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 завершенных экспериментальных результатов, выполненных в лабораторных условиях. Процесс включается в регламент в том случае, если удается 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.

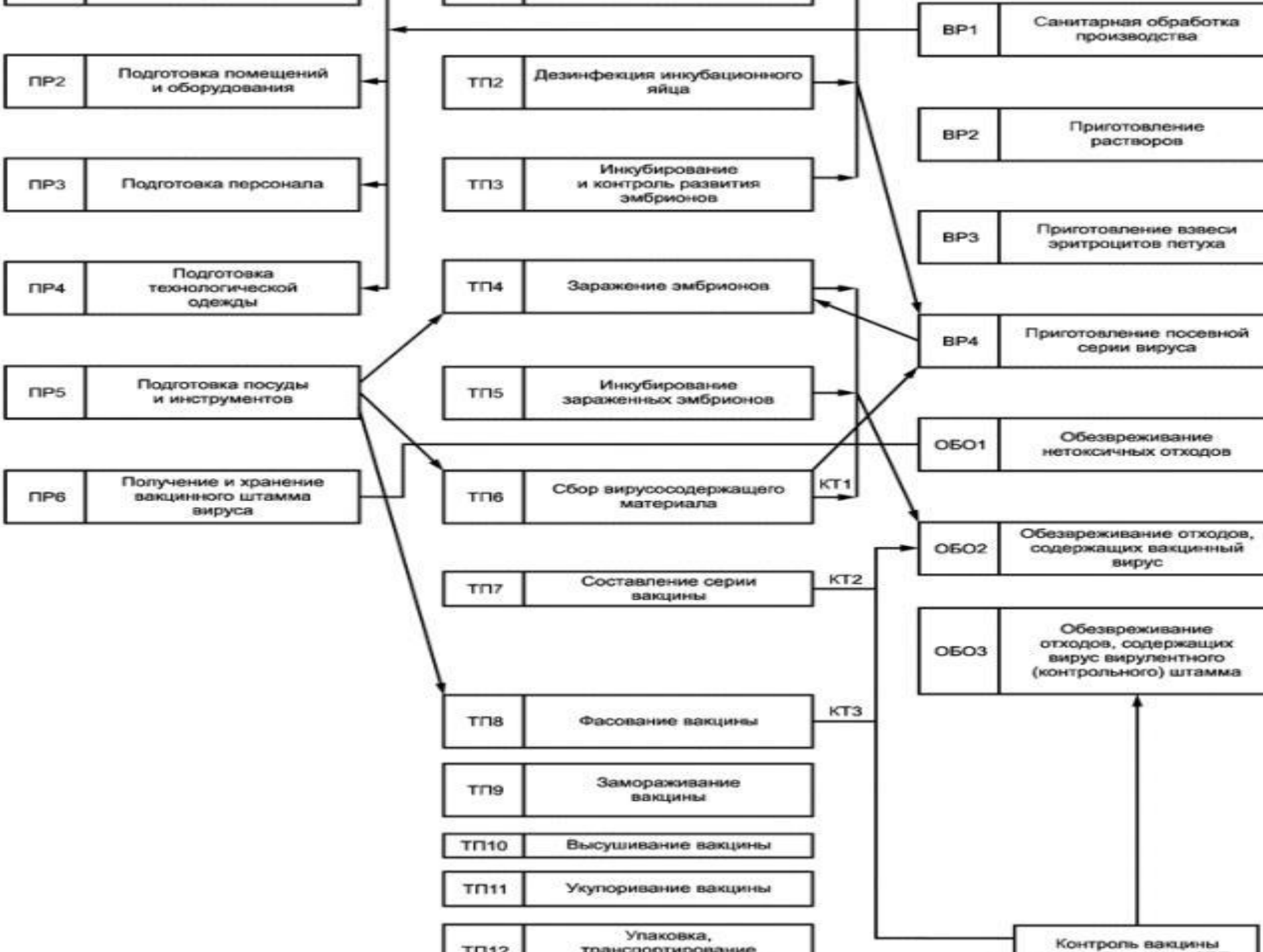
Промышленный регламент состоит из следующих разделов:

- характеристика готового продукта;

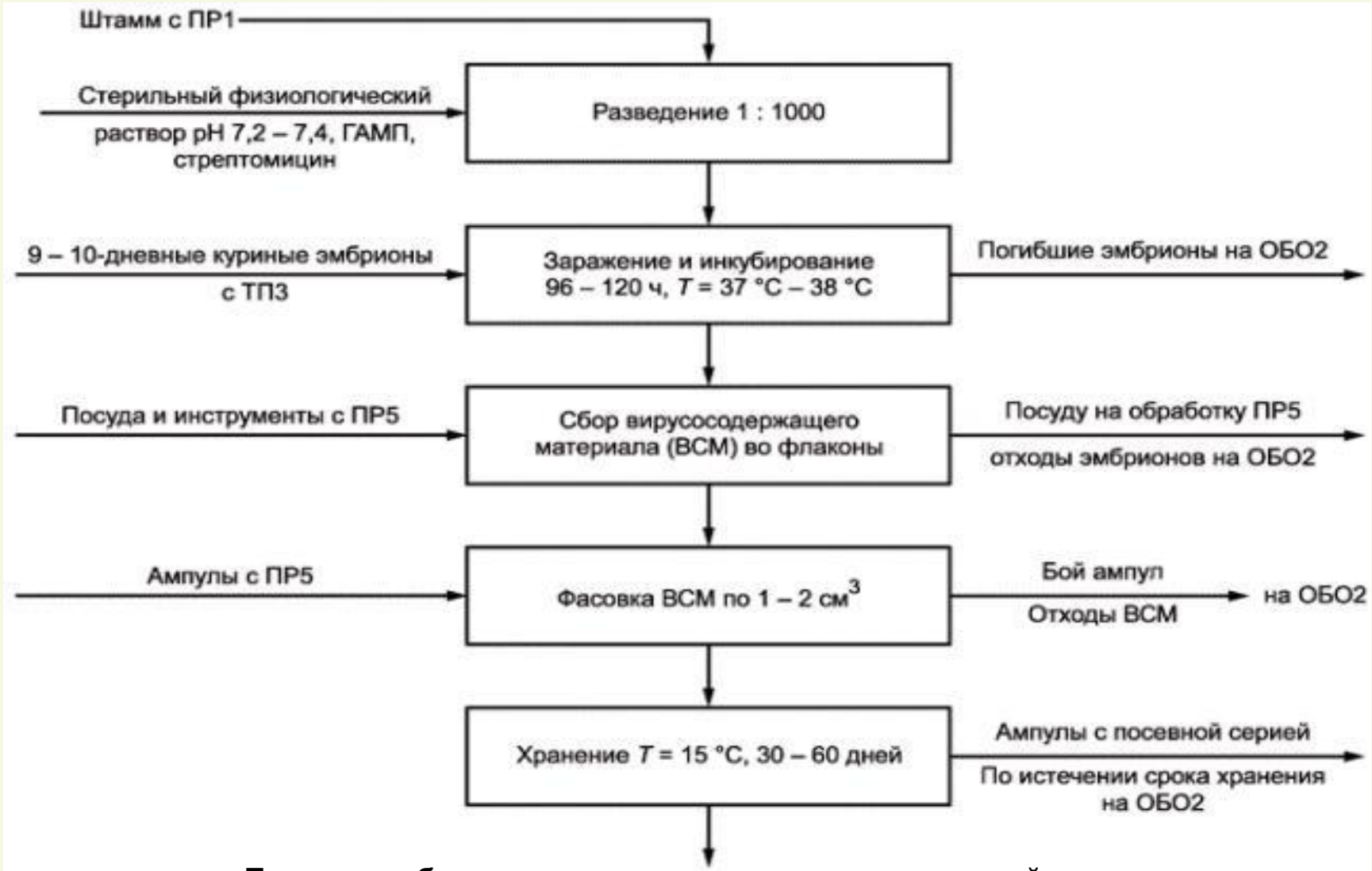
- наименование продукта;
- категорию и номер действующего нормативного документа,
- регистрационный номер;
- сведения об организации (юридическом или физическом лице) - производителе или поставщике;
- основное назначение продукта и его потребительские свойства;
- условия безопасности применения, хранения, транспортирования, утилизации;
- требования к упаковке и маркировке;
- срок годности.

- технологическая схема производства;

- общую схему технологического процесса;
- схемы стадий и операций;
- план производственного цеха (участка)


ВР1
Санитарная обработка производства
ПР2
Подготовка помещений и оборудования
ТП2
Дезинфекция инкубационного яйца
ВР2
Приготовление растворов
ПР3
Подготовка персонала
ТП3
Инкубирование и контроль развития эмбрионов
ВР3
Приготовление взвеси эритроцитов петуха
ПР4
Подготовка технологической одежды
ТП4
Заражение эмбрионов
ВР4
Приготовление посевной серии вируса
ПР5
Подготовка посуды и инструментов
ТП5
Инкубирование зараженных эмбрионов
ОБО1
Обезвреживание нетоксичных отходов
ПР6
Получение и хранение вакцинного штамма вируса
ТП6
Сбор вирусосодержащего материала
КТ1
ОБО2
Обезвреживание отходов, содержащих вакцинный вирус
ТП7
Составление серии вакцины
КТ2
ОБО3
Обезвреживание отходов, содержащих вирус вирулентного (контрольного) штамма
ТП8
Фасование вакцины
КТ3
ТП9
Замораживание вакцины
ТП10
Высушивание вакцины
ТП11
Укупоривание вакцины
ТП12
Упаковка,
Контроль вакцины

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.

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

-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)

- **<u>Описание технологических работ содержит</u>** :

- 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;

Основополагающими 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.