

## АВТОМАТИЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ КОНТРОЛЮ ПІД ЧАС ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА ІНТЕРФЕРОНУ

*Філон М.Ю., магістрант,  
Національний технічний університет України «Київський  
політехнічний інститут», м. Київ*

*Розглянуто процес виробництва інтерферону та обґрунтовано необхідність введення автоматизованої системи контролю головних технологічних параметрів на кожному етапі, що дозволить отримувати більш чистий та високоякісний фармацевтичний продукт та звільнити людину-оператора від додаткової роботи та постійного контролю технологічного процесу виробництва.*

**Ключові слова:** інтерферон, автоматизація, система, контроль, параметр.

*Рассмотрен процесс производства интерферона и обоснована необходимость введения автоматизированной системы контроля главных технологических параметров на каждом этапе, что позволит получать более чистый и высококачественный фармацевтический продукт, а также освободит человека-оператора от дополнительной работы и постоянного контроля технологического процесса производства.*

**Ключевые слова:** интерферон, автоматизация, система, контроль, параметр.

### ВСТУП

Інтерферони (ІФН) є одними із сучасних засобів терапії та профілактики вірусних захворювань.

У наш час процес отримання інтерферону (ІФН) є не тільки дуже важливим для медицини, але й технологічно складним та дорогим для розробників. Найголовнішою характеристикою отриманого препарату, крім його властивих, є його якість. Тому потрібно створювати гарантії того, що препарат не тільки відповідає кінцевим вимогам, але й того, що він виготовляється відповідно до того самого порядку дій і за тих самих умов кожного разу, коли здійснюється його випуск.

Питання якості фармацевтичної продукції на сьогоднішній день є дуже актуальним. Лікарські препарати повинні бути не тільки ефективні у використанні, але також і безпечні для людини, тому процес виробництва інтерферону повинен бути організований з дотриманням законів України а також прийнятих розпоряджень та вимог Належної виробничої практики (GMP). Для контролю якості виробництва препарату необхідно проводити контроль основних технологічних параметрів на кожному з етапів виробництва.

Як відомо, існує два види медичних препаратів інтерферонів. Препарати першого виду отримують з лейкоцитів донорської крові, так званий лейкоцитарний ІФН. Препарати другого виду отримують зі штаму мікроорганізмів (генно-інженерний, або рекомбінантний ІФН) [4].

Виробництво будь-якого інтерферону складається з ряду заходів, які спрямовані на: забезпечення необхідної якості продукту, що виробляється; попередження його забрудненості в процесі виготовлення, зберігання, транспортування та створення безпечних умов праці та охорони персоналу.

Процес виробництва ІФН складається з процесу підготовки до виробництва і власне виробництва, що поєднує в собі виробниче культивування, виділення та очищення ІФН, одержання готового препарату [2]. На кожному з виділених етапів проводиться контроль головних параметрів, таких як: контроль та автоматична стабілізація

температури, підтримка її на необхідному рівні (термостатування); контроль та регулювання рівня рН за рахунок автоматичного підтитрування кислотою або лугом; постійне зрошення киснем (в тому разі, коли для культивування клітин необхідний кисень); задаються необхідні оберти мішалки і тиск у біореакторі; контролюється концентрація компонентів живильного середовища; накопичення інтерферону у вигляді нерозчинної форми – тілець включень, контролюють за допомогою фазово-контрастної мікроскопії.

### ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ

При аналізі технологій виробництва ІФН було виявлено недосконалу систему контролю та керування процесом культивування та сублімаційного сушіння. Для отримання більш якісного кінцевого результату, а також для звільнення людини-оператора від додаткової роботи та постійного контролю технологічного процесу виробництва ІФН необхідно впровадити загальну автоматизовану систему контролю найбільш важливих параметрів процесу, а саме: складу газових компонентів під час культивування, контролю температури, тиску та ступеня вакууму під час сублімаційного сушіння, а також блоків автоматичного регулювання даних показників при відхиленні від заданих норм технологічного процесу.

Отже, метою даної статті є висвітлення головних засад та принципів побудови автоматичної системи контролю якості під час виробництва інтерферону, а саме на стадії культивування та сублімаційного сушіння.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Система автоматичного контролю параметрів виробництва складається з двох підсистем – це підсистема контролю процесу культивування мікроорганізмів у біореакторі та підсистема контролю процесу сублімаційного сушіння.

Для побудови системи контролю було знайдено та проаналізовано патенти [3,4] та розроблено загальну схему автоматизованої системи контролю (АСК) технологічного процесу отримання ІФН, що відображена на рис. 1.

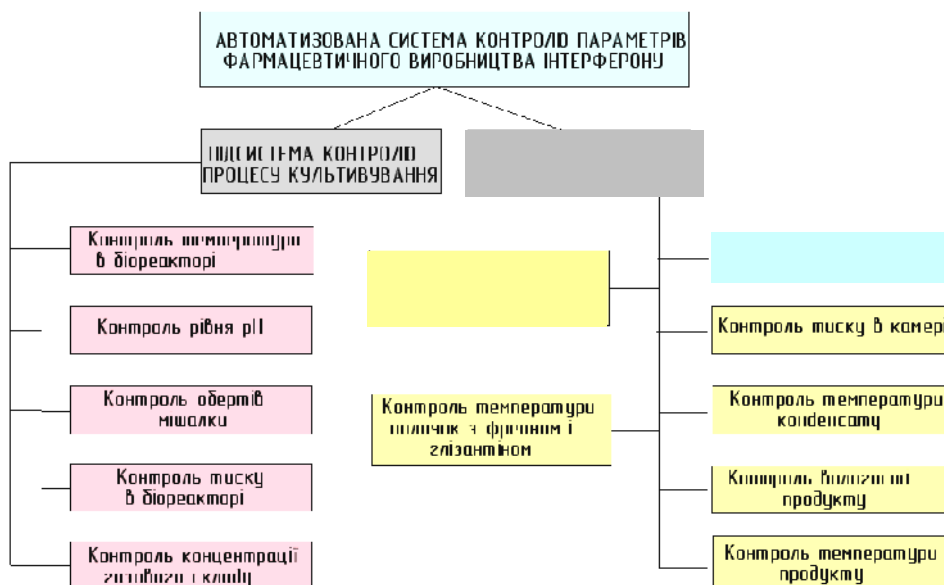


Рисунок 1 - Схема побудови АСК параметрів фармацевтичного виробництва ІФН

Під час виробництва інтерферону в процесі культивування речовини в біореакторі змінюється компонентний склад газів, наприклад  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  та інші. Існує певна залежність між зміною концентрації біомаси і зміною компонентного складу газів у біореакторі. Досліджено, що концентрація вуглекислого газу збільшується пропорційно збільшенню кількості культивованих клітин. Визначивши таку залежність, можна в режимі реального часу спостерігати за збільшенням кількості біомаси по за зміною концентрації вуглекислого газу в біореакторі.

Процеси, що відбуваються в герметичному просторі біореактора, важко досліджувати, не порушуючи його герметичності. До того ж такі величини, як відносна вологість та концентрація газів (кисень та двоокис вуглецю), складно виміряти існуючими засобами вимірювання.

Пропонується лабораторна установка, яка дозволяє вимірювати та контролювати зміну вологості та компонентів газового середовища без зміни кількості та якості складу середовища, що складається з датчиків кисню, вуглекислого газу та вологості, а також блока живлення, перетворювачів та пристрою, до якого надходить інформація. Електричні величини вимірюються мультиметром у режимі тестування та контролерами, що керуються ЕОМ. Усередині біореактора встановлюються датчики кисню, вуглекислого газу, відносної вологості та 4 термопари (рис.2).

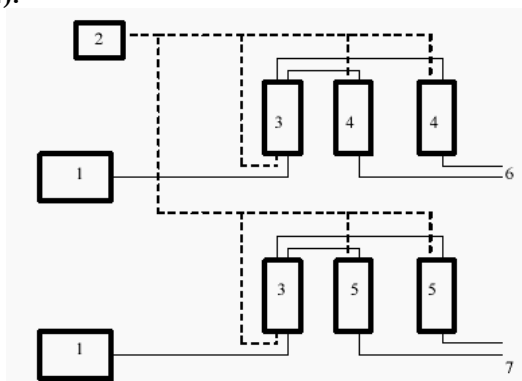


Рисунок 2 – Схема побудови установки для вимірювання та запису параметрів газового середовища : 1 – ЕОМ; 2 – блок живлення NES-15-24; 3 – перетворювач і-7520; 4 – перетворювач і-7018; 5 – перетворювач і-7017; 6 – місце приєднання датчиків кисню, двоокису вуглецю та відносної вологості (3 датчика на біореактор)

Також до складових підсистеми контролю процесу культивування винесено:

- контроль та автоматичну стабілізацію температури й підтримку її на необхідному рівні, тобто термостатування. Для контролю температури речовини в біореакторі можна застосувати ємність із термострічкою, при цьому термострічка знаходиться назовні, а всередині охолоджувальна петля ємності (циркуляційна петля) з водяною сорочкою, що занурюється. Для фіксування температури застосовується температурний сенсор (платиновий Pt 100);
- контроль та регулювання рівня рН за рахунок автоматичного підтитрування кислотою або лугом;
- задаються необхідні оберти мішалки і тиск у біореакторі. Оберти мішалки можна контролювати методом PID контролю, а також автоматично за програмою;
- контролюється концентрація компонентів живильного середовища;

– накопичення інтерферону у вигляді нерозчинної форми – тілець вклучень, що контролюють за допомогою фазово-контрастної мікроскопії, тобто отримання за допомогою спеціальних пристосувань контрастного знімку структур, що відрізняються за щільністю.

На рис. 3 подана схема розробленої АСК технологічного процесу сублимаційного сушіння під час виробництва ІФН.

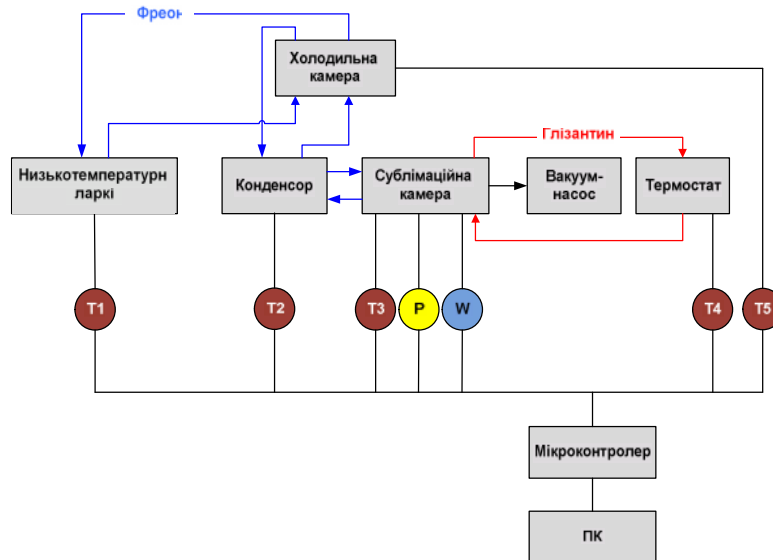


Рисунок 3- Схема АСК ТП сублимаційного сушіння

Розроблена система - це програмно-апаратний комплекс, що складається з датчиків температури T1 – T5, тиску P та вологості W, мікропроцесорного контролера, персонального комп'ютера (ПК).

Система автоматизована, оскільки частину функцій доведеться виконувати оператору, а частину – автоматичним системам регулювання.

У розробленій АСК технологічного процесу сублимаційного сушіння виділено три автоматичні системи регулювання (АСР):

- АСР температури низькотемпературних ларквів на основі датчика T1 і холодильної камери;
- АСР температури сублимаційної камери на основі датчика T3 і термостата;
- АСР тиску в сублимаційній камері на основі датчика P і вакуумнасоса.

Датчики T2, T4, T5, W є інформаційними (сигналізуючими). Залежно від того, яка інформація надходить із цих датчиків, оператор приймає певні рішення щодо втручання в процес.

Автоматизована система керування технологічним процесом призначена для ефективного керування технологічним обладнанням сублимаційної установки. Під час модернізації потрібно чітко визначити призначення системи:

- автоматичну підтримку заданого тиску та температури в установці;
- візуалізація технологічного процесу на робочому місці оператора;

Система розроблена як єдиний апаратно-програмний комплекс розподіленої архітектури, обладнання якого подано у вигляді трирівневої ієрархії:

1-й рівень керування технологічними агрегатами (датчики та виконавчі механізми);

2-й рівень керування технологічним процесом (програмований логічний контролер);

3-й рівень оперативного-адміністративного керування (робоча станція оператора на базі персонального комп'ютера з принтером).

Функції взаємодії "оператор-система" виконує робоча станція - IBM-сумісний персональний комп'ютер. Керування в контурі інтелектуального електронного устаткування "привід - контролер - робоча станція" реалізовано за допомогою інтерфейсів RS-232, RS-422, RS-485.

Для контролера і робочої станції повинно бути розроблене прикладне програмне забезпечення, яке може бути адаптоване під конфігурацію устаткування конкретної сублимаційної установки. Конструктивно основні пристрої системи виконуються за модульним принципом у вигляді монтажних шаф (крім датчиків і робочої станції оператора) різного ступеня захисту від ураження персоналу і від впливу зовнішнього середовища.

### ВИСНОВКИ

На основі дослідження процесу фармацевтичного виробництва інтерферону та методів контролю на кожному етапі виробничого процесу було розроблено та обґрунтовано доцільність введення на виробництво автоматизованої системи контролю технологічного процесу.

Підвищення якості системи контролю досягається її автоматичністю, незалежністю, швидкодією та точністю у порівнянні з проведенням процедури контролю людиною-оператором.

Результати розробки можуть використовуватися на підприємствах виробництва препаратів інтерферону з метою автоматизації технологічних процесів, зокрема процесу сублимаційного сушіння та культивування.

### SUMMARY

#### AUTOMATION PROCESS CONTROL OF INTERFERON

*M.Y. Filon,*

*National Technical University of Ukraine «KPI», Kharkiv*

*The process of production of interferon and the necessity of putting an automated system control key process parameters at each stage that will get more clean and high quality pharmaceutical products and the release of man-operator of the additional work and continuous monitoring of technological process.*

*Based on the research process pharmaceutical production of interferon, and control techniques at every stage of production process was developed and the rationale for the introduction of automated production control process.*

*The obtained results can be used in manufacture of interferon preparations for process automation, including the process of sublimation drying and cultivation.*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Спивак Н.Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н.Я. Спивак, Л.Н. Лазаренко, О.Н. Михайленко. – К.: Фітосоціоцентр, 2002. – 164 с.
2. Пенчук Ю.М. Технологія отримання препаратів інтерферонів I типу з використанням індукторної системи багаторазової дії: дис. ... канд. наук: 03.00.20 / Ю.М. Пенчук. – 2007.
3. Патент № 94019568 РФ «Система автоматичного управління періодичним процесом культивування мікроорганізмів».
4. Патент № 2006772 «Спосіб автоматичного управління процесом сушки продукту в сублимаційній сушарці»

*Надійшла до редакції 25 лютого 2010 р.*