunikacija med ODE in PRE. Določiti je potrebno vloge članov tima prenosa in opredeliti njihove odgovornosti. Med prenosom mora biti zagotovljena primerna komunikacija in prenos potrebnih informacij med obema enotama.

Ocena regulatornih zahtev

Spremembe odobrenega nosilca dovoljenja za promet ter druge spremembe registracijske dokumentacije lahko predstavljajo največje ovire pri določanju časovnih mejnikov prenosa tehnologije. S proizvodi večine proizvodnih enot, še posebej tistih, kjer so ustanovljeni centri odličnosti, se oskrbuje (globalno) zelo veliko tržišče ter različne države. Pridobitev dovoljenja za promet v določeni državi pa je lahko časovno zamuden postopek.

Prenos tehnologije se mora izvajati v skladu s predpisanim sistemom obvladovanja sprememb. PRE je odgovorna za izdelavo zahtevka za spremembo (6).

Glede na EU regulativo so spremembe razdeljene na 2 tipa; tip I in tip II (7). Med spremembe tipa I spada tudi prenos proizvodnega procesa med proizvodnimi mesti.

Pred pričetkom prenosa je potrebno narediti podrobno oceno regulatornih zahtev in vseh potrebnih aktivnosti, saj lahko že pri malih spremembah (predložitev oz. dopolnitev dosjeja, odobritev mesta proizvodnje oz. pakiranja,...) proces registracije traja od 30 dni do 12-14 mesecev (8) in lahko povzroči večje časovne zamude pri procesu prenosa.

Prav tako je bistvena tudi odločitev o implementaciji sprememb v izdelek oziroma proces proizvodnje. S povečanjem ravni spremembe se povečuje tudi kompleksnost regulatornega procesa spremembe in podaljšuje čas trajanja procesa prenosa. Odvisnost potrebnih aktivnosti od nivoja predvidenih sprememb je natančno predpisana tako s strani FDA (npr. SUPAC (Scale Up and Post Approval Changes Spremembe po registraciji zdravila v Guidance for Industry (9)) kot tudi regulatornih organov Evropske unije (7).

Faza priprave

Priprava protokola prenosa proizvodnega procesa

Potrebno je pripraviti protokol prenosa proizvodnega procesa. Protokol je dokument, v katerem so določene aktivnosti in odgovornosti med prenosom proizvodnega procesa (3). V primeru, da je ODE razvojni center, ima odgovornost za koordinacijo priprave protokola vodja tima prenosa ODE. Osnutek dokumenta pregleda tim PRE.

V primeru, da je ODE proizvodno mesto, ima odgovornost za koordinacijo priprave protokola vodja tima prenosa PRE. Osnutek dokumenta pregleda tim ODE.

Odgovornost za pripravo protokola mora biti določena najkasneje na uvodnem sestanku za prenos.

Protokol prenosa proizvodnega procesa mora vsebovati naslednje informacije:

- namen in obseg prenosa,
- identifikacijo izdelka, ki je predmet prenosa,
- imena in podrobnosti glede ODE in PRE,
- podatke o skrbniku prenosa proizvodnega procesa,
- časovni načrt in mejnike prenosa,
- načrtovane izobraževalne aktivnosti,
- kritične točke procesa.

ODE predlaga tehnološke kriterije sprejemljivosti. Tehnološki kriteriji sprejemljivosti so številčne meje, razponi ali druga ustrezna merila za sprejem rezultatov preskušanj učinkovin, izdelkov ali KI, proizvedenih po prenosu tehnologije (3). Tehnološki kriteriji sprejemljivosti kažejo, kdaj lahko PRE prevzame odgovornost za prenešeno tehnologijo. S postavljenimi kriteriji se morata strinjati tako oddajna kakor tudi prejemna enota.

Odobritev protokola prenosa proizvodnega procesa

Protokol morata odobriti in podpisati vodji timov prenosa obeh enot.

Sestavljanje in odobritev paketa tehnične dokumentacije

Paket tehnične dokumentacije je skupek dokumentov, ki vsebujejo tehnično znanje o izdelku, ki je predmet prenosa (3). Vsebina paketa se pripravi glede na obseg, namen in vrsto prenosa in mora biti vedno dostopna in izsledljiva.

Najprej mora ODE posredovati PRE naslednjo dokumentacijo (3):

- informacije o dobavitelju zdravilne učinkovine (API),
- specifikacijo in analitski izvid (CoA) zdravilne učinkovine,
- risbe in podatke o materialu orodja, potrebnega za pakiranje,
- analitske metode KI (v primeru, da poteka med enotama tudi prenos analitskih metod),
- informacije o dobavitelju ovojnine,
- postopke kontrole ovojnine (v primeru, da postopki v PRE niso standardni),
- specifikacije ovojnine,
- vzorce KI (če so dostopni),
- splošne informacije o opremi, kapaciteti in hitrosti pakiranja za določen izdelek v ODE,
- informacije o posebnih okoljskih/procesnih pogojih (kontrolirana vlaga, preprihovanje z dušikom,...),
- razvojno poročilo (v primeru, da je ODE razvojni center).

Pred proizvodnjo kvalifikacijskih serij mora ODE posredovati PRE naslednjo dokumentacijo (3):

- poročilo analize tveganja, ki zajema obrat in zaposlene, ter priporočila o zaščitni opremi za zaposlene,
- metode, protokol in poročilo o validaciji čiščenja,
- specifikacijo in analitski izvid izdelka,
- poročilo o stabilnosti zdravila in specifičnosti metod,
- protokol za spremljanje tekoče stabilnosti (v primeru, da se bo tekoča stabilnost izvajala v PRE), podatke o stabilnosti in metode za določanje stabilnosti,

- protokol in poročilo validacije proizvodnega procesa,
- letni pregled kakovosti izdelka,
- metode medprocesne kontrole.

V paketu tehnične dokumentacije morajo biti navedeni dokumenti, ki jih mora ODE posredovati PRE. Vsebina mora biti usklajena med enotama. Odobriti jo morata vodji tima prenosa obeh enot.

Priprava prejemne enote na prenos proizvodnega procesa

PRE preuči dokumentacijo in glede na potekajoč prenos zbere, revidira ali prilagodi vse dokumente in postopke, ki so v povezavi s procesom proizvodnje dotičnega izdelka.

V primeru, da sta ODE in PRE članici iste organizacije, lahko PRE dela po enakem glavnem validacijskem načrtu kot ODE.

Da bi zagotovili pripravljenost PRE na pričetek prenosa proizvodnega procesa, morajo biti vse aktivnosti za izvedbo prenosa zaključene.

Končno odločitev o pripravljenosti enote poda vodja tima prenosa PRE.

Faza izvršitve

Proizvodnja poskusnih serij

Pred proizvodnjo kvalifikacijskih serij, je na pilotni ali proizvodni opremi priporočljivo izdelati poskusne serije. O potrebnosti izdelave poskusnih serij se odloči tim prenosa. Za izdelavo poskusnih serij je odgovorna PRE.

Proizvodnja kvalifikacijskih serij

Kvalifikacijske serije izdelka so serije, proizvedene v PRE z namenom dokazovanja, da so vsa oprema in proizvodni sistemi ustrezno nameščeni, da pravilno delujejo in da dejansko vodijo k pričakovanim rezultatom. Program za proizvodnjo kvalifikacijskih serij mora biti določen. Izdelava ga tim prenosa glede na oceno tveganja. V primeru, da tehnološki kriteriji sprejemljivosti niso določeni v protokolu prenosa proizvodnega procesa, morajo biti določeni pred pričetkom proizvodnje kvalifikacijskih serij.

Ob pričetku proizvodnje je potrebno narediti validacijo proizvodnega procesa. Validacija proizvodnega procesa je dokumentiran postopek, s katerim dokažemo, da proizvodni

proces, ki poteka znotraj postavljenih parametrov, lahko učinkovito in ponovljivo proizvaja zdravilo zahtevane kakovosti. Validacija proizvodnega procesa se lahko izvaja že s kvalifikacijskimi serijami. Vse spremembe proizvodnega procesa v PRE je treba identificirati in jih ustrezno obravnavati znotraj tima prenosa.

Potrebno je preveriti stabilnost zdravilne učinkovine in farmacevtske oblike pri določenih pogojih pakiranja in klimatskih razmerah okolja, v katerem poteka proizvodnja. Validacijske serije (najmanj tri), je potrebno vključiti v stabilnostni program (2).

Faza ocenitve

Ocenitev tehnoloških kriterijev sprejemljivosti

Prenos je ocenjen na podlagi primerjave rezultatov kvalifikacijskih (validacijskih) serij z vnaprej določenimi tehnološkimi kriteriji sprejemljivosti. Odstopi od kriterijev morajo biti obravnavani in ocenjeni z ozirom na njihov vpliv na kakovost izdelka in uspeh prenosa.

Ko je PRE zmožna upravljati s prenešeno tehnologijo in so kriteriji sprejemljivosti izpolnjeni, je tehnični del prenosa zaključen. Odgovornost za proizvodni proces se prenese z ODE na PRE. Prenos mora biti primerno dokumentiran v poročilu o prenosu proizvodnega procesa.

Definiranje nadaljnjih aktivnosti in zaključnih kriterijev

Tim prenosa mora definirati nadaljnje aktivnosti ter zaključne kriterije prenosa. Obvezne nadaljnje aktivnosti in zaključni kriteriji prenosa so prikazani v razpredelnici II (3).

Razpredelnica II: Obvezne nadaljnje aktivnosti in zaključni kriteriji prenosa

Obvezna nadaljnja aktivnost	Zaključni kriterij prenosa
Validacija proizvodnega procesa (v primeru, da kvalifikacijske serije niso identične validacijskim serijam)	Tehnološki kriteriji sprejemljivosti so doseženi
Nadzor proizvodnega procesa in kakovosti izdelka pri prvi prodajni seriji	Proizvodni proces in kakovost izdelka sta ustrezna in znotraj specifikacijskih meja
Vzorčenje, shranjevanje in testiranje stabilnosti	Rezultati pospešene in dolgoročne (tekoče) stabilnosti ustrezajo zahtevam v protokolu
Obvladovanje sprememb zaradi novega proizvodnega mesta ali sprememb v proizvodnem procesu	Aktivnosti, povezane z regulatornimi oblastmi so zaključene in spremembe odobrene
Preverjanje skladnosti	Proces proizvodnje je skladen z registracijsko dokumentacijo

Vse spremembe proizvodnega procesa morajo biti v celoti obravnavane v skladu s predpisanim procesom obvladovanja sprememb.

Priprava poročila o prenosu proizvodnega procesa

Poročilo mora biti pripravljeno v sprejemljivem času po tem, ko je PRE sprejela tehnologijo proizvodnje. Če ni drugače dogovorjeno, je za koordinacijo priprave poročila zadolžen vodja tima prenosa PRE.

V poročilu so navedeni rezultati, dobljeni med proizvodnjo kvalifikacijskih serij v primerjavi s predhodno definiranimi tehnološkimi kriteriji sprejemljivosti. Poročilo vsebuje vse odstopne in ugotovitve med prenosom proizvodnega procesa ter povezave do proizvodnih poročil. V njem je navedeno, da je PRE zmožna upravljati s prenešeno tehnologijo in da so kriteriji sprejemljivosti izpolnjeni. V poročilu so definirane potrebne nadaljnje aktivnosti in navedeni zaključni kriteriji prenosa.

Odobritev poročila o prenosu proizvodnega procesa

Poročilo morata odobriti obe vodji tima prenosa. Skrbnik prenosa proizvodnega procesa o tem obvesti ustrezen izvršni odbor.

Faza po končanem prenosu

Izvršitev nadaljnjih aktivnosti prenosa

V tej fazi morajo biti izvršene vse v poročilu o prenosu proizvodnega procesa definirane nadaljnje aktivnosti prenosa.

Zaključek prenosa proizvodnega procesa

Prenos je uspešno končan, ko:

- je zaključena validacija proizvodnega procesa,
- je PRE odobrena s strani regulatornih organov,
- lahko PRE z ustrežno dokumentacijo dokaže, da so vse aktivnosti prenosa izvršene v skladu z regulatornimi zahtevami,
- je proces proizvodnje skladen z registracijsko dokumentacijo,
- so vse določene nadaljnje aktivnosti prenosa končane,

– so doseženi vsi tehnološki kriteriji sprejemljivosti in zaključni kriteriji prenosa. Skrbnik prenosa proizvodnega procesa uradno zaključi prenos tako, da o tem obvesti tim prenosa in ustrezen izvršni odbor.

Spremembe po zaključitvi prenosa proizvodnega procesa

V primeru, da ODE ostane nosilec dovoljenja za promet z zdravilom tudi po zaključku prenosa proizvodnega procesa, spremembe procesa ali izdelka (sprememba dobaviteljev surovin, ovojnine, sprememba proizvodnega procesa,...) izvaja PRE s predhodno odobritvijo ODE. V kolikor je nosilec dovoljenja za promet z zdravilom PRE, lahko odobrava nadaljnje spremembe procesa ali izdelka brez dodatnih odobritev.

1.5 Prenos analitskih metod

Prenos analitskih metod je proces, ki zagotavlja, da je PRE zmožna neodvisno ter z ustrežno točnostjo in natančnostjo analitsko ovrednotiti kakovost serije izdelka (10).

Pogoj za izvedbo prenosa analitskih metod je odločitev ustreznega izvršnega odbora. Predmet prenosa so lahko samo validirane analitske metode. Odgovornost za začetno validacijo analitskih metod ima ODE. V izjemnih primerih (npr. prenos analitskih metod v več PRE) lahko validacija in prenos analitskih metod potekata vzporedno, vendar prenos ne more biti zaključen pred uspešno validacijo analitskih metod.

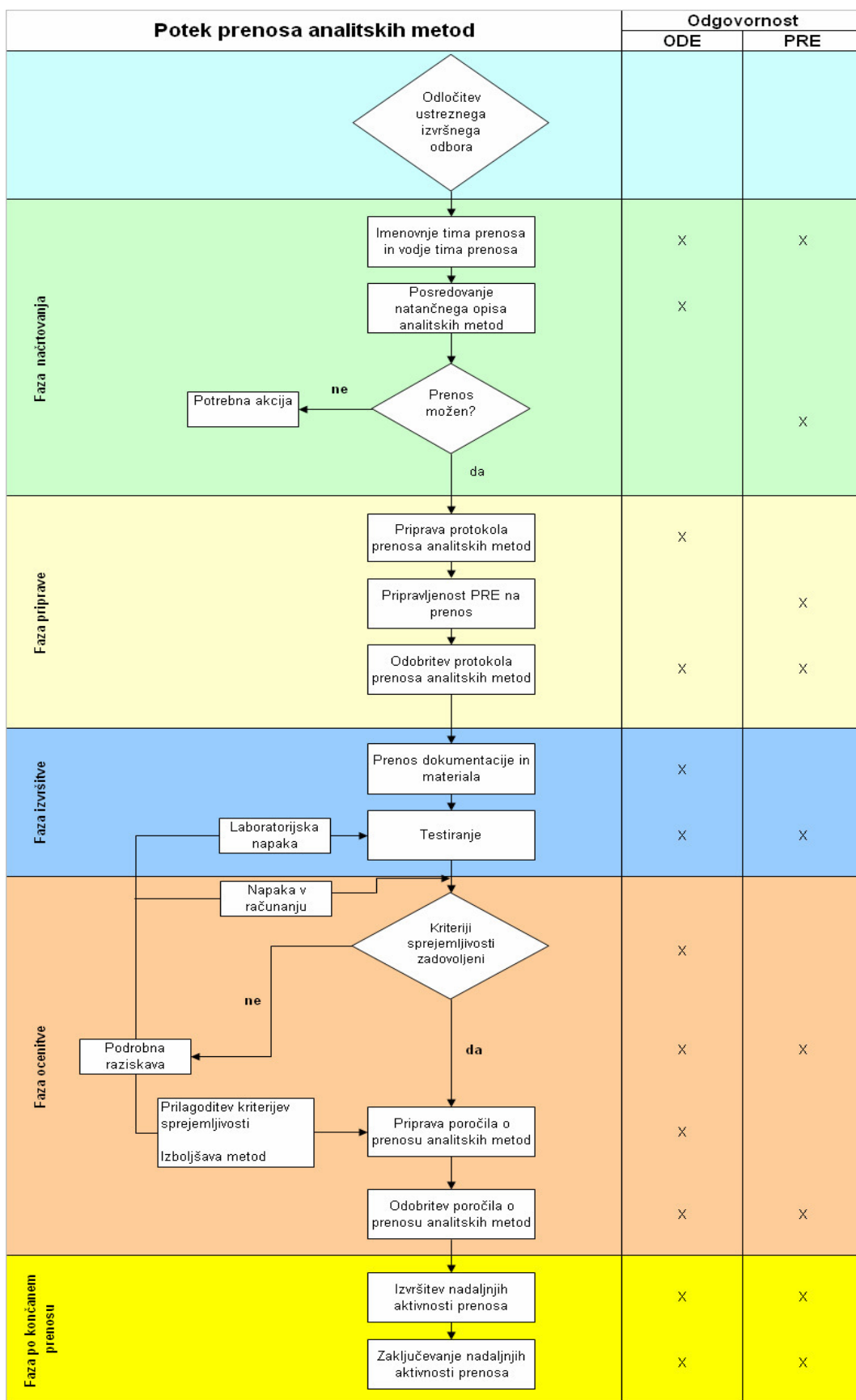
1.5.1 Faze prenosa analitskih metod

Prenos analitskih metod je razdeljen na naslednje faze (10):

1. faza načrtovanja
2. faza priprave
3. faza izvršitve
4. faza ocenitve
5. faza po končanem prenosu

V primeru, da za to obstaja upravičen razlog in se z njim strinjata obe enoti, se lahko aktivnosti izvedejo vzporedno ali po drugačnem vrstnem redu.

Schema poteka prenosa analitskih metod in podrobnejši opis faz sledi v nadaljevanju.



Slika 3: Potek prenosa analitskih metod

Faza načrtovanja

Imenovanje tima prenosa in vodje tima prenosa

Na začetku prenosa je potrebno določiti člane tima prenosa in vodjo tima ODE in PRE. V timu morata sodelovati osebi iz laboratorijev obeh enot.

Če ni drugače določeno, je odgovornost za celoten prenos analitskih metod na strani ODE.

Preverjanje možnosti prenosa analitskih metod

ODE mora priskrbeti PRE natančen opis analitskih metod. Ta dokumentacijo pregleda in poda mnenje, ali je glede na razpoložljivost potrebne opreme, kapacitete in izkušnje, sposobna izvajati konkretne analitske metode.

V primeru, da je to potrebno, so predstavniki ODE dolžni izvršiti izobraževanje osebja PRE.

Faza priprave

Priprava protokola prenosa analitskih metod

Odgovornost za pripravo protokola ima ODE. Protokol vsebuje naslednje podatke:

- namen in obseg prenosa,
- ime produkta, katerega analitske metode so predmet prenosa,
- imena in podrobnosti ODE in PRE,
- imena vodij tima prenosa obeh enot,
- seznam dokumentov, ki jih ODE priskrbi PRE (specifikacije, analizni postopki, standardni operacijski postopki, validacije analitskih metod, varnostni listi,...),
- seznam materiala prenesenega iz ODE v PRE (referenčne substance, placebo vzorci, testni vzorci, reagenti),
- seznam analitske opreme, prenesene iz ODE v PRE (HPLC kolone, elektrode,...),
- ovrednotenje kritičnosti analitskih metod; ODE ga lahko izvede kot oceno tveganja in določi, zakaj je test opredeljen kot *kritičen* ali *ne kritičen* (npr. ne kritičen ker velja za standardni test). Testi ovrednoteni kot *ne kritični* niso predmet prenosa analitskih metod.

- Za vse teste opredeljene kot *kritični*, je potrebno izdelati program testiranja in opredeliti kriterije sprejemljivosti.

V programu testiranja je določeno:

- število vzorcev; potrebno je analizirati vzorce treh serij. V izjemnih primerih je lahko število serij manjše.
- opredelitev vzorcev (ime vzorca, kontrolna številka vzorca,...)
- število determinant (število ponovitev določenega testa)

Zaradi lažje uskladitve in olajšane določitve kriterijev sprejemljivosti za kritične teste, so kriteriji sprejemljivosti za nekatere teste v naprej določeni v splošnih operativnih postopkih podjetij. Kriteriji sprejemljivosti so določeni na podlagi uporabe metode, validacije metode in preteklih rezultatov, dobljenih v ODE. Za vsak test je določeno tudi minimalno število potrebnih ponovitev. Možno je določiti drugačne kriterije sprejemljivosti, vendar ti morajo biti upravičeni na podlagi strokovnih ugotovitev (npr. opažene analitske vrednosti so dosti pod specifikacijskimi vrednostmi, zelo higroskopen in nestabilen analitski vzorec). Kriteriji sprejemljivosti, ki niso v naprej določeni, se določijo glede na konkreten primer.

Priporočljivo je, da se v protokolu določi oblika poročila, način poročanja in podatke, ki jih je potrebno dodati k rezultatom analiz (npr. kromatogrami, spektri), saj se na ta način olajša poročanje rezultatov in zagotovi lažja primerjava med rezultati laboratorijev ODE in PRE.

Pripravljenost prejemne enote

Na podlagi protokola PRE oceni pripravljenost laboratorijev za izvajanje analitskih metod opisanih v protokolu. Treba je preveriti, ali je zahtevana oprema na razpolago in kvalificirana. Preveriti je potrebno tudi pripravljenost in ustrezno usposobljenost osebja.

Proces prenosa analitskih metod se lahko nadaljuje šele, ko PRE potrdi svojo pripravljenost.

Odobritev protokola prenosa analitskih metod

Po potrditvi pripravljenosti PRE, se protokol odobri in podpišeta ga vodji tima prenosa obeh enot.

Faza izvršitve

Prenos dokumentacije in materiala

ODE predloži PRE vso dokumentacijo in materiale, potrebne pri prenosu, kot je določeno v protokolu.

Testiranje

Testiranje je potrebno izvesti glede na pripravljen program testiranja v obeh enotah. Teste izvaja usposobljeno osebje s kvalificirano in kalibrirano opremo.

Faza ocenitve

Vrednotenje rezultatov

Vrednotenje rezultatov opravi ODE. PRE predloži ODE rezultate, dobljene tekom testiranja, skupaj s pripadajočimi podatki (npr. kromatogrami, rezultati testiranja primernosti sistema). Osnova za vrednotenje uspešnosti opravljenih analiz so kriteriji sprejemljivosti, opredeljeni v protokolu.

V primeru, da so rezultati ustrezni, je faza vrednotenja zaključena in sledi priprava poročila.

V primeru, da se rezultati ne ujemajo z vnaprej določenimi kriteriji sprejemljivosti, je potrebno narediti raziskavo o odstopih v obeh enotah. Glede na ugotovitve raziskave, se tim prenosa odloči o nadaljnjih ukrepih.

Kadar je ugotovljena laboratorijska napaka, je potrebno napako odpraviti in teste ponoviti. Vrednotijo se rezultati ponovljenih analiz.

Če se laboratorijska napaka kot vzrok za neustrezne rezultate lahko izključi, je potrebno preučiti kompleksnost, robustnost in ponovljivost metode, ki se prenaša. Glede na ugotovitve, se lahko kriteriji sprejemljivosti prilagodijo, v kolikor je to znanstveno upravičeno. Prvotni in novi kriteriji sprejemljivosti ter razlogi za postavitve novih kriterijev, so navedeni v poročilu. Vrednotenje se nato nadaljuje z upoštevanjem novih kriterijev sprejemljivosti.

V primeru, da kompleksnost, robustnost in ponovljivost analitskih metod niso zadostne, je potrebno analitske metode izboljšati. O tem je treba podrobno razpravljati v poročilu o

prenosu analitskih metod. Treba je začeti novi prenos analitskih metod s spremenjenimi, izboljšanimi analitskimi metodami.

Priprava poročila o prenosu analitskih metod

V poročilu so dokumentirane aktivnosti, ki so bile izvedene v času prenosa. Odgovornost za pripravo poročila ima ODE. Poročilo mora vsebovati najmanj naslednje podatke:

- povezavo do pripadajočega protokola prenosa analitskih metod,
- namen in cilj prenosa,
- ime produkta, katerega analitske metode so bile predmet prenosa,
- imena in podrobnosti ODE in PRE,
- imena vodij tima prenosa obeh enot,
- kriterije sprejemljivosti kritičnih analitskih metod,
- informacije o obisku strokovnjakov ODE in izobraževanju osebja v PRE,
- rezultate testov, izvedenih v obeh enotah ter povezave do drugih podatkov pridobljenih tekom testiranja,
- podrobno analizo rezultatov in vrednotenje, glede na kriterije sprejemljivosti,
- diskusijo in zaključek,
- vse upravičene spremembe glede na protokol in razpravo o njih,
- seznam sprememb in prilagoditev analitskih metod,
- seznam nadaljnjih aktivnosti, če so te določene.

Odobritev poročila o prenosu analitskih metod

Poročilo morata odobriti in podpisati vodji tima prenosa obeh enot. V primeru, da ni določenih nadaljnjih aktivnosti, se prenos smatra zaključen z odobritvijo poročila.

Faza po končanem prenosu

Izvršitev nadaljnjih aktivnosti prenosa

Vse aktivnosti, navedene v poročilu prenosa analitskih metod, morajo biti izvršene. Spremembe in prilagoditve analitskih metod morajo biti ovrednotene glede na pomembnost vpliva na proces registracije. V primeru, da imajo spremembe/prilagoditve

bistven vpliv na proces registracije, je treba postopati v skladu s predpisanim postopkom obvladovanja sprememb.

V primeru, da spremembe/prilagoditve vplivajo na trenutno validacijo metod, je treba izvesti revalidacijo v PRE.

Zaključevanje nadaljnjih aktivnosti prenosa

Prenos analitskih metod je zaključen, ko so izvršene vse nadaljnje aktivnosti prenosa.

Konec prenosa potrđita vodji tima prenosa obeh enot.

1.6 Definiranje kriterijev uspešnosti procesa prenosa tehnologije

Načrtovanje prenosa tehnologije in določanje kriterijev uspešnosti procesa prenosa je za uspešno izvedbo prenosa prav tako pomembno, kot izvedba sama.

Prenos tehnologije velja za uspešnega, ko je PRE zmožna redno proizvajati prenesen izdelek ali izvajati proces ali metodo v skladu s prej določenimi kriteriji sprejemljivosti.

Glede na razlog za prenos, se lahko kriteriji sprejemljivosti razlikujejo, pomembno pa je, da so vedno ustrezno dokumentirani.

Kriterije uspešnosti prenosa tehnologije lahko razdelimo v dve skupini (2):

- kriteriji z vidika regulatornih agencij,
- poslovni kriteriji uspešnosti prenosa.

Z vidika regulatornih agencij, so glavni kriteriji za uspešen prenos naslednji:

- prisotnost kriterijev sprejemljivosti in ustreznih specifikacij,
- primernost opreme in usposobljenost osebja,
- izdelani protokoli prenosa in splošni operativni postopki,
- dokumentirani podatki, da je PRE zmožna proizvajati izdelek v skladu s kriteriji sprejemljivosti.

Poslovni kriteriji uspešnosti prenosa so specifični glede na prenos, lahko pa jih razvrstimo v naslednje skupine:

- stroškovni vidik,
- razmerje med proizvodnimi kapacitetami in obsegom proizvodnje,
- zmožnost/ustreznost opreme in objektov,
- kriteriji časa (terminov).

1.7 Deset korakov do uspešnega prenosa tehnologije

V nadaljevanju je navedenih deset korakov do uspešnega zaključka prenosa tehnologije (11).

⇒ **Izbira novega proizvodnega mesta**

Način izbire novega proizvodnega mesta se razlikuje med posameznimi družbami, glede na proizvodno filozofijo, ki ji družba sledi (npr. načelo centrov odličnosti za določeno farmacevtsko obliko ali večfunkcijskih proizvodnih centrov po svetu).

Ne glede na to, pa je pri izbiri novega proizvodnega mesta potrebno upoštevati naslednje:

- narodnostno in kulturološko različnost,
- razmerje med kapacitetami in izkoriščenostjo,
- primerjavo tehnologije in načrt procesa,
- vključitev davkov,
- zakone o izvozu in uvozu izdelkov,
- pogoje in stroške prevoza,
- varnost in industrijsko higieno,
- zakone, ki veljajo na področju proizvodnega mesta,
- kapital in stroške; na začetku je potrebno določiti proračun projekta, upoštevajoč stroške potovanja in nastanitve, zamenjavo delov in rezervne dele opreme, potrebne za nov izdelek. Poskrbeti je potrebno, da je proizvodna oprema ustrezna in kvalificirana, saj lahko kvalifikacija glavnih delov opreme v naglici povzroči dodatne stroške in nepričakovane zamude pri projektu.

⇒ **Oblikovanje tima prenosa**

Člani tima prenosa so odgovorni za vodenje manjših timov na področju, katerega predstavljajo (analitika, pakiranje, finance,...), saj tako lažje zagotovijo pravočasno reševanje določenih nalog.

Ključna stvar za uspeh projekta je zadostna in primerna komunikacija med člani tima. Da bi bile delovne skupine učinkovite in bi projekt teklen brez težav, mora vodja tima posredovati pri rešitvah konfliktov in iskati alternativne možnosti rešitev že pred glavnimi sestanki tima.

⇒ **Načrtovanje prenosa**

Načrt celotnega prenosa nam poda smernice glede poteka dela pri projektu. Namen načrta je ponazoriti aktivnosti v času prenosa. Načrt prenosa nam lahko pomaga identificirati potencialne nevarnosti in izzive med prenosom.

V začetnih fazah prenosa morajo člani tima prenosa upoštevati številne predpostavke, na primer predpostavko, da bodo validacije procesa, analitike in čiščenja potekale brez večjih zapletov, da bodo oprema, izdelek, ovojnina in druge komponente, potrebne za proizvodnjo dobavljene v pričakovanem času,... Na podlagi teh predpostavk in določenega datuma zaključka prenosa tehnologije, se pripravi celoten časovni potek prenosa in določi časovne mejnike prenosa (8). Za uspešno izvedbo projekta je nato zelo pomembno natančno spremljanje posameznih aktivnosti ter pravočasno odpravljanje težav, ki bi lahko povzročile prekoračitev postavljenih rokov.

Med začetnim vrednotenjem zmožnosti PRE je narejena primerjava proizvodne opreme obeh enot in možnost nadgrajevanja le-te, primerjava analitike ter vpliv drugih potekajočih procesov v enoti. Lahko se zgodi, da je v proizvodni proces potrebno vpeljati spremembe, saj naprimer dobavitelj izdelka ali ovojnine za PRE, ne more biti enak kot za ODE.

Po identifikaciji vseh neizbežnih sprememb v proizvodnem procesu je potrebno natančno določiti obseg procesa prenosa, tako da se vsi člani tima prenosa zavedajo potrebnih aktivnosti in odgovornosti.

⇒ **Izdelava analize vrzeli (gap analiza)**

Analiza vrzeli je ena izmed prvih glavnih aktivnosti, ki sledijo načrtu prenosa. V njej je potrebno podrobno opredeliti zahteve, potrebe in želje, ki bodo omogočile uspešen zaključek projekta v predvidenem roku.

V tej fazi se izdelava podrobna procesna shema in navede predvidena proizvodna oprema ter vse dodatne zahteve (npr. pogoji okolja, uporaba organskih topil, rokovanje z odpadki, kakovost vode). Ti podatki so lahko kritični za celoten prenos tehnologije.

⇒ **Ustvarjanje in obnavljanje strategije**

Priporočljivo je oceniti, koliko serij izdelka je potrebno izdelati za uvajanje in doseganje strokovnosti osebja pred izdelavo validacijskih serij. Celotna strategija zahteva ravnotežje med zahtevami glede izdelka, njegovo razpoložljivostjo in časovnim planom proizvodnje.

Med izvedbo prenosa, je potrebno usmeriti pozornost na tveganja, ki so bila opredeljena v analizi tveganj, saj se tako izognemo nepričakovanim negativnim presenečenjem in zamudam pri projektu.

⇒ **Izvajanje strategije**

Med procesom prenosa morajo biti člani tima pozorni na:

- sledenje načrtu,
- spremljanje časovnih mejnikov,
- razlike med predvidenimi in dejanskimi stroški,
- spremljanje tveganj,
- finance projekta.

⇒ **Izdelava poskusnih serij**

S poskusnimi serijami določimo (ali v primeru prenosa od razvojnega centra do proizvodnega mesta potrdimo rezultate razvojnih serij) kritične procesne parametre, kritične parametre kakovosti in kritične teste procesa. Pri izdelavi poskusnih serij se naredijo tudi obremenilni testi ter potrdi zmožnost opreme (kapaciteta, hitrost pakiranja,...). Ti podatki so potrebni za izračun potrebnega časa za izdelavo določenih velikosti serij izdelka.

⇒ **Izdelava validacijskih serij**

Do te točke bi naj bil proces proizvodnje dobro definiran in določene meje zmogljivosti. Ob izdelavi validacijskih serij, ima PRE možnost za ponoven pregled in popravke dokumentacije, povezane s samim proizvodnim procesom in izboljšanje procesa materialnih tokov.

⇒ **Pripravljenost lokacije na inšpekcijo pred odobritvijo (PAI)**

Priprava lokacije na inšpekcijo pred odobritvijo ni aktivnost, ki se izvaja na koncu projekta, ampak tekoča aktivnost tekom celotnega projekta. Na ta način se izogne paničnemu sestavljanju in zbiranju potrebne dokumentacije v fazi priprave na najavljeno inšpekcijo pred odobritvijo.

⇒ **Proslava dosežkov in uspeha projekta**

Ko se mejniki projekta uspešno in pravočasno zaključijo in je PRE uspešno prevzela tehnologijo, je čas za proslavo dosežkov tima prenosa.

2 NAMEN DELA

Dobro definiran in načrtovan proces prenosa tehnologije je pomemben za zagotavljanje uspešnega prihoda izdelka na nov trg. Kljub temu, da je ključna točka uspešnega prenosa zagotoviti potrebne informacije in ustrezno dokumentacijo v paketu tehnične dokumentacije, je uspešnost prenosa v veliki meri povezana s primerno komunikacijo in odnosi med člani tima prenosa. Pomembno je, da so pred pričetkom prenosa natančno določene vloge in odgovornosti sodelujočih pri prenosu.

Poleg doseganja tehnoloških kriterijev sprejemljivosti, je pri prenosu tehnologije potrebno zagotoviti tudi skladnost izdelka z registracijsko dokumentacijo. Stroški in potreben čas za prenos se v mnogih primerih povečajo zaradi nedosledne ali protislovne interpretacije regulatornih zahtev.

Zaradi tega smo se odločili natančno proučiti konkreten proces prenosa tehnologije določenega trdnega izdelka in ugotoviti, na kakšen način poteka proces prenosa tehnologije v realnosti.

Namen našega dela bo:

- narediti pregled literature in veljavnih smernic o prenosu tehnologije,
- zbrati informacije o dokumentaciji na področju kakovosti, potrebni za nemoten potek prenosa tehnologije,
- definirati ključne kontrolne točke prenosa tehnologije, opredeliti odgovornosti za izvajanje določenih aktivnosti in pridobivanje potrebne dokumentacije pri prenosu tehnologije na področju kakovosti,
- vzpostavitev učinkovitega procesa zagotavljanja skladnosti izdelka z registracijsko dokumentacijo
- narediti načrt optimizacije procesa prenosa tehnologije z namenom izboljšave komunikacije med obema enotama in člani tima prenosa ter lažjega in hitrejšega dostopa do informacij, povezanih s prenosom tehnologije.

Izdelali bomo obrazec za pregled ključnih kontrolnih točk prenosa tehnologije na področju kakovosti. Na podlagi obrazca bi se opredelile odgovornosti za izvedbo določene

aktivnosti ter pridobivanje potrebnih podatkov in dokumentacije za uspešno izvedbo aktivnosti.

V procesu prenosa tehnologije je za uspešen prihod izdelka na trg nujno delati v skladu z dovoljenjem za promet z zdravilom. Za optimalno delo bomo izdelali seznam kontrolnih točk ter obrazec za lažjo in učinkovitejšo implementacijo zahtev iz CTD v proizvodnjo.

V procesu pakiranja izdelka je pomembno zagotavljanje kakovosti izdelka. V globalnih farmacevtskih podjetjih so prenosi tehnologije med posameznimi proizvodnimi mesti vse pogostejši. Poleg tega je v izdelavo, pakiranje, testiranje in sproščanje izdelka na trg vključenih veliko farmacevtskih podjetij v različnih delih sveta. Zato je ključnega pomena, da ob prenosih tehnologije postavimo učinkovit sistem kontrole, ki zagotavlja skladnost izdelkov na trgu.

Pogosto se srečujemo s primerom, ko se nepakiran izdelek (bulk) proizvede na enem proizvodnem mestu, pakira pa na drugem. Proučili bomo, kaj je potrebno preveriti pred uporabo, oziroma pakiranjem nepakiranega izdelka, proizvedenega v družbi Lek ali proizvedenega na drugem proizvodnem mestu ter pred sproščanjem končnega izdelka na trg, da bi zagotovili ustrezno kakovost izdelka.

Primerna komunikacija med člani ODE in PRE je pomemben faktor za uspešno izvedbo prenosa tehnologije. Pri proučevanju poteka prenosa tehnologije bomo skušali ugotoviti, kje prihaja do težav pri komunikaciji in pridobivanju informacij ter narediti načrt za odpravo teh težav.

Potrebno pa je upoštevati, da je vsak prenos edinstven, zato je poleg splošnih zahtev vedno potrebno upoštevati tudi specifičnost posameznega izdelka.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

Za predmet diplomske naloge smo izbrali prenos tehnologije izdelka, pri katerem je potekal prenos procesa pakiranja, analiziranja in sproščanja na trg iz enega proizvodnega mesta na drugo, znotraj skupine Sandoz. Pri prenosu je bila v vlogi ODE družba v Turčiji, v vlogi PRE pa družba Lek d.d.. Po prenosu se je proizvedel KI za prodajo v desetih evropskih državah in predstavlja najpomembnejši prenos tehnologije v skupini Sandoz to leto.

KI, katerega prenos smo proučevali, spada med trdne farmacevtske oblike. Prenos je potekal za 20 mg in 40 mg gastrorezistentne tablete, pakirane v pretisne omote ali platenke. Vsebuje učinkovino pantoprazol in ga uvrščamo v farmacevtsko skupino A02BC – Zaviralci protonske črpalke (12).

Pri svojem delu smo proučili smernice ICH, priporočila FDA, EMEA-e ter obstoječe interne splošne postopke v družbi, ki govorijo o prenosu tehnologije. Pri tem smo si pomagali s spletnimi stranmi organizacij ICH, FDA ter EMEA-e (13, 14, 15).

Pri proučevanju primera prenosa tehnologije smo uporabili dokumentacijo, povezano s prenosi tehnologije, ki je bila v tistem trenutku veljavna v družbi. Interni splošni postopki, veljavni v družbi Lek d.d., GOP-i, veljavni v družbi Sandoz ter dokumentacija, povezana s prenosom tehnologije, je bila dostopna v družbi.

Pri delu smo pregledali tudi obstoječe kontrolne sezname aktivnosti, potrebnih med prenosi tehnologije, ki so bili v uporabi v družbi Lek d.d..

3.2 Metode

Za analizo prenosa tehnologije smo izbrali izdelek, pri katerem smo lahko časovno spremljali prenos in aktivnosti, povezane z njim, od začetka do konca.

Proces prenosa tehnologije je potekal od 21.11.2008, ko je bil sklican uvodni sestanek, do 6.5. 2009, ko se je uspešno zaključil in je prišel izdelek na trg v prvi evropski državi.

Dela smo se lotili tako, da smo bili prisotni na sestankih tima prenosa. Sestanki tima so potekali približno enkrat na mesec oz. proti koncu prenosa po potrebi, glede na potekajoče aktivnosti. Na sestankih so bili prisotni predstavniki vseh področij, sodelujočih pri prenosu. Na uvodnem sestanku za določen izdelek je vodja tima timu prenosa predstavil izdelek in potek prenosa. Določil je tudi potrebne aktivnosti za prenos in razdelil odgovornosti.

Na sestankih, ki so sledili, se je vsakič naredil pregled preteklih aktivnosti, pogovorilo se je o izvršenih aktivnostih, morebitnih zapletih, diskutiralo o rešitvah in določilo nadaljnje aktivnost in roke izvedbe le-teh.

Na sestankih smo pozorno spremljali potek in način dela.

S spremljanjem procesa prenosa in na podlagi obstoječega kontrolnega seznama aktivnosti, potrebnih za prenos določenega izdelka, smo skušali ugotoviti, kaj so pomankljivosti kontrolnega seznama na področju kakovosti in pri katerih aktivnostih prihaja do težav glede komunikacije in pridobivanja potrebnih podatkov.

Bili smo pozorni tudi na razlike med potekom prenosa, opisanim v splošnih postopkih, ki veljajo v družbi Lek d.d. in dejanskim potekom prenosa, ki smo ga proučevali.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Aktivnosti področja kakovosti pri prenosu tehnologije

Področje kakovosti zajema zagotavljanje kakovosti in kontrolo kakovosti (16).

Zagotavljanje kakovosti vključuje vse procese, ki vplivajo na kakovost izdelka. Obsega načrtovanje in razvoj farmacevtskih pripravkov po določenih dobrih praks, jasno definiran proizvodno/kontrolni proces, jasno določene vodstvene odgovornosti, izvedbo vseh priprav za proizvodnjo, dobavo in uporabo ustreznih vstopnih surovin in ovojnine, izvedbo vseh potrebnih kontrol medizdelkov ter drugih kontrol v procesu, pravilno proizvajanje in preverjanje končnih izdelkov, prepoved prodaje ali dobave farmacevtskih izdelkov, preden pooblaščen oseba ne overi, da je bila serija proizvedena in kontrolirana v skladu z zahtevami dovoljenja za promet ter postopke, ki zagotavljajo strokovno skladiščenje in transport farmacevtskih izdelkov, da ohranijo svojo kakovost ves čas roka uporabe.

Kontrola kakovosti je proces, ki zajema vzorčenje, opredelitev specifikacij, dokumentacijo in vse procese, ki zadevajo kakovost izdelka. Bistveno za ustrezno delovanje kontrole kakovosti je, da je ločena in neodvisna od proizvodnje. Enota kontrole kakovosti je odgovorna za določanje obsega validacij, izvajanja vseh postopkov kontrole kakovosti, shranjevanje referenčnih vzorcev, spremljanje stabilnosti izdelkov,... Vse našteje postopke je treba opraviti točno po predpisanem postopku. S kontrolo kakovosti se ugotavlja, ali zdravilo ustreza veljavnim, registriranim specifikacijam in je proizvedeno v skladu z DPP ter navedbami v CTD.

Prav zaradi zagotavljanja učinkovitega, varnega in kakovostnega zdravila, je pomembno že v fazi načrtovanja in priprave na proizvodnjo izdelka posvetiti veliko pozornost zagotavljanju kakovosti izdelka, pripravi proizvodnje ter potrebnih dokumentov in kontroli kakovosti v skladu z DPP in dovoljenjem za promet.

Izdelali smo obrazec (priloga 1), ki služi lažjemu pregledu ključnih kontrolnih točk prenosa tehnologije na področju kakovosti. Ključne kontrolne točke smo natančneje proučili in ugotovili, kateri podatki in dokumenti so nujni za izvršitev določenih aktivnosti.

Za lažje in hitrejše pridobivanje potrebnih podatkov in dokumentov je na obrazcu ob le-teh naveden njihov vir, oziroma oddelek, ki je odgovoren za posredovanje podatkov in dokumentov Oddelku kakovosti.

Ker je časovni potek aktivnosti, povezanih s prenosom zelo pomemben za uspešen prihod izdelka na trg, smo v obrazec vključili tudi predviden potreben čas za izvedbo aktivnosti. Na ta način je možno za posamezen izdelek ugotoviti, kje lahko pride do časovnih zamud, od česa so odvisne in kaj bi bilo možno narediti, da bi se časovne zamude zmanjšale.

Na začetku prenosa se za vsak izdelek posebej določi oseba, ki je odgovorna za izvršitev aktivnosti, povezanih s kontrolnimi točkami prenosa tehnologije na področju kakovosti. S svojim podpisom na obrazcu potrdi, da je aktivnost uspešno zaključena.

V obrazec smo vključili tudi podatek o državah, v katerih bi naj bil izdelek v prodaji, saj je le-ta pomemben zaradi različnih registracijskih postopkov v različnih državah. Za vsako vrsto registracijskega postopka je tako potrebno pridobiti drugo registracijsko dokumentacijo.

Priloga 1: Obrazec za pregled ključnih kontrolnih točk prenosa tehnologije na področju kakovosti

Aktivnosti na področju kakovosti, potrebne za uspešen prenos izdelka iz enega proizvodnega mesta na drugo so naslednje:

4.1.1 Preverjanje možnosti vstopa izdelka v proizvodnjo

Pred pričetkom aktivnosti, povezanih s prenosom novega izdelka v proizvodnjo, je potrebno preveriti možnosti vstopa le-tega v proizvodnjo. Pridobiti je potrebno podatek o LD₅₀ izdelka in se na podlagi tega odločiti, ali je vstop izdelka v proizvodnjo možen. V primeru, da je izdelek preveč toksičen in je proizvodnja, povezana z njim, zaradi neprimerne opreme in prostorov preveč rizična, vstop izdelka v proizvodnjo ni možen.

Ob uvedbi novih izdelkov v proizvodnjo oziroma pred pričetkom pakiranja, je potrebno oceniti najbolj kritičen oziroma »najslabši« izdelek na določeni proizvodni opremi.

»Najslabši« izdelek je izdelek, ki vsebuje učinkovino, ki je minimalno topna v vodi in maksimalno toksična.

Podatke o predhodnem »najslabšem« izdelku na določeni proizvodni opremi je potrebno primerjati s podatki za nov izdelek, ki je predviden za proizvodnjo ali pakiranje na določeni proizvodni opremi. Na podlagi topnosti v vodi in faktorja toksičnosti ($f = DD/LD_{50} \times 80 \text{ kg}$) za učinkovino, prisotno v izdelku, se določi nov »najslabši« izdelek z vidika čiščenja.

V primeru, da se ugotovi, da je nov izdelek v proizvodnji obenem tudi nov »najslabši« izdelek z vidika čiščenja na določeni proizvodni opremi, je potrebno izdelati nov validacijski protokol čiščenja.

Validacijski protokol čiščenja je dokument, ki vsebuje opis proizvodne opreme, opis izvedbe validacije čiščenja proizvodne opreme, vrste in opis testiranja ter odgovornosti za izvedbo. Cilj validacije čiščenja proizvodne opreme je dokazati, da je veljaven postopek čiščenja proizvodne opreme učinkovit, ponovljiv in da pripomore k doseganju predpisanih standardov (proizvodna oprema je vizuelno čista, ostanki učinkovine in čistilnega sredstva so pod sprejemljivimi vrednostmi, čistost proizvodne opreme je mikrobiološko ustrezna). Validacija čiščenja se izvaja z najslabšim izdelkom z vidika čiščenja na proizvodni opremi in čistilnim sredstvom, ki je v uporabi za čiščenje proizvodne opreme.

4.1.2 Pridobitev modula 3 skupnega tehničnega dokumenta

Skupni tehnični dokument (CTD) je predpisan dokument, ki ga predloži predlagatelj za dovoljenje za promet z zdravilom pristojnemu organu za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Z njim dokazuje kakovost, varnost in učinkovitost zdravila.

CTD je razvila Mednarodna organizacija za harmonizacijo (ICH) z namenom uskladitve pogojev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski uniji, ZDA in na Japonskem.

CTD je sestavljen iz petih modulov (17):

- modul 1: regionalni podatki; za razliko od ostalih modulov je v različnih regijah različen, zato v ožjem pomenu ni del CTD-ja.
- modul 2: vsebuje vsebino, pregled in povzetek modulov 2,3,4 in 5

- modul 3: vsebuje podatke o kakovosti zdravila
- modul 4: vsebuje podatke o predkliničnih preizkušanjih zdravila
- modul 5: vsebuje podatke o kliničnih preizkušanjih zdravila

Za izvrševanje aktivnosti, povezanih s prenosom tehnologije in pripravo vseh potrebnih dokumentov, povezanih s proizvodnjo, je s stališča kakovosti pomemben predvsem modul 3. Modul 3 vsebuje podatke o zdravilni učinkovini, zdravilu (končnem izdelku) in dodatne podatke, povezane z zdravilom (podatke o prostorih in opremi, ovrednotenje varnosti naključno navzočih tujih snovi ter podatke o novih pomožnih snoveh).

Modul 3 mora oddajna enota posredovati prejemni enoti.

4.1.3 Podpisovanje pogodbe o zagotavljanju kakovosti in dodatka za specifičen izdelek

V času globalizacije in ob prenosih tehnologije prihaja do vedno večjega obsega pogodbene proizvodnje.

Pri pogodbeni proizvodnji je pomembno, da je le-ta ustrezno določena, dogovorjena in kontrolirana. Na ta način se preprečijo nesporazumi, ki bi lahko privedli do neustrezne kakovosti izdelka.

Pogodba o zagotavljanju kakovosti je dokument, v katerem se predpišejo obveznosti in pristojnosti obeh partnerjev (delodajalca in delojemalca) glede proizvodnje ter zagotavljanja pričakovane kakovosti posameznega proizvoda (KI, nepakiranega izdelka, ovojnine, učinkovine,...). Vse določbe, navedene v pogodbi, se morajo ujemati z dovoljenjem za promet z zdravilom.

Pogodba:

- Opredeljuje odgovornosti obeh partnerjev glede proizvodnje in kontrole izdelkov.
- Podrobno opredeli način, po katerem pooblaščen oseba sprostijo serijo zdravila v promet.
- Jasno opredeljuje osebe, odgovorne za nabavo, preizkušanje in sproščanje materialov, nadzor izdelave, preverjanje kakovosti, vzorčenje in analize.

- Delodajalcu mora omogočati možnost izvedbe presoje pri izvajalcu pogodbene aktivnosti (delojemalcu).

Pogodbe o zagotavljanju kakovosti se podpisujejo:

- za zagotavljanje kakovosti v proizvodnji ali nabavi farmacevtskih KI, učinkovin oz. ključnih surovin ter ovojnine,
- za zagotavljanje kakovosti pri izvajanju storitev (npr. analiz, študij), proizvodnji, pakiranju, analiziranju in sproščanju KI znotraj iste družbe, vendar drugega proizvodnega mesta ter
- v primerih zagotavljanja kakovosti med nosilcem dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) in izvajalcem pogodbene aktivnosti sproščanja izdelkov na trg (BRS).

Pri prenosu tehnologij je Lek večinoma izvajalec pogodbene aktivnosti, zato je priprava pogodbe dolžnost pogodbenega partnerja (delodajalca), ki je obenem nosilec dovoljenja za promet z zdravilom in tako odgovoren za izdelek, ki je na trgu.

Oddelek za kakovost pregleda osnutek pogodbe in ga uskladi s partnerjem (predlagateljem pogodbe). V primeru, da se zahteve v pogodbi nanašajo tudi na druge enote (proizvodnja, nabava, oskrba,...), le-te sodelujejo pri pregledu pogodbe. Vsebino posameznih določb pogodbe je potrebno prilagoditi glede na posebnost proizvoda ali usluge.

Vsaka pogodba vsebuje dodatke za specifične izdelke, ki obsegajo podatke o posameznem izdelku. Osnovna oblika dodatka za specifičen izdelek je v družbi predpisana (priloga 2). Pogodbe o zagotavljanju kakovosti in dodatki za specifične izdelke so v angleškem jeziku.

Priloga 2: Dodatek za specifičen izdelek v pogodbi za zagotavljanje kakovosti

Dodatek za specifičen izdelek vsebuje naslednje podatke:

- ime učinkovine (INN),
- farmacevtsko obliko in jakost izdelka,
- podatke o registracijskem tipu in številki registracijskega dosjeja,
- vrsto primarne ovojnine ter rok uporabe izdelka, pakiranega v navedeni obojnini,
- KNGL; sedem mestna številčna koda, ki se določi na podlagi proizvodnega mesta izdelka, obsega projekta, povezanega z izdelkom (globalen ali lokalni), značilnosti

- nepakiranega izdelka (vrste učinkovine, farmacevtske oblike, jakosti,...),
registrirane farmacevtske oblike KI ter lastnika intelektualne lastnine,
- številko specifikacije za določen izdelek,
 - obliko napisa datuma proizvodnje, roka uporabe ter kontrolne številke,
 - pogoje shranjevanja ter transporta,
 - registrirane člene v oskrbovalni verigi za določen izdelek (proizvajalec učinkovine in nepakiranega izdelka, izvajalec pakiranja, analiz in sproščanja izdelka na trg, MAH ter podatke o odgovornem registracijskem centru),
 - pogoje shranjevanja med testiranjem stabilnosti ter frekvenco testiranja stabilnosti,
 - podatke, navedene na sekundarni ovojnini (ime zdravila, velikost pakiranja, država in registracijska številka) ter šifre KI,
 - podatke o spremembah dokumenta.

Dodatek za specifičen izdelek podpišeta predstavnika MAH ter BRS in je osnova za pripravo specifikacij ter CoA in CoC predlog.

Pred vključitvijo novega dodatka za specifičen izdelek v pogodbo za zagotavljanje kakovosti, je potrebno navedene podatke v osnutku dodatka preveriti in uskladiti s partnerjem.

Izdelali smo obrazec za lažje preverjanje in usklajevanje podatkov, navedenih v dodatku za specifičen izdelek (priloga 3).

Priloga 3: Obrazec za preverjanje skladnosti podatkov, navedenih v dodatku za specifičen izdelek

Na obrazcu so ob podatkih, ki se nahajajo na dodatku za specifičen izdelek, navedeni dokumenti in baze podatkov, s katerimi morajo biti podatki skladni.

Poleg modula 3 CTD je to še baza podatkov SAP, QA plani, protokol za spremljanje tekoče stabilnosti ter »artwork«.

SAP je poslovni informacijski sistem v družbi Lek d.d., ki služi za zbiranje, pridobivanje, obdelavo, shranjevanje in posredovanje podatkov z namenom izvajanja planiranja, proizvodnje, kontrole, analiz in odločanja. SAP KPG je del informacijskega sistema, namenjen področju registracij.

QA plan je plan, v katerem je natančno določena in opisana oskrbovalna veriga za določen izdelek. V njem so navedeni vsi registrirani člani oskrbovalne verige za izdelek in njihove vloge. Določen je potek povpraševanja, materialnih tokov in poti naročil med njimi. QA plan se izdelava ob vsakem prenosu tehnologije oziroma lansiranju novega izdelka na trg. Na podlagi QA plana se nato organizira celoten proces proizvodnje izdelka.

»Artwork« je načrt ovojnine, ki ga pripravi država, v kateri se bo izdelek prodajal, glede na svoje želje in pravila. »Artwork« se nato uskladi s partnerjem, ki bo izdelek proizvajal in dokončno potrdi s strani regulatornih organov države, v kateri se bo izdelek prodajal.

Ob vsakem podatku je določena enota, odgovorna za preverjanje skladnosti. Odgovorna oseba iz enote se po preverjanju skladnosti podpiše in navede morebitne pripombe. Po preverjanju skladnosti odgovorna oseba enote kakovosti o morebitnih neskladnostih obvesti partnerja in zaprosi originalno verzijo dokumenta v podpis.

Pogodbo o zagotavljanju kakovosti je potrebno uskladiti v fazi prenosa proizvodnje in/ali analitike, podpisana pa mora biti pred prvim rednim naročilom izdelka.

4.1.4 Preverjanje skladnosti proizvodnje z zahtevami iz modula 3 CTD ter priprava proizvodnje in potrebnih dokumentov za proizvodnjo

Proizvodnja, skladna s CTD je nujna za uspešen zaključek prenosa (preverjanje skladnosti spada med obvezne nadaljnje aktivnosti prenosa) ter prihoda izdelka na trg, zato smo posebno pozornost posvetili procesu preverjanja skladnosti proizvodnje z zahtevami iz modula 3 CTD ter implementacijo le-teh v proizvodnjo.

Pred pričetkom proizvodnje in po vsaki odobreni spremembi registracijske dokumentacije, je potrebno preveriti skladnost procesov, povezanih s proizvodnjo izdelka, s podatki v

modulu 3 CTD-ja. Dokumentacija, potrebna za proizvodnjo ter vsi interni dokumenti morajo biti prav tako izdelani v skladu z modulom 3.

Potrebno je zagotoviti skladnost z modulom 3 na naslednjih področjih:

- proizvodna oprema in proces proizvodnje (tehnološki postopki pakiranja, tehnološki postopki izdelave nepakiranih izdelkov)
- kakovost (Pogodbe o zagotavljanju kakovosti, interne specifikacije, interni analizni postopki)
- shranjevanje in transport izdelkov

Pred pričetkom prve proizvodnje izdelka je potrebno izdelati naslednje interne dokumente:

- tehnološki postopek pakiranja in tehnološki postopek izdelave nepakiranega izdelka (»bulka«),
- specifikacijo ovojnine (primarne in sekundarne),
- specifikacijo učinkovine,
- specifikacijo nepakiranega izdelka,
- specifikacijo KI,
- analizni postopek učinkovine,
- analizni postopek nepakiranega izdelka.

Tehnološki postopek pakiranja je dokument, na podlagi katerega zagotovimo pravilno in kakovostno pakiranje KI. Vsebuje navodila za delo, informacije o vstopnem materialu, postopku pakiranja, kontrolah med procesom pakiranja ter varnostna in dodatna opozorila tekom izvajanja pakiranja določenega izdelka.

Tehnološki postopek izdelave nepakiranega izdelka vsebuje navodila za delo, informacije o vstopnem materialu, postopku proizvodnje in kontrolah med procesom proizvodnje ter dodatna opozorila glede proizvodnje.

Specifikacija je osnovni dokument, v katerem opredelimo kvaliteto surovin ali produktov različnih faz v proizvodnji učinkovin ter farmacevtskih izdelkov. Pomembna je za določanje rednih analiz izdelkov, kakor tudi za sproščanje izdelkov v proizvodnjo oz. na trg.

Izdelati je potrebno dve specifikaciji ovojnine; specifikacijo primarne ovojnine in specifikacijo sekundarne ovojnine.

Primarna ovojna vključuje stično ovojno (ovojna, v kateri je shranjena farmacevtska oblika in je z njo v neposrednem stiku) ter njene funkcionalne dele. Specifikacija primarne ovojnine se izdelava na podlagi opisa in določitev v delu 3.2.P.7 modula 3 CTD.

Sekundarna ovojna je ovojna, v kateri je shranjena farmacevtska oblika s primarno ovojno. Specifikacija sekundarne ovojnine se izdelava na podlagi opisa v modulu 3 CTD ter »artworka«.

Specifikacije učinkovine, nepakiranega izdelka in KI se izdelajo na podlagi določitev in specifikacijskih meja, določenih v specifikacijah v modulu 3 CTD. V modulu 3 so navedeni tudi natančni opisi analiznih postopkov, na podlagi katerih se izdelajo interni analizni postopki učinkovine oziroma nepakiranega izdelka.

Interni dokumenti so nujno potrebni za pričetek proizvodnje in aktivnosti, povezanih s sproščanjem izdelka na trg ter transportom izdelka do kupca. Iz razpredelnice III je razvidna struktura modula 3 CTD (17). Ob vsakem delu modula 3 so navedeni interni dokumenti družbe ter procesi, ki morajo biti skladni z modulom 3. Pri tem smo upoštevali, da proizvodnja učinkovine ni predmet prenosa tehnologije in se njena skladnost zagotavlja na podlagi spremljajočih dokumentov, ki jih bomo opisali v poglavju 4.1.7 in 4.1.8.

Razpredelnica III: Struktura modula 3 ter skladnost internih dokumentov in procesov z modulom 3 CTD-ja.

Del modula 3	Vsebina dela modula 3	Skladnost z internim dokumentom, procesom
3.1	<i>pregled vsebine 3. modula (kazalo)</i>	
3.2	<i>Podatki</i>	
3.2.S	<i>Učinkovina</i>	
3.2.S.1	Splošni podatki	
3.2.S.1.1	Nomenklatura	/
3.2.S.1.2	Struktura	/
3.2.S.1.3	Splošne lastnosti	/
3.2.S.2	Izdelava	
3.2.S.2.1	Izdelovalci	pogodba o zagotavljanju kakovosti in dodatek za specifičen izdelek, sestavnica (SAP)
3.2.S.2.2	Opis postopka izdelave in medprocesne kontrole	/
3.2.S.2.3	Kontrola snovi in materialov	/
3.2.S.2.4	Kontrola kritičnih korakov in intermediatov	/
3.2.S.2.5	Validacija in/ali vrednotenje postopka izdelave	/
3.2.S.2.6	Razvoj postopka izdelave	/
3.2.S.3	Karakterizacija	
3.2.S.3.1	Razlaga strukture in drugih značilnosti	/
3.2.S.3.2	Nečistote	/
3.2.S.4	Kontrola učinkovine	
3.2.S.4.1	Specifikacije	interna specifikacija učinkovine
3.2.S.4.2	Analizni postopki	interni analizni postopki za učinkovine
3.2.S.4.3	Validacija analiznih postopkov	/
3.2.S.4.4	Analizno preskušanje serij	/
3.2.S.4.5	Utemeljitev specifikacij	/
3.2.S.5	Referenčni standardi ali materiali	/
3.2.S.6	Ovojnina	/
3.2.S.7	Stabilnost	shranjevanje, izvajanje ponovnih analiz
3.2.P	<i>Zdravilo/končni izdelek</i>	
3.2.P.1	Opis in sestava zdravila	pakiranje
3.2.P.2	Razvoj zdravila	/
3.2.P.3	Izdelava	
3.2.P.3.1	Izdelovalec/ci	pogodba o zagotavljanju kakovosti in dodatek za specifičen izdelek, sestavnica (SAP)

Del modula 3	Vsebina dela modula 3	Skladnost z internim dokumentom, procesom
3.2.P.3.2	Proizvodna sestavnica serije	interna specifikacija nepakiranega izdelka, sestavnica (SAP)
3.2.P.3.3	Opis postopka izdelave in medprocesne kontrole	tehnološki postopek izdelave nepakiranega izdelka, tehnološki postopek pakiranja
3.2.P.3.4	Kontrola kritičnih korakov in intermediatov	tehnološki postopek izdelave nepakiranega izdelka, tehnološki postopek pakiranja
3.2.P.3.5	Validacija in/ali vrednotenje postopka izdelave	/
3.2.P.4	Kontrola pomožnih snovi	
3.2.P.4.1	Specifikacije	specifikacija KI
3.2.P.4.2	Analizni postopki	interni analizni postopki za KI
3.2.P.4.3	Validacija analiznih postopkov	/
3.2.P.4.4	Utemeljitev specifikacij	/
3.2.P.4.5	Pomožne snovi človeškega ali živalskega izvora	/
3.2.P.4.6	Nove pomožne snovi	/
3.2.P.5	Kontrola zdravila	
3.2.P.5.1	Specifikacije	interna specifikacija nepakiranega izdelka
3.2.P.5.2	Analizni postopki	interni analizni postopki nepakiranega izdelka
3.2.P.5.3	Validacija analiznih postopkov	/
3.2.P.5.4	Analizno preskušanje serij	/
3.2.P.5.5	Karakterizacija nečistoč	/
3.2.P.5.6	Utemeljitev specifikacij	/
3.2.P.6	Referenčni standardi in materiali	/
3.2.P.7	Ovojnina	interna specifikacija primarne OVO, interna specifikacija sekundarne OVO, pakiranje
3.2.P.8	Stabilnost	interna specifikacija nepakiranega izdelka, tehnološki postopek pakiranja, SAP, transport in pogoji shranjevanja
3.2.A	<i>Dodatki</i>	
3.2.A.1	Prostori in oprema	/
3.2.A.2	Ovrednotenje varnosti naključno navzočih tujih snovi	/
3.2.A.3	Nove pomožne snovi	/
3.2.R	Regionalne informacije	/
3.3	Reference iz literature	/

Opomba: / pomeni, da vsebina modula 3 ni predmet preverjanja skladnosti

Za lažje in učinkovitejše zagotavljanje in preverjanje skladnosti proizvodnje in internih dokumentov z modulom 3, smo izdelali obrazec, primeren za preverjanje skladnosti pred prvo redno proizvodnjo ter po vsaki odobreni spremembi v registracijski dokumentaciji zdravila.

V obrazec za preverjanje skladnosti proizvodnje KI smo vključili dele modula 3, ki se nanašajo na učinkovino in vsebujejo podatke, ki so pomembni za zagotavljanje skladnosti KI.

Po preverjanju skladnosti odgovorna oseba s svojim podpisom na obrazcu zagotovi, da je določen interni dokument oziroma proces skladen z modulom 3 CTD. Po preverjanju in vzpostavitvi skladnosti ter izdelavi vseh potrebnih internih dokumentov, odgovorna oseba iz enote kakovosti s svojim podpisom na obrazcu za pregled ključnih kontrolnih točk zagotovi, da so proizvodnja in interni dokumenti v družbi skladni z modulom 3 CTD. Odgovorno osebo za preverjanje skladnosti iz enote kakovost o potrjenih spremembah registracijske dokumentacije obvešča odgovorna oseba iz enote registracij.

Priloga 4: Obrazec za preverjanje skladnosti proizvodnje KI ter internih dokumentov z modulom 3 CTD

4.1.5 Priprava CoA in CoC predloge

Analitski certifikat (CoA) je dokument, ki ga proizvajalec izdelava za kupca izdelka in priloži k vsaki seriji izdelka.

Izdelava se na podlagi specifikacije KI in rezultatov meritev za posamezno serijo KI.

Vsebuje obvezne podatke o analitskih rezultatih, ki so definirani na podlagi registracijske specifikacije. Poleg analitskih rezultatov določene serije izdelka, vsebuje CoA še naslednje podatke: datum proizvodnje, podatke o shranjevanju izdelka, veljavnost analize, rok uporabnosti KI, velikost serije,...

Certifikat o skladnosti (CoC) je dokument, s katerim proizvajalec kupcu zagotavlja:

- da pri proizvodnji izdelka ni prišlo do odstopov, ki bi vplivali na kakovost izdelka; z CoC za KI proizvajalec KI zagotovi, da ni prišlo do odstopov pri proizvodnji nepakiranega izdelka in pakiranju KI,
- da so bili pri testiranju izdelka rezultati znotraj specifikacijskih meja,

- da je potekala proizvodnja in testiranje izdelka v navedenem proizvodnem mestu v skladu s smernicami DPP ter v skladu s pogodbo o zagotavljanju kakovosti in dodatka za specifičen izdelek.

Poleg potrditev, navedenih zgoraj, so na CoC še naslednji podatki:

- naziv, jakost in farmacevtska oblika izdelka,
- šifra izdelka (značilna kombinacija števil, ki svojstveno identificira določen material) ter kontrolna številka izdelka (značilna kombinacija števil, črk ali števil in črk, ki svojstveno identificira serijo materiala); v primeru CoC za KI so navedene kontrolne številke KI, nepakiranega izdelka in učinkovine,
- velikost pakiranja izdelka in velikost serije izdelka,
- datum izdelave ter rok uporabe izdelka.

Oseba, odgovorna za sproščanje serije izdelka, s svojim podpisom zagotovi verodostojnost navedenih podatkov na CoC.

V primeru, da je prišlo med proizvodnjo ali analizo izdelka do odstopov, se le-ti morajo zavesti v poročilu o odstopih, ki se priloži CoC-ju.

Predloge CoA-jev in CoC-jev se izdelajo za posamezno šifro izdelka oz. KI ter državo, za katero je izdelek namenjen, glede na registracijske specifikacije in zahtevane parametre.

Vrednosti parametrov ter zahtevani podatki se nato vpisujejo za vsako serijo izdelka posebej.

4.1.6 Pridobitev protokola za spremljanje tekoče stabilnosti

Protokol za spremljanje tekoče stabilnosti se pripravi v skladu z ICH smernicami. V njem so opredeljeni vsi testi, ki so za testiranje stabilnosti primerni in navedeni v specifikaciji nepakiranega izdelka.

Za spremljanje tekoče stabilnosti nepakiranega izdelka je odgovoren proizvajalec le-tega. V primeru pakiranja nepakiranega izdelka, ki je bil proizveden in nato zapakiran v različnih proizvodnih mestih, je potrebno poslati v protokolu določeno količino KI k proizvajalcu nepakiranega izdelka.

4.1.7 Sproščanje nepakiranega izdelka za pakiranje

Pred pričetkom zadnje faze v procesu proizvodnje izdelka (faze pakiranja), je potrebno sprostiti nepakiran izdelek. Odgovorna oseba za sproščanje nepakiranega izdelka na podlagi vzorca in dokumentacije določi status serije izdelka in tako zagotovi, da je izdelek ustrezen (neustrezen) za nadaljnjo proizvodnjo.

Nepakiran izdelek je lahko proizveden znotraj družbe ali v drugem proizvodnem mestu v Evropi oziroma izven nje. Glede na mesto proizvodnje nepakiranega izdelka, je določen obseg analiz in potrebna dokumentacija za sproščanje.

V primeru nepakiranega izdelka, proizvedenega v družbi, je za sproščanje serije poleg vzorca potrebna naslednja dokumentacija:

- *proizvodno poročilo serije,*
- *analitski izvid serije,*
- *poročila o morebitnih dodatnih pregledih serije,*
- *izvid prevzemne kontrole nepakiranega izdelka,*
- *poročilo o odstopih pri seriji.*

Postopek sproščanja nepakiranih izdelkov, proizvedenih izven družbe, je odvisen od mesta proizvodnje le-teh.

Pri izdelkih, proizvedenih znotraj EU, se v družbi v celoti ponovno analizira najmanj ena serija na leto, ostale se analizirajo v skladu s planom kontrole.

Pri izdelkih, proizvedenih izven EU, se mora vsaka serija izdelka v skladu z Annexom 16 EU GMP (18) v EU ponovno testirati in sprostiti.

Pri izdelkih, ki so proizvedeni v državah z MRA, mora biti vsaka serija izdelka v skladu z Annexom 16 v EU ponovno sproščena. Testiranje ni potrebno, pri sproščanju se uporabijo le podatki s CoA proizvajalca.

Proizvajalec nepakiranega izdelka izven družbe, mora zagotoviti naslednjo dokumentacijo:

- *validacijsko poročilo (ob sproščanju prve serije),*
- *proizvodno poročilo serije (od sproščanju prvih treh serij),*
- *CoA,*
- *CoA učinkovine,*
- *CoC serije s poročilom o morebitnih odstopih pri seriji,*

- *podatki o transportnih pogojih pri transportu izdelka („data logger“);* transport nepakiranega izdelka lahko poteka preko različnih podnebnih con. Temperatura in vlage vplivajo na kakovost izdelka, zato je potrebno njune vrednosti spremljati, še posebej ob zahtevi, ko je potrebno izdelek hraniti pod določenimi pogoji. „Data loggerji“ so posebne naprave, priložene vsaki pošiljki izdelka. Ob prevzemu pošiljke se z obdelavo podatkov na njih lahko odčitajo vrednosti temperature in vlage, katerim je bil izpostavljen izdelek med transportom in tako ovrednoti možen negativen vpliv na kakovost izdelka.

Glede na izkušnje, je kakovost nepakiranega izdelka eden izmed najbolj kritičnih dejavnikov v procesu pakiranja. Zaradi neprimerne kakovosti nepakiranega izdelka prihaja do težav tako pri pakiranju kakor tudi kasneje v času uporabe zdravila.

Ob začetku prenosa tehnologije je nujno pridobiti podatek o času, ki lahko preteče od začetka proizvodnje nepakiranega izdelka (upošteva se datum tehtanja učinkovine in pomožnih snovi) do njegovega zapakiranja (holding time oz. zadrževalni čas), saj ga je potrebno upoštevati pri planiranju proizvodnje in količinah naročil nepakiranega izdelka.

4.1.8 Sproščanje KI

Pred odločitvijo o sprostitvi oziroma zavrnitvi serije zdravila za promet, odgovorna oseba za sproščanje pregleda vzorec KI ter proizvodno in analitsko dokumentacijo serije zdravila.

Potrebna dokumentacija obsega:

- *poročilo o sproščanju oziroma ustreznosti serije nepakiranega izdelka, saj mora imeti ob sproščanju KI pregled nad celotnim procesom proizvodnje,*
- *validacijsko poročilo (ob sproščanju prve serije),*
- *proizvodno poročilo serije KI,*
- *analitski izvid serije KI,*
- *izvid prevzemne kontrole KI,*
- *poročila o morebitnih dodatnih pregledih serije KI,*
- *poročilo o odstopih pri seriji KI,*
- *podatke o toksičnosti, neškodljivosti in biološki učinkovitosti zdravila,*

- *CoA KI*,
- *CoC KI*.

Ugotovili smo, da izdelava CoC-ja in CoA-ja pred sproščanjem izdelka na trg omogoča odgovorni osebi za sproščanje večjo preglednost nad celotno dokumentacijo serije KI ter boljšo kontrolo podatkov, saj lahko na podlagi podatkov, ki so navedeni na certifikatih (registracijska številka, registrirano ime zdravila) ugotovi, ali so podatki, prisotni na ovojnini KI, skladni z registriranimi podatki.

Na podlagi pregleda dokumentacije in vzorca KI, lahko odgovorna oseba za sproščanje podeli proizvedeni seriji ustrezen status.

Serija zdravila je ustrezna za trg v primeru, da so vsi navedeni dokumenti za serijo prisotni, ustrezno izpolnjeni in skladni z dovoljenjem za promet. Iz proizvodne in analitske dokumentacije mora biti razvidno, da je bila serija zdravila izdelana in preverjena skladno s predpisanimi postopki ter da so vsi testirani parametri ustrezni in v predpisanih specifikacijskih mejah.

Odgovorna oseba za sproščanje nato izpolni poročilo o sproščanju farmacevtskega izdelka, na njem označi odločitev o uporabi serije zdravila in jo ustrezno evidentira v informacijski sistem. Natisnjen Zapis odločitve o uporabi nato priloži proizvodni dokumentaciji. V primeru, da je serija zdravila ustrezna, lahko gre v uporabo.

4.2 Načrt optimizacije procesa prenosa tehnologije med proizvodnimi mesti

Z dobro definiranim in načrtovanim procesom prenosa tehnologije se lahko izognemo morebitnim zapletom med procesom, preprečimo nepotrebne časovne zamude in tako zmanjšamo stroške procesa prenosa tehnologije. Za nemoten potek prenosa tehnologije je pomembna učinkovita komunikacija med člani timov prenosa ter zagotovljen dostop do informacij in dokumentov, potrebnih za izvajanje aktivnosti med prenosom tehnologije.

Pri spremljanju prenosa tehnologije smo bili pozorni na način pridobivanja podatkov in dokumentacije. Ugotovili smo, da prihaja pri tem do nepotrebnih zamud že zaradi iskanja odgovornih kontaktnih oseb za določene podatke in dokumente, zaradi neprimerne

pregleda nad pridobljenimi podatki in dokumentacijo ter neučinkovitega obveščanja med člani tima o pridobljenih podatkih in dokumentih. Ugotovili smo tudi, da ni ustreznega sistema za preverjanje skladnosti proizvodnje s CTD, kar posledično vodi do zamud pri preverjanju le-te oziroma se preverjanje skladnosti ne izvaja popolnoma na način, kot bi bilo to potrebno.

Vse izdelane obrazce v prilogah smo si zamislili tako, da so čim bolj pregledni, koristni in uporabni. Z uporabo priloženih obrazcev bi se lahko odpravile težave, povezane z iskanjem potrebnih podatkov, dokumentov in virov za njihovo pridobitev. Na tak način bi se vzpostavil optimalen potek prenosa tehnologije.

Za optimalno delo, povezano z aktivnostmi pri prenosu tehnologije, bi bilo potrebno vzpostaviti skupno bazo podatkov, v katero bi se za vsak prenos posebej vnašali vsi pridobljeni podatki ter dokumenti, povezani s prenosom tehnologije. Na tak način bi bil dostop do informacij in potrebnih dokumentov za izvajanje aktivnosti lažji. Odpravile bi se zamude zaradi iskanja teh podatkov, dostopnost in informiranost članov tima prenosa pa bi se izboljšali.

V skupni bazi podatkov bi bil prostor za priložene obrazce, katere bi odgovorne osebe ažurno izpolnjevale in tako omogočile pregled nad že izvedenimi aktivnostmi. Tak pregled je smiselen, saj je izvedba določenih aktivnosti odvisna od dokončanja predhodnih aktivnosti. Na tak način bi se lahko skrajšal tudi čas, potreben za pregled preteklih aktivnosti na sestankih tima prenosa in se namenil reševanju aktivnih problemov.

5 SKLEP

V času globalizacije prihaja vedno pogosteje do prenosov tehnologije, predvsem med različnimi proizvodnimi mesti v Evropi in izven nje.

Pri vsakem prenosu tehnologije, ne glede na predmet prenosa, je pomembno, da zagotovimo skladnost izdelka na trgu. Pred proizvodnjo prve serije izdelka ter po vsaki odobreni spremembi registracijske dokumentacije, je potrebno preveriti skladnost proizvodnje z zahtevami v registracijski dokumentaciji. Prav tako je potrebno v skladu s CTD izdelati interno dokumentacijo, potrebno za proizvodnjo in sproščanje izdelka.

Uspešnost celotnega prenosa tehnologije je odvisna od dela posameznikov, zato morajo biti odgovornosti posameznikov jasno določene že pred pričetkom prenosa in dosledno izvajane do zaključka prenosa tehnologije oziroma po vsaki odobreni spremembi registracijske dokumentacije.

Namen našega dela je bil natančno proučiti konkreten proces prenosa tehnologije določenega izdelka. Pri tem smo skušali postaviti optimalen koncept za zagotavljanje skladnosti izdelka po prenosu tehnologije med proizvodnimi mesti.

Definirali smo ključne kontrolne točke prenosa tehnologije na področju kakovosti ter pripravili obrazec, na podlagi katerega se lahko opredelijo odgovornosti za izvedbo določene aktivnosti ter olajša iskanje potrebnih dokumentov in podatkov (priloga 1).

Za optimalno izvedbo ocene skladnosti, je ključno definiranje kritičnih točk, pri katerih je potrebno preverjati skladnost. Na podlagi definiranih kritičnih točk, smo za optimalno delo izdelali obrazec za preverjanje skladnosti proizvodnje ter internih dokumentov s CTD (priloga 3 in priloga 4).

Časovni potek prenosa tehnologije je pomemben za uspešen zaključek le-tega. Pri prenosu tehnologije pogosto prihaja do zamud zaradi neprimerne komunikacije med člani tima prenosa. Pri proučevanju prenosa smo skušali ugotoviti, kje prihaja do časovnih zamud, kakšna je komunikacija med člani tima in kako odpraviti morebitne težave.

Ugotovili smo, da prihaja do težav in posledično do časovnih zamud zaradi:

- iskanja ustreznega vira in odgovornih oseb za pridobivanje podatkov in dokumentov,
- neustreznega načina posredovanja pridobljenih podatkov in dokumentov,
- neprimerne preglednosti in dostopnosti nad pridobljenimi podatki in dokumenti, potrebnimi za izvrševanje aktivnosti in nemoten potek prenosa.

Menimo, da bi se lahko z uporabo obrazcev, izdelanih kot rezultat proučevanja prenosa tehnologije in vzpostavitvi skupne baze podatkov, ki bi vsebovala vse pridobljene podatke in dokumente, povezane s prenosom, te težave delno odpravile in izboljšala kakovost dela. Vendar pa je prenos tehnologije proces, odvisen tudi od mnogih nepričakovanih dejavnikov. Treba se je zavedati, da je vsak prenos tehnologije edinstven, zato ni mogoče izdelati obrazcev, ki bi popolnoma ustrezali poteku vseh prenosov tehnologije.

Pri definiranju ključnih kontrolnih točk smo se omejili na aktivnosti na področju kakovosti. Aktivnosti ob prenosu tehnologije obsegajo poleg kakovosti še mnoga druga področja, na primer proizvodnjo, logistiko/oskrbo, nabavo, finance,... zato bi bilo za optimalen potek prenosa tehnologije smiselno proučiti tudi ta področja in postaviti enoten koncept za potek prenosa tehnologije.

6 LITERATURA:

1. ICH: Pharmaceutical Quality System Q10, Current Step 4 version, 2008
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/21473207en.pdf> (22.11.2008)
2. ISPE Good Practice Guide: Tehnology transfer, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), marec 2003
3. Sandoz Global Operating Procedure: Manufacturing Process Transfer, Module No. 504, Edition 02, 2009
4. Darshit S.P. Nadiad: Technology Transfer An Overview for Pharmaceutical Industry
http://www.ibpassociation.org/IBPA_articles/apr2006issue/Technology_Transfer.doc
(22.11.2008)
5. Luis Alberto del Rio L.A., Salazar N, Trives C: Guidelines for a pharmaceutical tehnology transfer towards a drug manufacturing plant
<http://www.bsqm.org.mx/PDFS/V1/N1/03-DelRio.pdf> (22.11.2008)
6. Sandoz Global Operating Procedure: Change Management and Change Control for Drug Substances and Drug Products manufactured in Sandoz Sites, Module No. 0001, Edition 04, 2008
7. European Commision: The Rules governing Medicinal Products in the European Community, Vol. 2A, Chapter 5: Variations, 2004
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/v2a_chap5_r1_2004-02_n.pdf (15.1.2009)
8. Green S., Warren P.: Tehnology transfer in practice, Sue Horwood Publishing Limited, West Sussex, 2002: 7-30
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Health Care, Vol. 3, 2007, str. 3189 – 3191
http://books.google.si/books?id=Rx895rRsEI8C&pg=PA3188&lpg=PA3188&dq=encyclopedia+of+pharmaceutical+swarbrick+SUPAC&source=bl&ots=PhHO8-J08g&sig=Am6xyf_Wx3vVG3czERC74LSiZr4&hl=sl&ei=HVafSrGpLMeE-QbP883kDw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1#v=onepage&q=&f=false
(14.5.2009)
10. Sandoz Global Operating Procedure: Analytical Methods Transfer, Module No. 0503, Edition 02, 2008
11. Dr. Haas C: Ten steps to success, European pharmaceutical review, Vol 2, 2005
12. <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=687> (25.08.2009)
13. <http://www.ich.org> (08.01.2009)

14. <http://www.fda.gov> (08.01.2009)
15. www.emea.europa.eu (08.01.2009)
16. Slovensko farmacevtsko društvo: Dobra proizvodna praksa, november 1993
17. ICH: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4, Current Step 4 version, 2004
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA554.pdf> (23.10.2008)
18. European Commission: Vol. 4, Annex 16 to the EU Guide to GMP for Medicinal Products: Certification by a Qualified Person and Batch Release, 2001
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-m/v4_an16_200408_en.pdf (02.04.2009)
19. Guideline for Tehnology Transfer
<http://www.nihs.go.jp/drug/GMP/04BDH0149-1post.pdf> (04.10.2008)
20. Siddharth J. Advant, George Koch: Technology Transfer: A Contract Manufacturer's Perspective. BioPharm International, Sept. 2004
<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=124662> (04.01.2009)
21. Jeff R. Dudley: Successful Technology Transfer Requires More Than Technical Know-How, BioPharm International, Oktober 2006
<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Article/Successful-Technology-Transfer-Requires-More-Than-/ArticleStandard/Article/detail/377759> (20.01.2009)
22. J.P.Agalloco, F.J.Carleton: Validation of Pharmaceutical Processes, Informa Healthcare, Izdaja 3, 2007, 698-699
23. Somma R: Using Tehnology Transfer to Maximize Business Efficiency. Pharmaceutical Engineering, Vol. 27
<http://www.ipsdb.com/pdf/insight/UsingTechnologyTransfertoMaximizeBusinessEfficiency.pdf> (14.12.2008)
24. Jeff R. Dudley: The Soft Side of Technology Transfer: Developing Trust, Pharmaceutical Technology, Oktober 2006, Vol. 30, 214-214
25. Mahoney S.J., Qureshi A.F.: Tehnology transfer: How to Make it a Competitive Advantage. BioPharm International, November 2006
<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=390957> (03.02.2009)
26. Siddhart J.A.: How to Ensure Smooth Tehnology Transfer. BioPharm International, marec 2008
<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Compliance+Notes/How-to-Ensure-Smooth-Technology-Transfer/ArticleStandard/Article> (03.02.2009)

27. Pedram Alaedini, Ronald D. Snee and Brian W. Hagen:, Tehnology Transfer by Design, Contractpharma, June 2007
<http://www.contractpharma.com/articles/2007/06/technology-transfer-by-design>
(04.03.2009)
28. B. Lead: Why technology transfer can be problematic for many pharm. companies, Pharmaceutical Technology Europe; Vol. 15 Issue 5, 2003

7 PRILOGE

Priloga 1	Obrazec za pregled ključnih kontrolnih točk prenosa tehnologije na področju kakovosti
Priloga 2	Dodatek za specifičen izdelek v pogodbi za zagotavljanje kakovosti
Priloga 3	Obrazec za preverjanje skladnosti podatkov, navedenih v dodatku za specifičen izdelek
Priloga 4	Obrazec za preverjanje skladnosti proizvodnje KI ter internih dokumentov z modulom 3 CTD

OBRAZEC ZA PREGLED KLJUČNIH KONTROLNIH TOČK PRENOSA TEHNOLOGIJE NA PODROČJU KAKOVOSTI

naziv izdelka:
države, v katere bo izdelek lansiran:

KONTROLNA TOČKA KAKOVOSTI	POTREBNI PODATKI IN DOKUMENTI	VIR PODATKOV	PREDVIDEN ČAS	PODPIS ODGOVORNE OSEBE	OPOMBE
preverjanje možnosti vstopa izdelka v proizvodnjo	LD50	literaturni podatki			
	validacijski protokol čiščenja	interne zbirke dokumentov			
pridobitev modula 3 CTD	ime izdelka	e-mail (MAH)			
podpisovanje pogodbe o zagotavljanju kakovosti in dodatka za specifičen izdelek	registrirano ime zdravila, modul 3, interne baze podatkov in interni dokumenti družbe	pošta, interna baza podatkov ter interne zbirke dokumentov			
preverjanje skladnosti proizvodnje z zahtevami iz modula 3 CTD ter priprava proizvodnje in potrebnih dokumentov za proizvodnjo	modul 3, interni dokumenti družbe	interne zbirke dokumentov			
priprava CoA inCoC predloge	registrirano ime zdravila	dodatek za specifičen izdelek			
	registracijska specifikacija KI	modul 3 CTD			
	MA številka	dodatek za specifičen izdelek			
pridobitev protokola za spremljanje tekoče stabilnosti sproščanje nepakiranega izdelka za pakiranje	registrirano ime zdravila	e-mail (ODE)			
	validacijsko poročilo	proizvodnja			
	proizvodno poročilo serije	proizvodnja			
	AI serije	analizni oddelek			
	izvid prevzemne kontrole nepak. izdelka	oddelek sproščanja			
	poročila o dodatnih pregledih serije	analizni oddelek			
	poročila o odstopih pri seriji	oddelek sproščanja			
	CoA	proizvajalec nepakiranega izdelka			
	CoC	proizvajalec nepakiranega izdelka			
	CoA učinkovine	proizvajalec učinkovine			
	transportni pogoji	naprava v transportnem sredstvu			
	zadrževalni čas (holding time)	ODE			
	sproščanje KI na trg	poročilo o sproščanju nepakiranega izdelka			
validacijsko poročilo		proizvodnja			
proizvodno poročilo serije KI		proizvodnja			
AI serije		analizni oddelek			
izvid prevzemne kontrole KI		oddelek sproščanja			
poročila o dodatnih pregledih serije		analizni oddelek			
poročila o odstopih pri seriji KI		oddelek sproščanja			
podatki o toksičnosti, neškodljivosti in biološki učinkovitosti		kakovost			
CoA KI		oddelek sproščanja			
CoC KI		oddelek sproščanja			

Annex X to the Quality agreement between PRINCIPAL and CONTRACTOR

Molecule name (INN)	
Dosage form	
Strength(es)	
Registration type	<input type="checkbox"/> national submission <input type="checkbox"/> MRP/DCP file no.:
Primary packaging material	
Composition nr. / KNGL	
Specification	
Shelf life [month]	
Manufacturing date	To be printed as:
Expiry date	To be printed as:
Batch number	To be printed as:
Storage conditions	
Shipping instruction / transport conditions	
<i>Currently agreed setup:</i>	
Manufacturer API	
Manufacturer Bulk	
Manufacturer Packaging	
Release Testing	
Batch Release to the Market	
Marketing Authorization Holder	
Responsible Registration Center	
<i>General provisions:</i>	
Storage conditions for stability	
Test frequency for stability	
Remarks	

Name of product as shown on the secondary packaging material	Package size	Item code nr.	Country	Registration nr. / Authorization nr.

History of changes	
<i>date</i>	<i>Item / change</i>

.....
For MAH

.....
for BRS

OBRAZEC ZA PREVERJANJE SKLADNOSTI PODATKOV, NAVEDENIH V DODATKU ZA SPECIFIČEN IZDELEK

številka pogodbe:						
številka dodatka:						
ime izdelka:						
PODATEK, NAVEDEN NA DODATKU ZA SPECIFIČEN IZDELEK	DOKUMENT / BAZA PODATKOV ZA PREVERJANJE SKLADNOSTI	ENOTA, ODGOVORNA ZA PREVERJANJE SKLADNOSTI	SKLADNOST	DATUM	PODPIS	OPOMBE
ime učinkovine (INN)	MODUL 3 baza podatkov SAP KPG	kakovost	DA / NE			
farmacevtska oblika			DA / NE			
jakost izdelka			DA / NE			
registracijski tip in številka reg. dosjeja			DA / NE			
vrsta primarne ovojnine	MODUL 3 baza podatkov SAP KPG	razvoj OVO	DA / NE			
rok uporabe	MODUL 3 baza podatkov SAP KPG	kakovost	DA / NE			
KNGL	baza podatkov SAP KPG	kakovost	DA / NE			
številke specifikacij	MODUL 3	kakovost	DA / NE			
napis datuma proizvodnje	posebne zahteve kupca	kakovost	DA / NE			
napis roka uporabe			DA / NE			
napis kontrolne številke			DA / NE			
pogoji shranjevanja	MODUL 3 baza podatkov SAP KPG	operativna priprava OVO	DA / NE			
pogoji transporta			DA / NE			
<i>Oskrbovalna veriga</i>						
proizvajalec učinkovine	MODUL 3 QA plan baza podatkov SAP KPG	kakovost tim prenosa	DA / NE			
proizvajalec nepakiranega izdelka			DA / NE			
izvajalec pakiranja			DA / NE			
izvajalec analiz			DA / NE			
izvajalec sproščanja izdelka na trg			DA / NE			
MAH			DA / NE			
odgovoren registracijski center			DA / NE			
<i>Splošni predpisi</i>						
pogoji shranjevanja med testiranjem stabilnosti	MODUL 3 protokol za spremljanje tekoče stabilnosti	kakovost	DA / NE			
frekvenca testiranja stabilnosti			DA / NE			
ime zdravila, navedeno na sekundarni OVO	načrt ovojnine (artwork)	operativna priprava OVO	DA / NE			
velikost pakiranja			DA / NE			
šifra KI	SAP		DA / NE			
država			DA / NE			
registracijska številka	baza podatkov SAP KPG načrt ovojnine (artwork)		DA / NE			

OBRAZEC ZA PREVERJANJE SKLADNOSTI PROIZVODNJE KI TER INTERNIH DOKUMENTOV Z MODULOM 3 CTD

šifra izdelka:					
naziv izdelka:					
št. reg. dosjeja:		KNGL:		datum zadnje revizije:	

DEL MODULA 3	VSEBINA MODULA 3	INTERNI DOKUMENT / PROCES	ENOTA, ODGOVORNA ZA PREVERJANJE SKLADNOSTI	SKLADNOST	DATUM	PODPIS	OPOMBE
3.2.S	<i>Učinkovina</i>						
3.2.S.2	Izdelava						
3.2.S.2.1	Izdelovalci	pogodba o zagotavljanju kakovosti in dodatek za specifičen izdelek	kakovost	DA / NE			
		sestavnica (SAP)	proizvodnja	DA / NE			
3.2.S.4	Kontrola učinkovine						
3.2.S.4.1	Specifikacije	interna specifikacija učinkovine	kakovost	DA / NE			
3.2.S.4.2	Analizni postopki	interni analizni postopki učinkovine	kakovost	DA / NE			
3.2.S.7	Stabilnost	shranjevanje	kakovost	DA / NE			
		izvajanje ponovnih analiz (rok uporabe)	kakovost	DA / NE			
3.2.P	<i>Zdravilo/končni izdelek</i>						
3.2.P.1	Opis in sestava zdravila	pakiranje	proizvodnja	DA / NE			
3.2.P.3	Izdelava						
3.2.P.3.1	Izdelovalec/ci	pogodba o zagotavljanju kakovosti in dodatek za specifičen izdelek	kakovost	DA / NE			
		sestavnica (SAP)	proizvodnja	DA / NE			
3.2.P.3.2	Proizvodna sestavnica serije	interna specifikacija nepakiranega izdelka	kakovost	DA / NE			
		sestavnica (SAP)	proizvodnja	DA / NE			

3.2.P.3.3	Opis postopka izdelave in medprocesne kontrole	tehnološki postopek izdelave nepakiranega izdelka	proizvodnja	DA / NE			
		tehnološki postopek pakiranja	proizvodnja	DA / NE			
3.2.P.3.4	Kontrola kritičnih korakov in intermediatov	tehnološki postopek izdelave nepakiranega izdelka	proizvodnja	DA / NE			
		tehnološki postopek pakiranja	proizvodnja	DA / NE			
3.2.P.4	Kontrola pomožnih snovi						
3.2.P.4.1	Specifikacije	specifikacija KI	kakovost	DA / NE			
3.2.P.4.2	Analizni postopki	interni analizni postopki KI	kakovost	DA / NE			
3.2.P.5	Kontrola zdravila						
3.2.P.5.1	Specifikacije	interna specifikacija nepakiranega izdelka	kakovost	DA / NE			
3.2.P.5.2	Analizni postopki	interni analizni postopki nepakiranega izdelka	kakovost	DA / NE			
3.2.P.7	Ovojnina	interna specifikacija primarne OVO	Razvoj OVO	DA / NE			
		interna specifikacija sekundarne OVO (artwork)	Operativna priprava OVO	DA / NE			
		pakiranje	proizvodnja	DA / NE			
3.2.P.8	Stabilnost	interna specifikacija nepakiranega izdelka	kakovost	DA / NE			
		tehnološki postopek pakiranja	proizvodnja	DA / NE			
		rok uporabe (SAP)	proizvodnja	DA / NE			
		transport in pogoji shranjevanja	proizvodnja	DA / NE			