

8. Hault, F. The «Effster» process. Chem. Binders Foundries Warwick. [Текст] / F. Hault — Birfningam, 1976.
9. Баландин, Г. Ф. Литье намораживанием [Текст] / Г. Ф. Баландин. — М.: Машиностроение, 1962. — 261.
10. Вейник, А. И. Расчет отливки [Текст] / А. И. Вейник. — М.: Машиностроение, 1964. — 404.

ОХОЛОЖДУВАНІ МЕТАЛІЧНІ СТРИЖНІ З ТЕПЛОЗАХИСНОЮ ОБОЛОНКОЮ

Розглянута технологія формування відливаних із складними порожнинами за допомогою охолоджуваних металевих стрижнів, що виплавляються, високої якості. Такий підхід дозволяє регулювати інтенсивність охолодження стрижня, а, отже, і відливання, що дає нам додаткові важелі впливу для здобуття якісних відливаних.

Ключові слова: металічні стрижні, охолоджувані стрижні, теплозахист, покриття, фарби.

Бондарь Александр Анатольевич, кандидат технических наук, доцент, кафедра технологии управления литейными процессами, Одесский национальный политехнический университет, e-mail: andrey-bondar@rambler.ru.

Дудзинский Юрий Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор, кафедра физики, Одесский национальный политехнический университет.

Колесник Кристина Витальевна, кафедра технологий управления литейными процессами, Одесский национальный политехнический университет, e-mail: kristykrista@mail.ru.

Воронова Ольга Ивановна, доцент, кафедра технологий и управления литейными процессами, Одесский национальный политехнический университет.

Бондар Александр Анатольевич, кандидат технических наук, доцент, кафедра технологий та управління ливарними процесами, Одесський національний політехнічний університет.

Дудзінський Юрій Михайлович, доктор фізико-математичних наук, професор, кафедра фізики, Одеський національний політехнічний університет.

Колесник Христина Віталіївна, кафедра технологій та управління ливарними процесами, Одеський національний політехнічний університет.

Воронова Ольга Іванівна, доцент, кафедра технологій та управління ливарними процесами, Одеський національний політехнічний університет.

Bondar Alexander, Odessa National Polytechnic University, e-mail: andrey-bondar@rambler.ru.

Dudzinsky Yuriy, Odessa National Polytechnic University,

Kolesnik Christina, Odessa National Polytechnic University, e-mail: kristykrista@mail.ru.

Voronova Olga, Odessa National Polytechnic University

УДК 614.91

Поводзинський В. М.

БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА ТЕХНОЛОГІЧНА ГІГІЄНА У ВИРОБНИЦТВІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Для забезпечення якості продукції, безпеки персоналу та захисту довкілля потрібні дії у двох базових напрямках — коректне проектування виробництва та коректна розробка та експлуатація обладнання. Розроблена методологія та принципи проектних дій, а також принципи конструювання та експлуатації обладнання технологій активних фармацевтичних інгредієнтів для виробництва імунобіологічних лікарських засобів.

Ключові слова: гігієна, активний фармацевтичний інгредієнт, імунобіологічні лікарські засоби, біологічний агент.

1. Вступ

У виробництві лікарських засобів (ЛЗ) значне місце займають активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) отримані біотехнологічними способами при використанні біологічних агентів (БА), що представлені клітинними культурами та мікроорганізмами [1]. Під біотехнологічними виробництвами маються на увазі підприємства, що виробляють імунобіологічні та інші ЛЗ, які отримані за допомогою генної інженерії. Зокрема, при їх виробництві застосовується технологія рекомбінантної ДНК, метод контрольованої експресії генів і інше. Переважна більшість АФІ є генетично модифікованими метаболітами (ГММ), що є рекомбінантними білками — цитокинами, моноклональними антитілами тощо. За допомогою методів рекомбінації ДНК створений ряд нових більш продуктивних мікроорганізмів — продуцентів різноманітних біотехнологічних сполук — антибіотиків, ферментів, вітамінів [2].

Підприємства, які виробляють ЛЗ, сучасні контрольні та дослідницькі мікробіологічні лабораторії та наукові центри є робочими середовищами, що мають пряме відношення, як до генетично модифікованих організмів (ГМО), генетично модифікованих мікроорганізмів та їх ГММ так і до патогенних БА [3, 4].

Наявність цих генетично змінених організмів та речовин має пряме відношення до необхідності забезпечення безпеки та гігієни виробничого персоналу та довкілля. Не виключається, що виробнича діяльність, яка пов'язана з можливістю вивільнення їх у довкілля, може призвести до негативних наслідків і створювати потенційну небезпеку існуючому біологічному різноманіттю внаслідок самостійного розповсюдження ГМО та ГММ та неконтрольованого утворення нових генетичних конструкцій шляхом переносу їх генів до інших організмів [3, 4, 5].

Даний напрям фармацевтичного виробництва потребує специфічних підходів до проектування виробництва взагалі та врахування специфічних вимог до учасників

технологічного процесу при конструюванні обладнання. Стратегічним напрямом є те, що виробництво повинно бути спроектовано та оснащено відповідним обладнанням для гарантування якості, безпечності та нешкідливості готового продукту.

Практична реалізація засад безпеки і гігієни здійснюється при коректній організації проектування виробництва та експлуатації відповідного до конкретних виробничих умов обладнання. Для вирішення питань біобезпеки на етапі проектування виробництва потрібне врахування особливостей технологічної гігієни де суб'єктом діяльності є виробничий персонал та довілля. Послідовність дій в проектуванні виробництва може бути такою — визначення ризиків інфекційного статусу біологічного агента, який експлуатується у даному виробництві, та системи створення ГМО, та розробка методології проектування і експлуатації виробничих приміщень, які повинні бути класифіковані за припустимим рівнем контамінації.

2. Мета роботи

Метою даної роботи є розробка стратегії проектування біотехнологічних виробництв за участі ГМО і ГММ та використання принципів технологій чистих приміщень у виробництві ЛЗ, вибір послідовності дій для конструювання та експлуатації обладнання біотехнологічних та фармацевтичних виробництв.

Для розробки вихідних даних та завдання на проектування виробництва використовують перелік об'єктів контролю в залежності від їх потенційної небезпечності. Всі ці дії мають своєю метою унеможливлення контамінації виробничого персоналу та довілля. Способом виконання цієї задачі є не тільки боротьба з наявною контамінацією, а в основному ізоляція об'єктів і недопущення проникнення контамінантів. Статус чистого приміщення не означає, що там створені виключно асептичні умови, це як правило створення таких умов, в яких об'єкт, персонал і навколишній простір захищені від контамінації [6, 7].

Проектування може здійснюватися у такій послідовності, що в свої чергу визначає методологію проектування виробництва:

- розробка будівельних рішень для визначеного переліку виробничих та допоміжних приміщень. Визначення типів приміщень у відповідності з їх функціональним призначенням у технології виробництва і припустимим рівнем контамінації;
- визначення типу потоку вентиляційного повітря, вибір швидкості односпрямованого потоку повітря, вибір балансу повітрообміну та забезпечення нормативного перепаду тиску між різними за функціональним призначенням приміщеннями [9, 10];
- проектування багатоступінчастої системи стерилізації вентиляційного та відпрацьованого повітря з використанням HEPA/ULPA фільтрів (HEPA — High Efficiency Particle Air, ULPA — Ultra Low Penetration Air) [11];
- контроль та керування технологічними параметрами вентиляційного повітря (концентрація механічних частинок, концентрація мікроорганізмів, односпрямованості і швидкості потоку повітря, перепадом тиску, цілісності HEPA фільтрів). Валідація методик контролю.

Базові принципи проектування, як біотехнологічних виробництв АФІ, так і виробництв фармацевтичної продукції у відповідності з переліченою вище послідовністю може бути реалізована таким чином.

З метою забезпечення безпеки виробничого персоналу при прийнятті будівельних рішень використовують принцип зонування приміщень в залежності від біологічної небезпечності або вимог стосовно неприпущення можливої контамінації напівпродуктів та готової продукції [12].

В цій ситуації використовують диференціацію робочих приміщень (зон) по класам чистоти — А, В, С, D, передбачають створення на межах зон повітряних шлюзів для персоналу, а для транспортування матеріалів, середовищ та іншого — передаточних шлюзів, в яких створюють захисні бар'єри дезінфекційні або повітряні.

Зонування приміщень реалізується не тільки за функціональним призначенням, а також за моніторинговими показниками, що визначаються валідованими методиками контролю — визначення вмісту часток та концентрації життєздатної мікрофлори (КУО) в залежності від стану приміщення (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Класифікація чистих приміщень (зон) по аерозольному забрудненню повітря частинками [1]

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

При проведенні моніторингових досліджень треба враховувати, що забрудненість механічними частинками, по табл. 1 для оснащеного стану, повинна досягатися після завершення роботи та короткого періоду прибирання — 15–20 хвилин за відсутності персоналу. Експлуатований стан означає наявність персоналу, котрий виконує роботу при працюючій системі вентиляції.

Правила НВП (GMP) містять норми припустимого рівня мікробіологічної контамінації приміщень (зон) в стані експлуатації (табл. 2) [1].

Контроль контамінантів бажано проводити із використанням желатинових та нітрат-целюлозних дисків.

Таблиця 2

Рекомендовані межі контамінації при мікробіологічному контролі чистих приміщень (зон) у стані експлуатації [1]

Клас	Рекомендовані межі мікробіологічної контамінації			
	Проба повітря, КУО/м ³	Седиментація на пластину (d = 90 мм), КУО/4 год.	Контактні пластини (d = 55 мм), КУО/пластина	Відбиток 5 пальців у рукавичці, КУО/рукавичка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

При проектуванні чистих приміщень особлива увага приділяється системі очистки та кондиціонування повітря, що подається у приміщення (зону), та обробці відпрацьованого повітря. Вентиляційне повітря — повітря, очищене від часток та мікроорганізмів в системі багатоступеневої фільтрації. Для приміщень типів В, С і D оптимальна кратність повітрообміну складає 20–60 об'ємів/год і повинна визначатися індивідуально для кожного приміщення з урахуванням його розміру, розміщення устаткування і кількості персоналу, що знаходиться в ньому під час роботи.

Аеродинамічні показники вентиляційного повітря, наприклад, його рухомість повинна бути в інтервалі 0,35–0,51 м/с \pm 20 %.

З аеродинамічними показниками вентиляційного повітря зв'язані межі перепаду тиску між приміщеннями різних класів. Як правило, рекомендується перепад тиску на рівні 12 Па між чистими приміщеннями і зовнішнім оточенням. У блоках чистих приміщень з різними класами чистоти прийнято підтримувати перепад тиску між суміжними приміщеннями на рівні 5 Па, при цьому в приміщенні з вищим класом чистоти підтримується вищий тиск.

Найбільш економічно доцільними визнаються ті проекти, де передбачена рециркуляція відпрацьованого повітря, дане технологічне рішення потребує використання ефективної системи очищення відпрацьованого повітря за застосуванням фільтрів HEPA/ULPA.

У відповідності з діючими НТД системи очистки зовнішнього (атмосферного повітря) проектується багатоступеневими (не менше трьох) з використанням системи кондиціонування повітря для підтримки термінальної вологості повітря на рівні 60 %. Ефективність очищення повітря на підготовчій стадії не менше 30 %, на проміжній — не менше 95 % на термінальному етапі очищення встановлюють фільтри HEPA/ULPA, при цьому ефективність очистки повітряного аерозолю HEPA-фільтром по часткам розміром 0,3 мкм не менше 99,97 %, при застосуванні фільтра ULPA ефективність по часткам 0,12 мкм не менше 99,9995 % [1].

При проектуванні біотехнологічних виробництв АФІ повинні бути враховані гігієнічні нормативи, що визначають гранично допустимі концентрації (ГДК). ГДК мікроорганізмів-продуцентів, бактерійних препаратів і їх компонентів в повітрі робочої зони — гігієнічний норматив, що використовується при проектуванні виробничих будівель, технологічних процесів, устаткування, вентиляції, для контролю за якістю виробничого середовища і профілактики несприятливої дії на здоров'я працюючих [13, 14]

Усі мікроорганізми, дозвалені в якості промислових штамів, є непатогенними або умовно-патогенними і відносяться до III і IV класів небезпеки по ГОСТ 12.1.007-76, що відповідає по класифікації ВООЗ (WHO) групі ризику (помірний індивідуальний ризик і обмежений ризик для населення в цілому). Мікроорганізми-продуценти і мікроорганізми, що входять до складу бактерійних препаратів, ГДК яких не перевищує або дорівнює 5000 кл/м³ в повітрі робочої зони, відносяться до III класу небезпеки. Мікроорганізми-продуценти і мікроорганізми, що входять до складу бактерійних препаратів, ГДК яких більше 5000 кл/м³ в повітрі робочої зони, відносяться до IV класу небезпеки.

Мікроорганізми-продуценти присутніми в повітрі робочої зони у вигляді аерозолів. Величини ГДК мікро-

організмів виражені в мікробних клітинах в 1 м³ (кл/м³). Наприклад, ГДК *Bacillus polymyxa* продуценту поліміксину М не повинна перевищувати 2000 кл/м³, *Streptomyces aureofaciens* — продуценту хлортетрацикліна — 5000 кл/м³, *Penicillium chrysogenum* продуценту пеніциліну — 5000 кл/м³.

Для проектування та експлуатації обладнання (ферментери, фільтри, сепаратори, екстрактори тощо) послідовність дій може бути такою:

- формулювання технічного завдання та іншої проектної документації, (проекту) що враховує клас небезпечності БА — продуцентів АФІ та можливі значення ГДК;
- виготовлення обладнання;
- монтаж та пуск його у виробництво;
- контроль за базовими показниками, в тому числі і ГДК;
- експлуатація.

Обладнання повинно бути розташоване і обслуговуватися у відповідності зі своїм призначенням (тобто відповідало характеру виконуваних технологічних процесів). Конструкція устаткування повинна мінімізувати ризики помилок і забезпечувати можливість його ефективного очищення і обслуговування з метою запобігання перехресній контамінації, накопичення забруднень, появи будь-яких чинників, які можуть негативно вплинути на якість ЛЗ і що в кінцевому випадку є запорукою безпеки та гігієни.

3. Висновки

Проектування виробництв активних фармацевтичних інгредієнтів, та виробництво на їх основі лікарських засобів, розробка конструкторської документації на біотехнологічне та фармацевтичне обладнання повинно враховувати можливий вплив БА та АФІ на виробничий персонал та довкілля.

Рішення даної задачі базується на використанні принципів технологій чистих приміщень та відповідній методології проектування виробництва.

При розробці проектної документації біотехнологічних виробництв та технічного завдання на проект обладнання концептуальне значення мають гігієнічні нормативи, що визначають гранично допустимі концентрації мікроорганізмів-продуцентів, бактерійних препаратів і їх компонентів в повітрі робочої зони.

Література

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належа виробничая практика [Текст]. — Київ: МОЗ України. — 2011. — 259 с.
2. Поводзинський, В. М. Біобезпека у методології проектування приміщень для виробничої та лабораторної практики [Текст] / В. М. Поводзинський, В. Ю. Шибєцький, О. А. Рамазанова-Степкіна // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. — Том 12, № 2(44). — Частина 4, 2010. — С. 246–249.
3. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях [Текст] : пер. с англ. / 3-е издание. — ВООЗ, Женева, 2004. — 190 с.
4. Safar J. et al. Prions. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories [Text] / Safar J. et al. Prions. In: Richmond J. Y., McKinney R. W., eds. // United States Department of Health and Human Services. — 4th ed. Washington, DC. — 1999. — Pp. 134–143.

5. Щербаков, Г. Я. Основные угрозы для национальной биологической безопасности [Текст] : Доклад 1 / Г. Я. Щербаков // Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность», Москва, 26 октября 2004. — Молекулярная медицина, 2004. — С. 49–53.
6. Дроздов, С. Г. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях [Текст] / С. Г. Дроздов, Н. С. Гарин, Л. С. Джиндоян, В. М. Тарасенко. — АМН СССР. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.
7. Уайт, В. Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации [Текст] / пер. с англ. и под ред. В. Уайта. — М.: «Клирум», 2002. — 297 с.
8. Уайт, В. Проектирование чистых помещений [Текст] / пер. с англ. и под ред. В. Уайта. — М.: «Клирум», 2004. — 360 с.
9. ДСТУ ISO 14644-1:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644-1:1999, IDT).
10. ДСТУ ISO 14644-2:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000, IDT).
11. ДСТУ EN 1822-1:2001. Національний стандарт України. Високоєфективні повітряні фільтри (HEPA і ULPA).
12. Шилова, С. В. Требования к персоналу для работы в чистых помещениях при производстве готовых лекарственных средств [Текст] / С. В. Шилова, С. М. Пузакова // Технология чистоты. — 1995. — № 1. — С. 16–19.
13. ГН 2.2.6.709-98. Гигиенические нормативы. Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны. — Минздрав России. — Москва, 1999.
14. Steelman, V. M. Activity of sterilization processes and disinfectants against prions [Text] / V. M. Steelman; In: Rutala W. A., eds. // Disinfection & sterilization in health care. — Champlain, NY, Polyscience, 1997. — Pp. 255–271.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ГИГИЕНА В ПРОИЗВОДСТВЕ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ

Для обеспечения качества продукции, безопасности персонала и защиты окружающей среды нужны действия в двух базовых направлениях — корректное проектирование производства и корректная разработка и эксплуатация оборудования. Разработана методология и принципы проектных действий, а также принципы конструирования и эксплуатации оборудования технологий активных фармацевтических ингредиентов для производства иммунобиологических лекарственных средств.

Ключевые слова: гигиена, активный фармацевтический ингредиент, иммунобиологические лекарственные средства, биологический агент.

Поводзинський Вадим Миколайович, кандидат технічних наук, кафедра біотехніки та інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут», e-mail: vprovodzinskiy@mail.ru.

Поводзинський Вадим Николаевич, кандидат технических наук, кафедра биотехники и инженерии, Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт».

Povodzynskiy Vadym, National Technical University of Ukraine «Kyiv Polytechnic Institute», e-mail: vprovodzinskiy@mail.ru

УДК 66.066

Севостьянов І. В.

ВИСОКОЕФЕКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЧНІ КОМПЛЕКСИ ДЛЯ ЗНЕВОДНЕННЯ ТА ФІЛЬТРУВАННЯ ДИСПЕРСНИХ ХАРЧОВИХ ВІДХОДІВ

У статті приводяться схеми високоєфективних процесів та обладнання для зневоднення і фільтрування вологих дисперсних харчових відходів. При цьому кожну стадію робочих процесів пропонується реалізувати на окремій одиниці обладнання з підвищенням від стадії до стадії інтенсивності навантаження відходів. Приводяться залежності для визначення параметрів ефективності віброударного зневоднення та фільтрування.

Ключові слова: віброударне зневоднення та фільтрування, вологі дисперсні харчові відходи, гідроімпульсний привод.

1. Вступ

Однією з основних проблем вітчизняних підприємств харчової промисловості є проблема утилізації вологих дисперсних відходів — спиртової барди, пивної дробини, бурякового жому, кавового та ячмінного шламу. На даний момент ці відходи у більшості випадків виливаються на спеціальні земельні ділянки або у найближчі водоймища, що призводить до забруднення довкілля, крім цього, вимагає додаткових витрат на транспортування. В розвинених країнах для розв'язання вказаної проблеми використовуються різноманітні технології та обладнання, при реалізації яких відходи розділюються на тверду фа-

зу (концентрат) і рідинну фазу фільтрат [1]. Концентрат піддається зневодненню та сушінню, після чого його можна використовувати як добавку до сільськогосподарських кормів або в якості палива. Фільтрат після достатньо якісного очищення являє собою звичайну воду і тому може бути повернутим у природу або повторно використовуватись на виробництві.

2. Постановка проблеми

Удосконаленню способів та обладнання для зневоднення і фільтрування останнім часом приділяється багато уваги [2]. Зокрема, підвищення їх продуктивності,