

IZVOD IZ IDR

INVESTITOR:	GALENICA A.D. BEOGRAD BATAJNIČKI DRUM B.B. 11080 BEOGRAD ZEMUN, SRBIJA
OBJEKAT:	REKONSTRUKCIJA DELA POSTOJEĆEG OBJEKTA BR.1, OSTALE ZGRADE-PROIZVODNI OBJEKAT-FABRIKA ZA PROIZVODNJU INJEKCIONIH PROIZVODA NA BAZI PEPTIDA, ZA POTREBE FORMIRANJA POGONA ZA PROIZVODNJU API (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT), GALENIKA AD, KAT.PARC.BR.179/34 K.O. ZEMUN POLJE, BATAJNIČKI DRUM BB, 11080 BEOGRAD, SRBIJA
VRSTA TEHNIČKE DOKUMENTACIJE:	IDEJNO REŠENJE (IDR)
NAZIV I OZNAKA DELA PROJEKTA:	IZVOD IZ IDR
ZA GRAĐENJE/ IZVOĐENJE RADOVA:	REKONSTRUKCIJA
PROJEKTANT:	FORMAPHARM ENGINEERING GROUP D.O.O. ČARLI ČAPLINA 36, 11060 BEOGRAD-PALILULA REPUBLIKA SRBIJA, 351-02-01102/2015-07
ODGOVORNO LICE PROJEKTANTA: POTPIS: 	MAKSIM RAKUŠ ELEKTRONSKI POTPIS:
ODGOVORNI PROJEKTANT/LICENCA: POTPIS: 	DRAGOSLAV PAVLOVIĆ, dipl.inž.tehn. 371 4505 03 ELEKTRONSKI POTPIS:
BROJ DELA PROJEKTA:	FP-966.21-IDR
MESTO I DATUM:	BEOGRAD, oktobar 2022. godine



1.2. SADRŽAJ:

1.1.	Naslovna strana
1.2.	Sadržaj
1.3.	Tekstualna dokumentacija
	1.3.1. Tehnički opis projekta arhitekture
	1.3.2. Tehnički opis projekta tehnologije

1.3. TEKSTUALNA DOKUMENTACIJA

1.3.1. TEHNIČKI OPIS PROJEKTA ARHITEKTURE

uz Idejno rešenje za rekonstrukciju dela postojećeg objekta br.1, ostale zgrade-proizvodni objekat-fabrika za proizvodnju injekcionih proizvoda na bazi peptida, za potrebe formiranja pogona za proizvodnju API (active pharmaceutical ingredient), Galenika ad, kat.parc.br.179/34 k.o. Zemun polje, Batajnički drum bb, 11080 Beograd, Srbija

INVESTITOR:

Galenika a.d. Beograd, Batajnički drum b.b, 11080 Beograd Zemun, Srbija

LOKACIJA:

Galenika ad, Batajnički drum bb, 11080 Beograd, Srbija

1.3.1.1 OPŠTI USLOVI:

Osnov za izradu tehničke dokumentacije Idejnog rešenja za rekonstrukciju dela postojećeg objekta za potrebe formiranja pogona za proizvodnju API (active pharmaceutical ingredient), Galenika ad, Batajnički drum bb, 11080 Beograd, Srbija je:

- Projektni zadatak Investitora
- Rešenje o ozakonjenju objekta XXXI-14 broj: 351.21-28270/2020 od 21.10.2021. godine, izdato od Sekretarijata za poslove ozakonjenja objekta, Sektor za područje opština Savski venac i Zemun, Gradska uprava grada Beograda
- Projekat za izvođenje za rekonstrukciju objekta Galenika – fabrika za proizvodnju injekcionih proizvoda na bazi peptida uključujući pogon za proizvodnju aktivne farmaceutske supstance i pogon za proizvodnju gotovog proizvoda, Batajnički drum bb, Beograd, kp 179/34, KO Zemun polje, od januara 2021, izrađen od strane AT1 STUDIO doo. Beograd, ul. Mike Alasa 38, Beograd

1.3.1.2 OPŠTI PODACI O OBJEKTU:

Postojeći objekat fabrike za proizvodnju injekcionih proizvoda – Galenika, čiji je deo predmet rekonstrukcije, je lociran unutar kompleksa fabrike lekova „Galenika“, na kp 179/34 KO Zemun polje, površine parcele 17.458,00m². Objekat je slobodnostojeći, smešten u središnjem delu parcele, gabarita 104.61x93.21m, spratnosti P+1 i P, BRGP 14.613,32m².

Objekat je spratnosti P+1 i P, sa kotama venca +5.94, +6.55, +7.75, +10.15, +11.35 i +13.15 i kotom slemena +12.98. Apsolutna visinska kota prizemlja objekta je 88.50mnv.

Centralni objekat je visine 12.98m u slemenima i ima međuspratnu tavanicu na +6.10m. Aneksi između osa A i B imaju delove sa međuspratnom konstrukcijom na +4.70 m i delove samo sa prizemljem, sa visinama venaca 10.15m i 5.94m. Aneksi između osa J'-L su prizemni sa visinom venaca 6.55m.

Planiranom rekonstrukcijom obuhvaćen je aneks sa severoistočne strane, između osa J-L/1-10, koji je spratnosti P, bez promene spratnosti u rekonstrukciji, kao i deo tehničke etaže na spratu, na koti +6.10m, između osa H-J/1-10, takođe bez promen spratnosti nakon rekonstrukcije.

Deo obuhvaćen rekonstrukcijom se izdvaja u zasebnu celinu, nezavisnu od ostalog dela objekta.

Rekonstrukcijom se ne odstupa od postojećih gabarita objekta.

1.3.1.3 POZICIJA OBJEKTA I PRISTUP:

Objekat je pozicioniran unutar prostora formiranog linijama granica parcele, optimalno povezan sa postojećim saobraćajnicama. Od granice parcele, odnosno od obodnih saobraćajnica, objekat je udaljen:

- sa severoistočne strane 19.65m do 19.75m
- sa severozapadne strane 17.70m do 17.75m
- sa jugoistočne strane 14.95m do 14.97m
- sa jugozapadne strane 19.65m, odnosno udaljenje dela objekta koji se rekonstruiše i predmet je idejnog rešenja je 73m

Objekat je udaljen od okolnih objekata:

- sa jugoistočne strane do najbližeg objekta, udaljenje dela objekta koji se rekonstruiše i predmet je idejnog rešenja je 63m

Udaljenja od objekata su prikazana na grafičkim priložima Situacioni prikaz kompleksa, Situacioni plan - postojeće stanje i novoprojektovano.

Objekat je sa svih strana okružen internim saobraćajnicama kompleksa.

Teren ima izvesnih denivelacija, mada se u odnosu na veličinu parcele može smatrati prilično ravnim.

Postojećem objektu se pristupa preko glavnog ulaza sa ulaznim holom na jugozapadnoj fasadi. Planiranom rekonstrukcijom severni deo objekta, između gore navedenih osa, se izdvaja u zasebnu funkcionalnu celinu, sa formiranjem ulaza duž severozapadne fasade.

Na nivou partera predviđene su staze i prilazi u funkciji ulaza zaposlenih u objekat, unosa opreme i materijala, evakuacije lica u slučaju požara, pristupa tehničkim prostorijama, kao i obodna staza oko čitavog objekta. Ostatak slobodnih površina je bez promene u odnosu na prethodnu projektnu dokumentaciju, odnosno pod zelenilom je.

Projektom rekonstrukcije nije predviđena izmena postojećeg parkinga objekta, u okviru fabričkog kompleksa.

1.3.1.4 URBANISTIČKI PARAMETRI:

Planirana rekonstrukcija je u gabaritima postojećeg objekta, bez promene postojećih urbanističkih parametara.

TABELA URBANISTIČKIH PARAMETARA

		POSTOJEĆE	NOVOPROJEKTOVANO
Površina parcele 179/34 K.O. Zemun polje	m2	17458.00	17458.00
Bruto površina objekta	m2	14613.32	14613.32
Stepen zauzetosti parcele	%(m2)	49.7% (8663,00)	49.7% (8663,00)
Indeks izgrađenosti		0.837	0.837
Procenat zelenih površina	%(m2)	27.80 (4860.00)	31.31 (5466.04)
Spratnost objekta		P+1	P+1
Parkiranje vozila		10PM	10PM

BRUTO POVRŠINA DELA OBJEKTA KOJI JE PREDMET REKONSTRUKCIJE

		API pogon	Energetika	Ukupno
Prizemlje	m2	1950.60	150.35	2100.95
Sprat	m2	1422.40	/	1422.40
Ukupno	m2	3373.00	150.35	3523.35

NETO POVRŠINA DELA OBJEKTA KOJI JE PREDMET REKONSTRUKCIJE

		API pogon	Energetika	Ukupno
Prizemlje	m2	1795.40	139.96	1935.36
Sprat	m2	1331.98	/	1331.98
Ukupno	m2	3127.38	139.96	3267.34

1.3.1.5 KONSTRUKTIVNI SISTEM:

Konstruktivni sistem objekta je skeletni, u većini od prefabrikovanih armirano betonskih elemenata, uključujući i krovnu konstrukciju, osim krovnih spregova koji su od čelika.

Objekat je dilatiran u 5 dilatiranih celina - centralni glavni objekat između osa B'-J, i po dva aneksa između osa A-B i J'-L, koji su međusobno dilatirani u osama 5 i 5'. Svi delovi zajedno pokrivaju u osnovi pravougaonik 104.25 x 88.05 m.

Centralni objekat je visine 12.98m u slemenima i ima međuspratnu tavanicu na +6.10m. Aneksi između osa A i B imaju delove sa međuspratnom konstrukcijom na +4.70 m i delove samo sa prizemljem, sa visinama venaca 10.15m i 5.94m. Aneksi između osa J'-L su prizemni sa visinom venaca 6.55m.

Vertikalni elementi konstrukcije su montažni stubovi dimenzija 45 x 45 cm i ab zidovi na mestima ukrućenja, liveni na licu mesta, debljine 20 cm. Vertikalni elementi su u nivou sprata povezani međuspratnom konstrukcijom, a u nivou krova krovnim spregom.

Temelji ispod stubova su ab samci sa čašicama za montažu stuba, a ispod zidova trakasti ab temelji, debljine 40cm. Samci su po obodu i u osama povezani ab gredama.

Međuspratna konstrukcija postoji u centralnom delu objekta, između osa B'-J/1-10 i aneksima između osa A-B/1-10. Sastavljena je od niza prefabrikovanih armirano betonskih koruba preko kojih su izliveni slojevi poda. Table koruba su širine 1.2 m i pružaju se od grede do grede koje su nazvane nosači koruba. Korube premošćuju raspon od 12m i 9.6m. Nosači koruba su prefabrikovane armirano betonske grede, obrnutog T preseka, na čije kratke elemente sedaju korube.

Krovnna konstrukcija je od ab prefabrikovanih glavnih nosača i rožnjača. Glavni nosači su T preseka visine 90cm. Pružaju se od stuba do stuba, na centralnom objektu u X pravcu, a na aneksima u Y pravcu. Glavni nosači su sistema prostih greda, raspona su 12 m i 9.6 m. Rožnjače su T preseka visine 45cm, postavljene na međusobnim rastojanjima od približno 3-3.5 m.

Na centralnom objektu se pružaju u Y pravcu od glavnog do glavnog nosača. Na aneksima je pravac pružanja rožnjača i glavnih nosača zarotiran, pa se glavni nosači pružaju u Y pravcu, od stuba do stuba, a rožnjače u X pravcu od glavnog do glavnog nosača.

1.3.1.6 FUNKCIONALNO REŠENJE:

Postojeći objekat je industrijski sa podcelinama namenjenim proizvodnji lekova. Sve podceline u službi proizvodnje su u prizemlju objekta, dok je sprat predviđen kao tehnička etaža, izuzev spratnog dela iznad glavnog ulaza kome je namena administrativna.

Centralni korpus fabrike sastavljen je od dve hale spratnosti P+1 između kojih se nalazi otvoreni atrijum.

Planirana rekonstrukcija obuhvata aneks sa severoistočne strane, između osa J-L/1-10, kao i deo tehničke etaže, na koti +6.10m, između osa H-J/1-10. Rekonstrukcijom će se izvršiti prilagođavanje do sada izgrađene infrastrukture potrebama nove tehnologije – formiranje pogona za proizvodnju aktivne farmaceutske supstance peptida Liraglutid.

Proizvodne prostorije planirane su u prizemlju, sa pratećim tehničkim prostorijama na tehničkoj etaži. U delu prizemlja, između osa K-L/10, zadržavaju se postojeće tehničke prostorije.

U okviru planirane rekonstrukcije predviđene su sledeće prostorije:

- tehnički prostor,
- skladište čvrstih materijala (čvrste sirovine, pakovni i potrošni materijal),
- prostorija za skladištenje tečnih sirovina (skladišće se količine potrebne za proizvodnju tri pilot šarže),
- prostorija za uzorkovanje,
- proizvodne i neproizvodne prostorije,
- hladna soba za skladištenje čvrstih sirovina na temperaturi 2 - 8°C,
- prostorija sa zamrzivačima u kojima se skladište gotov proizvod na temperaturi - 20 °C,
- prostorija u kojoj se skladište uzorci za stabilnost na temperaturi 25°C i
- prostorija u kojoj se skladište uzorci za ubranu stabilnost.

Proizvodne prostorije su:

- soba za razmeravanje P-29,
- soba za pripremu rastvora P-34,
- soba za sintezu P-11,
- soba za razdvajanje peptida od nosača P-12,
- sobe za prečišćavanje P-13, P-14, P-15 i P-16,,
- soba za rotaciono uparavanje P-17,
- soba za liofilizaciju P-19,

Neproizvodne prostorije su:

- Kontrolna soba P-20,
- Soba za in-procesnu kontrolu P-23,
- Soba za pranje opreme P-36,
- Soba za skladištenje prljave opreme P-35,
- Soba za skladištenje čiste opreme P-37,
- Prostorija za otpadni materijal P-32,
- Hodnik P-10,
- Trokadero P-08,
- Propusnici za personal i materijal

Sve proizvodne i neproizvodne prostorije, kao i prostorija za uzorkovanje će se, prema EU-GMP regulativi, nalaziti u klasi vazduha D, osim proizvodne prostorije P-19 (soba za liofilizaciju), koja će se nalaziti u klasi vazduha C.

U klasi vazduha CNC, prema EU-GMP regulativi, će se nalaziti:

- prostorija za skladištenje tečnih sirovina P-24,
- skladište čvrstih materijala (čvrste sirovine, pakovni i potrošni materijal) W-25,

- hladna soba (sa frižiderima) za skladištenje čvrstih sirovina na temperaturi 2 - 8°C W-17,
- prostorija sa zamrzivačima u kojima se skladište uzorci za stabilnost na temperaturi - 20 °C W-19,
- prostorija sa zamrzivačima u kojoj se skladište uzorci za stabilnost na temperaturi 25°C W-18 i
- prostorija sa zamrzivačima u kojima se skladišti gotov proizvod na temperaturi -20°C W-20.

Na parteru ispred objekta biće smeštene spoljne instalacije:

- čileri,
- dizel agregat,
- rezervoari za skladištenje iskorišćenih rastvarača iz procesa proizvodnje: DMF, ACN i MTBE (povezno cevovodom iz proizvodnog dela objekta), /postojeći rezervoari u jugoistočnom delu parcele se prilagođavaju novim potrebama/
- rezervoari za skladištenje otpadnih voda iz procesa pranja proizvodne opreme, /postojeći rezervoari u jugoistočnom delu parcele se prilagođavaju novim potrebama/
- rezervoar pitke vode kao podrška procesu proizvodnje u slučaju nestanka vode u glavnom sistemu napajanja
- boce za smeštaj tehničkih gasova

Tehnički prostor obuhvata delove prizemlja objekta i deo tehničke etaže za smeštaj tehničke opreme. U prizemnim delovima će biti smešteni:

- trafo stanica,
- kompresorska stanica,
- rezervoar kondenzata tehničke pare i
- tehnička prostorija za pumpe W-04.

U proizvodnom delu objekta se nalazi tehnička prostorija P-21 u kojoj je smeštena oprema za podršku rada liofilizatora i rotacionog uparivača.

Na prvom spratu objekta (tehnička etaža) će se nalaziti:

- rashladna podstanica,
- toplotna podstanica,
- proizvodnja, lagerovanje i distribucija prečišćene vode,
- generator čiste pare,
- klima komore,
- oprema za podršku rada procesne opreme (čileri, toplotni izmenjivači),
- tehnička oprema za zaštitu od požara Novec, i drugo.

Prostorije trafostanice se zadržavaju. Smanjuje se dubina prostorije za kompresorsku stanicu, u skladu sa tehnološkim rešenjem, uz povećanje visine vrata na fasadi.

U delu rekonstrukcije, tehnička etaža je povezana sa proizvodnim delom u prizemlju objekta preko postojećeg stepeništa, između osa J'-K/6. Instalacije se sa ovog dela tehničke etaže sprovode do proizvodnih prostorija u aneksu ispod međuspratne konstrukcije tehničke etaže, odgovarajućim oblaganjem oblogama otpornim na dejstvo požara, u cilju izdvajanja od ostalih prostorija koje su van obima rekonstrukcije.

U skladištu čvrstih materijala (prostorija W-25) skladištiće se čvrste sirovine, pakovni i potrošni materijal.

Tečne sirovine će se skladištiti u prostoriji za skladištenje tečnih sirovina P-24. Sirovine će se nalaziti u originalnom pakovanju i unosiće se u skladište sa spoljne strane objekta. Pristup iz proizvodnog dela objekta neće biti moguć. U skladištu će se skladištiti i neiskorišćene količine tečnih sirovina.

Horizontalne komunikacije čine unutrašnji koridori, u skladu sa tehnološkim zahtevima za predviđenu proizvodnju, kao i hodnici odgovarajućih dimenzija sa aspekta zaštite od požara odnosno evakuacije.

1.3.1.7 OBRADA I MATERIJALIZACIJA:

FASADA

Postojeća fasada je od termoizolacionih fasadnih panela sa ispunom od mineralne vune $d=8\text{cm}$, sa završnim slojevima od plastificiranog čeličnog lima $d=0.06\text{cm}$. Paneli su postavljeni preko odgovarajuće čelične potkonstrukcije, $d=8\text{cm}$.

Fasadni otvori koji ne odgovaraju novoprojektovanom funkcionalnom rešenju se zatvaraju, otvaraju se novoprojektovani otvori, uz rekonstrukciju fasade fasadnom oblogom od fasadnih termoizolacionih panela, sa ispunom od PIR-a.

Za fasadne otvore predviđena je fasadna aluminarija, odgovarajućih karakteristika termičkih otpornosti, od aluminijumskih profila sa termoprekidom, sa ispunom niskoemisionim staklopaketom.

KROV

Krov je kos, nagiba 10.5% i 11.67%, sa krovnim pokrivačem u sлагanom sistemu za neopterećene i neprohodne krovove.

Završni sloj krovnog pokrivača na celoj površini krova je elastična vodonepropusna PVC krovna membrana, postavljena preko sloja geoteksila ispod kojeg se nalazi termoizolacija od kamene vune, debljine 12cm i parna brana.

Na većem delu krova, prethodni slojevi su postavljeni preko trapeznog plastificiranog čeličnog lima. Između osa 5'-6/I-J i 5'-6/B'-C isti su postavljeni preko ab kose ploče, debljine 12cm. Između osa A-B/1'-4 i A-B/5'-10 završni i termoizolacioni slojevi krovnog pokrivača su postavljeni preko trapeznog plastificiranog čeličnog lima iznad tavanica od betonskih koruba.

Odvodnjavanje se vrši putem horizontalnih rigola koje su tačkasto povezane sa olučnim vertikalama.

Usled evidentiranih curenja, u okviru planirane rekonstrukcije, planirana je zamena krovnog pokrivača istovetnim završnim slojem, PVC krovnom membranom, uz zamenu i dopunu delova termoizolacije.

UNUTRAŠNJA OBRADA

Materijalizacija i obrada novoprojektovanih unutrašnjih površina – zidova, podova, plafona je u skladu sa zahtevima tehnološkog procesa.

1.3.1.8 OPIS PLANIRANE REKONSTRUKCIJA DELA POSTOJEĆEG OBJEKTA:

Rekonstrukcijom je obuhvaćen severoistočni deo objekta:

- u prizemlju, između osa J-L/1-10, spratnosti P
- na spratu između osa J'-H/1-10, kota etaže +6.10m
- rekonstrukcija podzemnih rezervoara u jugoistočnom delu parcele, za potrebe tehnološkog rešenja
- prilagođavanje partera sa severoistočne i jugoistočne strane objekta novoprojektovanom rešenju rekonstrukcije

Svi unutrašnji zidovi u okviru dela koji se rekonstruiše se ruše i uklanjaju. Projektom rekonstrukcije predviđeno je postavljanje novih zidova, koji po položaju i tipu odgovaraju novom funkcionalnom rešenju.

U prostoriji za kompresorsku stanicu, smanjuje se dubina u skladu sa tehnološkim rešenjem, uz povećanje visine vrata na fasadi.

Na spratu objekta, u okviru tehničke etaže, postavlja se zid u osi H, čime se deo između osa H-J/1-10 izdvaja od ostalog dela tehničkog prostora i stavlja u funkciju rekonstruisanog dela. Instalacije se sa ovog dela tehničke etaže sprovode do proizvodnih prostorija u aneksu ispod međuspratne konstrukcije tehničke etaže, odgovarajućim oblaganjem oblogama otpornim na dejstvo požara, u cilju izdvajanja od ostalih prostorija koje su van obima rekonstrukcije.

Veliki broj fasadnih otvora se zatvara, budući da ne odgovaraju novoprojektovanom funkcionalnom rešenju. Izvode se novoprojektovani otvori, u skladu sa rešenjem tehnologije, uz rekonstrukciju fasade fasadnom oblogom od termoizolacionih panela, sa ispunom od PIR-a.

Rekonstrukcija krova obuhvata sanaciju krovnog pokrivača, usled evidentiranih curenja, istovetnom završnom oblogom od PVC krovne membrane, uz zamenu oštećenih termoizolacionih slojeva od kamene vune i dopunu istovetnim materijalom ili termoizolacijom od PIR-a.

Parter sa severoistočne i jugoistočne strane objekta se prilagođava planiranoj rekonstrukciji – formiraju se staze za ulaz zaposlenih u objekat i evakuaciju lica u slučaju požara, unos opreme i materijala, plato u delu za utovar / istovar, uz izmeštanje postojećeg platoa za smeštaj spoljnih instalacija u gornji desni ugao parcele. U okviru istog platoa izmešta se rezervoar za vodu sa prethodnog platoa u cilju što bliže pozicije tehničkoj prostoriji za pumpe W-04.

Plato za smeštaj tehničkih gasova se izmešta sa postojeće pozicije između osa 5'-6, na poziciju između osa 3-4, uz fasadu objekta, sa spoljašnje strane prostorije P-23. Plato se zbog bezbednosti ograđuje žičanom mrežom.

Ostatak slobodnih površina je bez promene u odnosu na prethodnu projektnu dokumentaciju, odnosno pod zelenilom je.

Odgovorni projektant:

GORAN GROZDIĆ, dipl.inž.arh. 300 2023 03

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'G. Grozdić'.

1.3.2. TEHNIČKI OPIS PROJEKTA TEHNOLOGIJE

1.5.1. Tehnički opis

1.5.1.1. Uvod

Galenika – pogon za proizvodnju aktivne farmaceutske supstance peptida Liraglutid biće smešten u postojeći objekat. Rekonstrukcijom postojećeg objekta će se izvršiti prilagođavanje do sada izgrađene infrastrukture potrebama nove tehnologije.

Pogon će biti prilagođen potrebama procesa proizvodnje za pilot šarže veličine 200 g peptida liraglutid.

U budućnosti je planirana proizvodnja komercijalne šarže (2 kg peptida liraglutid) za šta je predviđen dodatni prostor, neophodan za smeštanje opreme većeg kapaciteta. Zahtev investitora je da predmet ovog projekta bude postrojenje za proizvodnju pilot šarži, ali da se obezbede instalacije za buduće proširenje kapaciteta za potrebe proizvodnje komercijalnih šarži.

Postrojenje je namenjeno za proizvodnju samo jedne vrste aktivne farmaceutske materije – peptida liraglutid.

Kontrola kvaliteta proizvoda će se raditi eksterno, u akreditovanoj laboratoriji.

U okviru objekta će biti smešteni:

- tehnički prostor,
- skladište čvrstih materijala (čvrste sirovine, pakovni i potrošni materijal),
- prostorija za skladištenje tečnih sirovina (skladišće se količine potrebne za proizvodnju jedne pilot šarže),
- prostorija za uzorkovanje,
- proizvodne i neproizvodne prostorije,
- soba sa frižiderima za čuvanje nekih amino kiselina na temperaturi 2 - 8°C,
- prostorija sa zamrzivačima u kojima se skladišti gotov proizvod na temperaturi - 20 °C,
- prostorija u kojoj se skladište uzorci za stabilnost na temperaturi 25°C i
- prostorija u kojoj se skladište uzorci za ubranu stabilnost.

Sve proizvodne i neproizvodne prostorije, kao i prostorija za uzorkovanje, će se, prema EU-GMP regulativi, nalaziti u klasi vazduha D, osim proizvodne prostorije P-19 (soba za liofilizaciju), koja će se nalaziti u klasi vazduha C.

U klasi vazduha CNC, prema EU-GMP regulativi, će se nalaziti:

- prostorija za skladištenje tečnih sirovina P-24,
- skladište čvrstih materijala (čvrste sirovine, pakovni i potrošni materijal) W-25,
- hladna soba (sa frižiderima) za skladištenje čvrstih sirovina na temperaturi 2 - 8°C W-17,
- prostorija sa zamrzivačima u kojima se skladište uzorci za stabilnost na temperaturi - 20 °C W-19,

- prostorija sa zamrzivačima u kojoj se skladište uzorci za stabilnost na temperaturi 25°C W-18 i
- prostorija sa zamrzivačima u kojima se skladišti gotov proizvod na temperaturi -20°C W-20.

Izvan postojećeg građevinskog objekta biće smeštene spoljne instalacije:

- čileri,
- dizel agregat,
- rezervoari za skladištenje iskorišćenih rastvarača iz procesa proizvodnje: DMF, ACN i MTBE (povezno cevovodom iz proizvodnog dela objekta),
- rezervoari za skladištenje otpadnih voda iz procesa pranja proizvodne opreme,
- rezervoar pitke vode, kao podrška procesu proizvodnje u slučaju nestanka vode u glavnom sistemu napajanja.

1.5.1.2. Standardi kvaliteta gotovih proizvoda, sirovina, ambalaže, energije i fluida

1.5.1.2.1. Standardi kvaliteta gotovih proizvoda, polaznih materijala, međuproizvoda i ambalaže

Standardi kvaliteta gotovih proizvoda, polaznih materijala, međuproizvoda i ambalaže propisani su internim dokumentima Investitora.

1.5.1.2.2. Standardi kvaliteta energenata i fluida, koji se koriste u proizvodnom procesu za tehnološke potrebe

U procesu proizvodnje, za tehnološke potrebe se koriste sledeći energenti i fluidi:

- Električne energija,
- Komprimovani vazduh, tehnički,
- Komprimovani vazduh, čisti,
- Rashladna voda, 7/12 °C,
- Hladna gradska voda,
- Topla gradska voda,
- Prečišćena voda.

1.5.1.2.2.1. Električna energija

Za tehnološke potrošače potrebno je obezbediti električnu energiju sa sledećim karakteristikama: 220/380 V, 50 Hz.

1.5.1.2.2.2. Komprimovani vazduh, čisti

Čisti komprimovani vazduh se koristi u sledećim slučajevima:

- kada dolazi u direktan kontakt sa proizvodom,

- kada dolazi u direktan kontakt sa materijalima, opremom, koji dolaze u direktan kontakt sa proizvodom,

Generalno, za ove namene se koristi bezuljni, bezvodni komprimovani vazduh, ambijentalne temperature i radnog pritiska 6 - 8. Potrebno je obezbediti komprimovani vazduh sledećih karakteristika:

- Sadržaj vlage: max 67 ppm V/V,
- Sadržaj ulja: max 0,1 mg/ m³
- Ugljendioksid: max 500 ppm V/V
- Mikrobiološko opterećenje: < 100 CFU/m³,
- Čestice: 0.5 µm ≤ 3,520,000 / m³, 5 µm ≤ 29,000 / m³

Komprimovani vazduh koji dolazi u direktan kontakt sa proizvodom (ili površinom koja je u kontaktu sa proizvodom) se filtrira kroz mikrobiološki filter 0,2 µm i distribuira ka korisničkim mestima kroz cevnu instalaciju izrađenu od AISI 304L.

1.5.1.2.2.3. Komprimovani vazduh, tehnički

Tehnički komprimovani vazduh se koristi u svim drugim slučajevima, koji nisu navedeni u prethodnom poglavlju.

Kvalitet tehničkog komprimovanog vazduha će biti određen nakon izbora kompresora.

1.5.1.2.2.4. Rashladna voda, 7/12 °C

Rashladna voda temperature 7-12 °C, za potrebe procesa, predviđa se za potrebe rada liofilizatora.

1.5.1.2.2.4. Hladna gradska voda

Hladna gradska voda se koristi za sanitarne potrebe i pranje opreme u sobi za pranje P-36. Kvalitet gradske vode mora zadovoljiti zahteve predviđene zakonom.

1.5.1.2.2.5. Topla gradska voda

Topla gradska voda se koristi za sanitarne potrebe i pranje opreme u sobi za pranje P-36. Kvalitet gradske vode mora zadovoljiti zahteve predviđene zakonom.

1.5.1.2.2.6. Prečišćena voda (PW)

Prečišćena voda se koristi kao sirovina u procesu proizvodnje i za sva završna pranja tehnološke opreme i prostora u klasi čistoće D. Kvalitet PW mora biti u skladu sa poslednjim izdanjem Ph.Euro i USP.

1.5.1.3. Opis funkcionalnog rešenja

1.5.1.3.1. Tehnički prostor

Tehnički prostor obuhvata delove prizemnog dela objekta i prvi sprat susednog objekta za smeštaj tehničke opreme. U prizemnim delovima će biti smešteni:

- trafo stanica,
- kompresorska stanica,

- rezervoar kondenzata tehničke pare i
- centralna oprema sistema za gašenje požara.

U proizvodnom delu objekta se nalazi tehnička prostorija P-21 u kojoj je smeštena oprema za podršku rada liofilizatora i rotacionog uparivača.

Na prvom spratu objekta će se nalaziti:

- rashladna podstanica,
- toplotna podstanica,
- proizvodnja, lagerovanje i distribucija prečišćene vode,
- generator čiste pare,
- klima komore,
- oprema za podršku rada procesne opreme (čileri, toplotni izmenjivači),
- tehnička oprema za zaštitu od požara *Novec*,
- itd.

1.5.1.3.2. Skladište čvrstih materijala (W-25)

U skladištu čvrstih materijala (prostorija W-25) skladištiće se čvrste sirovine, pakovni i potrošni materijal.

Količine čvrstih sirovina, koje su potrebne za proizvodnju jedne šarže, kao i količine koje se skladište na šestomesečnom nivou navedene su u tabeli 1.

Tabela 1 – Količine čvrstih sirovina potrebne za proizvodnju jedne pilot šarže i količine koje se skladište na šestomesečnom nivou u skladištu čvrstih materijala.

Čvrste sirovine	Količine potrebne za proizvodnju jedne pilot šarže, kg	Šestomesečno skladištenje za proizvodnju pilot šarži (6 x pilot šarža), kg	Kapacitet kontejnera, kg	Broj kontejnera skladišten u skladištu čvrstih sirovina	Ukupna količina u skladištu, kg
Fmoc-Gly Wang smola	0,70	4,2	10	1	10
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	2 x 0,54	6,48	10	1	10
Fmoc-Gly-OH	3 x 0,25	4,5	10	1	10
Fmoc-Val-OH	2 x 0,28	3,36	10	1	10
Fmoc-Leu-OH	2 x 0,30	3,6	10	1	10
Fmoc-Trp-(Boc)-OH	0,45	2,7	10	1	10
Fmoc-Ala-OH	4 x 0,26	6,24	10	1	10

Fmoc-Ile-OH	0,30	1,8	10	1	10
Fmoc-Phe-OH	2 x 0,33	3,96	10	1	10
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	3 x 0,36	6,48	10	1	10
Fmoc-Lys(Pal-Glu-OtBu)-OH	0,66	3,96	10	1	10
Fmoc-Gln(Trt)-OH	1,0	6,0	10	1	10
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	0,38	2,28	10	1	10
Fmoc-Ser(tBu)-OH	3 x 0,32	5,76	10	1	10
Fmoc-Asp(OMpe)-OH	0,37	2,22	10	1	10
Fmoc-Thr(tBu)-OH	2 x 0,33	3,96	10	1	10
Fmoc-His(Boc)-OH	0,80	4,8	10	1	10
Oxyma Pure	5,00	30,00	25	2	50
Indol	0,50	3,00	0,50	6	3
Dvobazni natrijum fosfat	2 x 0,18	2,16	10	1	10
Amonijum acetat	0,31	1,86	10	1	10

1.5.1.3.3. Prostorija za skladištenje tečnih sirovina (P-24)

Tečne sirovine će se skladištiti u prostoriji za skladištenje tečnih sirovina P-24, u količinama potrebnim za proizvodnju jedne pilot šarže. Sirovine će se nalaziti u originalnom pakovanju (kontejnerima) i unosiće se u skladište kroz vrata smeštena na spoljnoj strani objekta. Pristup iz proizvodnog dela objekta neće biti moguć. Kontejneri će se smeštati na stacionarnim tankvanama koje služe za prikupljanje tečnosti u slučaju ekscesnih situacija. Na osnovu kompatibilnosti rastvarača, kontejneri su raspoređeni na adekvatnoj udaljenosti (minimum 2 metra rastojanja između nekompatibilnih rastvarača). U skladištu će se skladištiti i neiskorišćene količine tečnih sirovina i prazni kontejneri, tako što će se bure vraćati na isto mesto u prostoriji na kom je stajalo ranije. Nakon iskorištavanja tečnih sirovina potrebnih za jednu pilot šaržu, prazni kontejneri će se odvoziti, prema proceduri investitora, a na njihovo mesto će se doneti novi kontejneri.

Zapremine tečnih sirovina koje će biti skladištene istovremeno u prostoriji za skladištenje tečnih sirovina su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2 – Količine tečnih sirovina potrebne za proizvodnju jedne pilot šarže I kapaciteti kontejnera koji će se skladištiti u prostoriji za skladištenje tečnih sirovina.

Tečne sirovine	Količine tečnih sirovina potrebne za proizvodnju jedne pilot šarže, L	Kapacitet kontejnera, L	Broj kontejnera skladišten u skladištu tečnih rastvarača	Ukupna količina u skladištu, L,
Dimetil-formamid (DMF)	930	200	5	1000
Piperidin	27	50	1	50
Diizopropilkarboimid (DIC)	9	10	1	10
Trifluorosirćetna kiselina (TFA)*	18	20 1*	1 1*	21
Triizopropilsilan (TIS)	0,5	10	1	10
2,2 – (Etilendioksi)dietantioi DoDt	0,5	10	1	10
Metil-tert-butil etar (MTBE)	100	100	1	100
Acetonitril (IN)	515	200	3	600

* Za potrebe proizvodnje i lakše manipulacije imamo jedan kontejner zapremine 1 L.

Tečne sirovine će se za potrebe proizvodnje iznositi kroz vrata smeštena na spoljnoj strani objekta, iz prostorije P-24, koristeći viljuškar za manipulaciju kontejnerima. Kroz propusnike za materijal P-27 i P-25 će se prenositi, u originalnom pakovanju, koristeći kolica za prevoz kontejnera, u proizvodne prostorije.

Na isti način će se iznositi neiskorišćene količine tečnih rastvarača i prazni kontejneri iz proizvodnog dela objekta.

1.5.1.3.4. Soba za uzorkovanje (prostorija W-23)

U prostoriji za uzorkovanje će se nalaziti kabina za uzorkovanje u zaštitnoj struji filtriranog vazduha („sampling booth“), špatule i vaga.

Kontejner sa sirovinama će se donositi na uzorkovanje jedan po jedan i otvaraće se u kabini za uzorkovanje u zaštitnoj struji filtriranog vazduha. Zahtevane količine čvrstih sirovina potrebnih za uzorkovanje će se odmeravati u polietilenskim vrećama.

Špatule, koje će se koristiti za uzorkovanje, će se kroz propusnik za materijal (P-33) transportovati do sobe za pranje (P-36).

U ovoj prostoriji će se vršiti uzorkovanje svih sirovina, osim diizopropilkarboimida. Uzorkovanje diizopropilkarboimida (DIC) će se dešavati u sobi za pripremu rastvora P-34, uz upotrebu izolatora.

1.5.1.3.5. Proizvodne i neproizvodne prostorije

Proizvodne prostorije su:

- soba za razmeravanje P-29,
- soba za pripremu rastvora P-34,
- soba za sintezu P-11,
- soba za razdvajanje peptida od nosača P-12,
- sobe za prečišćavanje P-13, P-14, P-15 i P-16,,
- soba za rotaciono uparavanje P-17,
- soba za liofilizaciju P-19,

Neproizvodne prostorije su:

- Kontrolna soba P-20,
- Soba za in-procesnu kontrolu P-23,
- Soba za pranje opreme P-36,
- Soba za skladištenje prljave opreme P-35,
- Soba za skladištenje čiste opreme P-37,
- Prostorija za otpadni materijal P-32,
- Hodnik P-10,
- Trokadero P-08,
- Propusnici za personal i materijal.

1.5.1.3.6. Soba za razmeravanje P-29

U sobi za razmeravanje će se nalaziti kabina za razmeravanje u zaštitnoj struji filtriranog vazduha („*weighing booth*“), vaga, špatule i polietilenske vreće, u koje će se pakovati razmerene sirovine. Sve čvrste sirovine će se iz skladišta unositi u sobu za razmeravanje kroz propusnik za materijal P-30, pomoću transportnih kolica.

Razmeravanje sirovina će se vršiti u kabini za razmeravanje. Sirovine će biti razmeravane jedna po jedna. Količine koje je potrebno razmeriti za proizvodnju jedne šarže su prikazane u Tabeli 1.

Proces razmeravanja za jednu šaržu traje 6h (15 minuta za jednu sirovinu). Oxyma Pure i indol se nabavljaju u pakovanjima prilagođenim potrebama proizvodnje jedne šarže i neće se razmeravati.

Razmerene sirovine koje se koriste za pripremu rastvora će se ubacivati u plastični kontejner sa poklopcem i obeležavati, a zatim će se pomoću kolica transportovati do prostorije za pripremu rastvora P-34.

Sva oprema koja se koristi za razmeravanje sirovine će se prati u sobi za pranje opreme, osim kabine za razmeravanje, koja se pere u sobi za razmeravanje prečišćenom vodom i etanolom.

1.5.1.3.7. Soba za pripremu rastvora (P-34)

U sobi za pripremu rastvora se nalazi radna površina na kojoj su postavljeni: “Vortex” mešalica i ultrazvučno kupatilo. Pored navedene opreme u prostoriji se nalaze i ormani za skladištenje zapaljivih tečnosti, “walk – in” digestor i izolator. Unutar digestora će se nalaziti DMF tank, koji će se smeštati na pokretnu tankvanu, pumpa za doziranje DMF-a i jednokratne pumpe za doziranje trifluorosirćetne kiseline.

U sobi za pripremu rastvora se vrši priprema

- rastvora potrebnih za sintezu peptida,
- rastvora za razdvajanje peptida od nosača i
- rastvora za prečišćavanje peptida

1.5.1.3.7.1. Priprema rastvora potrebnih za sintezu peptida

U sobi za pripremu rastvora će se nalaziti tank (originalno pakovanje) sa DMF-om (200 L), smešten ispod digestora na pokretnoj tankvani. Pokretne tankvane služe za prikupljanje tečnosti u slučaju ekscesnih situacija. Dimetilformamid (DMF) se koristi kao rastvarač za pripremu rastvora amino kiselina, Oxyrna Pure-a i diizopropilkarboimida (DIC). DMF se dozira pumpom sa sistemom doziranja, tako što se na otvor bureta sa DMF-om, dimenzija 2", nakači adapter istih dimenzija. Adapter se s druge strane povezuje sa pumpom sa sistemom doziranja i na taj način se vrši doziranje DMF-a.

Priprema rastvora sa DMF-om, kao i svako rukovanje DMF-om se mora vršiti ispod digestora, uz korišćenje zaštitne opreme (rukavice, naočare, maska za lice sa filterom i zaštitno odelo protiv statičkog naelektrisanja).

Priprema se 30 rastvora amino kiselina u zapremini 0.8 L DMF-a. Priprema se obavlja direktno u staklenim bocama, koje se kasnije, u sobi za sintezu, povezuju sa uređajem Liberty Pro. Razmerene amino kiseline se, iz kesice, pomoću špatule, prebacuju u staklene boce. Nakon toga se, pomoću pumpe sa sistemom doziranja, dodaje DMF. Nakon dodavanja amino kiselina i rastvarača u staklene boce, rastvor se meša pomoću „Vortex“ mešalice ili ultrazvučnog kupatila, zavisno od osobina samog rastvora.

Oxyrna Pure (5 kg) se rastvara pomoću 30 L DMF-a. Priprema se obavlja direktno u staklenim bocama - dve boce zapremine 20 L (po 15 L rastvora u svakoj boci), koje se kasnije, u sobi za sintezu P-11, povezuju sa uređajem Liberty Pro. DMF se dodaje na prethodno opisan način.

Za rukovanje sa diizopropilkarboimidom (DIC) je neophodno korišćenje izolatora.

Bure od 10 L, u koje je smešten DIC, se iz prostorije za skladištenje tečnih sirovina kolicima transportuje do sobe za pripremu rastvora, na način kako je objašnjeno u poglavlju 1.2. Rastvor će se pripremati u bocama od 20 L – dva puta po 4,5 L DIC-a u 15 L DMF-a (ukupno 39 L rastvora). DMF će se odmeriti ispod digestora u staklenim bocama, koristeći pumpu sa sistemom za doziranje, dva puta po 15 L, na prethodno objašnjen način, zatvoriće se čepom i preneće se u izolator. U izolatoru će se, pomoću jednokratne pumpe, odmeriti dva puta po 4,5 L DIC-a. DIC se dozira iz originalnog pakovanja – bureta zapremine 10 L, tako što se na otvor dimenzija 2" nakači adapter, koji po dimenzijama odgovara crevu pumpe. Rastvor će se promešati i nakon završene pripreme preneti, u zatvorenoj boci, do sobe za sintezu P-11, te povezati sa Liberty Pro uređajem.

1.5.1.3.7.2. Priprema rastvora potrebnog u procesu razdvajanja peptida od nosača

Vodeni rastvor natrijum fosfata (natrijum-fosfatni pufer) se priprema tako što se odmerena količina dvobaznog natrijum fosfata rastvara u 25 L prečišćene vode. Rastvor će se pripremati u staklenim bocama od 20 L (u svakoj boci po 12,5 L rastvora).

1.5.1.3.7.3. Priprema rastvora potrebnih za prečišćavanje peptida

Rastvori koji se koriste kao mobilne faze prilikom prečišćavanja peptida će se pripremati u pokretnim sudovima sa mešalicom zapremine 250 L.

U prvom koraku prečišćavanja peptida se koriste rastvori:

- 200 L rastvora 0,1% TFA u ACN (0,2 L TFA u 200 L ACN-a) i
- 200 L rastvora 0,1% TFA u prečišćenoj vodi (0,2 L TFA u 200 L prečišćene vode).

Kontejner od 1 L TFA će se iz prostorije za skladištenje tečnih sirovina ručno preneti do sobe. 0,2 L TFA će se odmeriti ispod digestora pomoću jednokratne pumpe sa sistemom za doziranje, a nakon toga 200 L ACN-a će se jednokratnom pumpom sa sistemom za doziranje iz kontejnera ubaciti u sud. U oba slučaja doziranja pomoću jednokratne pumpe će na otvorima originalnog pakovanja biti nakačeni adapteri, koji će drugim krajem biti povezani sa jednokratnom pumpom.

U drugom koraku prečišćavanja peptida se kao mobilna faza koristi:

- 20mM amonijum acetata u 100 L prečišćene vode.

Razmerena količina amonijum acetata se iz polietilenske vreće dodaje u sud za pripremu mobilne faze, a zatim se dozira 100 L prečišćene vode.

1.5.1.3.8. Soba za sintezu peptida (P-11)

Oprema koja će se nalaziti u prostoriji za sintezu peptida:

- 8 digestora dimenzija 3660x1220x2420 mm,
- 1 digestor dimenzija 1200x840x2150 mm,
- 8 uređaja za sintezu peptida (Liberty Pro),
- 8 tankova za sakupljanje organskih rastvarača iskorišćenih u toku procesa zapremine 100 L,
- 8 DMF tankova zapremine 200 L,
- Razor sistem (koristi se za IPC kontrolu)
- 8 tankova piperidina zapremine 50 L.



Slika 1 – Liberty Pro uređaj

Unutar svakog digestora nalaziće se dve podne rešetke izrađene od nerđajućeg čelika, koje su direktno povezane sa cevovodom, kojim se odvode iskorišćeni rastvarači na bazi DMF-a do

spoljašnjeg rezervoara SO-01a, u slučaju ekscresnih situacija. Na rešetkama će se postavljati kontejneri sa rastvaračima i tank za sakupljanje organskih rastvarača iskorišćenih u toku proizvodnje.

Za proizvodnju jedne pilot šarže će se koristiti po jedan komad svake navedene opreme. Broj komada opreme je veći od realno potrebnog zbog zahteva investitora da prilikom budućih povećanja kapaciteta ne sme doći do zastoja u proizvodnji. Do trenutka povećanja kapaciteta proizvodnje u prostoriji P-11 se neće nalaziti više od jednog tanka sa DMF-om (200 L) i jednog tanka sa piperidinom (50 L). Prilikom povećanja kapaciteta proizvodnje, što nije u obimu ovog projekta, biće izgrađeni spoljni rezervoari iz kojih će se cevovodima dovoditi količina rastvarača potrebna za proizvodnju većih šarži.

U tabeli 3 su prikazane količine tečnih sirovina potrebnih za proces sinteze, a u tabeli 4 količine otpada i međuproizvoda nakon procesa sinteze

Tabela 3. Zapremina rastvarača i rastvora korišćenih u procesu sinteze

Rastvarači i rastvori	Količine rastvarača i rastvora, L
Piperidin (100%)	27
N N-Dimetilformamid (DMF) – čist	800
Rastvori sirovina u DMF-u	93

Tabela 4. Količina otpada i međuproizvoda nakon procesa sinteze

Otpad i međuproizvod	Količina otpada i međuproizvoda, Lit. / kg
Otpad	910 L
Sirovi peptid izdvojen na smoli (međuproizvod)	1,8 kg

Sve čvrste sirovine koje se koriste u procesu sinteze, osim smole, biće rastvorene u sobi za pripremu rastvora (P-34):

- Amino kiseline i DMF rastvor = 24 L (30 Amino kiselina x 0,8 L DMF-a) – količine amino kiselina su date u tabeli 1,
- Oxyma Pure i DMF rastvor = 30 L (30 L DMF + 5kg Oxyma Pure-a),
- DIC i DMF rastvor = 39 L (9 L DIC + 30 L DMF).

Piperidin će se, iz prostorije za skladištenje tečnih sirovina P-24, transportovati do sobe za sintezu P-11 u originalnom pakovanju (kontejner zapremine 50 L) pomoću viljuškara za manipulaciju kontejnerima i transportnih kolica. Kontejner će se povezati sa Liberty Pro uređajem tako što će se na otvor kontejnera nakačiti adapter, koji će se povezati sa cevčicama Liberty Pro uređaja. Z količina piperidina potrebna za proces sinteze će se podesiti softverski.

1.5.1.3.8.1. Priprema opreme za proces sinteze

Rastvori (amino kiseline, Oxyma Pure, DIC) će se pripremati u staklenim bocama u sobi za pripremu rastvora (P-34). Boce sa pripremljenim rastvorom će se pomoću transportnih kolica prebacivati u sobu za sintezu peptida i konektovati sa Liberty Pro-om, koristeći konekcije koje se nalaze u sklopu samog uređaja. Liberty Pro se nalazi ispod digestora kao i tankovi, a kompjuter kojim se pokreće sistem je smešten van digestora. Stakleni reaktor zapremine 15 L

je smešten unutar Liberty Pro-a i konektovan sa rastvorima i DMF tankom. Liberty Pro mora imati obezbeđen priključak za azot (čistoće 99,998%) kao i priključke za struju koji su potrebni da obezbede rad mikrotalasne peći u kojoj se nalazi stakleni reaktor, kolica sa sistemom pumpi i cevčica na koja se postavlja uređaj (unutar digestora) i kompjuter koji se nalazi van digestora.



Slika 2 – Prikaz povezivanja staklenih boca i Liberty Pro uređaja

1.5.1.3.8.2. Proces sinteze u Liberty Pro-u

U stakleni reaktor, smešten unutar mikrotalasnog uređaja, će se ručno dodavati razmerena smola na koju je vezana jedna amino kiselina (Fmoc-Gly Wang smola u čvrstom stanju). Posle toga, rastvori i rastvarači će se automatski dozirati pomoću softvera. Proces sinteze traje 35 h, a filtracija (pomoću vakuuma) odmah posle završenog procesa sinteze traje 1h. Tokom filtracije, DMF rastvarač se koristi da ispere DIC i druge komponente koje nisu izreagovale. Na kraju procesa, dobiće se sirovi peptidi nastali na nosaču tj. smoli. Reaktor se prazni ručno, pomoću špatule u plastične boce, ispod digestora.

1.5.1.3.8.3. Pranje opreme

Stakleni reaktor će se prati automatski, sredstvom IPA (izopropil alkoholom), u sobi za pranje P-36. Pranje će se obavljati nakon svakog procesa sinteze.

Cevčice koje se koriste kao konekcije između Liberty Pro-a i staklenih boca će se prati automatski – provući će se određena količina DMF-a (50 L) iz tanka kroz cevčice. Staklene boce, menzure, špatule i sva laboratorijska oprema koja će se koristiti tokom procesnog koraka će se prati etanolom i vodom u sobi za pranje opreme, prema proceduri investitora. Sredstvo IPA i etanol će se čuvati u ormanima za zapaljive tečnosti u sobi za pranje opreme P-36.

1.5.1.3.8.4. DMF tank

Zapremina originalnog pakovanja DMF tanka je 200 L. Tokom procesa sinteze je potrebno 800 L DMF-a, te će se tankovi menjati po potrebi.

Za ispiranje i pranje opreme je potrebno 80 L DMF-a.

DMF tank ima mogućnost od vazdušenja, jer ne sme biti pod pritiskom (zahtev proizvođača je 0 PSIG). Postoji ventil na tanku koji tokom doziranja DMF-a reguliše pritisak unutar tanka. Tank mora imati obezbeđeno uzemljenje.

U dokumentaciji Liberty Pro-a je napisano da DMF koji se koristi tokom sinteze ne sme biti stariji od 6 meseci.

1.5.1.3.8.5. Razor sistem

U Sobi za sintezu je predviđen i Razor sistem – uređaj pomoću kog se vrši priprema uzorka za in-procesnu kontrolu tokom procesa sinteze. Uzima se uzorak iz reaktora i u Razor sistemu meša sa 1-5 ml rastvora koji se koristi za razdvajanje peptida od nosača, prethodno pripremljenim u sobi za pripremu rastvora P-34. Razor sistem je zatvorenog tipa i nalaziće se ispod digestora.

1.5.1.3.8.6. Tank za sakupljanje organskih rastvarača iskorišćenih u toku procesa sinteze

Tank će imati zapreminu 100 L i cevima će biti povezan sa rezervoarom koji će se nalaziti van objekta (tank za iskorišćeni DMF SO-01a) u kome će se gravitaciono ispuštati iskorišćeni DMF. Kao i DMF tank, rezervoar ima mogućnost odvajanja, jer ne sme biti pod pritiskom. Rezervoar treba da bude izgrađen od nerđajućeg čelika i mora mu se obezbediti uzemljenje.

1.5.1.3.9. Soba za razdvajanje peptida od nosača (P-12)

U prostoriji P-12 će se nalaziti sistem za razdvajanje peptide od nosača, koji se sastoji iz tri dela:

1. Stakleni reaktor sa omotačem, zapremine 25 L – koristi za pripremu rastvora za razdvajanje peptide od nosača,
2. Stakleni reaktor sa filterom, sa omotačem, zapremine 40 L – koristi se za process razdvajanja peptida od nosača i
3. Stakleni reaktor sa filterom sa omotačem, zapremine 100 L – koristi se za taloženje peptida, njihovo ispiranje, sušenje i rastvaranje u natrijum-fosfatnom puferu.

1.5.1.3.9.1. Proces razdvajanja peptida od nosača

Stakleni reaktor (25 L), izgrađen od borosilikatnog stakla, sa omotačem, služi za pripremu rastvora za razdvajanje peptida od nosača. Na poklopcu reaktora, napravljenom od teflona, se nalaze otvori za dodavanje sirovina. Sirovine koje se koriste za pripremu ovog rastvora, kao i njihove količine, su date u tabeli 5. Tečne sirovine (TFA, DoDt i TIS) se u reaktor dodaju pomoću pumpe sa sistemom za doziranje, direktno iz njihove originalne ambalaže. Prečišćena voda se dodaje ručno, iz prethodno napunjene boce. Indol se dodaje ručno, direktno iz originalnog pakovanja od 0.5 kg. Prilikom dodavanja sirovina je obavezno pravilno korišćenje ekstrakcione ruke i nošenje ličnih zaštitnih sredstava. Ubačene sirovine se mešaju konstantno sat vremena. Prilikom mešanja dolazi do egzotermne reakcije, zbog čega je neophodno hlađenje reaktora do temperature 6°C (ovo se obezbeđuje hlađenjem kroz omotač reaktora). Pripremljeni rastvor se, kroz staklenu cev, prebacuje u stakleni reaktor zapremine 40 L, u koji je prethodno ručno dodat međuproizvod nastao prilikom procesa sinteze – sirovi peptidi vezani za nosač (1,8 kg). Prilikom dodavanja sirovih peptida vezanih za nosač je neophodno koristiti ekstrakcionu ruku. Rastvor i sirovi peptidi na nosaču se mešaju konstantno pet sati. Prilikom reakcije je potrebno hlađenje, što se vrši pomoću omotača. Nakon procesa razdvajanja peptida od nosača, na filtracionu tkaninu se taloži nosač (smola), dok se sirovi peptidi nalaze rastvoreni u rastvoru za razdvajanje peptida od nosača. Rastvor sa peptidima (20 L) se sipa u plastične boce, a nosač u čvrstom stanju se, pomoću ventila, vadi iz reaktora i odbacuje u otpad. Prilikom pražnjenja reaktora je neophodno koristiti obe ekstrakcione ruke koje se nalaze u prostoriji P-12, kao i lična zaštitna sredstva.

Rastvor se, iz plastičnih boca, ručno dodaje u reaktor sa filterom, zapremine 100 L. Prilikom dodavanja rastvora je obavezno korišćenje ekstrakcionih ruku. Kada je rastvor dodat, u reaktor se, pomoću pumpe, iz originalnog pakovanja, dodaje 72 L MTBE-a. MTBE je postavljen na pokretnoj tankvani, koja sprečava razlivanje rastvarača u slučaju ekscesnih situacija. Na otvor na originalnom pakovanju se stavlja adapter i povezuje se sa pumpom. Proces je zatvoren. MTBE i rastvor se mešaju tri sata, pri čemu se na filtracionu tkaninu talože sirovi peptidi, a MTBE i rastvor se odvođe cevovodom, direktno iz filtera, u spoljašnji rezervoar za sakupljanje rastvora na bazi MTBE-a (SO-02b). Istaložena pogača peptida se ispira MTBE-om tri puta, pri čemu se MTBE, takođe direktno, odvodi u pomenuti rezervoar. Nakon toga sledi ispiranje ACN-om dva puta. ACN se dodaje pomoću pumpe, na isti način kao i MTBE. ACN se, kao i MTBE, postavlja na pokretnu tankvanu, koja sprečava razlivanje rastvarača u slučaju ekscesnih situacija. ACN se, direktno iz reaktora, cevovodom odvodi u spoljašnji rezervoar za sakupljanje rastvora na bazi ACN-a (SO-01b). Nakon procesa ispiranja, pogača sa sirovim peptidima se suši pomoću vakuuma, u istom reaktoru sa filterom, zapremine 100 L. Nakon sušenja peptida, u reaktor se dodaje 50 L natrijum-fosfatnog pufera. Peptidi se rastvaraju u puferu, izbacuju iz reaktora pomoću ventila i pakuju u boce za HPLC.

Da bi se obezbedio rad sistema za razdvajanje peptida od nosača, neophodni su elektro priključci, komprimovani vazduh, azot čistoće 99,998% i prečišćena voda.

Reaktor zapremine 25 L ima dva izlazna otvora – jedan kroz koji izlazi rastvor za razdvajanje peptida od nosača i drugi kroz koji izlazi otpadna voda nastala tokom procesa pranja reaktora. Otpadna voda se, direktno iz reaktora, cevovodom odvodi u spoljašnji rezervoar za sakupljanje procesnih otpadnih voda (SO-02a).

Reaktor zapremine 40 L takođe ima dva izlaza. Jedan za ispuštanje rastvora sa peptidima, a drugi za otpadne vode nastale tokom procesa pranja reaktora. Ove vode se takođe cevovodom odvođe u spoljašnji rezervoar za sakupljanje procesnih otpadnih voda (SO-02a).

Reaktor zapremine 100 L ima četiri odvojena izlazna otvora – jedan kroz koji izlazi rastvor peptide u fosfatnom puferu, drugi za izlaz MTBE-a, treći za izlaz ACN-a i četvrti kroz koji izlaze otpadne vode nastale tokom procesa pranja. Otpadna voda se, direktno iz reaktora, cevovodom odvodi u spoljašnji rezervoar za sakupljanje procesnih otpadnih voda (SO-02a). Izlazni otvor za MTBE je cevovodom povezan sa spoljašnjim rezervoarom za sakupljanje rastvora na bazi MTBE-a (SO-02b), a izlazni otvor za ACN je cevovodom povezan sa spoljašnjim rezervoarom za sakupljanje rastvora na bazi ACN-a (So-01b).

U prostoriji će se, pored Sistema za razdvajanje peptida od nosača, nalaziti i zglobne ekstrakcione ruke (dva komada).

U tabeli 5 su prikazane količine čvrstih sirovina i tečnih sirovina koje su potrebne za proces razdvajanja peptida od nosača.

Tabela 5. Količine čvrstih, tečnih sirovina i zapremina rastvora potrebnih za proces razdvajanja peptida od nosača.

Sirovine / Rastvor		Količina čvrstih sirovina, kg	Količina tečnih sirovina, L
Rastvor za razdvajanje peptida od nosača	Trifluorosirćetna kiselina (TFA)	-	17
	Prečišćena voda	-	0,5
	Triizopropilsilan (TIS)	-	0,5
	DoDT	-	0,5
	Indol	0,5	-
MTBE (taloženje)		-	72

MTBE (ispiranje)	-	22 (3x7,2)
ACN	-	15 (2x7,2)
0,1 M vodenog rastvora natrijum-fosfatnog pufera	-	25

Tabela 6. Količina otpada i međuproizvoda nakon procesa razdvajanja peptida od nosača

Otpad i međuproizvod	Količina otpada i međuproizvoda
Čvrsti otpad	1,1 kg
Tečni otpad	94 L MTBE + 18,5 L rastvora za razdvajanje peptida 15 L ACN
Međuproizvod – sirovi peptidi rastvoreni natrijum-fosfatnom puferu	25 L

1.5.1.3.9.2. Pranje opreme

Sistem za razdvajanje peptide od nosača ima mogućnost pranja „cleaning – in - place“ i shodno tome će se prati prečišćenom vodom i etanolom, koristeći mlaznicu za raspršivanje koja se nalazi u sklopu svakog od reaktora. Sušice se na sobnoj temperaturi. Menzure, špatula i sva laboratorijska oprema koja će se koristiti tokom procesnog koraka će se prati etanolom i vodom u sobi za pranje opreme, prema proceduri investitora. Otpadna voda nakon pranja će se cevovodima transportovati do rezervoara namenjenog za skladištenje otpadnih voda nastalih tokom procesa proizvodnje, koji je smešten van objekta (SO-02a).

1.5.1.3.10. Soba za prečišćavanje (P-13)

U sklopu proizvodnog dela objekta postojaće četiri prostorije za prečišćavanje, sa identičnom opremom P-13, P-14, P-15 i P-16. U sobi za prečišćavanje će se nalaziti:

- HPLC uređaj koji se sastoji od K-Prep Sistema i DAD kolone prečnika 150 mm,
- kontejner za silika fazu,
- pokretni rezervoari za pripremu mobilne faze (zapremine 250L),
- pumpa za punjenje kolone silika fazom,
- sistem za pripremu rastvora koji se koriste kao mobilne faze „Buffer dilution system“.

U svakoj sobi za prečišćavanje će se nalaziti po jedna ekstrakciona ruka, zbog posebnih uslova manipulacije i rada prilikom doziranja TFA.

U prostoriji P-13 će se nalaziti dve podne rešetke, koje su direktno povezane sa cevovodom, kojim se odvodi iskorišćeni rastvarači na bazi ACN-a do spoljašnjeg rezervoara SO-01b, u slučaju ekscesnih situacija. Na rešetkama će se postavljati tank za sakupljanje organskih rastvarača iskorišćenih u toku proizvodnje i boce za prikupljanje frakcija.

U prostorijama P-14, P-15 i P-16 će se nalaziti po jedna podna rešetka koje će se direktno povezati sa cevovodom, kojim se odvodi iskorišćeni rastvarači na bazi ACN-a do spoljašnjeg rezervoara SO-01b, u slučaju ekscesnih situacija. Na rešetke će se postavljati tank za sakupljanje organskih rastvarača iskorišćenih u toku proizvodnje.

Sistem za pripremu rastvora koji se koriste kao mobilne faze „Buffer dilution system“ neće biti u upotrebi tokom proizvodnje pilot šarži. Predviđen je po zahtevu investitora, da prilikom budućih povećanja proizvodnih kapaciteta ne bi došlo do prekida proizvodnje zbog uvođenja potrebnih instalacija. Iz istih razloga će se tokom proizvodnje pilot šarži koristiti samo jedna soba za prečišćavanje, P-13, dok će P-14, P-15 i P-16 biti u upotrebi tek nakon proširenja kapaciteta.

Proces prečišćavanja peptida će se izvoditi u tri koraka. U prvom koraku se kao mobilne faze koriste 0,1% vodeni rastvor TFA i 0,1% rastvor TFA u ACN. U drugom koraku prečišćavanja se kao mobilne faze koriste 20 mmol vodeni rastvor amonijum acetata i čist ACN, dok se tokom trećeg koraka kao mobilne faze koriste prečišćena voda i čist ACN.

U tabeli 7 prikazana je zapremina svih mobilnih faza potrebna za prečišćavanje tokom proizvodnje šarže i količina peptida u rastvoru nakon svakog koraka.

Tabela 7. Zapremina mobilnih faza i količina peptida nakon svakog koraka prečišćavanja

Rastvori	Količina rastvarača potrebna za jedan korak prečišćavanja, L
0.1 % Trifluorosirćetna kiselina u vodi	200
0.1% Trifluorosirćetna kiselina u acetonitrilu	200
Peptidi u rastvoru nakon 1. koraka	49
20 mM amonijum acetata u prečišćenoj vodi	200
Acetonitril	200
Peptidi u rastvoru nakon 2. koraka	60
Acetonitril	100
Prečišćena voda	50
Peptidi u rastvoru nakon 3. koraka	40
Otpad	935

1.5.1.3.10.1. Prvi korak prečišćavanja

Priprema rastvora koji se koriste kao mobilne faze će se vršiti u sobi za pripremu rastvora P-34. Dva pokretna suda za pripremu rastvora u kojima će se pripremati mobilne faze (0.1% vodeni rastvor TFA i 0.1% rastvor TFA u ACN) će se iz sobe za pripremu rastvora P-34 transportovati u sobu za prečišćavanje P-13 i povezati sa K-Prep sistemom koji će, s druge strane, biti povezan sa DAD kolonom.

K- prep sistem je sistem pumpi koji služi za dovođenje potrebnih količina mobilnih faza u DAD kolonu. K-Prep sistem radi pomoću softvera, kojim se upravlja pomoću računara smeštenog u blizini K-prep sistema. DAD kolona prečnika 150 mm je prethodno, pomoću pumpe, napunjena silika fazom iz tanka u kom je smeštena silika faza. Silika faza se koristi kao punjenje kolone, i koristi se, zajedno sa mobilnim fazama da bi razdvojila peptide i nečistoće, na osnovu različitih vremena zadržavanja u koloni.

Uzorak (rastvor peptida u fosfatnom puferu) se injektuje pomoću posebne cevčice, koja se nalazi u sklopu kolone i ulazi na vrhu kolone. Mobilna faza takođe ulazi na vrhu kolone, pri čemu dolazi do interakcije silika faze, uzorka i mobilne faze. Mobilna faza prolazi kroz kolonu noseći u jedinim periodima samo nečistoće, a u drugim samo čiste peptide. Frakcije sa nečistoćama se sakupljanju u tank sa otpadom, te se cevovodom odvede do spoljašnjeg

rezervoara namenjenog za sakupljanje rastvora na bazi ACN-a. Frakcije sa čistim peptidima se skupljaju, te dalje čiste nakon prvog i drugog koraka, dok se nakon trećeg skupljaju u plastične boce i spremaju za sledeći procesni korak.

Prvi od tri koraka prečišćavanja traje trideset šest sati. Nakon prvog koraka skuplja se dvadeset frakcija koje se dalje prečišćavaju u drugom koraku.

1.5.1.3.10.2. Drugi korak prečišćavanja

Pokretni sud za pripremu rastvora sa pripremljenom mobilnom fazom za ovaj korak prečišćavanja (20 mmol vodeni rastvor amonijum acetata) će se transportovati iz sobe za pripremu rastvora P-34 i povezati sa K-Prep sistemom, koji će dalje biti povezan sa DAD kolonom. Kontejner sa ACN zapremine 200 L će se iz prostorije za skladištenje tečnih sirovina P-24 transportovati u sobu za prečišćavanje P-13 i povezaće se sa K-Prep sistemom. Nakon drugog koraka prečišćavanja skupiće se dve frakcije koje će se dalje prečistiti u trećem koraku. Ostale frakcije će se slati u tank sa otpadom, koji će biti cevovodom povezan sa spoljašnjim rezervoarom za sakupljanje rastvora na bazi ACN-a.

1.5.1.3.10.3. Treći korak prečišćavanja

Tokom trećeg koraka prečišćavanja kontejner sa ACN-om će se iz prostorije za skladištenje tečnih rastvarača P-24 transportovati u prostoriju za prečišćavanje i povezati sa K-Prep sistemom. Prečišćena voda potrebna za ovaj korak prečišćavanja se dozira iz sistema za prečišćenu vodu, u tank zapremine 100 L. Tank se povezuje sa K-Prep sistemom.

Nakon trećeg koraka prečišćavanja skupiće se tri frakcije sa čistim peptidima. Rastvor će se pakovati u plastične flaše i transportovaće se do sobe za rotaciono uparavanje.

1.5.1.3.10.3. Pranje opreme

K-Prep sistem i DAD kolona će se prati automatski (softverskim podešavanjem), nakon svakog koraka prečišćavanja, koristeći acetonitril i prečišćenu vodu.

Rezervoar za silika fazu će se prati acetonitrilom i prečišćenom vodom i sušiće se na sobnoj temperaturi. Plastične boce, u kojima se iz sobe za razdvajanje peptida od nosača transportuje rastvor, praće se ručno u sobi za pranje, etanolom i prečišćenom vodom i sušiće se na sobnoj temperaturi.

Pokretni sudovi koji se koriste za pripremu rastvora mobilnih faza će se prati u sobi za pranje P-36, koristeći prečišćenu vodu i etanol.

Otpad iz svakog koraka prečišćavanja, kao i otpad nastao tokom pranja, će se iz kolone skupljati u tank za otpad zapremine 200 L koji je smešten u prostoriji. Iz tanka se cevovodima otpad šalje u rezervoar sa ACN-om koji je smešten van objekta (SO-01b).

1.5.1.3.11. Soba za rotaciono uparavanje (P-17)

U sobi za rotaciono uparavanje biće smešten rotacioni uparivač, vakuum pumpa i tank za pripremu rastvora zapremine 150 L.

Tank za pripremu rastvora neće biti korišćen tokom procesa proizvodnje pilot šarži. Predviđen je na zahtev investitora, zbog planiranja budućih povećanja kapaciteta. Namena će mu biti sakupljanje rastvora nakon rotacionog uparavanja.

Hladnjak koji je potreban za funkcionisanje rotacionog uparivača biće smešten u tehničkom prostoru.

1.5.1.3.11.1. Proces rotacionog uparavanja

Proces rotacionog uparavanja služi za smanjenje količine acetonitrila (ACN) u prečišćenom rastvoru peptida.

U sklopu rotacionog uparivača se nalazi balon zapremine 50 L, u koji se sipa prečišćeni rastvor peptida, i balona u koji se skuplja kondenzat nastao prilikom uparavanja. Balon sa rastvorom ne sme biti pun, nego maksimalno do pola napunjen. Dopunjavanje balona se vrši pomoću plastične cevčice.

Plastične flaše u kojima se nalazi prečišćeni rastvor peptida će se pomoću cevčica povezati sa balonom zapremine 50 L. Plastične flaše se postavljaju na pokretnu tankvanu koja sprečava razlivanje rastvarača u slučaju ekscesnih situacija.

Balon se puni do pola svoje zapremine i proces rotacionog uparavanja počinje. Temperatura ključanja acetonitrila se postiže pomoću vodenog kupatila, koji je deo uređaja, i vakuuma koji obezbeđuje vakuum pumpa. Acetonitril nakon isparavanja prolazi kroz hladnjak, koji se hladi rashladnom vodom, i kondenzuje se. Kondenzat se skuplja u balonu za sakupljanje kondenzata. Dopunjavanje balona sa prečišćenim rastvorom peptida se vrši tokom procesa. Proces traje pet sati.

Balon u kom se skuplja kondenzat ACN (27 L) se prazni tako što se na ispusni ventil, koji se nalazi na dnu balona, nakači fleksibilno crevo koje je s druge strane povezano sa cevovodom za odvod acetonitrila. Cevovod vodi do spoljašnjeg rezervoara namenjenog za skladištenje rastvora na bazi ACN-a.

Otpad tokom ovog koraka proizvodnje je čist, kondenzovan koji će se skladišiti u poseban tank povezan sa rezervoarom namenjenim za skladištenje rastvora na bazi ACN-a, koji je smešten van objekta (SO-01b).

1.5.1.3.11.2. Pranje opreme

Balon u kom se sipa rastvor i balon u kom se skuplja kondenzat će se prati ručno, etanolom i prečišćenom vodom, u sobi za pranje opreme P-36. Baloni će se sušiti pomoću komprimovanog vazduha na sobnoj temperaturi.

1.5.1.3.12. Soba za liofilizaciju (P-19)

U sobi za liofilizaciju nalaziće se dva liofilizatora: Lyofast Mini 2.8 i Lyofast 5, mašina za punjenje rastvora u primarno pakovanje („Lyoguard trays“), laminar i pass box.

1.5.1.3.12.1. Proces liofilizacije

Rastvor iz prethodnog koraka uparavanja će se u odgovarajućem sudu transportovati do sobe za liofilizaciju. Iz suda će se primarno pakovanje – tacne („Lyoguard trays“) puniti pomoću mašine za punjenje.

Napunjene tacne se smeštaju u liofilizator i proces liofilizacije traje 25 h.

„Lyoguard“ tacne se koriste kao primarno pakovanje. Nakon završene liofilizacije tacne se pakuju u aluminijumske vreće koje se hermetički zatvaraju i koriste kao sekundarno pakovanje.

Gotov proizvod se transportuje do sobe W-20 u kojoj će biti smešteni frižideri za čuvanje gotovog proizvoda.

1.5.1.3.12.2. Pranje opreme

Liofilizator ima mogućnost „Cleaning-in-place“, za koji je potrebna prečišćena voda i mogućnost „Sterilization-in-place“, za koji je potrebna čista para. Pranje i sterilizacija opreme će se vršiti prema proceduri investitora.

Mašina za punjenje će biti demontirana za potrebe pranja, a njeni delovi oprani u Sobi za pranje P-36.

1.5.1.3.13. Soba za in-procesnu kontrolu (P-23)

U prostoriji za in-procesnu kontrolu nalaziće se jedan uređaja za tečnu hromatografiju (HPLC), jedan uređaj za gasnu hromatografiju (GC), dva uređaja za tečnu hromatografiju ultra visokih performansi (UPLC) i ekstrakciona ruka čije je korišćenje neophodno tokom rada uređaja za gasnu hromatografiju.

Za rad uređaja za gasnu hromatografiju je neophodno obezbediti dovod gasova:

- azota,
- vodonika,
- helijuma i
- sintetičkog vazduha.

1.5.1.3.14. Soba za pranje opreme (P-36)

U sobi za pranje opreme će se nalaziti:

- sudopera za potapanje i pranje flaša,
- „COP “(Cleaning out of place) sistem/uređaj za pranje mobilnih reaktora,
- rešetke za pranje delova opreme.
- Orman za zapaljive tečnosti

U ormanima za zapaljive tečnosti će se nalaziti 20 L izopropil alkohola (IPA) i 100 L etanola.

<u>Tečne sirovine</u>	<u>Količine tečnih sirovina potrebne za čišćenje nakon proizvodnje jedne pilot šarže, L</u>	<u>Kapacitet kontejnera, L</u>	<u>Broj kontejnera u ormanu za zapaljive tečnosti</u>	<u>Ukupna količina u ormanu za zapaljive tečnosti, L,</u>
<u>Etanol</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>1</u>	<u>100</u>
<u>Izopropil alkohol</u>	<u>20</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>20</u>

Pored sobe za pranje opreme postoje prostorije za odlaganje čiste i prljave opreme. Za potrebe budućeg povećanja kapaciteta proizvodnje potrebno je predvideti postojanje mašine za pranje staklenog posuđa.

Otpadna voda nakon pranja će se cevovodima transportovati do rezervoara namenjenog za skladištenje otpadnih voda nastalih tokom procesa proizvodnje, koji je smešten van objekta (SO-02a).

1.5.1.4. Tehnički gasovi

Plato za smeštaj tehničkih gasova se nalazi sa spoljne strane zida i dimenzija je 13,0 x 3,0 m. Tu je smeštena instalacija inertnih gasova (azot i helijum), sintetičkog vazduha i vodonika, koji je jedini zapaljivi gas koji se koristi u in-procesnoj laboratoriji. Plato je obezbeđen ogradom visine 2 m od čeličnih profila sa ispunom od žičanog pletiva. Ima dvojna dvokrilna vrata, dimenzija 1 x 2 m, od istog materijala kao i ostala ograda, kroz koja se vrši distribucija boca. Vrata su obezbeđena katancem od neovlašćenog pristupa platou za smeštaj tehničkih gasova. Na platou su smeštene po jedna radna i jedna rezervna boca za sledeće gasove vodene zapremine 50 l, na pritisku 200 bara.

- Sintetički vazduh – Sintetičkim vazduhom se snabdeva:
 - Uređaj za gasnu hromatografiju, P23-04, smešten u in – procesnoj laboratoriji P-23.
- Helijum – Helijumom se snabdeva:
 - Uređaj za gasnu hromatografiju, P23-04, smešten u in – procesnoj laboratoriji P-23.

Na platou su smeštene po jedna radna i jedna rezervna boca za vodonik, zapremine 30 L i pritiska 200 bara. Vodonikom se snabdeva:

- Uređaj za gasnu hromatografiju, P23-04, smešten u in – procesnoj laboratoriji P-23.

Na platou su smeštene po dve radne i dve rezervne boce za azot zapremine 50 L i na pritisku 200 bara.

- Azota - Azotom se snabdevaju:
 - Uređaj za gasnu hromatografiju, P23-04, smešten u in – procesnoj laboratoriji P-23,
 - Uređaji za sintezu peptida *Liberty Pro*: P11-09, P11-10, P11-11, P11-12, P11-13, P11-14, P11-15 i P11-16,
 - Sistem za razdvajanje peptida od nosača: P12-01, P12-02 i P12-03,
 - Vakuum pupma za rotacioni uparivač P17-02 i
 - Liofilizatori P21-01 i P21-02.

1.5.1.5. Upravljanje čvrstim i tečnim otpadom

Otpadom u procesu proizvodnje se smatra potrošni materijal koji je bio u kontaktu sa čvrstim sirovinama, tečnim rastvaračima i međuproizvodom, kao i otpad nastao tokom samog procesa proizvodnje.

Čvrst otpad će se odlagati u prostoriju za otpad (P-32) i dnevno će se odnositi van objekta i dalje postupati prema proceduri investitora.

Tečni otpadi će se iz proizvodnih prostorija cevovodima transportovati do rezervoara koji su smešteni van objekta. Predviđena su četiri rezervoara za prikupljanje tečnih otpada u zavisnosti od prirode i mesta nastanka tečnog otpada.

Rezervoari za prikupljanje tečnog otpada iz proizvodnih prostorija:

- Rezervoar za sakupljanje iskorišćenih rastvora na bazi DMF-a, izrađen od nerđajućeg čelika (SO-01a),
- Rezervoar za sakupljanje iskorišćenih rastvora na bazi MTBE-a, izrađen od polipropilena (SO-02b),

- Rezervoar za sakupljanje iskorišćenih rastvora na bazi ACN-a, izrađen od nerđajućeg čelika (SO-01b),
- Rezervoar za sakupljanje otpadnih voda iz procesa pranja proizvodne opreme, izrađen od nerđajućeg čelika (SO-02a).

Sa iskorišćenim rastvorima na bazi DMF-a, MTBE-a i ACN-a sakupljenim u rezervoarima SO-01a, SO-02b i SO-01b se postupa kao sa opasnim otpadom, po procedurama investitora. Investitor je u obavezi da prati napunjenost rezervoara, organizuje njihovo pražnjenje i odvoženje otpada od strane ovlašćenog operatera.

Otpadne vode od pranja procesne opreme će se odvoditi u rezervoar SO-02a. Nakon puštanja objekta u rad potrebno je izvršiti ispitivanje karaktera ovog otpada/kvaliteta otpadnih voda i sa istim će se postupati u skladu sa zakonskom regulativom.

1.5.1.6. Tokovi materijala i personala

1.5.1.6.1. Tokovi materijala

Šematski prikaz tokova materijala je dat na crtežu FP-966.21-IDR-7-7-003 – Tehnološki tokovi materijala – Material flows.

Čvrste sirovine. Čvrste sirovine će se kroz prostoriju W-13 – Prijem materijala ubacivati u objekat. Dalje se kroz koridor W-14 transportuje do W-25 – skladište čvrstih materijala. Iz skladišta se čvrste sirovine transportuju kroz koridor W-14 i kroz W-22 – propusnik za materijal do W-23 – soba za uzorkovanje. Iz sobe za uzorkovanje se materijal kroz propusnik W-22 i koridor W-14 vraća u skladište. Prema potrebi proizvodnje se iz skladišta W-25 kroz koridor W-14 čvrste sirovine prebacuju u proizvodni deo objekta kroz P-30 – Propusnik za materijal do sobe za razmeravanje P-29. Razmerene čvrste sirovine se kroz prostoriju P-28 transportuju do proizvodnih prostorija gde se koriste: P-34 – soba za pripremu rastvora i P-12 – soba za razdvajanje peptida od nosača. Nepotrošene količine čvrstih sirovina će se transportnim kolicima kroz P-30 – propusnik za materijal i W-14 – koridor vratiti u W-25 – skladište čvrstih sirovina.

Tečne sirovine. Iz eksternog skladišta će se tečne sirovine potrebne za jednu pilot šaržu transportovati do P-24 - prostorija za skladištenje tečnih sirovina, pomoću viljuškara za manipulaciju kontejnerima. Iz P-24 će se transportnim kolicima kroz P-27 – Propusnik za materijal zona CNC i P-25 – Propusnik za materijal zona D transportovati u proizvodni deo objekta. Dalje se transportuje do proizvodnih prostorija gde se koriste: P-34 – soba za pripremu rastvora, P-11 – soba za sintezu peptida, P-12 – soba za razdvajanje peptida od nosača i P-13 – soba za prečišćavanje. Nepotrošeni tečni rastvarači se transportnim kolicima kroz P - 25 – propusnik za materijal zona D i kroz P-27 – propusnik za materijal zona CNC prebacuju do prostorije za skladištenje tečnih sirovina, P-24.

Izopropil alkohol (IPA). Izopropil alkohol se koristi za pranje staklenog reaktora, koji je deo Liberty Pro-a, koji je smešten u sobi za sintezu peptida (P-11). Za jedno pranje, nakon jednog procesnog koraka, koristi se 20 L sredstva. IPA sredstvo za pranje Liberty Pro-a će se čuvati u sobi za pranje (P-36), u ormanu za zapaljive tečnosti.

Međuproizvod. Međuproizvod dobijen procesom sinteze (sirovi peptidi na nosaču) se iznosi iz prostorije P-11 - Soba za sintezu peptida i kroz hodnik P-10 transportuje do prostorije P-12 - soba za razdvajanje peptida od nosača. Međuproizvod dobijen nakon procesa razdvajanja peptida od nosača (sirovi peptidi u vodenom rastvoru natrijum fosfata) se iznosi iz prostorije

P-12 i kroz hodnik P-10 transportuje do prostorije P-13 - soba za prečišćavanje. Međuproizvod nakon prečišćavanja (rastvor čistih peptida) se iznosi iz prostorije P-13 i kroz hodnik P-10 transportuje do prostorije P-17 - Soba za rotaciono uparavanje. Međuproizvod nakon uparavanja (vodeni rastvor peptida sa ACN-om u tragovima) se transportnim kolicima kroz hodnik P-10 i propusnik materijala P-18a unosi u prostoriju P-19 - soba za liofilizaciju.

Gotov proizvod. Gotov proizvod upakovan u primarnu i sekundarnu ambalažu se pomoću transportnih kolica prenosi iz prostorije P-19 - Soba za liofilizaciju, kroz hodnik P-10, propusnik materijala P-33, koridor W-14 u W-20- prostoriju sa zamrzivačima za skladištenje gotovog proizvoda na -20°C. U prostoriji W-16 se vrši pakovanje gotovog proizvoda u "polar box" kutije, iznosi kroz koridor W-14, sobu za pripremu materijala za otpremu W-11 i kroz W - 12 - otprema materijala.

Pripremljeni rastvori. Pripremljeni rastvori potrebni za proces sinteze (rastvori svih amino kiselina u DMF-u, rastvor Oxyma Pure-a u DMF-u, rastvor DIC-a u DMF-u) se iz prostorije P-34 - soba za pripremu rastvora transportuju, pomoću transportnih kolica, kroz hodnik P-10 do sobe za sintezu - P-11.

Pripremljeni rastvor natrujum fosfata u vodi se, iz prostorije P-34 - soba za pripremu rastvora, pomoću transportnih kolica, kroz hodnik P-10 transportuje do prostorije P-12 - soba za razdvajanje peptida od nosača. Pripremljeni rastvori potrebni za proces prečišćavanja (0,1% TFA u ACN-u, 0,1% TFA u prečišćenoj vodi i 20 mM amonijum acetata u vodi) se, iz prostorije P-34 - soba za pripremu rastvora, transportuju ("guraju" se pokretni sudovi) kroz hodnik P-10 do prostorije P-13 - soba za prečišćavanje.

Primarna i sekundarna ambalaža. Primarna i sekundarna ambalaža se u prostor skladišta (W-25) unose kroz W-13 - prijem materijala, te se kroz koridor W-14. Iz skladišta W-25 do sobe za liofilizaciju P-19 primarna i sekundarna ambalaža se transportuju kroz koridor W-14, propusnik materijala P-33, hodnik P-10 i propusnik materijala P-18a.

Čvrst otpad. Čvrst otpad se iz proizvodnih prostorija: P-29 - soba za razmeravanje, P-34 - soba za pripremu rastvora, P-11 - soba za sintezu, P-12 - soba za razdvajanje peptida od nosača, P-13 - soba za prečišćavanje, P-17 - soba za rotaciono uparavanje, P-19 - soba za liofilizaciju i P-23 - Soba za in-procesnu kontrolu prikuplja u prostoriju P-32 – prostorija za otpad i kroz P-25 – propusnik za materijal zona D i kroz P-27 – propusnik za materijal zona CNC transportuje na dalje tretiranje koje se vrši prema procedurama investitora.

Tečni otpad. Sav tečni otpad iz procesa proizvodnje će se transportovati cevovodima iz proizvodnih prostorija do rezervoara van objekta (Poglavlje 2). Dalje tretiranje otpada se vrši prema procedurama investitora.

Uzorci. Uzorci za analizu će se iz proizvodnih prostorija: P-11 - soba za sintezu, P-12 - soba za razdvajanje peptida od nosača, P-13 - soba za prečišćavanje i P-17 - soba za rotaciono uparavanje prebacivati u sobu za in-procesnu kontrolu, P-23. Uzorci za stabilnost se nakon završene liofilizacije iz sobe za liofilizaciju P-19 prebacuju u prostoriju W-19 - soba sa zamrzivačima za stabilnost i W-18 - soba za ubranu stabilnost.

1.5.1.6.2. Tokovi personala

Šematski prikaz tokova materijala je dat na crtežu FP-966.21-IDR-7-7-004 – Tehnološki tokovi personala – Personnel flows.

Tok personala kroz zonu klase "CNC". U zonu klase "CNC" se ulazi kroz ulazni hol W-01, a zatim kroz garderobu W-05 (muška) ili W-06 (ženska) do koridora W-14. Kroz koridor W-14 je

moguće doći do svih prostorija smeštenih u zoni "CNC": W-25 - skladište, W-24 - propusnik za personal, W-21 - kancelarija, W-20 – prostorija sa zamrzivačima za skladištenje gotovog proizvoda , W-19 - soba sa zamrzivačima za stabilnost, W-18 - soba za ubranu stabilnost, W-17 - hladna soba, W-16 - kancelarija, W -15 - kancelarija, W-13 - prostorija za prijem materijala, W-12 - prostorija za otpremu materijala , W-08 – kancelarija i W-26 – stepenište za prilaz tehničkom prostoru.

Ulazak u "CNC" zonu iz zone "D". Iz hodnika P-10 se ulazi u propusnik personala P-22 i ulazi u zonu "CNC". Iz zone „CNC“ se izlazi kroz isti propusnik P-22 u hodnik P-10.

Tok personala kroz zonu klase "D". U zonu klase "D" se ulazi prolaskom kroz ulazni hol - P-01 ("NC" zona), zatim kroz garderobu P-04 (muška)/P-06 (ženska) - "CNC" zona. Iz garderobe P-04 se prelazi u garderobu P-05 ("D" zona), dok se iz garderobe P-06 prelazi u garderobu P-07 ("D" zona). Iz garderoba P-05 i P-07 se ulazi u propusnik za personal P-09 ("D" zona), a zatim u hodnik P-10. Kroz hodnik P-10 se dolazi do svih proizvodnih prostorija: P-11- soba za sintezu, P-12 - soba za razdvajanje peptida od nosača, P-13, P-14, P-15, P-16 - sobe za prečišćavanje, P-34 - soba za pripremu rastvora, P-35 - soba za odlaganje prljave opreme, P-36 - soba za pranje, P-37 -soba za odlaganje čiste opreme, P-33 - materijalni propusnik, P-31 - propusnik za personal, P-28 - propusnik za personal, P-25 - propusnik materijala, P-32 - soba za odlaganje čvrstog otpada, P-23 - in-procesna laboratorija, P-18 - propusnik za personal, P-17 - soba za rotaciono uparavanje.

Tok personala kroz zonu klase "C". Ulaz personala iz hodnika P-10 u P-19 – soba za liofilizaciju, koja se nalazi u zoni klase "C", vrši se preko propusnika za personal P-18 ("D" zona/"C" zona). Iz zone "C" se izlazi kroz propusnik P-18 u hodnik P-10.

Odgovorni projektant:

DRAGOSLAV PAVLOVIĆ, dipl.inž.tehnol. 371 4505 03

