

# Технологический регламент

Технологический регламент - основной технологический документ, являющийся частью организационно-распорядительной и организационно-технологической систем документации предприятия, а также системы менеджмента качества, поэтому при его разработке не нарушают соответствие между документами предприятия, разрешительной документацией и регистрационным досье, а также учитывают требования надзорных органов, нормативных и нормативно-правовых документов, действие которых распространяется на производство ЛС

- **Технологический регламент производства ЛС**

используют в качестве основного технологического документа:

- при проведении технологических процессов в серийном производстве;
- разработке исходных данных для проектирования или реконструкции промышленного производства;
- установлении технико-экономических нормативов, в том числе норм расхода сырья и материалов;
- разработке технологических инструкций, а также инструкций по технике безопасности, производственной санитарии и противопожарным мероприятиям;
- разработке и осуществлении мероприятий по утилизации отходов производства, обезвреживанию и очистке промышленных стоков и выбросов в атмосферу.

• В зависимости от назначения технологические регламенты подразделяют на :

- лабораторные;
- опытно-промышленные;
- пусковые;
- промышленные;
- типовые.

Технологический регламент разрабатывают и утверждают для каждого вида (формы) ЛС.

# Лабораторный регламент

1 . Лабораторный регламент является первым нормативным технологическим документом, разработкой которого завершаются научные исследования в лабораторных условиях по созданию нового ЛС (новой технологии).

Лабораторный регламент **устанавливает методы изготовления продукции и условия**, обеспечивающие воспроизводимость технологических процессов в лабораторных условиях со стабильными выходами, а также правила техники безопасности.

Лабораторный регламент разрабатывают в соответствии с теми же правилами и он содержит те же разделы, что и промышленный регламент.

2. Описываемые в лабораторном регламенте **параметры технологических процессов и операций** изготовления нового продукта (новой технологии), а также **способы (методы) контроля**, мониторинга критических точек, **сроки и условия хранения** продукта определяют в процессе научно-исследовательской работы на основе спланированных сравнительных, контролируемых исследований с математической обработкой результатов.

3. В лабораторном регламенте **совмещают требования** надлежащей лабораторной практики (**GLP**) и надлежащей производственной деятельности (**GMP**), поскольку по этому регламенту в лабораторных условиях готовят опытные (экспериментальные) серии препарата, предназначенные для доклинических исследований и клинических испытаний на животных.

4. Приложением к лабораторному регламенту является краткое **технико-экономическое обоснование** (или бизнес-план).

В соответствии с «Отраслевым стандартом промышленного регламента производства химико-фармацевтического препарата» ОСТ 59.01.002.40-85 лабораторный регламент получения антибиотика должен включать следующие разделы.

- 1. Характеристика ЛС. Сюда входит название антибиотика, основное назначение, краткое описание свойств препарата, описание организма, образующего антибиотик, методы определения биологической активности, условия хранения.
- 2. Технологическая схема производства. Отражает последовательность работ по производству антибиотика с подразделением на стадии. Технологическая схема служит основой будущей технологии промышленного получения препарата.
- 3. Сырье и материалы. Сообщаются требования, предъявляемые к качеству сырья и материалам, которые используются при получении антибиотика с целью его максимальных выходов и обеспечения повторяемости результатов. При этом необходимо ориентироваться на сырье

- 4. Аппаратурная схема производства. Представляют схему процесса получения антибиотика с указанием аппаратов и приборов, их конструкции, размера и других характеристик, которые могут иметь значение при производстве антибиотика.
- 5. Изложение технологического процесса. Отражает описание процесса получения антибиотика на основе завершённых экспериментальных результатов, выполненных в лабораторных условиях. Процесс включается в регламент в том случае, если удастся получить воспроизводимые результаты как по качеству антибиотика, так и по его выходам.
- 6. Отходы производства, технологические и вентиляционные выбросы в атмосферу, их использование и обезвреживание. Приводится перечень возможных отходов и выбросов в атмосферу, наличие в отходах ценных веществ и рекомендации к их использованию, наличие вредных с точки зрения загрязнения окружающей среды веществ и способы их обезвреживания.
- 7. Контроль производства. Указываются особые требования к



- 7. Контроль производства. Указываются особые требования к оборудованию (герметичность ферментера и всех коммуникаций, исправность и надежность работы мешалки и др.). Анализ качества сырья, соответствующего определенным стандартам. Режимы стерилизации сред и отдельных веществ, воздуха. Методы анализа за ходом процесса биосинтеза антибиотика и готовой продукции.
- 8. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария. Приводится перечень веществ, способных воспламеняться и взрываться. Все вещества, применяемые в процессе получения антибиотика, должны быть изучены с позиций техники безопасности, пожарной опасности и производственной санитарии.
- 9. Перечень производственных инструкций. Приводятся все инструкции, которые должны быть разработаны на основе лабораторного регламента.
- 10. Технико-экономические нормативы. Выходы конечного продукта и промежуточных продуктов; удельные нормы

- 10. Технико-экономические нормативы. Выходы конечного продукта и промежуточных продуктов; удельные нормы расхода сырья и материалов, удельные нормы расхода технологических энергозатрат (пара, воды, электроэнергии, сжатого воздуха).
- 11. «Информационные материалы». В этом разделе должны быть указаны биологические и физико-химические свойства вещества, степень очистки. Фармакологические свойства (преимущества и особенности), сравнение с показателями идентичных зарубежных препаратов, сведения о патентной чистоте антибиотика и принятого метода его получения с перечислением охраняющих авторских свидетельств (патентов), сведения о вредности применяемых при получении препарата веществ и мерах предосторожности при работе с ними.

# Опытно-промышленный регламент

1. Опытно-промышленный регламент - технологический документ, которым **завершают научные исследования** при разработке нового ЛС (новой технологии) в лабораторных условиях.

Опытно-промышленный регламент, как и промышленный, должен содержать те же разделы, охватывающие все аспекты технологического процесса.

**Основой** для разработки опытно-промышленного регламента является:

- лабораторный регламент,
- результаты исследований и разработок, доклинических и клинических испытаний ЛС

2. **Опытно-промышленный** регламент на новую продукцию должен содержать:

- данные на проектирование опытно-промышленной технологической линии заданной мощности, контрольно-измерительного и испытательного оборудования, используемых в технологическом процессе;
- технико-экономические показатели для уточнения и дополнения технико-экономического обоснования (бизнес-плана),
- данные токсиколого-гигиенических исследований для обоснования гигиенических нормативов.

3. **Опытно-промышленный** регламент на новую продукцию разрабатывается одновременно с фармакопейной статьей или другим нормативным документом на данное лекарственное средство.

4. В случае организации опытного производства (например, на базе предприятия-разработчика) для выпуска небольших партий нового ЛС в течение длительного периода допускается использование опытно-промышленного регламента в качестве основного технологического документа с пересмотром его через каждые три года и утверждением в порядке, установленном для промышленного регламента.

# Пусковой регламент

1. Пусковой (временный) регламент - технологический документ, на основании которого осуществляют освоение промышленного производства вновь созданного ЛС.

Пусковой регламент **разрабатывается предприятием** на основе:

- опытно-промышленного регламента,
- проектной документации на новое производство или на основе действующих производств, если в их технологию вносятся принципиальные изменения.

Пусковой регламент должен полностью соответствовать требованиям, предъявляемым к промышленному регламенту

2. По мере освоения производства в пусковой регламент вносят изменения и дополнения.

Освоение производства считается законченным, когда:

- достигнуто стабильное выполнение требований нормативной документации на продукцию,
- достигнуты проектные данные как по мощности, так и по основным технико-экономическим показателям производства,
- взамен пускового регламента оформляют промышленный регламент производства.

Дальнейшее серийное производство лекарственного средства осуществляют на основе промышленного регламента.

# Промышленный регламент

1. Серийный выпуск товарной продукции осуществляют на основе промышленного регламента, который оформляют после завершения периода освоения промышленного производства вновь созданного ЛС вместо пускового регламента.



**Промышленный регламент** состоит из следующих разделов:

**- характеристика готового продукта;**

- наименование продукта;

- категорию и номер действующего нормативного документа,

- регистрационный номер;

- сведения об организации (юридическом или физическом лице) - производителе или поставщике;

- основное назначение продукта и его потребительские свойства;

- условия безопасности применения, хранения, транспортирования, утилизации;

- требования к упаковке и маркировке;

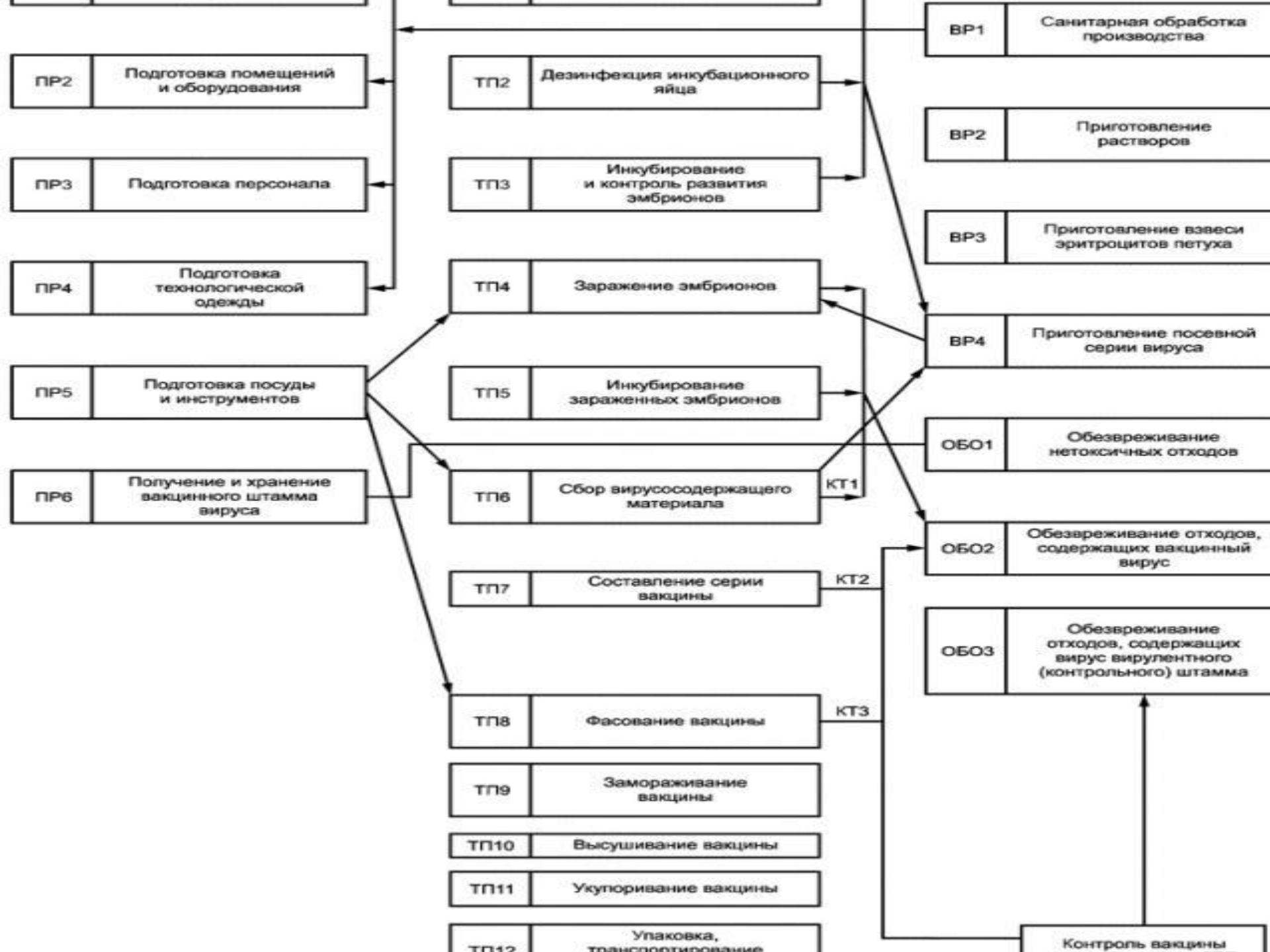
- срок годности.

**- технологическая схема производства;**

- общую схему технологического процесса;

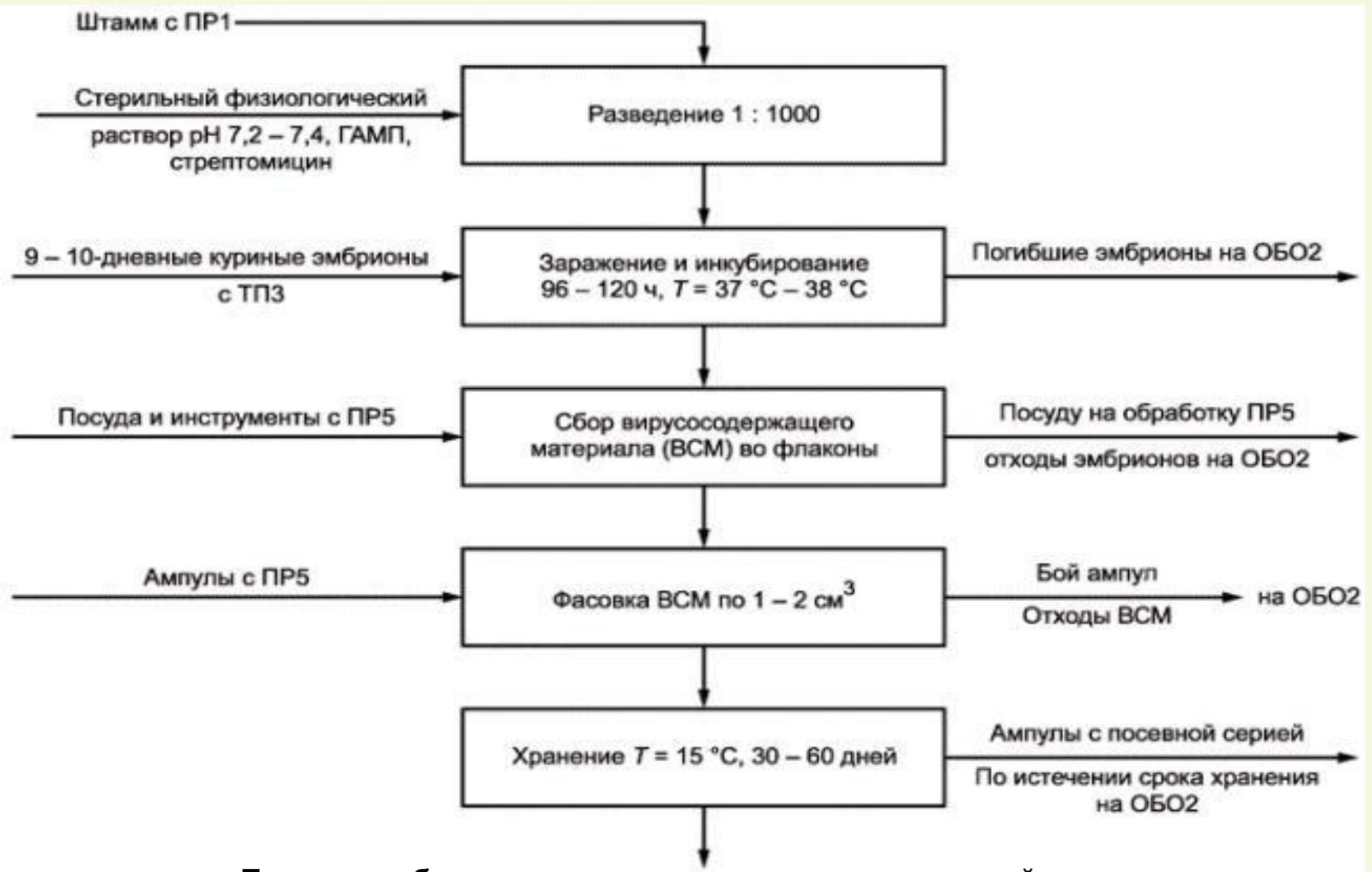
- схемы стадий и операций;

- план производственного цеха (участка)





Пример изображения схемы получения и хранения вакцинного штамма вируса



## Пример изображения схемы по составлению серии вакцины



# **-аппаратурная схема производства и спецификация оборудования;**

Этот раздел регламента состоит из чертежа аппаратурной схемы производства и спецификации оборудования, закрепленного за данным конкретным производством.

<b>Оборудование</b>	<b>Обозначения</b>
<b>Средства измерения</b>	<b>СИ</b>
<b>Системы регулирования</b>	<b>СР</b>
<b>Реакторы, автоклавы, ферментеры и т.п.</b>	<b>Р</b>
<b>Фильтровальная аппаратура</b>	<b>Ф</b>
<b>Сушильные установки</b>	<b>СУ</b>
<b>Оборудование для размола и измельчения</b>	<b>М</b>
<b>Емкости (сборники, отстойники)</b>	<b>Е</b>
<b>Компрессоры</b>	<b>К</b>
<b>Насосы</b>	<b>Н</b>
<b>Холодильные установки</b>	<b>Х</b>
<b>Оборудование для фасовки и упаковывания</b>	<b>У</b>
<b>Термостаты</b>	<b>Т</b>
<b>Центрифуги</b>	<b>Ц</b>

**-характеристика сырья, промежуточных продуктов, исходных и упаковочных материалов (требования к качеству сырья, материалов и промежуточных продуктов в данном производстве);**

**При производстве иммунобиологических ЛС приводят подробное описание производственных штаммов микроорганизмов:**

- его наименование и обозначение;
- место получения;
- сведения об истории выделения;
- метод аттенуации;
- иммуногенность, патогенность, токсичность;
- полную характеристику морфологических и других свойств;
- условия размножения и приготовления посевного материала;
- условия и сроки хранения, транспортирования и методы консервирования.

## **- изложение технологического процесса**

(сведения о видах и количестве используемых и получаемых в производстве сырья, материалов, промежуточных продуктов, об отходах, допустимых потерях и выходе готового продукта)

## **• Описание технологических работ содержит :**

- санитарную подготовку персонала, помещений и оборудования;
- осмотр и подготовку оборудования к работе;
- подготовку и загрузку сырья;
- ведение и контроль технологических работ;
- выгрузку и передачу на дальнейшую обработку продуктов (промежуточных продуктов, отходов);
- упаковку, маркировку и отгрузку готовой продукции.

- **материальный баланс** (содержать полную информацию о теоретическом значении выхода продукции на каждой стадии производства с указанием максимального и минимального показателей выхода, при превышении которых требуется проведение расследования в соответствии с порядком, установленным на предприятии);

- Пределы приемлемости от 95% до 105% номинального количества для действующих веществ и пределы от 90% до 110% номинального количества для вспомогательных веществ не требуют дополнительного обоснования

- **переработка и обезвреживание отходов производства;**

- технологические процессы переработки отходов (ПО),

- обезвреживания отходов (ОБО)

- технологических (вентиляционных) выбросов в атмосферу (ОБВ).



**- контроль производства** - перечень точек производства, контроль которых обеспечивает надежное соблюдение установленного режима технологического процесса (включают место (шифр стадии или операции технологического процесса), объект контроля, наименование определяемого параметра и его норматив, методы и средства контроля).

Примеры обязательных для контроля точек:

- требования к оборудованию и помещениям при их подготовке к работе (стерильность, герметичность, целостность антикоррозионного покрытия и др.);
- контроль сырья и материалов перед использованием в процессе производства;
- контроль основных параметров и требований при загрузке сырья и проведении отдельных технологических операций;
- контроль качества полученных промежуточных продуктов;
- контроль показателей, регламентирующих сброс промышленных стоков и т.д.

## **-безопасная эксплуатация производства;**

Основопологающими документами являются стандарты, входящие **в систему стандартов безопасности труда (ССБТ)**

Особое внимание обращают на:

- соблюдение санитарно-противоэпидемического режима,
- ветеринарно-санитарного режима,
- производственной санитарии,
- биологической безопасности.

Согласно требованиям безопасность труда **при работе с биологическими объектами** обеспечивают:

- производственные процессы;
- производственное оборудование;
- средства защиты;
- система специальных профилактических мероприятий.

- **охрана окружающей среды;**

- приводят перечень всех выбросов в окружающую среду (пылегазообразных, жидких, твердых),

- указывают их наименование,

- источник выброса (аппарат, стадия),

- количество с допустимыми отклонениями,

- периодичность,

- продолжительность,

- химический состав

- физические показатели.

Указывают, что система вентиляции и очистки воздуха гарантирует защиту от выбросов инфекционного материала и вредных веществ в окружающую среду.

Отражают меры, обеспечивающие надежность охраны водных ресурсов и воздушного бассейна в случае аварийных ситуаций и остановок производства на ремонт.

Указывают наличие аварийных и дренажных емкостей, поддонов, факелов, адсорбентов, дезинфицирующих растворов и т.п. для предупреждения залповых выбросов в окружающую среду.

- **- перечень производственных инструкций;**  
В данном разделе регламента указывают обозначения (коды) и названия инструкций, являющихся обязательными для ведения технологического процесса, в том числе инструкции:
  - по всем рабочим местам в соответствии со штатным расписанием (должностные);
  - технике безопасности, производственной санитарии, ветеринарно-санитарному режиму и пожарной безопасности;
  - подготовке оборудования к работе, к ремонту и приему из ремонта;
  - эксплуатации оборудования, средств измерений и средств автоматизации;
  - ликвидации аварийных ситуаций;
  - предупреждению контаминации сырья и готовой продукции при хранении и в производстве;
  - фасовке и упаковке;
  - уходу и содержанию животных-продуцентов и животных, используемых для контроля.

## **-технико-экономические нормативы;**

Здесь приводят нормативы затрат, характеризующие технический уровень производства и ведения технологического процесса по требованиям регламента, в том числе:

- нормы расхода основных видов сырья и материалов;

-- нормы технологических энергозатрат (пара, воды, электроэнергии, сжатого воздуха, инертного газа и др.);

-- трудозатраты на единицу конечного продукта.

**-- информационные материалы.**

## - **информационные материалы:**

- сведения о разработчиках препарата и регламентов его производства с указанием даты разработки;
- сведения на экспериментальные работы предприятий и организаций, подтверждающие правильность выбора оптимальных параметров технологических процессов;
- сведения о вредности применяемых в производстве веществ и мерах предосторожности при работе с ними;
- сведения о патентной чистоте продукции и принятого метода его получения с перечислением охраняющих патентов;
- сведения о показателях качества зарубежных аналогов подобной продукции, обладающих сходством по функциональному значению и условиям применения;
- перечень литературных источников и отчетов о научно-исследовательских, опытно-конструкторских и проектных работ, на которые делаются ссылки в тексте регламента, для рукописей указывают места их хранения.

