

ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

А.Г. Гудков, В.Ю. Леушин, И.А. Сидоров, В.Н. Лемонджава, М.И. Лазаренко,
А.В. Чечеткин, В.В. Данильченко, С.В. Чижиков, Г.А. Гудков

Устройство для инактивирования вирусов при термической обработке раствора альбумина

Аннотация

Описан новый подход решения задачи обеспечения точности процесса термической обработки раствора альбумина. Приведены результаты экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность разработанного устройства для инактивирования вирусов в препаратах крови.

Введение

Вирусная безопасность компонентов крови, в частности плазмы крови, наряду с обязательным лабораторным тестированием донорской крови на маркеры гемотрансмиссивных инфекций обеспечивается также путем использования карантинизации и методов инактивации патогенов. Карантинизация плазмы является эффективным методом обеспечения безопасности донорской плазмы, однако отличается достаточной сложностью организационных решений, а также возможны технические ошибки [1]-[3].

В настоящей статье исследуется технологический процесс инактивации вирусов, при котором инфектогенность вирусов ликвидируется посредством их тепловой денатурации. Этот технологический процесс применим при производстве альбумина в виде концентрированного раствора с добавлением стабилизаторов препятствующих денатурации белка: натрия каприлата и N-ацетилтриптофана. Флаконы с такими растворами нагревают до 60 °С и выдерживают не менее 10 ч, в течение которых возможны изменения температуры с допуском ± 1 °С. Этот метод инактивации неспецифичен для отдельных вирусов, поэтому нет необходимости проводить специфические процедуры для каждого известного патогена. Однако эффективность метода имеет свои ограничения, заключающиеся в компромиссе между способностью уничтожить вирус и необходимостью избежать избыточной денатурации белка [1]-[3].

По результатам исследования международного спроса на растворы альбумина в 2000-2016 гг. независимой исследовательской компанией («Marketing Research Bureau, Inc.») был определен совокупный среднегодовой темп роста, равный 4,8 %. Метод решения задачи обеспечения точности процесса термообработки устройств для инактивирования вирусов различного объема был разработан и апробирован ранее [3]-[10]. При разработке нового устройства, имеющего резервуар большего объема (700 л) в отличие от ранее разработанных, была

поставлена задача повысить его универсальность, заключающуюся в возможности проведения технологического процесса для трех видов флаконов. Разработка такого устройства потребовала нового подхода к решению задачи обеспечения точности процесса термической обработки растворов альбумина. В статье приведены результаты расчета технических характеристик устройства.

Основная часть

Техническим и научным заданием, использованным в рассматриваемой работе, являются ранее разработанные принципы и методы комплексной технологической оптимизации радиоэлектронных устройств [11]-[13] и методы моделирования теплообменных процессов [4]-[17].

Для достижения заданной точности тепловой обработки и постоянства величины воздействий в технологическом процессе необходимо учитывать следующие факторы: переменные исходные значения объема теплоносителя, количества и объема объектов воздействия, температуры окружающей среды; влияние разницы температур газа и теплоносителя при барботировании; колебания напряжения питания тепловыделяющих элементов; разброс мощности тепловыделяющих элементов, параметров датчика температуры, а также погрешности геометрических и физических параметров конструктивных элементов, влияющих на процессы теплообмена в устройстве. Очевидно, что в течение всего времени технологического процесса инактивирования вирусов при термической обработке растворов альбумина стохастическая временная зависимость температуры биообъекта должна быть в пределах поля допуска реализации случайного процесса (рис. 1).

Вышеописанное требование можно записать следующим образом:

$$T_{\min}(t) \leq T(t) \leq T_{\max}(t), \text{ где } t_1 \leq t \leq t_2. \quad (1)$$

Нахождение оптимальной временной зависимости температуры биообъекта сводится к нахождению математического ожидания исследуемого случайного процесса, удовлетворяющего критериям поиска при изменении параметров регулирования термических воздействий. Оптимизация параметров случайного процесса осуществлена ранее разработанным методом [3] по критерию максимума вероятности попадания в заданные пределы, основанным на дискретизации непрерывного случайного процесса.

Для обеспечения равномерности перемешивания теплоносителя при условии многовариантности объектов термической обработки (по форме и количеству) оптимальным является способ перемешивания барботированием, который осуществляется путем подачи воздуха в нижнюю часть резервуара. Ниже приведены расчетные характеристики функционального блока, осуществляющего перемешивание теплоносителя для резервуаров объемом от 100 до 700 л. Воздух в резервуар подается через два ряда отверстий диаметром 2,5 мм с шагом 52 мм, выполненных в трубе, внутренний диаметр которой от 9,9 до 17,3 мм в зависимости от объема резервуара, и симметричных относительно оси этой трубы. При этом рабочее давление должно в соответствии с нормами СП 62.13330.2011 с актуализированной редакцией СНиП 42-01-2002 составлять от 0,15 до 0,3 МПа в зависимости от объема резервуара.

Определение технических характеристик двух функциональных блоков было осуществлено при помощи систем инженерного анализа и автоматизированного проектирования «Т-Flex».

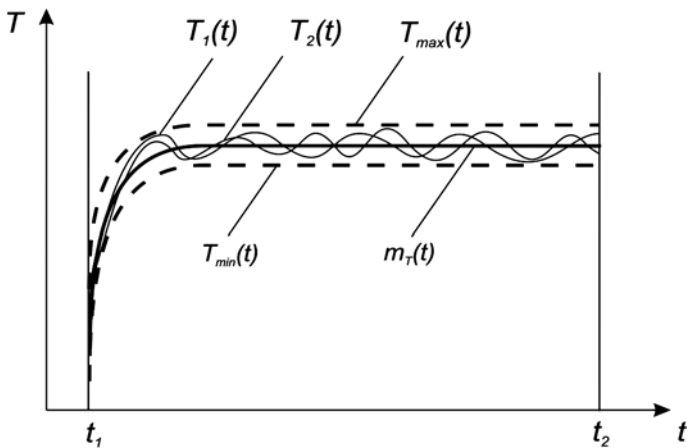


Рис. 1. Случайный процесс изменения температуры биообъекта во времени: T – температура; t – время; $T_{\min}(t)$ и $T_{\max}(t)$ – нижняя и верхняя границы допустимого отклонения температуры биообъекта; $T_1(t)$ и $T_2(t)$ – первая и вторая реализации случайного процесса $T(t)$; $m_T(t)$ – математическое ожидание случайного процесса; t_1 – время начала термообработки биообъекта; t_2 – время окончания термообработки биообъекта

Для подтверждения правильности выбора технических решений и расчета характеристик двух функциональных блоков были проведены эксперименты с использованием разработанного устройства, базовой конструкцией которого является «УТИВ-01-ГИПЕРИОН» (рис. 2). Регулирование включения и отключения нагревательных элементов в резервуаре осуществляется при помощи узла управления микропроцессорным пропорционально-интегрально-дифференциальным измерителем-регулятором температуры с использованием широтно-импульсной модуляции. Посредством узла сопряжения измерителя-регулятора температуры с персональным компьютером реализована возможность автоматизированного контроля и протоколирования данных технологического процесса термической обработки.

Температура теплоносителя, в качестве которой используется дистиллированная вода, в технологическом резервуаре объемом 0,7 м³ поддерживалась на уровне 60 °С. При этом точность поддержания температуры составляла ± 1 °С по всему

объему резервуара. Температура воздуха в помещении, в котором проводились эксперименты, находилась в диапазоне от +21 до +24 °С. Эквивалентом раствора альбумина являлся раствор NaCl 0,9 %, являющийся изотоничным плазме крови.



Рис. 2. Базовая конструкция устройства для инактивирования вирусов при термической обработке флаконов с препаратами крови: 1 – блок управления; 2 – фитинг для подключения компрессора; 3 – крышка резервуара; 4 – резервуар

В каждом эксперименте термическим воздействиям подвергались флаконы с эквивалентом раствора альбумина (далее – флаконы) партиями с потенциально возможными в производственной практике изготовления растворов альбумина объемами.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что разработанное устройство при перечисленных выше параметрах воздействий позволяет поддерживать требуемую температуру образцов по достижении ими температуры 60 °С с точностью ± 1 °С в течение 10 ч независимо от объема и количества использованных в экспериментах образцов.

Установлено, что в 2017 году в РФ было переработано плазмы на 24 % больше по сравнению с 2007 годом. В течение этого периода наблюдения ежегодно учреждения службы крови перерабатывали на препараты от 143,2 до 192,6 тыс. л плазмы. Максимальный объем переработанной плазмы наблюдался в 2017 году.

Объем производства 10%-ного раствора альбумина в учреждениях службы крови России в течение 2007-2017 гг. варьировал в пределах от 28,3 до 35,4 тыс. л (рис. 3). Максимальный объем производства раствора альбумина наблюдался в 2014 году, минимальный – в 2008 году.

Повышение доступности плазмы для фракционирования может обеспечить значительные преимущества национальной системе здравоохранения, а также послужить основой для создания долгосрочных безопасных и надежных запасов получаемых из плазмы лекарственных средств [2].

Заключение

Совокупность решенных задач, поставленных при разработке устройств для инактивирования вирусов, описанных в настоящей и предыдущих работах [3]-[10], [16], позволили создать функциональный ряд устройств с объемами технологических резервуаров от 100 до 700 л, которые независимо от объемов партий обеспечивают эффективность инактивирования вирусов в растворе альбумина. Необходимость разработки устройства обоснована потребностью организаций, осуществляющих переработку плазмы на препараты.

Список литературы:

1. Verba V.S., Gudkov A.G., Leushin V.Yu., Murafetov A.A., Popov V.V., Rayevsky S.K. National equipment for blood service // Gematologiya i Transfuziologiya. 2008. Vol. 53 (1). PP. 43-44.
2. De Angelis V., Breda A. Trends in plasma toll fractionation for self-sufficiency of plasma-derived medicinal products in Italy // Transfus. Med. Hemother. 2019. Vol. 46. № 4. PP. 232-238.
3. Гудков А.Г., Леушин В.Ю., Четкин А.В., Лазаренко М.И. Технологии трансфузиологии. – М.: САЙНС-ПРЕСС, 2012. 272 с.
4. Bobrikhin A.F., Gudkov A.G., Leushin V.Y., Lemondzhava V.N., Petrov V.I., Schukin S.I. Equipment for thermal treatment and storage of blood preparations and components // Biomedical Engineering. 2015. Vol. 49 (2). PP. 116-119.
5. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Pozdin S.V., Bobrikhin A.F., Petrov V.I. A Thermostatting Device for Storage of Thrombocyte-Containing Media // Biomedical Engineering. 2012. Vol. 46 (3). PP. 104-105.
6. Gudkov A.G., Bobrikhin A.F., Zelenov M.S., Leushin V.Y., Lemondzhava V.N., Marzhanovsky I.N., Chernyshev A.V. Modeling Processes of Storage of Platelet-Containing Transfusion Media in Polymer Containers // Biomedical Engineering. 2016. Vol. 50 (3). PP. 214-217.
7. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigoryan M.S., Makeev A.B., Gudkov A.G., Shchukin S.I. Safe Use of Platelet Concentrate in Blood Service Institutions // Biomedical Engineering. 2016. Vol. 50 (2). PP. 75-77.
8. Gudkov A.G., Agasieva S.V., Bobrikhin A.F., Gorlacheva E.N., Zelenov M.S., Lemondzhava V.N., Leushin V.Y., Chernyshev A.V., Levchuk M.A., Chizhikov S.V. Modeling of Processes of Storage of Containers with Platelet-Containing Media in Platelet Incubators // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 50 (5). PP. 348-351.
9. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Agasieva S.V., Bobrikhin A.F., Gorlacheva E.N., Lemondzhava V.N., Aparnikov A.N. A Device for Storage of Platelet-Containing Transfusion Media // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 50 (5). PP. 325-327.
10. Vetrova N.A., Gudkov A.G., Shashurin V.D., Naraikin O.S., Agasieva S.V., Gorlacheva E.N., Lemondzhava V.N., Gukasov V.M. Technological Optimization of Devices for Safe Storage of Platelet-Containing Transfusion Media // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 51 (4). PP. 254-257.
11. Gudkov A.G. Complex technological optimization of microwave devices / 17th International Crimean Conference: Microwave and Telecommunication Technology, CRIMICO. 2007. Conference Proceedings. PP. 521-522.
12. Yuginov V.N., Gudkov A.G., Dobrov V.A., Leushin V.Y., Meshkov S.A., Popov V.V. Account of inheritable characteristics in terms of complex technological optimization of MMIC / 21st International Crimean Conference: Microwave and Telecommunication Technology – CriMiCo 2011 // Conference Proceedings. P. 709.
13. Gudkov A.G. Optimal designing of microstrip discrete phase-stable attenuator with allowance for production technology // Radiotekhnika. 2004. Vol. (2). PP. 67-72.
14. Sedankin M.K., Leushin V.Yu., Gudkov A.G., Vesnin S.G., Sidorov I.A., Agasieva S.V., Markin A.V. Mathematical Simulation of Heat Transfer Processes in a Breast with a Malignant Tumor // Biomedical Engineering. 2018. Vol. 52. Iss. 3. PP. 190-194.
15. Agasieva S.V., Lemondzhava V.N., Leushin V.Y., Khalapsina T.M., Gorlacheva E.N., Chizhikov S.V., Markin A.V. Automated Systems for Thawing Cryopreserved Blood Components // Biomedical Engineering. 2018. Vol. 51. Iss. 6. PP. 385-388.

Александр Григорьевич Гудков,
 д-р техн. наук, профессор,
 кафедра РЛ 6,
 ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана»,
 Виталий Юрьевич Леушин,
 канд. техн. наук, зам. генерального директора,
 ООО «НПИ ФИРМА «ГИПЕРИОН»,
 Игорь Александрович Сидоров,
 канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,
 НИИ РЛ МГТУ им. Н.Э. Баумана,
 Вахтанг Нодарович Лемонджав,
 начальник конструкторского отдела,
 ООО «НПИ ФИРМА «ГИПЕРИОН»,
 Михаил Иванович Лазаренко,
 д-р мед. наук, зав. КДЦ,
 городская клиническая больница № 1
 им. Н.И. Пирогова,
 г. Москва,
 Александр Викторович Четкин,
 д-р мед. наук, профессор, директор,
 Владимир Васильевич Данильченко,
 д-р мед. наук, профессор,
 руководитель научно-организационного отдела,
 ФГБУ «Российский НИИ гематологии
 и трансфузиологии Федерального
 медико-биологического агентства»,
 г. С.-Петербург,
 Сергей Владимирович Чижиков,
 аспирант,
 ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана»,
 Григорий Александрович Гудков,
 лаборант,
 ООО «НПИ ФИРМА «ГИПЕРИОН»,
 г. Москва,
 e-mail: ooo.giperion@gmail.com

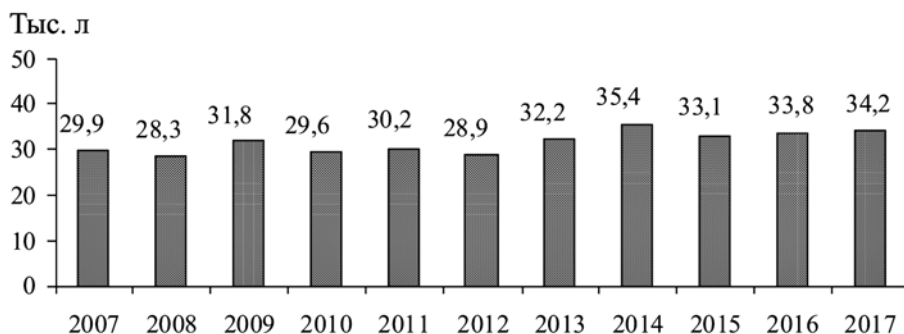


Рис. 3. Объем 10%-ного раствора альбумина, произведенного в учреждениях службы крови России в 2007-2017 гг., тыс. л