

# Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji

---

Habek, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:444036>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





**Sveučilište  
Sjever**

**Diplomski rad br. 55/ARZO/2023**

**Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u  
farmaceutskoj industriji**

**Habek Hrvoje, 0066158564**

Koprivnica, kolovoz 2023. godine





# Sveučilište Sjever

Ambalaža, recikliranje i zaštita okoliša

Diplomski rad br. 55/ARZO/2023

## Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji

**Student**

Habek Hrvoje, 0066158564

**Mentor**

izv. prof. dr. sc. Lovorka Gotal Dmitrović, dipl. ing. kem. tehn.

Koprivnica, kolovoz 2023. godine



## Prijava diplomskog rada

### Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za ambalažu, recikiranje i zaštitu okoliša	
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Ambalaža, recikiranje i zaštita okoliša	
PRISTUPNIK	Hrvoje Habek	MATIČNI BROJ 0066158564
DATUM	13.7.2023.	KOLEGIJ Razvoj modela složenih sustava u zaštiti okoliša
NASLOV RADA	Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji	
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Development of a model for the preparation system of technological water in the pharmaceutical industry	
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Lovorka Gotal Dmitrović	ZVANJE izvanredna profesorica
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. izv. prof. dr. sc. Krunoslav Hajdek - predsjednik povjerenstva 2. izv. prof. dr. sc. Bojan Šarkanj 3. izv. prof. dr. sc. Lovorka Gotal Dmitrović 4. prof. dr. sc. Mario Tomiša - rezervni član 5. _____	

### Zadatak diplomskog rada

BROJ	55/ARZO/2023
OPIS	Nakon uvodnog dijela diplomskog rada detaljno navesti i objasniti koja je uloga, koji su zahtjevi i kakav je tijek procesa proizvodnje tehnološke vode. Također u teoretskom dijelu prikazati dokumentaciju i zahtjeve samog sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji. Eksperimentalni dio započeti s osnovama o modeliranju složenih sustava. Navesti ciljeve istraživanja, kao i materijale i metode. Dati prikaz različitih konceptualnih modela na temelju kojih se izrađuje računalni model cjelokupnog sustava. Nakon eksperimentalnog dijela grafički i/ili tablično prikazati rezultata korištenjem statističkih metoda. Prikaz rezultata nadopuniti objašnjenjem rezultata i diskusijom. Diplomski rad završiti sa Zaključkom i naravno popisom korištenih referenci.

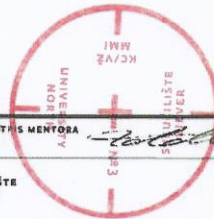
ZADATAK URUČEN

17.7.2023

POTIS MENTORA

*[Signature]*

SVUČILIŠTE  
SIEVER





## **Predgovor**

*Diplomski rad je napravljen na temelju istraživanja provedenih za potrebe znanstvenog rada „Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji“ s kojim sam sudjelovao na International Student GREEN Conference u Osijeku u lipnju 2022. godine te dobio Rektorovu nagradu za isti.*

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Lovorki Gotal Dmitrović jer bez njene stručnosti, iskustva i savjeta, ovaj rad ne bi bio moguć. Profesorima na podršci i prenesenom znanju.*

*Posebno zahvaljujem svojoj obitelji što su me podržavali tijekom cijelog procesa pisanja ovog diplomskog rada.*



## Sažetak

U diplomskom radu je opisana dokumentacija koja je potrebna kroz proces izgradnje sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode, procesni parametri koji su najvažniji kako bi se mogla optimizirati proizvodnja, razvoj samog modela kako bi se izbjegla uska grla i dobila kvalitetna sirovina za potrebe farmaceutske industrije. Ovaj rad sadrži informacije o tri konceptualna modela kojim će odgovoriti na problematiku na sustavu za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode. Spominjat će se dijagram ciklusa aktivnosti, dijagram uzrok-posljedica te dijagram uzročnih petlji. Eksperimentalni dio razvija izradu sustava za proizvodnju tehnološke vode dok rezultati koje smo dobili istraživanjem sadrže vrijednosti proizvodnje i potrošnje tehnološke vode kao i vodljivosti u pojedinim tehnološkim procesima. Ovaj rad sadrži konceptualne i računalne modele. Rezultati će biti obrađeni programskim alatima *Office Excell* i *EasyFit 5.5 Professional* dok će računalni modeli biti izrađeni kroz program *Stella 9.1.4 Architect*. Rad sadrži fotografije sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode, tablice, dijagrame te histograme.

***Ključne riječi:*** proizvodnja i distribucija tehnološke vode, GMP dokumentacija, razvoj modela sustava, konceptualni model, računalni model, farmaceutska industrija.

## **Abstract**

The thesis describes the documentation that is required during the process of building a system for the production and distribution of technological water, the process parameters that are most important in order to optimize production, the development of the model itself in order to avoid bottlenecks and obtain quality raw materials for the needs of the pharmaceutical industry. The work contains information about three conceptual models that will respond to the problem of the system for the production and distribution of technological water. Activity cycle diagram, cause-effect diagram and causal loop diagram will be mentioned. The experimental part develops the creation of a system for the production of technological water, while the results obtained from the research contain the values of the production and consumption of technological water as well as the conductivity in certain technological processes. This paper contains conceptual and computer models. The results will be processed with Office Excell and EasyFit 5.5 Professional software tools, while the computer models will be created through the Stella 9.1.4 Architectct program. The paper contains photos of the system for the production and distribution of technological water, tables, diagrams and histograms.

**Keywords:** *production and distribution of technological water, GMP documentation, system model development, conceptual model, computer model pharmaceutical industry*

## **Popis korištenih kratica**

<b>CDI</b>	Kontinuirana deionizacija
<b>DDS</b>	Detailed Design Specification
<b>DPP</b>	Dobra proizvođačka praksa
<b>DQ</b>	Design Qualification
<b>DQ</b>	Design Qualification
<b>EU</b>	Europska unija
<b>FAT</b>	Factory Acceptance Test
<b>FDS</b>	Functional Design Specification
<b>IQ</b>	Installation Qualification
<b>LAL</b>	Limulus amebocyte lysate
<b>OQ</b>	Operational Qualification
<b>PQ</b>	Performance Qualification
<b>RO</b>	Reverzna osmoza
<b>SAT</b>	System Acceptance Test
<b>URS</b>	User Requirement Specification

# Sadržaj

1.	UVOD .....	1
2.	PROIZVODNJA TEHNOLOŠKE VODE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI.....	3
2.1.	Zahtjevi za kvalitetom tehnološke vode prema Hrvatskoj i Europskoj farmakopeji .....	3
2.2.	Proces pročišćavanja tehnološke vode .....	5
2.3.	Dokumentacija i zahtjevi sustava za tehnološku vodu.....	6
2.3.1.	Dokumentacija specifikacije korisničkih zahtjeva .....	6
2.3.2.	Dokumentacija specifikacije funkcionalnog dizajna .....	7
2.3.3.	Dokumentacija detaljne specifikacije dizajna .....	8
2.3.4.	Dokumentacija kvalifikacije dizajna .....	8
2.3.5.	Dokumentacija kvalifikacije instalacije .....	9
2.3.6.	Dokumentacija operativne kvalifikacije .....	10
2.3.7.	Dokumentacija kvalifikacije izvedbe .....	10
2.3.8.	Dokumentacija tvorničkog prihvatnog testa .....	11
2.3.9.	Dokumentacija testa prihvatljivosti sustava .....	12
2.4.	Opis proizvodnje sustava .....	13
2.4.1.	Predpriprema tehnološke vode .....	13
2.4.2.	Proizvodnja tehnološke vode.....	15
2.4.3.	Skladištenje i distribucija tehnološke vode .....	16
3.	EKSPERIMENTALNI DIO .....	18
3.1.	Pristupi modeliranju složenih sustava .....	18
3.2.	Ciljevi istraživanja.....	19
3.3.	Dijagram uzrok-posljedica .....	19
3.4.	Dijagram uzročnih petlji.....	21
3.4.1.	Predpriprema .....	22
3.4.2.	Proizvodnja .....	22
3.4.3.	Distribucija .....	24
3.4.4.	Proizvodnja i distribucija .....	25
3.5.	Dijagram ciklusa aktivnosti.....	26
3.5.1.	Predpriprema .....	27
3.5.2.	Proizvodnja .....	28
3.5.3.	Distribucija.....	29
3.6.	Rezultati rada statističke obrade podataka .....	31
3.7.	Razvoj računalnog modela .....	40
3.7.1.	Model predpripreme tehnološke vode .....	42
3.7.2.	Model proizvodnje tehnološke vode .....	43
3.7.3.	Model distribucije tehnološke vode.....	43
4.	ZAKLJUČAK .....	45

5. LITERATURA .....	48
---------------------	----

# 1. UVOD

Farmaceutska industrija je jedan od najvažnijih sektora u svijetu, a proizvodnja tehnološke vode igra ključnu ulogu u proizvodnji lijekova. Kvaliteta tehnološke vode je kritična za proizvodnju lijekova, a sve je manje vode i sve više zagađenja u vodi. Stoga je potreban složeniji sustav za pripremu tehnološke vode koji obuhvaća predpripremu, proizvodnju i distribuciju tehnološke vode.

Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji je ključan za osiguravanje kvalitete proizvedene vode i poboljšanje proizvodnje lijekova. Predpriprema vode uključuje procese kao što su filtracija, odstranjivanje nečistoća i dezinfekcija. Proizvodnja vode obuhvaća procese kao što su uklanjanje soli, kloriranje i ozoniziranje. Distribucija tehnološke vode uključuje distribuciju i skladištenje.

Složenost sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji je povećana zbog potrebe za osiguravanjem kvalitete proizvedene vode i održavanjem standarda GMP (*Good Manufacturing Practices*) ili DPP (dobra proizvođačka praksa). Sustavi moraju biti u skladu s regulatornim zahtjevima i moraju se redovito provjeravati i održavati. URS (*User Requirement Specification*) dokumentacija je ključan dio projektiranja sustava za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji, posebno u Europskoj uniji gdje postoji regulativa koja se odnosi na tehnološku vodu.

U proizvodnji tehnološke vode javljaju se problemi kao što su kontaminacija, korozija i karbonatne soli. Ovi problemi mogu riješiti koristeći različite tehnologije i metode održavanja. Sustavi za pripremu tehnološke vode su ključni za osiguravanje kvalitete proizvodnje, a njihov je razvoj kontinuiran proces koji se mora stalno pratiti i unaprjeđivati. U proizvodnji tehnološke vode važna je održivost. Tehnologije recikliranja vode koriste se za smanjenje potrošnje vode i smanjenje utjecaja na okoliš. Tradicionalne metode recikliranja vode je potrebno optimizirati kako bi se postigla veća učinkovitost i manji troškovi. Važno je razmatrati ekonomske aspekte proizvodnje tehnološke vode odnosno analizirati troškove te osmisliti kako ih smanjiti uz istovremeno osiguravanje kvalitete proizvedene vode.

Legislativa koja se odnosi na proizvodnju tehnološke vode u farmaceutskoj industriji u Europskoj uniji i Republici Hrvatskoj uključuje sljedeće: EU GMP (*Good Manufacturing Practices*) direktiva: EU regulativni okvir za proizvodnju tehnološke vode u farmaceutskoj industriji. To uključuje standarde kvalitete proizvedene vode, proizvodnju pod GMP i redovita testiranja proizvedene vode. EU GMP direktiva za medicinske proizvode: ovaj okvir regulative sadrži zahtjeve za proizvodnju tehnološke vode koji se koriste u proizvodnji medicinskih proizvoda. To uključuje standarde kvalitete proizvedene vode, proizvodnju pod GMP i redovita

testiranja proizvedene tehnološke vode. EU Direktiva o kvaliteti vode za procese industrijske proizvodnje (Direktiva 2010/75/EU) regulira kvalitetu vode koja se koristi u industrijskim procesima, uključujući proizvodnju tehnološke vode. Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima (NN 153/13) definira zahtjeve za proizvodnju, kontrolu i ispitivanje tehnološke vode u farmaceutskoj industriji u Republici Hrvatskoj. To uključuje zahtjeve za kvalitetu proizvedene vode, proizvodnju pod GMP i redovita testiranja proizvedene vode [2, 3, 4 ].

Ovaj diplomski rad se sastoji od tri dijela. Prvi dio je uvod u kojem je opisana tema rada. U drugom dijelu objašnjeni je i opisani proces proizvodnje tehnološke vode. Treći dio je eksperimentalni u kojem je i sam cilj diplomskog rada, a to je razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji kod čega se ispituje adaptivnost sustava na promjene ključnih parametara te se pokazuje kako ovakvi sustavi mogu doprinijeti poboljšanju proizvodnje lijekova. Jedan od najčešće korištenih konceptualnih modela je uzrok-posljedica dijagram, koji se koristi za identifikaciju uzroka problema u procesu proizvodnje tehnološke vode. Dijagram toka se koristi za opisivanje i vizualiziranje koraka u procesu proizvodnje tehnološke vode, dok dijagram ciklusa aktivnosti pomaže u identificiranju vremenskih ograničenja u procesu proizvodnje.

Dijagram uzročnih petlji je još jedan konceptualni model koji se koristi i u farmaceutskoj industriji kako bi se utvrdili uzroci i posljedice problema u procesu proizvodnje tehnološke vode. Ovaj dijagram pomaže u identificiranju ključnih točaka u procesu koje treba poboljšati kako bi se osigurala kvaliteta i sigurnost proizvoda.

Uz konceptualne modele, u farmaceutskoj industriji se također koriste i računalni modeli proizvodnje tehnološke vode. Ovi modeli koriste sofisticirane matematičke algoritme i simulacije kako bi se optimizirao proces proizvodnje tehnološke vode. Računalni modeli su vrlo korisni u procjeni učinkovitosti procesa i pronalaženju najboljih rješenja za poboljšanje procesa proizvodnje i distribucije tehnološke vode [12].

## 2. PROIZVODNJA TEHNOLOŠKE VODE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Tehnološka voda se koristi u farmaceutskoj industriji za proizvodnju lijekova, kao i za proizvodnju i održavanje opreme koja se koristi u proizvodnji lijekova. To uključuje proizvodnju sterilne tehnološke vode, koja se koristi za proizvodnju sterilnih lijekova, kao i za proizvodnju i održavanje sterilne opreme. Isto tako se koristi u različitim procesima farmaceutske proizvodnje, uključujući proizvodnju lijekova u obliku tableta, kapsula, tekućina, prašaka i injekcijskih otopina.

Koristi se također za proizvodnju i održavanje opreme koja se koristi u proizvodnji lijekova, kao što su filtri, cjevovodi, spremnici i sterilizatori. Tehnološka voda se koristi ne samo u proizvodnji lijekova već i u proizvodnji farmaceutskih pomoćnih tvari, kao što su konzervansi, emulgatori, stabilizatori i slično.

### 2.1. Zahtjevi za kvalitetom tehnološke vode prema Hrvatskoj i Europskoj farmakopeji

Za praćenje ispravnosti tehnološke vode, potrebno je provesti mikrobiološke i fizikalno-kemijske analize. Mikrobiološke analize uključuju brojanje bakterija i gljivica, a fizikalno-kemijske uključuju određivanje pH-vrijednosti, vodljivosti, sadržaja minerala, temperature i pritiska. Zahtjevi koji se moraju zadovoljiti prikazani su u tablici 1 [5,6].

Tablica 1. Zahtjevi kvalitete pročišćene vode [5,6]

PARAMETAR	ZAHTJEV	METODA
<i>Ph.Eur.</i>		
Osobine <sup>1</sup> : Izgled	bistra i bezbojna tekućina	wAPE001640/1
Ukupan organski ugljik <sup>2</sup>	najviše 0,5 mg/L	wAPE001641/1 (TOC)
Vodljivost <sup>3</sup> Pri 10 °C Pri 20 °C Pri 25 °C Pri 30 °C	najviše 3,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$ najviše 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ najviše 5,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ najviše 5,4 $\mu\text{S}/\text{cm}$	wAPE001642/1
Teški metali <sup>4</sup>	najviše 0,1 ppm	wAPE001643/2
Nitrati	najviše 0,2 ppm	wAPE001644/1
Mikrobiološka čistoća	ukupan broj aerobnih mikroorganizama: 100 cfu/mL koliformne bakterije u 100 mL: odsustvo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u 100 mL: odsustvo <i>Burkholderia cepacia</i> u 100 mL: odsustvo	wAPE001645/1



Analize tehnološke vode također uključuju određivanje razine endotoksina, koji su bakterijski proizvodi koji mogu izazvati upalu i druge reakcije u organizmu. Analize endotoksina se obično provode pomoću *Limulus ameobocyte lysate* (LAL) testa. Osiguravanje kvalitete tehnološke vode je važno za proizvodnju lijekova jer se voda koristi kao sastojak ili se koristi za proizvodnju lijekova, a neispravnost tehnološke vode dovodi do kontaminacije lijekova i smanjenja njihove kvalitete. Za osiguranje ispravnosti tehnološke vode, potrebno je redovito provoditi analize i održavati opremu koja se koristi u proizvodnji tehnološke vode. To uključuje redovito čišćenje i sterilizaciju opreme, kao i redovito mijenjanje filtra i svjetiljki za UV dezinfekciju. Regulatorni okvir za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji definiran je u preporukama i regulatornim propisima poput DPP [6].

Za osiguranje kvalitete važna je kvaliteta sirovine koja se kontrolira od strane Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ). Uzorak gradske vode mora zadovoljavati zahtjeve Zakona o vodi za ljudsku potrošnju (NN 56/13, NN 64/15, NN 104/17, NN 115/18 i 16/20) (Slika 1.).

#### ODJEL ZA VODE

Analitički broj: 19-1-653		Fizikalno kemijska ispitivanja		
Naziv analitičkog pokazatelja	Metoda	Jedinica mjere	**MDK	Rezultat
Temperatura	SM 22nd Edition, 2012	°C	25	16.7
Mutnoća	HRN EN ISO 7027-1:2016*	NTU	4	0.39
Boja	SM 22nd Edition, 2012	mg/PtCo skale	20	<5
Miris	SM 22nd Edition, 2012	-	bez	bez
Okus	SM 22nd Edition, 2012	-	bez	bez
pH (konc. vodikovih iona)	HRN EN ISO 10523:2012*	pH jedinica/25°C	6.5-9.5	7.8
Električna vodljivost	HRN EN 27888:2008*	µS/cm/25°C	2500	565
Utrošak KMnO4	HRN EN ISO 8467:2001	mg/l	5.0	0.46
Amonijak	HRN EN ISO 14911:2001*	mg/l	0.50	<0.2
Nitriti	HRN EN ISO 10304-1:2009/Ispr.1:2012*	mg/l	50	29
Nitriti	HRN EN ISO 10304-1:2009/Ispr.1:2012*	mg/l	0.50	<0.1
Kloridi	HRN EN ISO 10304-1:2009/Ispr.1:2012*	mg/l	250.0	21
Slobodni klor	HRN EN ISO 7393-2:2001*	mg/l	0.5	0.14
Ukupna tvrdoća	HRN ISO 6059:1998	mg/l	-	255.2
Karbonatna tvrdoća	SM 22nd Edition, 2012	mg CaCO <sub>3</sub> /l	-	180.0
Kalcijeva tvrdoća	SM 22nd Edition, 2012	mg Ca/l	-	74.0

**Zaključak:** *Prema ispitanim pokazateljima uzorak JE SUKLADAN zahtjevima Zakona o vodi za ljudsku potrošnju (NN 56/2013) i Pravilnika o parametrima sukladnosti, metodama analize, monitoringu i planovima sigurnosti vode za ljudsku potrošnju te načinu vođenja Registra pravnih osoba koje obavljaju djelatnost javne vodoopskrbe (NN 125/2017).*

Analitički broj: 19-1-653		Mikrobiološka ispitivanja		
Naziv analitičkog pokazatelja	Metoda	Jedinica mjere	Kriterij	Rezultat
<i>Escherichia coli</i>	HRN EN ISO 9308-1/A1:2017/9308-2:2014*	broj/100 ml	0	0
Enterokoki	HRN EN ISO 7899-2:2000*	broj/100 ml	0	0
Broj kolonija na 22°C	HRN EN ISO 6222:2000*	broj/1ml	100	0
Broj kolonija na 36°C	HRN EN ISO 6222:2000*	broj/1ml	100	0
Ukupni koliformi	HRN EN ISO 9308-1/A1:2017/9308-2:2014*	broj/100 ml	0	0

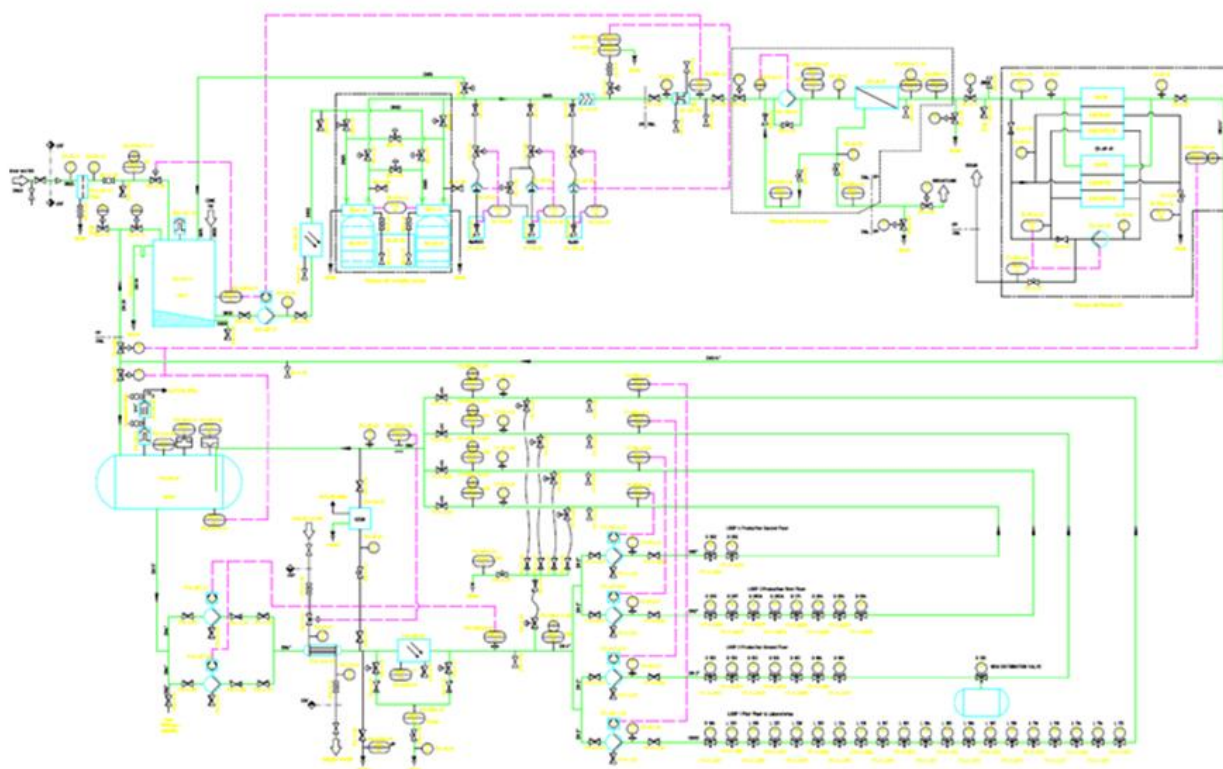
Slika 1. Izvješće o ispitivanju gradske vode HZJZ (Izvor: Autor)

Svaki subjekt poslovanja s proizvodima za ljudsku upotrebu mora imati analizu provedenu od strane vanjskog ovlaštenog laboratorija [7].

## 2.2. Proces pročišćavanja tehnološke vode

Procesi pročišćavanja gradske vode uključuju filtriranje gradske vode kroz 25 µm filter, omekšavanje ionskim izmjenjivačima, tretiranje UV-C zrakama valne duljine 254 nm, a koje imaju baktericidno djelovanje. Slijedi prolazak omekšane vode kroz filter finije poroznosti do 3 µm, reverzna osmoza i zadnji proces kontinuirana deionizacija.

Pročišćena voda se na kraju procesa pročišćavanja puni u spremnik pročišćene vode u kojem se otapa ozon i takvu vodu nazivamo ozoniziranom. Tehnološka voda iz spremnika kontinuirano cirkulira kroz cjevovod u kojem se nalazi modul UV-C koji dezintegrira molekule ozona u vodi, a istodobno UV-C zračenje djeluje baktericidno. Cjevovodom struji tehnološka voda minimalno 1,5 m/s dolazi do mjesta potrošnje i natrag se cirkulacijski vraća u spremnik pročišćene vode (slika 2.).



Slika 2. Prikaz sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode (Izvor: Autor)

## 2.3. Dokumentacija i zahtjevi sustava za tehnološku vodu

Za svako dizajniranje ili projektiranje nekog procesnog sustava potrebno je znati definirane tehničke zahtjeve kako bi se približno ili u potpunosti ponudio sustav koji zadovoljava zahtjeve krajnjeg korisnika. Prvenstveno kod projektiranja sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode potrebno je izraditi sljedeću dokumentaciju [8]:

- Specifikacija korisničkih zahtjeva (*engl. User Requirement Specification*) (URS)
- Specifikacija funkcionalnog dizajna (*engl. Functional Design Specification*) (FDS)
- Detaljna specifikacija dizajna (*engl. Detailed Design Specification*) (DDS)
- Kvalifikacija dizajna (*engl. Design Qualification*) (DQ)
- Kvalifikacija instalacije (*engl. Installation Qualification*) (IQ)
- Operativna kvalifikacija (*engl. Operational Qualification*) (OQ)
- Kvalifikacija izvedbe (*engl. Performance Qualification*) (PQ)
- Tvornički prihvatni test (*engl. Factory Acceptance Test*) (FAT)
- Test prihvatljivosti sustava (*engl. System Acceptance Test*) (SAT)

Navedena dokumentacija je potrebna kako bi se sustav instalirao i ispitao pri čemu mora zadovoljiti sve tehničke zahtjeve krajnjeg korisnika kao i dobru proizvođačku praksu (DPP) [9].

### 2.3.1. Dokumentacija specifikacije korisničkih zahtjeva

Dokumentacija specifikacije korisničkih zahtjeva (URS) je važan dio projektiranja sustava za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji, posebno u Europskoj uniji gdje postoji regulativa koja se odnosi na tehnološku vodu. Ona sadrži detaljne zahtjeve koji se odnose na projekt, proizvod, sustav ili proces, i koristi se kao temelj za dizajn, razvoj, izgradnju, testiranje i implementaciju sustava za tehnološku vodu. URS dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji treba sadržavati sljedeće informacije [10]:

- Opis tehnološke vode i specifikacije kvalitete vode (npr. pH, mikrobiološka čistoća, kemijske i fizičke karakteristike) koji su usklađeni sa standardima DPP
- Zahtjeve za performanse sustava za tehnološku vodu (npr. protok, kapacitet, preciznost) koji su usklađeni s regulativom DPP
- Regulatorne zahtjeve i standarde koji se odnose na tehnološku vodu
- Zahtjeve za sigurnost i zaštitu okoliša
- Opis odnosa s drugim sustavima i opremom
- Opis potrebnih analiza i testiranja tehnološke vode

- Opis potrebnih uputa za održavanje i servisiranje sustava za tehnološku vodu, koji su usklađeni s regulativom DPP
- Potrebnu dokumentaciju za upravljanje sustavom tehnološke vode (npr. protokol testiranja, evidencija o održavanju)
- Opis potrebnih postupaka za validaciju sustava za tehnološku vodu (npr. IQ, OQ, PQ), kontinuiranog praćenja performansi sustava za tehnološku vodu (npr. analize, testiranja), kalibraciju, opremu i dijagnostiku, upravljanje incidentima i nesrećama te za dekontaminaciju sustava za tehnološku vodu
- Potrebne zahtjeve za podršku i servisiranje sustava za tehnološku vodu

### **2.3.2. Dokumentacija specifikacije funkcionalnog dizajna**

Dokumentacija specifikacije funkcionalnog dizajna (FDS) je važna jer objašnjava kako će sustav za tehnološku vodu raditi i kako će se zadovoljiti zahtjevi kvalitete i regulatorni zahtjevi. Ona također omogućuje proizvođačima i korisnicima da razumiju kako će sustav raditi i kako će se pratiti i održavati. FDS dokumentacija se koristi kao temelj za izradu tehničke dokumentacije, kao što su P&ID dijagrami te za izradu testova i validacije sustava.

FDS dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji treba sadržavati sljedeće informacije [10]:

- Opis specifikacija tehnološke vode koje su usklađene sa standardima DPP
- Opis performansi sustava za tehnološku vodu koji su usklađeni s regulativom DPP
- Opis regulatornih zahtjeva i standarda koji se odnose na tehnološku vodu
- Opis zahtjeva za sigurnost i zaštitu okoliša
- Opis odnosa s drugim sustavima i opremom
- Opis potrebnih analiza i testiranja tehnološke vode
- Opis potrebnih postupaka za upravljanje sustavom tehnološke vode (npr. protokol testiranja, evidencija o održavanju), validaciju sustava za tehnološku vodu (npr. IQ, OQ, PQ), kontinuirano praćenje performansi sustava za tehnološku vodu (npr. analize, testiranja), kalibraciju, opremu i dijagnostiku, upravljanje incidentima i nesrećama te za dekontaminaciju sustava za tehnološku vodu
- Potrebne zahtjeve za podršku i servisiranje sustava za tehnološku vodu
- Dokumentaciju koja se odnosi na projekt (npr. P&ID, rasporedi)
- Opis standardnih procedura za upravljanje sustavom tehnološke vode i za kalibraciju, opremu i dijagnostiku

### **2.3.3. Dokumentacija detaljne specifikacije dizajna**

Dokumentacija detaljne specifikacije dizajna (DDS) daje detaljne informacije o konstrukciji, tehničkim specifikacijama i performansama sustava za tehnološku vodu. Ona omogućuje proizvođačima da proizvedu i instaliraju sustav za tehnološku vodu prema specifikacijama i performansama navedenim u DDS dokumentaciji. DDS dokumentacija također služi kao temelj za testiranje i validaciju sustava za tehnološku vodu.

DDS dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji treba sadržavati sljedeće informacije [10]:

- Detaljni opis konstrukcije i specifikacije svih dijelova sustava za tehnološku vodu koji su usklađeni sa standardima DPP
- Opis instalacije i povezivanja svih dijelova sustava za tehnološku vodu
- Detaljni opis tehničkih performansi sustava za tehnološku vodu (npr. protok, kapacitet, preciznost) koji su usklađeni s regulativom DPP
- Opis potrebnih testiranja i validacije sustava za tehnološku vodu (npr. IQ, OQ, PQ) kao i analiza i testiranja tehnološke vode, opis potrebnih uputa za održavanje i servisiranje sustava za tehnološku vodu koji su usklađeni s regulativom DPP, opis postupaka za upravljanje incidentima i nesrećama te postupaka za dekontaminaciju sustava za tehnološku vodu
- Potrebne zahtjeve za podršku i servisiranje sustava za tehnološku vodu
- Dokumentaciju koja se odnosi na projekt (npr. P&ID, rasporedi)

### **2.3.4. Dokumentacija kvalifikacije dizajna**

Dokumentacija kvalifikacije dizajna (DQ) je neophodna za provjeru je li dizajn sustava tehnološke vode u farmaceutskoj industriji odgovara propisanim standardima kvaliteta i hoće li ispunjavati svoju namjenu. Ona obuhvaća opise projektiranja, nacрте, specifikacije i druge relevantne informacije koje su potrebne za provjeru je li je dizajn sustava tehnološke vode prihvatljiv. Reference za DQ dokumentaciju u farmaceutskoj industriji su usuglašene sa standardima iz DPP direktive 2003/94/EC. Ta direktiva daje okvir za proizvodnju i kontrolu lijekova u EU i predstavlja referencu za farmaceutske kompanije. DQ dokumentacija treba sadržavati informacije o projektiranju, dizajnu, specifikacijama i opisu sustava tehnološke vode, kao i o tome kako će sustavi ispunjavati propisane standarde kvaliteta i kako će se održavati.

Dokumentacija treba sadržavati informacije o komponentama sustava tehnološke vode, kao i o tome kako će se one instalirati, kontrolirati i održavati. DQ dokumentacija treba sadržavati i informacije o procesima i procedurama koje su potrebne za validaciju sustava tehnološke vode, kao i o planovima za kontinuirano praćenje i održavanje. Sve dokumente treba sadržavati aktualne reference i datume, kao i da su kontinuirano ažurirani, tako da se može pratiti povijest sustava tehnološke vode. U svakom slučaju, neophodno se pridržavati standarda DPP direktive, kako bi se osiguralo projektiranje, dizajniranje, instaliranje i validacija sustava tehnološke vode u skladu s propisanim standardima kvaliteta i osiguranje za upotrebu u farmaceutskoj industriji.

### **2.3.5. Dokumentacija kvalifikacije instalacije**

Dokumentacija kvalifikacije instalacije (IQ) potvrđuje da je sustav za tehnološku vodu instaliran prema specifikacijama i performansama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji, i da je sustav testiran i ispravno funkcionira. IQ dokumentacija se također koristi kao temelj za OQ i PQ dokumentaciju koja se koristi za potvrđivanje da sustav za tehnološku vodu funkcionira prema specifikacijama i performansama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji.

IQ dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji treba sadržavati sljedeće informacije [10]:

- Opis instalacije i povezivanja svih dijelova sustava za tehnološku vodu, uključujući tehničke specifikacije svih dijelova
- Potvrdu da su svi dijelovi sustava za tehnološku vodu instalirani i povezani prema specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji
- Opis svih testiranja i mjerenja koja su izvedena nakon instalacije sustava za tehnološku vodu, uključujući protok, kapacitet, preciznost i analize tehnološke vode
- Potvrdu da su rezultati testiranja i mjerenja u skladu sa specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji
- Potvrdu da su svi odnosi i veze s drugim sustavima izvedeni prema specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji, da su svi zahtjevi za sigurnost i zaštitu okoliša ispunjeni te da je sustav za tehnološku vodu instaliran, povezan i testiran prema standardima DPP

### **2.3.6. Dokumentacija operativne kvalifikacije**

Dokumentacija operativne kvalifikacije (OQ) potvrđuje da sustav za tehnološku vodu funkcionira prema specifikacijama i performansama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji tijekom normalnog rada. OQ dokumentacija se također koristi kao temelj za PQ dokumentaciju, koja se koristi za potvrđivanje da sustav za tehnološku vodu funkcionira prema specifikacijama i performansama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji tijekom najgoreg slučaja. OQ dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji treba sadržavati sljedeće informacije [10]:

- Opis svih operativnih procedura koje se koriste za upravljanje sustavom za tehnološku vodu, uključujući procedure za testiranje, održavanje, servisiranje i dekontaminaciju
- Potvrdu da su operativne procedure usklađene sa standardima DPP i regulativom DPP Annex 1, da su parametri tehnološke vode (npr. protok, kapacitet, preciznost) u skladu sa specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji, da su analize tehnološke vode u skladu sa specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji, da su svi odnosi i veze s drugim sustavima funkcionirali prema specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji te da su svi zahtjevi za sigurnost i zaštitu okoliša ispunjeni kao i da su svi zahtjevi regulatornih tijela za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji (npr. DPP, DPP Annex 1) ispunjeni tijekom normalnog rada sustava za tehnološku vodu.
- Opis svih testiranja i mjerenja koja su izvedena tijekom operativnih procedura sustava za tehnološku vodu, uključujući protok, kapacitet, preciznost i analize tehnološke vode.
- Potvrdu da su svi rezultati testiranja i mjerenja u skladu sa specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji, da su sve operativne procedure za upravljanje sustavom tehnološke vode izvedene prema standardima DPP i da su svi zahtjevi za podršku i servisiranje sustava za tehnološku vodu ispunjeni tijekom normalnog rada sustava.

### **2.3.7. Dokumentacija kvalifikacije izvedbe**

Dokumentacija kvalifikacije izvedbe (PQ) se koristi kao dokaz da sustav za tehnološku vodu funkcionira prema specifikacijama i performansama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji tijekom najgoreg slučaja, što se može dogoditi u slučaju kvarova ili drugih neuspjeha. Ova dokumentacija je važna za regulatorna tijela koja provjeravaju proizvođače farmaceutskih proizvoda, te je potrebno da proizvođači farmaceutskih proizvoda imaju PQ dokumentaciju u skladu sa standardima DPP.

PQ dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji treba sadržavati sljedeće informacije [10]:

- Potvrdu da je sustav za tehnološku vodu prošao testiranja i mjerenja tijekom najgoreg slučaja
- Potvrdu da su svi dijelovi i komponente sustava za tehnološku vodu funkcionirali prema specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji i da su svi interfejsi i veze sa drugim sustavima funkcionirali prema specifikacijama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji
- Potvrdu da su svi zahtjevi za sigurnost i zaštitu okoliša ispunjeni kao i da su svi zahtjevi regulatornih tijela za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji ispunjeni tijekom testiranja i mjerenja najgoreg slučaja.
- Potvrdu da su sve operativne procedure za upravljanje sustavom tehnološke vode izvedene prema standardima DPP.
- Potvrdu da su svi zahtjevi za podršku i servisiranje sustava za tehnološku vodu ispunjeni tijekom testiranja i mjerenja najgoreg slučaja te da su svi rezultati testiranja i mjerenja u skladu s specifikacijama i performansama navedenim u FDS i DDS dokumentaciji.

### **2.3.8. Dokumentacija tvorničkog prihvatnog testa**

Dokumentacija tvorničkog prijemnog testa (FAT) je važan dio procesa prihvata proizvoda u farmaceutskoj industriji. Ovaj dokument opisuje proces ispitivanja proizvoda prije njegovog slanja kupcu. To uključuje testiranje proizvoda da bi se osiguralo da ispunjava sve tehničke zahtjeve i da je sposoban raditi ispravno u svojoj konačnoj instalaciji. Europska unija ima nekoliko regulativa koje se odnose na tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji, među kojima su:

- DPP regulativa koja se odnosi na proizvodnju lijekova i propisuje pravila o proizvodnji tehnološke vode koja se koristi u procesu proizvodnje lijekova
- *EU Directiva 98/83/EC on Quality of Water intended for Human Consumption* koja propisuje standarde kvalitete vode za ljudsku upotrebu
- *EU Directiva 1935/2004 on Materials and articles intended to come into contact with food* koja propisuje standarde kvalitete za materijale i proizvode koji dolaze u kontakt sa hranom, uključujući i tehnološku vodu koja se koristi u procesu proizvodnje hrane.
- Aktualna referenca je DPP regulativa iz 2019. godine koja se odnosi na proizvodnju lijekova. Ova regulativa propisuje pravila o proizvodnji tehnološke vode koja se koristi u



procesu proizvodnje lijekova. Osim toga, regulativa propisuje pravila o održavanju i upravljanju tehnološkom vodom, kao i pravila o testiranju tehnološke vode.

FAT dokumentacija za tehnološku vodu u farmaceutskoj industriji mora sadržati podatke o projektu, specifikacije proizvoda, proceduru testiranja, rezultate testiranja i izvještaj o testiranju. Dokumentacija mora biti potpisana od strane obje strane, proizvođača i kupca, kao potvrda da je proizvod testiran i da je ispunio sve zahtjeve i važan je dio procesa prihvata proizvoda u farmaceutskoj industriji jer osigurava da proizvod ispunjava sve tehničke zahtjeve i da je sposoban raditi ispravno u svojoj konačnoj instalaciji

Također sadrži informacije o proizvođaču i proizvodu, kao i o postupcima održavanja i upravljanja proizvodom. To uključuje podatke o proizvođaču, popis opreme, opis proizvoda, tehničke specifikacije, kontrole kvalitete, i instrukcije za upotrebu. Osim toga, dokumentacija sadrži i informacije o testiranju proizvoda, kao što su opis testiranja, procedura testiranja, rezultati testiranja i izvještaj o testiranju.

Validacija proizvoda je proces koji se koristi za potvrđivanje da proizvod ispunjava sve tehničke zahtjeve i da je sposoban raditi ispravno u svojoj konačnoj instalaciji. Validacija proizvoda se obično provodi nakon što proizvod bude isporučen kupcu i instaliran na mjestu primjene. FAT dokumentacija je važna za farmaceutsku industriju jer osigurava da proizvod ispunjava sve zahtjeve regulative i da je sposoban raditi ispravno. Osigurava također da proizvod bude ispravno instaliran i održavan, te da bude validiran nakon što je isporučen kupcu.

Posebno je važna za proizvođače jer im pomaže u pružanju kvalitetnih proizvoda koji ispunjavaju sve zahtjeve kupaca i regulative. To također pomaže proizvođačima u smanjenju rizika od problema s proizvodom i poboljšava njihovu reputaciju u industriji [10].

### **2.3.9. Dokumentacija testa prihvatljivosti sustava**

Dokumentacija testa prihvatljivosti sustava (SAT) je neophodna za provjeru je li sustav tehnološke vode u farmaceutskoj industriji ispunjava propisane standarde kvalitete. To uključuje testove za provjeru parametara kao što su temperatura, pH, mikrobiološka čistoća i sadržaj minerala. Reference za SAT dokumentaciju u farmaceutskoj industriji su najčešće usuglašene sa standardima iz Europske direktive 2003/94/EC. Ta direktiva daje okvir za proizvodnju i kontrolu lijekova u EU i predstavlja referencu za farmaceutske kompanije. Također treba sadržavati informacije o projektnom razvoju, dizajnu, instalaciji, validaciji i održavanju sustava tehnološke vode. To uključuje i opise testova i procedura koje su izvršene, kao i rezultate testiranja. Dokumentacija treba sadržavati i planove za kontinuirano praćenje i održavanje sustava

tehnološke vode, kao i proceduru za rukovanje neispravnostima i incidentima. Svi dokumenti trebaju sadržavati aktualne reference i datume, kao i da su kontinuirano ažurirani, tako da se može pratiti povijest sustava tehnološke vode. U svakom slučaju, neophodno je da sustav tehnološke vode bude validiran i da se pridržava standarda DPP direktive, kako bi se osiguralo da ispunjava propisane standarde kvaliteta i da je siguran za upotrebu u farmaceutskoj industriji [10].

## 2.4. Opis proizvodnje sustava

Kod izrade detaljnog dizajna korisnik je dužan predstaviti svoje zahtjeve prema dobavljačima i izvođačima radova.

Sustav za proizvodnju tehnološke vode se sastoji od predpripreme, proizvodnje i distribucije.

### 2.4.6. Predpriprema tehnološke vode

Sirova voda (gradska) se isporučuje pod pritiskom 3-4 bara. Sustav je montiran na klizne nosače od nehrđajućeg čelika radi lakše instalacije opreme i rada. Sustav za predpripremu tehnološke vode se sastoji od:

- Brojila ulazne gradske vode u jedinici  $m^3$
- Mjesta uzorkovanja sirove vode s ventilom
- 10-20  $\mu m$  predfiltera s 2 manometra ispred i iza predfiltera s mogućnošću povratnog ispiranja
- Analizatora vodljivosti i temperature gradske vode
- Polipropilenskog spremnika gradske vode volumena 1000 L s odzračnim 0,01  $\mu m$  filterom, senzorom razine gradske vode u spremniku i 2 granična senzora za sprječavanje visoke i niske razine gradske vode u spremniku
- Sustava za kontinuirano praćenje karbonata u gradskoj vodi instaliranog na spremniku gradske vode
- Automatiziranog sustava za omekšavanje vode u serijskoj konfiguraciji s 2 kapsule volumena 300 L svaka i spremnikom za tabletirani natrijev klorid, a zbog potrebe regeneracije ionskih izmjenjivača (omekšivača)
- Senzora tvrdoće vode koji zaustavlja sustav predpripreme kod pojave nepravilnosti u kontinuiranom radu omešivača
- Instaliranog pH metra s mjeračem rezidualnog klora kako bi postigli što bolju kvalitetu sirovine

- Pločastog izmjenjivača topline (hladnjaka)
- Sustava sterilizacije UV zračenjem valne duljine 254 nm
- Sustava za uklanjanje klora ubrizgavanjem natrijevog bisulfita u omekšanu vodu koji mora sadržavati dozirnu pumpu kapaciteta max 2 L/min, kontrolu doziranja, te kontrolu razine otopine natrijevog bisulfita u spremniku
- Sustava za uklanjanje ugljičnog dioksida ubrizgavanjem otopine natrijeve lužine u omekšanu vodu koji mora sadržavati dozirnu pumpu kapaciteta max 2 L/min, kontrolu doziranja, te kontrolu razine otopine natrijeve lužine u spremniku
- Sustava za sanitizaciju predpripreme i proizvodnje ubrizgavanjem otopine peroctene kiseline/vodikovog peroksida koji mora sadržavati dozirnu pumpu kapaciteta max 2 L/min, upravljačku jedinicu doziranja te kontrolu razine otopine u spremniku
- Kućišta s predfilterom poroznosti 1-3  $\mu m$  koji služi kao zaštita membranama reverzne osmoze
- Mjesta uzorkovanja iza predfiltera poroznosti 1-3  $\mu m$

Na slici 3. prikazan je sustav predpripreme na kojem se vidi polipropilenski spremnik s 0,01  $\mu m$  odzračnim filterom, spremnikom tabletirane soli za regeneraciju ionskih izmjenjivača, cirkulacijska pumpa koja tjera gradsku vodu kroz jedinicu UV-C zračenja te konačno dvije kapsule ionskih izmjenjivača s automatskom upravljačkom jedinicom.



*Slika 3. Predpriprema tehnološke vode (Izvor: Autor)*

## 2.4.2. Proizvodnja tehnološke vode

Tehnološka vode se proizvodi kombinacijom jedinice reverzne osmoze (RO) i kontinuirane deionizacije (CDI). Obje jedinice moraju imati mogućnost za kemijsku dezinfekciju ili dezinfekciju na potrebnih 80 °C. Proces proizvodnje tehnološke vode sastoji se od:

- Jedinice reverzne osmoze s 4 membrane s kapacitetom proizvodnje 1500 L/h permeata.
- Mjerača protoka omekšane vode prije jedinice reverzne osmoze i mjerača permeata prije ulaza na kontinuiranu jedinicu deionizacije.
- Manometra instaliranog na sustav jedinice reverzne osmoze - prije i poslije procesa ranga mjerenja od 0-20 bara.
- Sustava praćenja ulazne vrijednosti temperature i vodljivosti omekšane vode, te izlazne vrijednosti vodljivosti i temperature permeata.
- Sustava mjerenja protoka retanta i permeata i kapaciteta proizvodnje permeata 1500 L/h.
- Modula kontinuirane deionizacije koji ima kapacitet proizvodnje tehnološke vode do 2000 L/h i vodljivosti do 0.1  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ , a ima instalirani konduktometar s mjeranjem temperature, tlaka i protoka



Slika 4. Proizvodnja tehnološke vode (Izvor: Autor)

Na slici 4. je prikazan predspremnik s omekšanom vodom, 2 spremnika s kemikalijama i dozirnim pumpama te 2 modula membrana reverzne osmoze.

### 2.4.3. Skladištenje i distribucija tehnološke vode

Spremnik za skladištenje tehnološke vode instalira se vertikalno, a potreban je radni volumen od minimalno  $1.5 \text{ m}^3$  da se izbjegne rad na suho distribucijskih pumpi. U spremniku se skladišti tehnološka voda koja čeka daljnju distribuciju do krajnjih korisnika. Dijelovi distribucije sastoje se od:

- Spremnika tehnološke vode od nehrđajućeg čelika 316 L s elektropoliranim unutarnjim površinama ( $Ra < 0.8 \mu m$ ), dok su vanjske površine polirane nižom kvalitetom hrapavosti
- Sonde instalirane u spremnik za skladištenje tehnološke vode koja kontrolira i šalje podatke o razini tehnološke vode
- Rupturnih diskova na spremniku koji imaju ulogu zaštite od stvaranja podtlaka i nadtlaka pri pražnjenju i punjenju spremnika tehnološkom vodom (ako nema rupturnih diskova može se iskoristiti i sigurnosni ventil)
- Odzračnog filtera na spremniku tehnološke vode poroznosti  $0,01 \mu m$
- Glavnog cjevovoda spojenog na dvije distribucijske pumpe koje dalje distribuiraju tehnološku vodu do mjesta potrošnje, a koja se recirkulacijski vraća natrag do spremnika tehnološke vode
- Generators ozona instaliranog na glavni cjevovod, a ozon se mora dopremiti do spremnika tehnološke vode kako bi istu zaštitio od mikrobiološkog onečišćenja i održavao je svježom
- Analizatora ozona instaliranog na glavni cjevovod kako bi se pratile koncentracije ozona u spremniku i samom cjevovodu
- pH metra koji je uz analizator ozona kako bi se pratio pH tehnološke vode
- Jedinice UV-C zračenja instalirane na glavnom cjevovodu s 20 UV svjetiljki kako bi dodatno štatile tehnološku vodu od mikrobiološkog onečišćenja i dezintegrirale ozon koji se nalazi u tehnološkoj vodi da ozonizirana voda ne bi došla do krajnjeg korisnika
- Priključka za sanitizaciju spremnika čistom parom do najviše  $140^\circ \text{C}$
- Sustava distribucijske petlje izgrađenog od nehrđajućeg čelika volumena 316 L u kojemu ne smije biti tkz. „dead leg“ odnosno mrtvih točki najpovoljnijih za rast mikroorganizama
- Elektropoliranih varova na spojevima kako bi se izbjeglo nastajanje biofilma



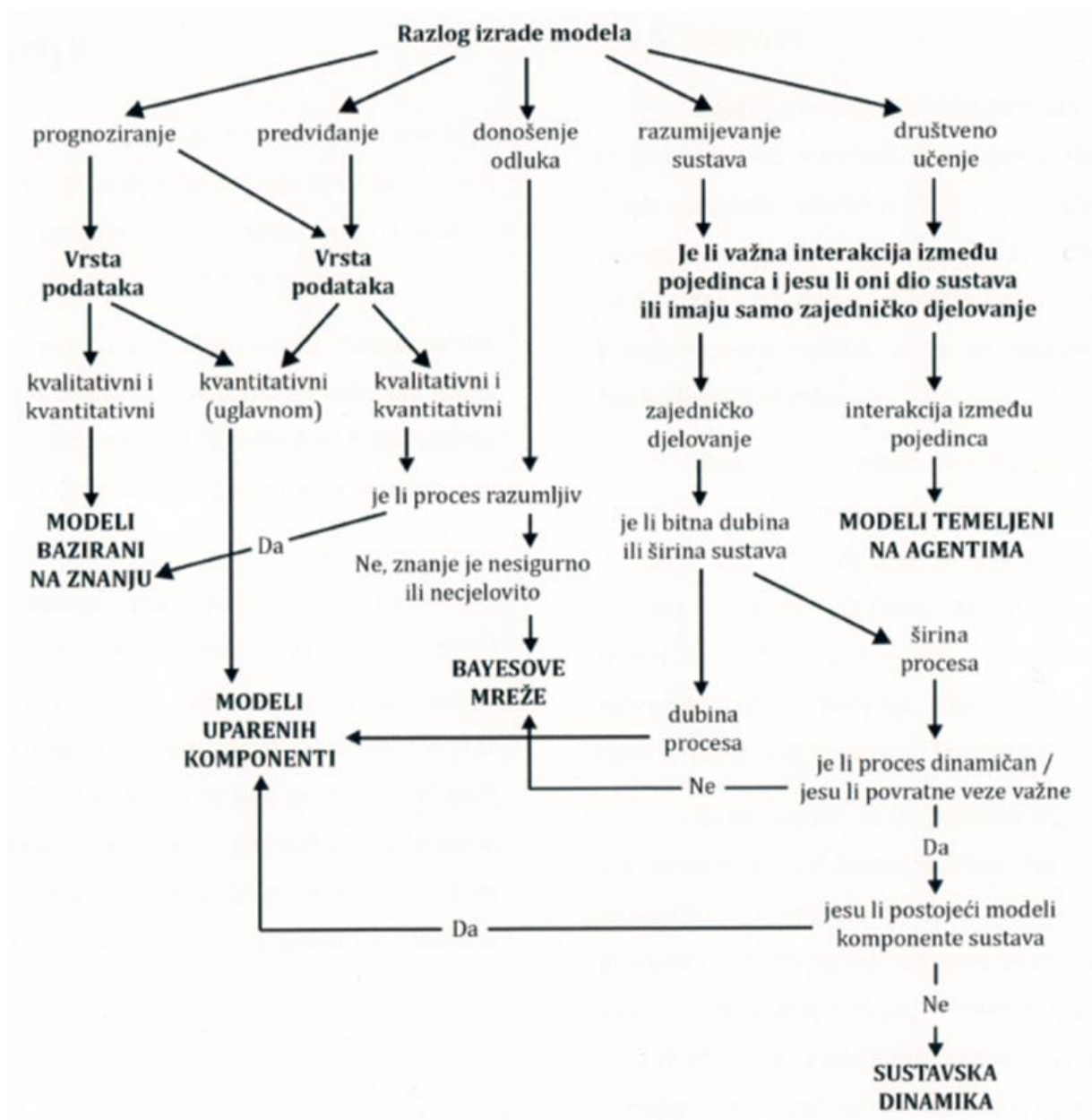
*Slika 5. Spremnik i distribucija tehnološke vode (Izvor: Autor)*

Slika 5. prikazuje spremnik tehnološke vode s distribucijskim pumpama i petljama. Na slici je vidljiv i pH metar koji nam je indikator hermetičke zatvorenosti sustava distribucije.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Pristupi modeliranju složenih sustava

Prikaz stvarnog sustava pomoću koji omogućuje istraživanje promjene stanja sustava naziva se model. Prikazuje se s više vrsta modela: mentalni, materijalni, matematički i model sustavske dinamike. Razvijeno je puno pristupa u razvoju modela složenih inženjerskih sustava. Najupotrebljiviji pristupi koji se koriste za razvijanje modela složenih tehnoloških sustava su sustavska dinamika, Bayesove mreže, modeli uparenih komponenti, modeli koji se temelje na agentima i modeli temeljeni na znanju [12] (Slika 6.).



Slika 6. Najčešći pristupi razvoja modela [12]

## 3.2. Ciljevi istraživanja

Cilj ovog rada je prikazati proces proizvodnje i distribucije tehnološke vode u farmaceutskoj industriji pri čemu će se objasniti složeni tehnološki procesi predpripreme, proizvodnje, skladištenja te sama distribucija do krajnjih korisnika. Svi uključeni procesi su dosta složeni pri čemu je potrebna duga edukacija djelatnika na sustavima što iziskuje dodatne troškove uz troškove potrošnje energenata, kemikalija i potrošnih dijelova.

Svrha je razviti model pri čemu se mora u obzir uzeti mnogo elemenata kako bi se optimizirala proizvodnja, detektirala uska grla u svim procesima kako bi sustavi kontinuirano radili te se u obzir moraju uzeti i velike uštede s financijskog stajališta kako bi dobili što kvalitetniju tehnološku vodu uz minimalna ulaganja.

Vraćanje lijekova zbog nekvalitetne tehnološke vode je velika problematika u farmaceutskoj industriji što iziskuje velike troškove, a i ruši ugled tvrtkama. Tehnološka voda se koristi u proizvodnji lijekova za različite svrhe, poput pročišćavanja, hlađenja i sterilizacije. Ako se ne koristi kvalitetna tehnološka voda, to može dovesti do kontaminacije lijekova i povećati rizik od neželjenih nuspojava kod pacijenata.

Prema izvještaju iz 2017. godine objavljenom u časopisu „*Pharmaceutical Engineering*“ pod naslovom „*Water for Pharmaceutical Use: Quality and Regulations*“, FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) svake godine objavi nekoliko upozorenja farmaceutskim kompanijama zbog nekvalitetne tehnološke vode. U izvještaju se također navodi da je nekvalitetna tehnološka voda jedan od glavnih uzroka povlačenja lijekova sa tržišta. Iako vraćanje lijekova zbog nekvalitetne tehnološke vode predstavlja veliku problematiku u farmaceutskoj industriji, pravilna implementacija regulativa i dobri interni postupci mogu pomoći u sprječavanju ovog problema i osigurati sigurnost pacijenata [11].

## 3.3. Dijagram uzrok-posljedica

Dijagram uzrok-posljedica, također poznat kao Ishikawa ili dijagram Ribbena, je grafički alat koji se koristi za identificiranje uzroka problema u određenom procesu. U farmaceutskoj industriji, dijagram uzrok-posljedica može se koristiti za analizu problema vezanih za kvalitetu tehnološke vode [12].

Uzroci problema s kvalitetom tehnološke vode u farmaceutskoj industriji uključuju:

- Neodgovarajući izvor tehnološke vode
- Neodgovarajući postupci pročišćavanja tehnološke vode
- Nedovoljnu kontrolu kontaminacije

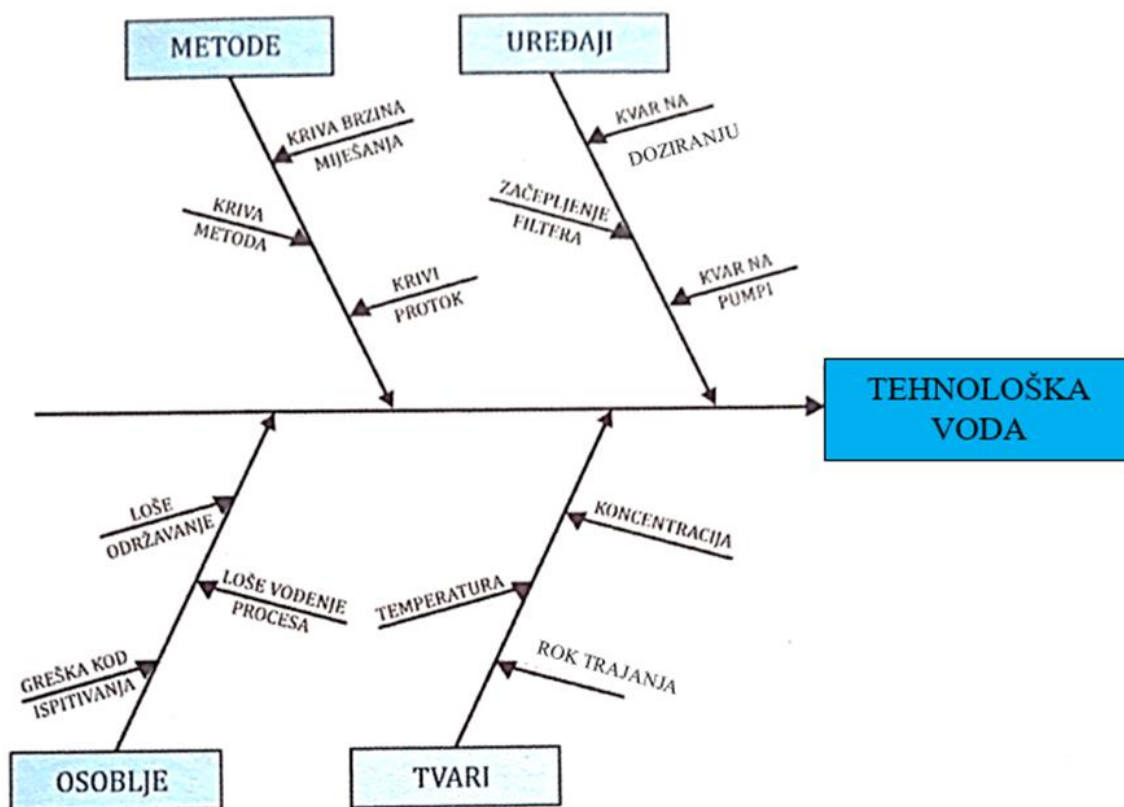


- Neodgovarajuće skladištenje i transport tehnološke vode
- Neodgovarajuću opremu za pročišćavanje i distribuciju tehnološke vode

Posljedice problema s kvalitetom tehnološke vode u farmaceutskoj industriji uključuju:

- Kontaminaciju lijekova
- Povlačenje lijekova sa tržišta
- Negativni utjecaj na pacijente
- Gubitak novca i reputacije zbog povlačenja lijekova
- Neuspjeh u ispunjavanju regulativnih zahtjeva

Slika 7. prikazuje dijagram uzrok-posljedica. Metode, uređaji, osoblje i tvari direktno utječu na kvalitetu tehnološke vode, odnosno one su glavni uzroci. Uzrok „METODE“ ima poduzroke: KRIVA BRZINA MIJEŠANJA, KRIVA METODA, i KRIVI PROTOK. Primjena krive brzine miješanja, krivog protoka, ali i izbor krive metode utječu na kvalitetu proizvoda.



Slika 7. Identificiranje uzroka [12]

Uzrok UREĐAJI ima poduzroke: KVAR NA DOZIRANJU, ZAČEPLJENJE FILTERA i KVAR NA PUMPI. Ukoliko instalirani uređaji nisu ispravno održavani dolazi do zastoja u proizvodnji. Zbog kvara u doziranju sirovine ili kemikalija dolazi do začepljenja filtera što

pridonosi smanjenju protoka u procesu proizvodnje te na kraju nastaje kvar na pumpi i tada staje proizvodnja.

Uzrok OSOBLJE ime poduzroke: LOŠE ODRŽAVANJE, GREŠKA KOD ISPITIVANJA i LOŠE VOĐENJE PROCESA. Osoblje je potrebno kvalitetno educirati da se izbjegnu situacije koje bi rezultirale zaustavljanjem tehnoloških procesa što opet dovodi do financijskih izdataka.

Uzrok TVARI ima poduzroke: KONCENTRACIJA, TEMPERATURA i ROK TRAJANJA. Kod manipuliranja tvarima ili kemikalijama koje su potrebne u tehnološkom procesu važno je koristiti otopine zadovoljavajućih koncentracija, a posebno se prati rok upotrebe te da se kemikalije skladište na zahtijevanoj temperaturi prema zahtjevima proizvođača.

### **3.4. Dijagram uzročnih petlji**

Dijagram uzročnih petlji (*engl. Causal Loop Diagram*) je alat koji se koristi za prikazivanje interakcija između različitih varijabli u sustavu. On se sastoji od varijabli koje su povezane linijama te one simboliziraju vezu između njih. Linije mogu biti (+) pozitivne (podržavajuće), ali i (-) negativne (suprotne).

Dijagram uzročnih petlji se koristi za razumijevanje kompleksnih sustava i identificiranje potencijalnih problema. Često se koristi u različitim područjima, kao što su upravljanje projektima, menadžment, ekologija, ekonomija i druge.

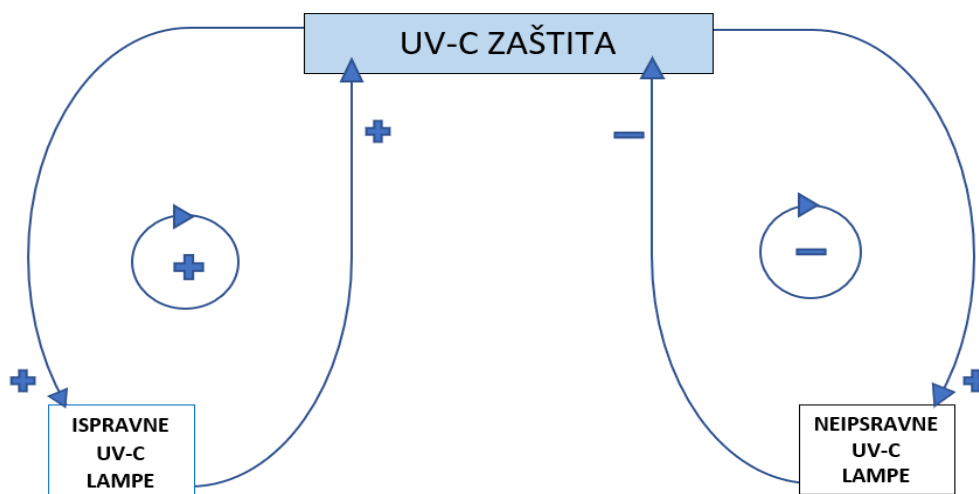
Dijagram se sastoji od varijabli koje su povezane linijama koje simboliziraju vezu između njih. Pozitivne linije označavaju da povećanje jedne varijable dovodi do povećanja druge varijable. Negativne linije označavaju da povećanje jedne varijable dovodi do smanjenja druge varijable.

Ovim dijagramom prikazujemo analizu procesa u realnom vremenu i predviđanje budućih kretanja sustava. Dijagram se koristi i u području tehnologije proizvodnje i distribucije tehnološke vode u farmaceutici.

U farmaceutskoj industriji, tehnologija vode se koristi za proizvodnju lijekova i potreban je visok stupanj kvalitete vode kako bi se osigurao sigurnost i učinkovitost lijekova. U ovom kontekstu, dijagram uzročnih petlji se koristi za analizu procesa proizvodnje vode u farmaceutici, identifikaciju potencijalnih problema i odabir odgovarajućih metoda za poboljšanje kvalitete vode. To uključuje identificiranje izvora kontaminacije, odabir odgovarajućih metoda filtracije i dezinfekcije te praćenje i kontrolu kvalitete vode tijekom cijelog procesa proizvodnje. Primjerice, dijagram uzročnih petlji koristi se za analizu utjecaja različitih parametara kvalitete vode, kao što su pH, tvrdoća i sadržaj bakterija, na kvalitetu lijeka [13].

### 3.4.1. Predpriprema

Na slici 8. je prikazan model uzročnih petlji za rad UV-C modula koji ima ulogu zaštite sirovine (gradske vode). Zračenjem UV-C zrakama uništavaju se patogeni mikroorganizmi na način da im ošteti DNK pa se više ne mogu dalje razmnožavati.



Slika 8. Dijagram uzročnih petlji UV-C zaštita (Izvor: Autor)

Dijagram uzročnih petlji nam prikazuje UV-C zaštitu, a iz njega proizlazi da ako ima više ispravnih UV-C lampi u modulu UV-C zračenja tada je i UV-C zaštita same sirovine (gradske vode) veća što označava pozitivnu povratnu vezu. S druge strane, ako imamo više neispravnih UV-C lampi u modulu UV-C jedinice tada nam je i UV-C zaštita gradske vode manja što može rezultirati većom mikrobiološkom kontaminacijom ili većim aktivnošću mikroorganizama [16].

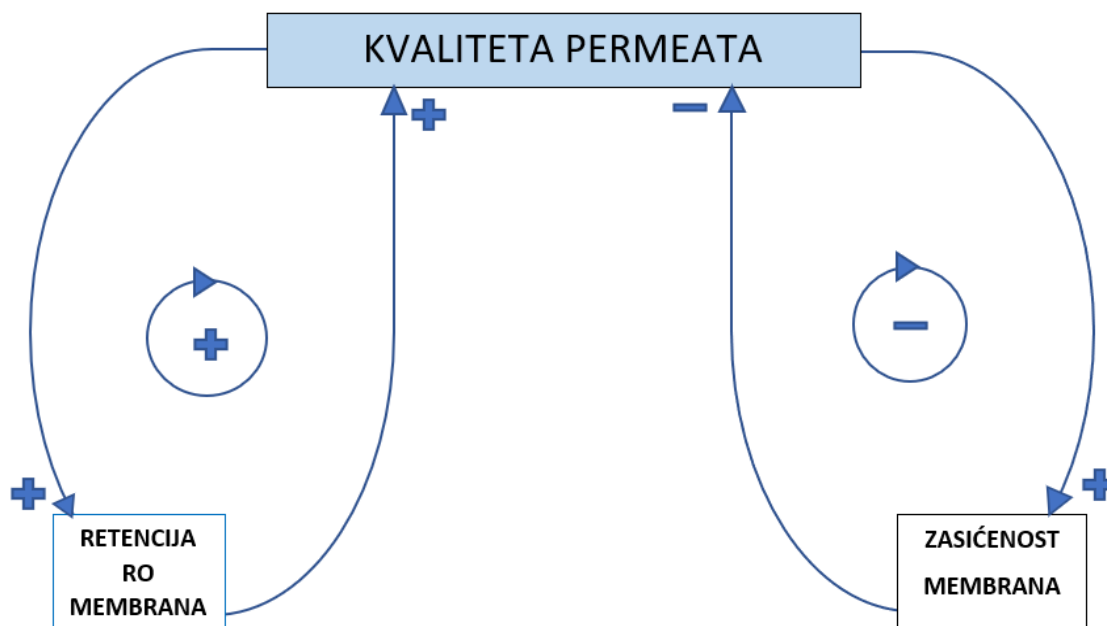
### 3.4.2. Proizvodnja

Na slici 9. je prikazan model uzročnih petlji kod proizvodnje kvalitetnog permeata, koji je proizvod membrana reverzne osmoze i potreban je za proizvodnju tehnološke vode koja ide na zadnji završni stupanj kontinuirane deionizacije pri čemu se proizvodi tehnološka voda vodljivosti  $0,06 \mu S/cm^2$  pri temperaturi od  $17^\circ C$ .

Retencija jedinice reverzne osmoze (RO) odnosi se na sposobnost RO jedinice da pročisti i zadrži vodu u procesu proizvodnje tehnološke vode. To je važno jer RO jedinica mora pročistiti vodu do određene razine čistoće kako bi se osigurala kvaliteta tehnološke vode koja se koristi u procesu proizvodnje. Postoji nekoliko faktora koji utječu na retenciju RO jedinice. Neki od glavnih faktora uključuju:

- Veličinu čestica (veće čestice se teže pročiste i zadrže u RO jedinici, što može utjecati na retenciju)
- Koncentraciju soli (viša koncentracija soli u vodi može utjecati na retenciju RO jedinice jer soli imaju tendenciju da se vežu za membrane RO jedinice)
- Tlak (tlak na ulazu RO jedinice utječe na brzinu pročišćavanja vode, a previsok tlak može dovesti do oštećenja membrane RO jedinice)
- Temperaturu (temperatura vode koja se koristi u procesu proizvodnje tehnološke vode također utječu na retenciju RO jedinice jer što je temperatura veća, retencija je veća)

Kada retencija padne na 95% potrebno je očistiti membrane reverzne osmoze otopinom kloridne kiseline kako bi se uklonile anorganske tvari. Zatim se uklanjaju organske tvari pomoću otopine natrijeve lužine pri čemu se ispiru tehnološkom vodom dok vrijednosti vodljivosti ispirka iz membrana ne padnu na vrijednost tehnološke vode kojom se ispiru. Tlakovi na reverznoj osmozi se prate kako bi se utvrdila začepljenost istih. Ako čišćenje membrana reverzne osmoze ne rezultira dobrim vrijednostima, tada se iste zamjenjuju novima te se opet pokreće sam proces reverzne osmoze [17, 18].



Slika 9. Dijagram uzročnih petlji kvaliteta permeata (Izvor: Autor)

Dijagram uzročnih petlji nam prikazuje kvalitetu permeata. Ako je retencija membrana reverzne osmoze veća tada je i permeat kvalitetniji što označava pozitivnu povratnu petlju. Ako je veća zasićenost membrana reverzne osmoze kvaliteta permeata je manja i označava negativnu

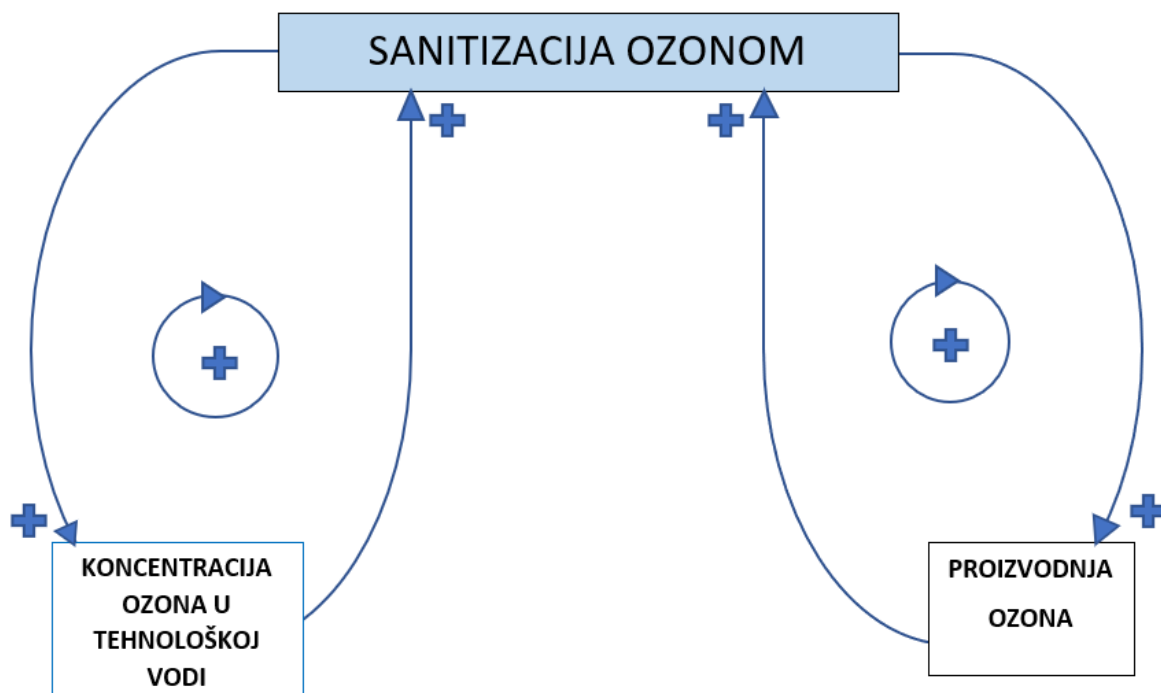
vezu. Rezultat manje kvalitetnog permeata dovode do smanjene proizvodnje i nekvalitetnije tehnološke vode, a samim time i bržu amortizacije i trošenje modula kontinuirane deionizacije.

### **3.4.3. Distribucija**

Na slici 10. je prikazan model uzročnih petlji procesa sanitizacije tehnološke vode i distribucije ozonom. Sanitizacija ozonom je proces pročišćavanja tehnološke vode koristeći ozon ( $O_3$ ) kao glavno sredstvo za uništavanje mikroorganizama. Ozon se proizvodi pomoću elektrolize kisika i koristi se za dezinfekciju tehnološke vode tako što uništava bakterije, viruse, gljivice i druge mikroorganizme. Distribucija ozona u tehnološkoj vodi se može postići na različite načine, uključujući:

- Injektiranje ozona (ozon se injektira u tehnološku vodu koristeći poseban uređaj za injektiranje)
- Kontaktiranje ozona (ozon se kontaktira sa tehnološkom vodom koristeći poseban spremnik ili kontaktor za ozon)
- Membransku ozonizaciju (ozon se proizvodi pomoću posebnog membranskog procesa i koristi se za pročišćavanje tehnološke vode)

Ozon ima izuzetno visoku sposobnost uništavanja mikroorganizama, što ga čini vrlo efikasnim sredstvom za sanitizaciju tehnološke vode. Međutim, ozon također ima neke potencijalne negativne utjecaje na okoliš, uključujući štetne učinke na ozonski sloj i proizvodnju ozonskih spojeva [19].

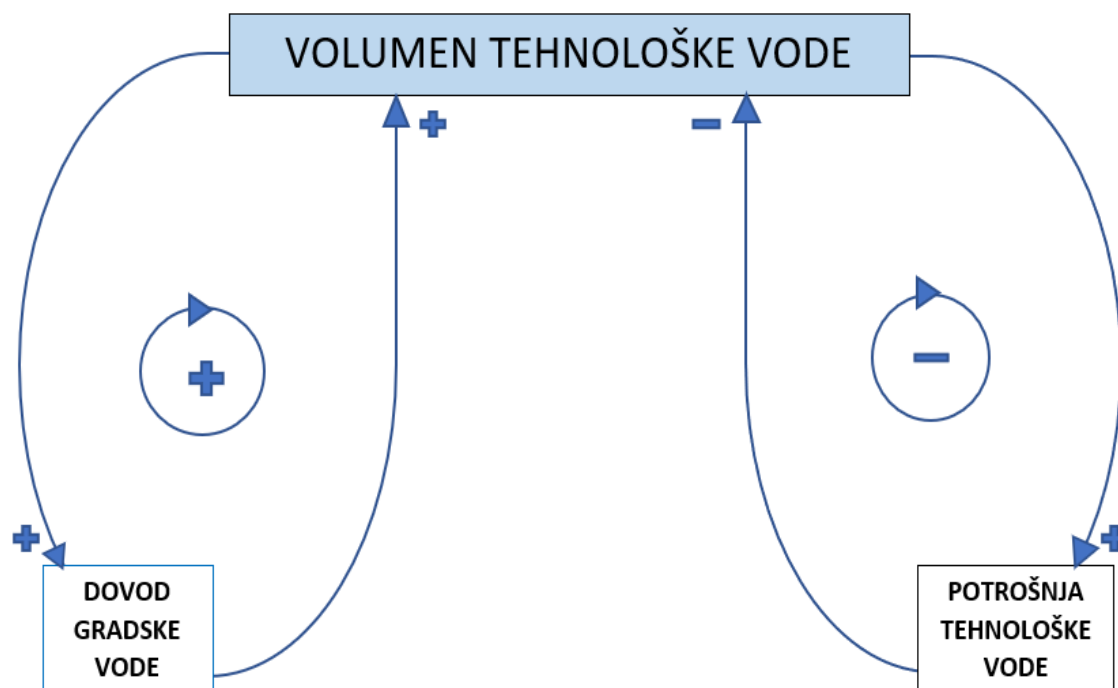


Slika 10. Dijagram uzročnih petlji sanitizacija ozonom (Izvor: Autor)

Dijagram uzročnih petlji nam prikazuje učinkovitost sanitizacije ozonom jer kada je koncentracija ozona u tehnološkoj vodi veća, tada je učinak sanitizacije ozonom bolji što pokazuje pozitivnu povratnu vezu, dok s druge strane vidimo veću proizvodnju ozona kada je koncentracija ozona veća, a samim time i kvalitetnija sanitizacija ozonom što opet čini pozitivnu povratnu vezu.

#### 3.4.4. Proizvodnja i distribucija

Na slici 11. je prikazan model uzročnih petlji procesa proizvodnje i distribucije tehnološke vode. Kada se spoje ova tri gore navedena dijagrama uzročnih petlji sa slika 8., 9. i 10. dobivamo dijagram koji se odnosi na volumen tehnološke vode koja je odmah raspoloživa za upotrebu u farmaceutskoj industriji za pranje strojeva koji sudjeluju u procesnim postupcima proizvodnje lijekova ili farmaceutskih pripravaka. Isto tako je bitna raspoloživost tehnološke vode kao sirovine koja se koristi u proizvodnji farmaceutskih proizvoda.



Slika 11. Dijagram uzročnih petlji proizvodnja i distribucija (Izvor: Autor)

Dijagram uzročnih petlji nam prikazuje volumen tehnološke vode iz čega proizlazi ako je dovod gradske vode veći tada je proizvodnja tehnološke vode veća, a samim time je i volumen u spremniku tehnološke vode veći što nam prikazuje pozitivnu povratnu vezu, dok s druge strane ako imamo povećanu potrošnju tehnološke vode tada nam se smanjuje volumen iste u spremniku za skladištenje što čini negativnu povratnu vezu.

### 3.5. Dijagram ciklusa aktivnosti

Dijagram ciklusa aktivnosti (*engl. Activity Cycle Diagram*) je jedan od najvažnijih alata konceptualnih modela koji se koristi za prikazivanje procesa u farmaceutskoj industriji, uključujući predpripremu, proizvodnju i distribuciju tehnološke vode, a koristi se i u diskretnoj simulaciji. On se sastoji od aktivnosti koje su povezane linijama koje simboliziraju vezu između njih.

Dijagram ciklusa aktivnosti se koristi za razumijevanje procesa i identificiranje potencijalnih problema. Predpriprema tehnološke vode podrazumijeva procese kao što su prikupljanje gradske vode, omekšavanje, pročišćavanje i filtracija. Proizvodnja tehnološke vode uključuje procese kao što su reverzna osmoza i kontinuirana deionizacija.

Distribucija pročišćene vode podrazumijeva transport do krajnjih korisnika i skladištenje tehnološke vode u inox spremniku. Dijagram ciklusa aktivnosti se koristi za prikazivanje svih ključnih koraka u procesu proizvodnje pročišćene vode u farmaceutskoj industriji, uključujući

prikupljanje vode, pročišćavanje, filtraciju, dezinfekciju, stabilizaciju i kontrolu kvalitete. To pomaže u razumijevanju procesa i identificiranju potencijalnih problema te u planiranju i provođenju mjera za njihovo rješavanje.

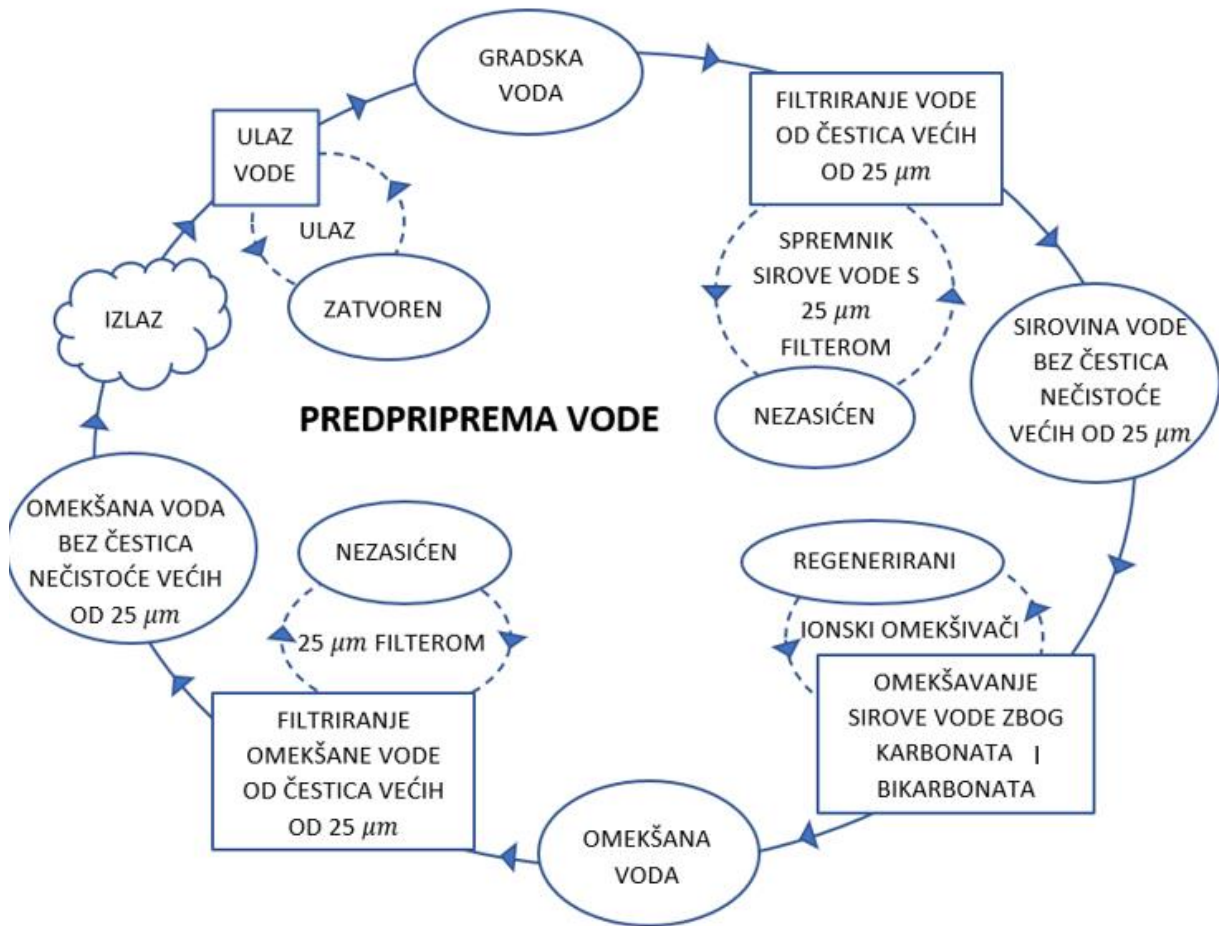
Dijagram ciklusa aktivnosti također pomaže u identificiranju potencijalnih točaka kontrole kvalitete i sigurnosti u procesu proizvodnje tehnološke vode. Ovaj dijagram također omogućuje kontinuirano praćenje i evaluaciju procesa, što omogućuje brzu reakciju u slučaju pojave problema. Također se može koristiti za planiranje i implementaciju aktivnosti poboljšanja procesa, kao što su automatizacija, optimizacija i izgradnja redundancije u procesu proizvodnje tehnološke vode. To pomaže u osiguravanju kontinuiranog poboljšanja kvalitete i sigurnosti u samim procesima [12, 14].

### **3.5.1. Predpriprema**

Slika 12. prikazuje dijagram ciklusa aktivnosti predpripreme tehnološke vode u farmaceutskoj industriji. Kod ulaza gradske vode proces predpripreme može kontinuirano krenuti pri čemu je gradska voda sirovina koju koristimo za daljnje tehnološke procese pročišćavanja.

Gradska voda se prvo filtrira kroz  $25 \mu\text{m}$  filter te se skladišti u spremnik gradske vode. Sljedeća faza je omekšavanje vode kako bi se uklonili karbonati i bikarbonati, ali to je jedino moguće ako su ionski izmjenjivači regenerirani i postižu ionsku izmjenu tvari te samim time proizvode omekšanu vodu koja dalje kontinuirano dolazi do  $2,5 \mu\text{m}$  gdje se omekšana voda filtrira i sprema za sljedeću fazu proizvodnje.



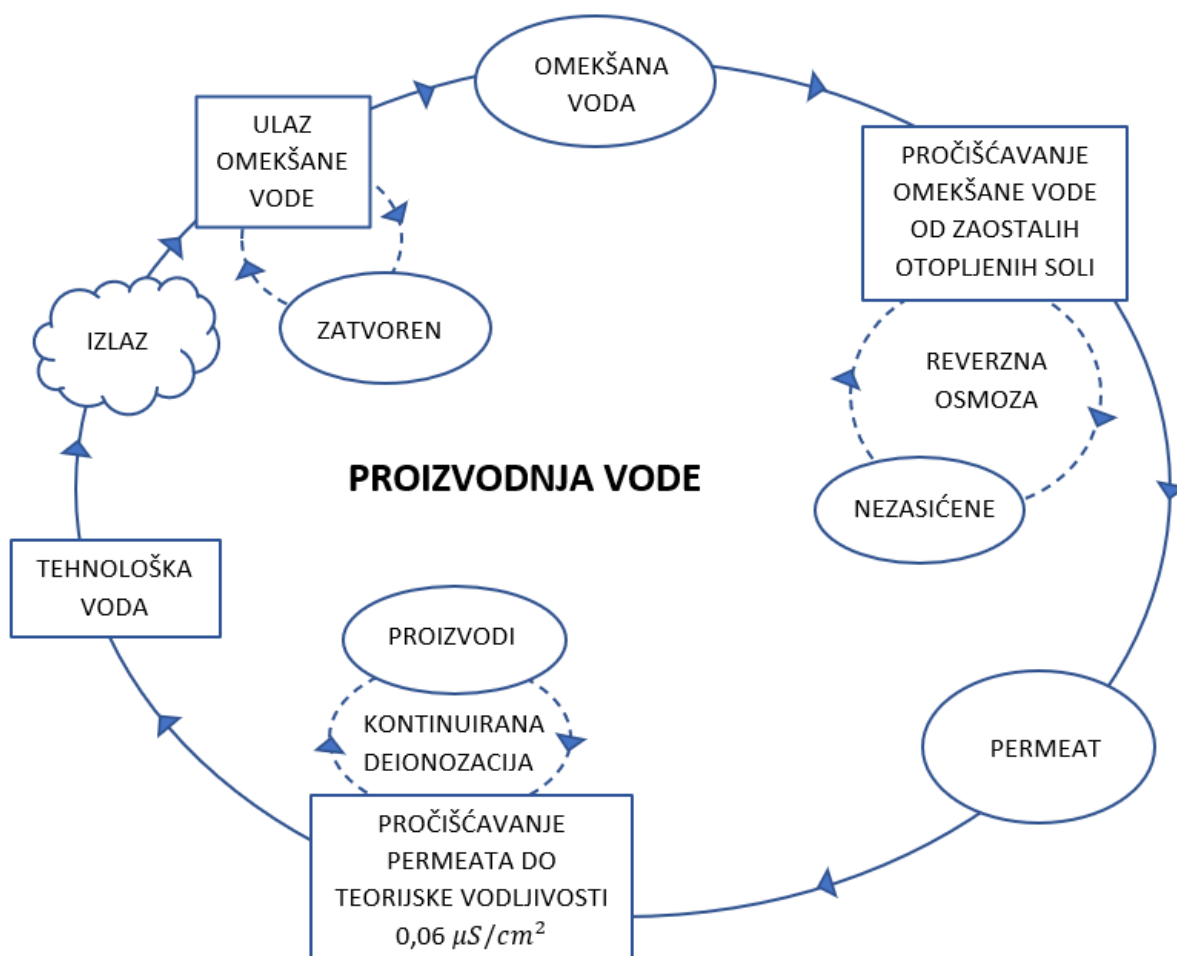


Slika 12. Dijagram ciklusa aktivnosti predpripreme tehnološke vode (Izvor: Autor)

### 3.5.2. Proizvodnja

Slika 13. prikazuje dijagram ciklusa aktivnosti proizvodnje tehnološke vode. Koristi se omekšana voda koja prolazi cjevovodom do jedinice reverzne osmoze gdje pod određenim tlakom dolazi do procesa pročišćavanja od zaostalih otopljenih soli, kao i čestica organskog porijekla ako su prisutne.

Pročišćavanje se odvija nesmetano u slučaju ako su membrane nezasićene i dobro održavane. Poslije ovog procesa dobiva se permeat koji se dalje procesira u jedinici kontinuirane deionizacije pri čemu dolazi do pročišćavanja permeata do teorijske vodljivosti  $0,06 \mu S/cm^2$ , ali pod uvjetom da je modul kontinuirane deionizacije u fazi proizvodnje te tad imamo kvalitetnu tehnološku vodu za primjenu u farmaceutskoj industriji koja odgovara svim zahtjevima koje mora zadovoljiti.



Slika 13. Dijagram ciklusa aktivnosti proizvodnje tehnološke vode (Izvor: Autor)

### 3.5.3. Distribucija

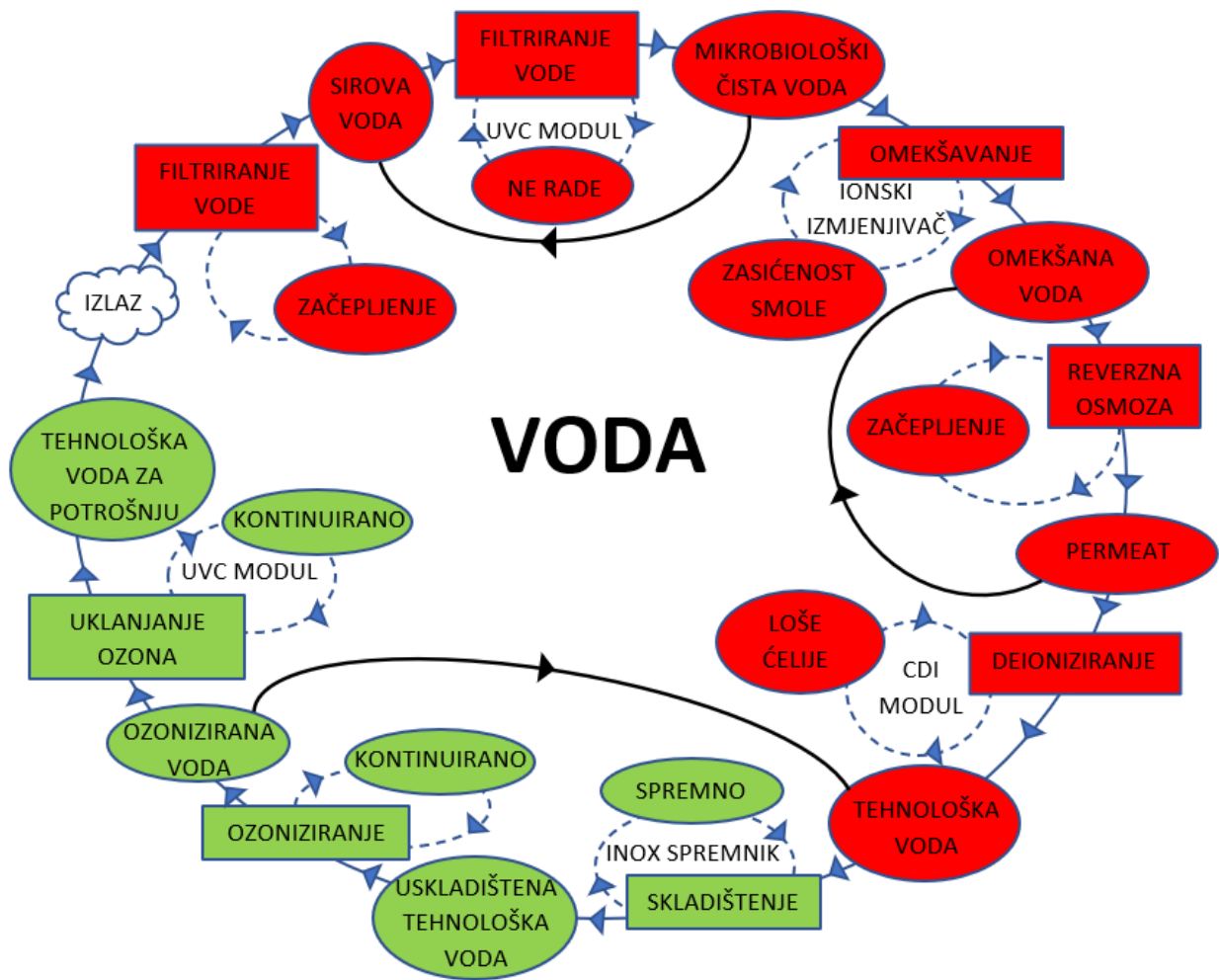
Slika 14. prikazuje dijagram ciklusa distribucije tehnološke vode, a u koju spada skladištenje u inox spremniku te distribuciju cjevovodom do krajnjih korisnika. Sama distribucija započinje skladištenjem u inox spremniku. Zatim se voda ozonizira pomoću generatora ozona koji elektrolizom proizvodi ozon.

Cirkulacijske pumpe moraju kontinuirano cirkulirati tehnološku vodu kroz distribucijske petlje i UV-C modul gdje se dezintegrira ozon koji nije poželjan kod proizvodnje lijekova. UV-C tretirana tehnološka voda zatim cirkulira petljama do krajnjih korisnika te se vraća cirkulirajući natrag u spremnik tehnološke vode gdje opet čeka proces distribucije.



Slika 14. Dijagram ciklusa aktivnosti distribucije tehnološke vode (Izvor: Autor)

Slika 15. prikazuje dijagram ciklusa za sve tri objedinjena sustava koja čine cjelinu složenih tehnoloških operacija kako bi se proizvela fizikalno, kemijski i mikrobiološki ispravna tehnološka voda koja je spremna za korištenje te mora zadovoljavati stroge zahtjeve koji su potrebni za proizvodnju farmaceutskih proizvoda ili pranja tehnološke opreme. Započinje predpripremom koja završava reverznom osmozom, zatim počinje proizvodnja do kontinuirane deionizacije pri čemu se tehnološka voda distribuira do inox spremnika koji je treći sustav gdje se ista skladišti i distribucijskim petljama dovodi do mjesta potrošnje.



Slika 15. Dijagram ciklusa aktivnosti za objedinjeni sustav predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode (Izvor: Autor)

### 3.6. Rezultati rada statističke obrade podataka

Voda se pročišćava kako bi se uklonile sve nečistoće prisutne u njoj i kako bi se spriječila daljnja kontaminacija i osigurala kvaliteta završnog proizvoda. Proces samog pročišćavanja i razvoja modela tehnološke vode opisan je u ovom radu. Ostaje još vidjeti koliki postotak gradske vode postaje tehnološka voda odnosno je li model pročišćavanja dobro osmišljen i efikasan. U tablici 2. vidi se volumen gradske vode koja ulazi u proces i volumen tehnološke vode koja je dobivena samim procesom. Mjereno je kroz 29 dana.

Tablica 2. Volumen gradske i tehnološke vode (Izvor: Autor)

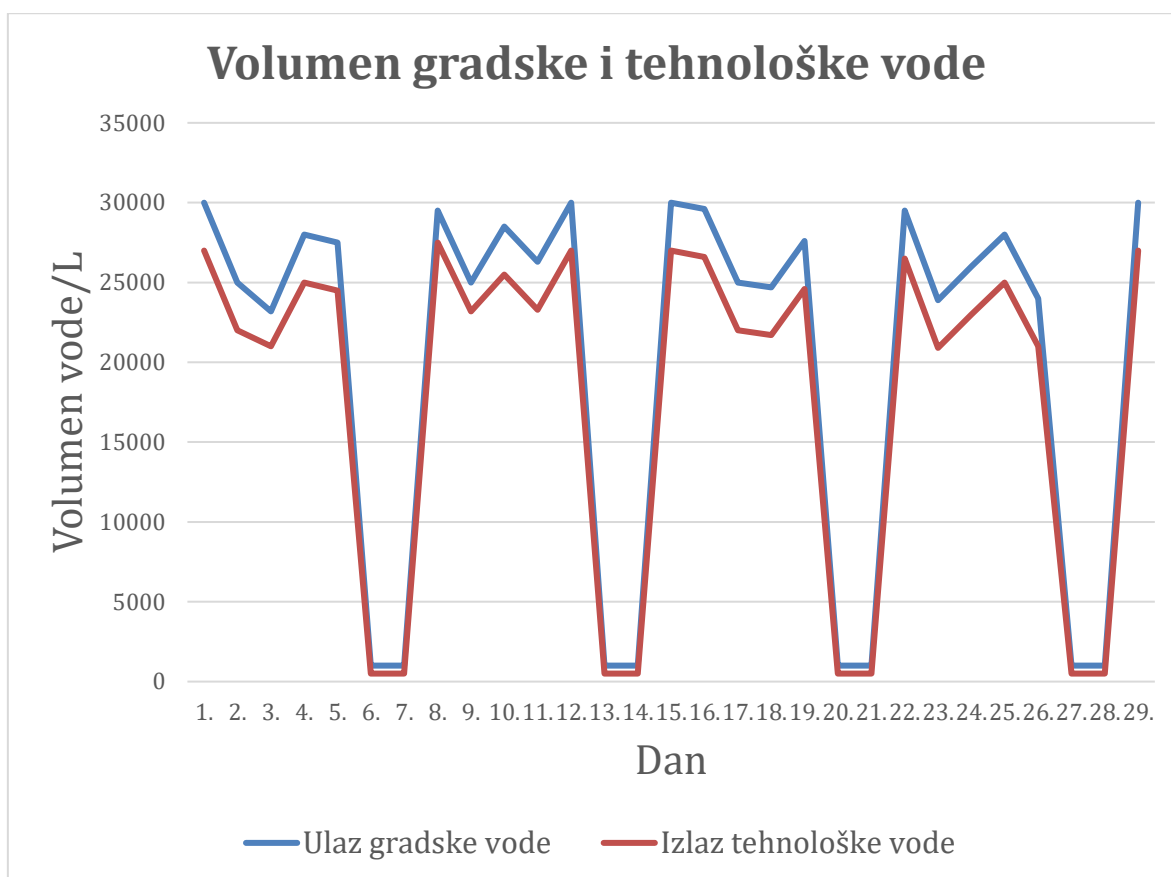
Podaci	Ulazni podaci	Izlazni podaci
Dan	Ulaz gradske vode/L	Izlaz tehnološke vode/L
1.	30000	27000
2.	25000	22000
3.	23200	21000
4.	28000	25000
5.	27500	24500
6.	1000	500
7.	1000	500
8.	29500	27500
9.	25000	23200
10.	28500	25550
11.	26300	23300
12.	30000	27000
13.	1000	500
14.	1000	500
15.	30000	27000
16.	29600	26600
17.	25000	22000
18.	24700	21700
19.	27600	24600
20.	1000	500
21.	1000	500
22.	29500	26500
23.	23900	20900
24.	26000	23000
25.	28000	25000
26.	24000	21000
27.	1000	500
28.	1000	500
29.	30000	27000
<b>UKUPNO:</b>	<b>579300</b>	<b>515300</b>

Tablica 3. pokazuje statističku obradu podataka iz tablice 2. Varijabilitet elementa statističkog skupa u ovisnosti o iznosu koeficijenta varijance iznosi 59,44% odnosno 60,95% što je prema tablici relativno jak varijabilitet.

*Tablica 3. Statistička obrada ulaza gradske i izlaza tehnološke vode (Izvor: Autor)*

<b>IZRAČUN</b>	<b>ULAZNI</b>	<b>IZLAZNI</b>
<b>BROJ PODATAKA</b>	29,00	29,00
<b>MIN.</b>	1000,00	500,00
<b>MAKS.</b>	30000,00	27500,00
<b>PROSJEK</b>	19975,86	17768,97
<b>MEDIJAN</b>	25000,00	23000,00
<b>MOD</b>	1000,00	500,00
<b>STAND. DEVIJACIJA</b>	11874,54	10829,72
<b>VARIJANCA</b>	141004589,77	117282829,96
<b>KOEF. VARIJACIJE</b>	59,44	60,95

Prosječna proizvodnja tehnološke vode po danu je 17 769 litara što omogućuje da procesi pranja strojeva i proizvodnje lijekova teku besprijekorno.



*Slika 16. Prikaz volumena gradske i tehnološke vode (Izvor: Autor)*

Na slici 16. se vidi manji volumen dobivene tehnološke vode kroz vikend što je i razumljivo. Budući da je postotak dobivene tehnološke vode 88,95 %, možemo reći da je zamišljeni model ostvario očekivanja te je pogodan za korištenje.

Razvijeni model bi trebao omogućiti rezultate prikazane u tablici 4. gdje možemo vidjeti što se sve nalazi u gradskoj vodi, a što se smije nalaziti u tehnološkoj vodi. Takva tehnološka voda je pogodna za proizvodnju lijekova u farmaceutskoj industriji.

Tablica 4. Fizikalno-kemijska svojstva gradske i tehnološke vode (Izvor: Autor)

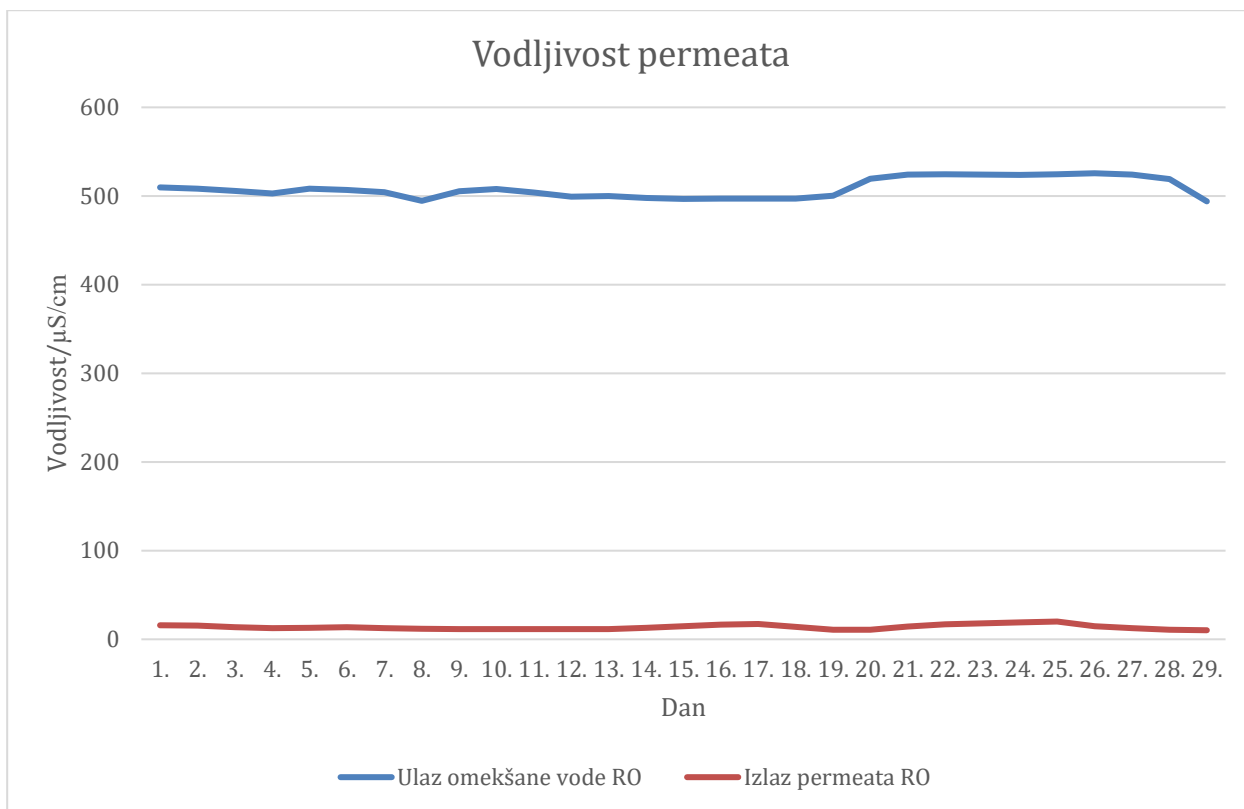
Naziv analitičkog pokazatelja	Jedinica mjere	Gradska voda	Tehnološka voda
Temperatura	°C	16.7	17.0
Mutnoća	NTU	0.39	0.01
Boja	Mg/PtCo skale	<5	<1
Miris	-	Bez	Bez
Okus	-	Bez	Bez
pH	pH jedinica / 25°C	7.8	6.5
Električna vodljivost	μS/cm/25°C	565	0.06
Utrošak KMnO <sub>4</sub>	mg/l	0.46	0
Amonijak	mg/l	<0.2	0
Nitrati	mg/l	29	0
Nitriti	mg/l	<0.1	0
Kloridi	mg/l	21	0
Slobodni klor	mg/l	0.14	0
Ukupna tvrdoća	mg/l	255.2	0
Karbonatna tvrdoća	mg CaCO <sub>3</sub> /l	180.0	0
Kalcijeva tvrdoća	mg Ca/l	74.0	0

Tablica 4. prikazuje parametre koji se analiziraju u gradskoj vodi. Gradska voda je sirovina za proizvodnju tehnološke vode kroz složene tehnološke procese pročišćavanja vode. Iz tablice se vidi koliko je zapravo potrebno ukloniti neželjenih tvari iz gradske vode kako bi dobivena tehnološka voda zadovoljila sve strože zahtjeve svjetskih farmakopeja. Idealna temperatura tehnološke vode mora biti 17 °C pri čemu se dobivaju gore navedeni rezultati. Idealan pH iznosi 6.5 što je zapravo blago kiselo.

Najveći pokazatelj pročišćenosti tehnološke vode je električna provodljivost koja na 17 °C mora iznositi 0,06 μS/cm što je i teorijska vrijednost. Ostali parametri poput utroška KMnO<sub>4</sub>, nitrata i nitrita, amonijaka, klorida i rezidualnog klora, ukupne tvrdoće te karbonatne i kalcijeve tvrdoće trebaju biti 0.

Na slici 17. prikazane su ulazne vrijednosti omekšane vode koja ulazi na jedinicu reverzne osmoze pri čemu se podlaže pročišćavanju te izlazne vrijednosti permeata koji je produkt reverzne osmoze spreman za daljnju obradu kroz proces kontinuirane deionizacije.





Slika 17. Vodljivost permeata (Izvor: Autor)

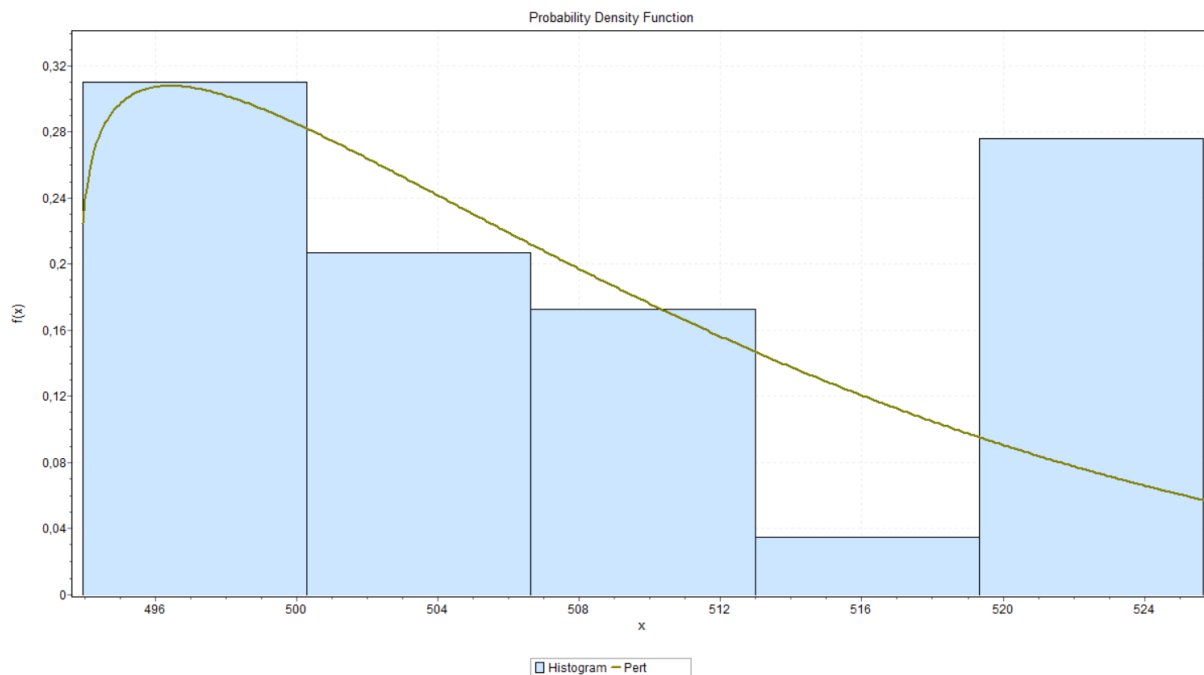
U tablici 5. prikazani su vrijednosti statističke obrade podataka omekšane vode i permata.

Tablica 5. Statistička obrada omekšane vode i permeata (Izvor: Autor)

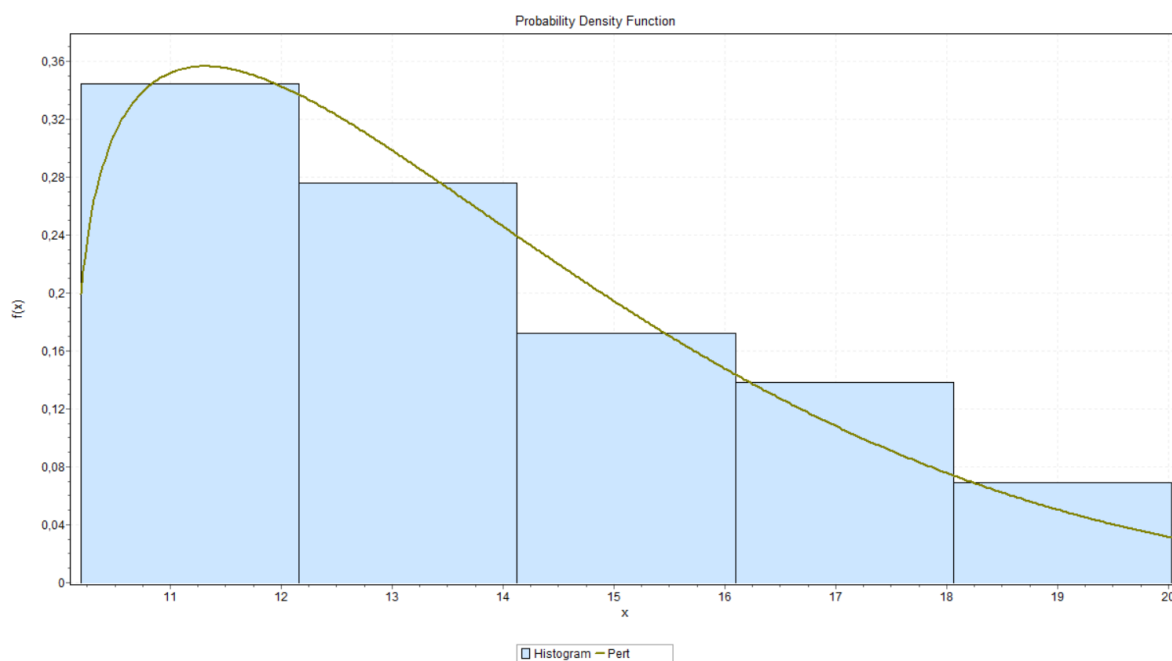
IZRAČUN	ULAZNI	IZLAZNI
<b>BROJ PODATAKA</b>	29,00	29,00
<b>MIN.</b>	493,96	10,20
<b>MAKS.</b>	525,66	20,03
<b>PROSJEK</b>	508,53	13,79
<b>MEDIJAN</b>	505,66	13,03
<b>MOD</b>	524,19	13,65
<b>STAND. DEVIJACIJA</b>	10,79	2,62
<b>VARIJANCA</b>	116,53	6,84
<b>KOEF. VARIJACIJE</b>	2,12	18,98

Koeficijent varijacije za izlaz permeata RO 18,98 što znači da je relativno slab. Prosječna vodljivost omekšane vode iznosi 508,53  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (granične vrijednosti moraju biti u rasponu od

400 do 700  $\mu S/cm$ ), a permeata 13,79  $\mu S/cm$  (najveća dozvoljena vrijednost je 20  $\mu S/cm$ ) što su odlični rezultati.

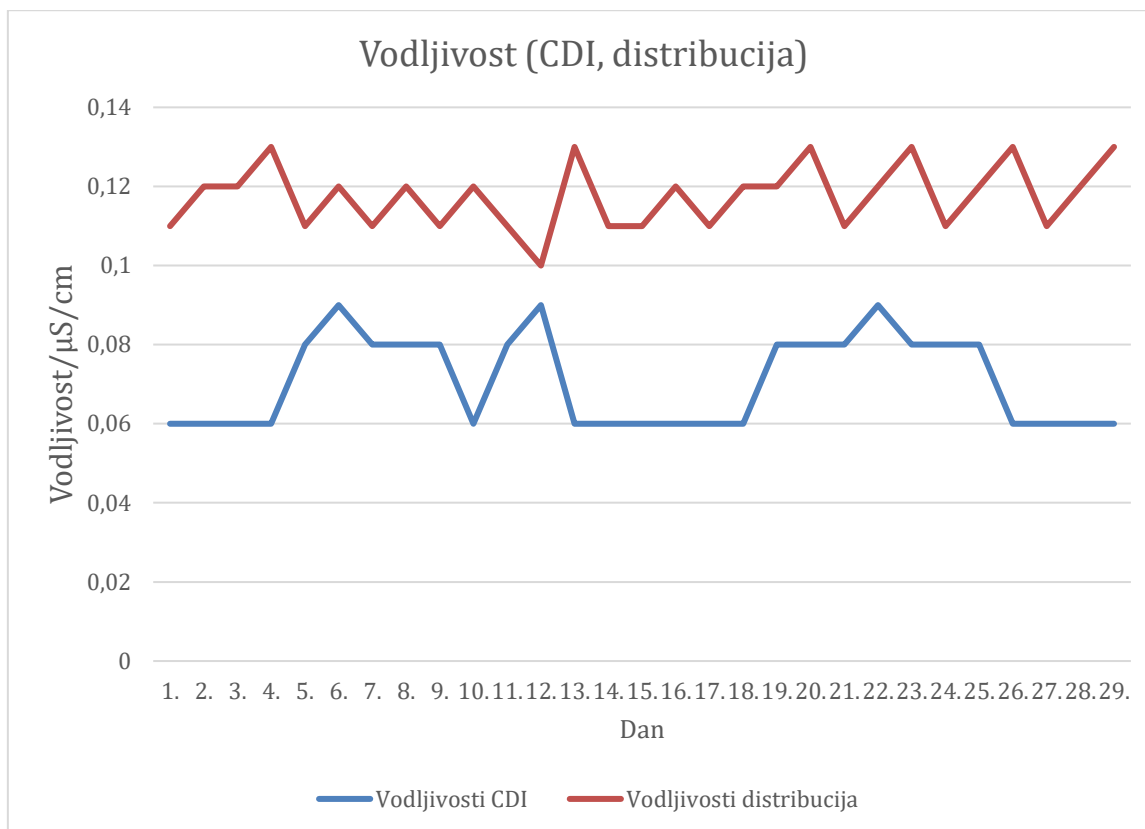


Slika 18. Vodljivost omeškane vode (Izvor: Autor)



Slika 19. Vodljivost permeata (Izvor: Autor)

Distribucija na slikama 18. i 19. je pozitivno asimetrična.



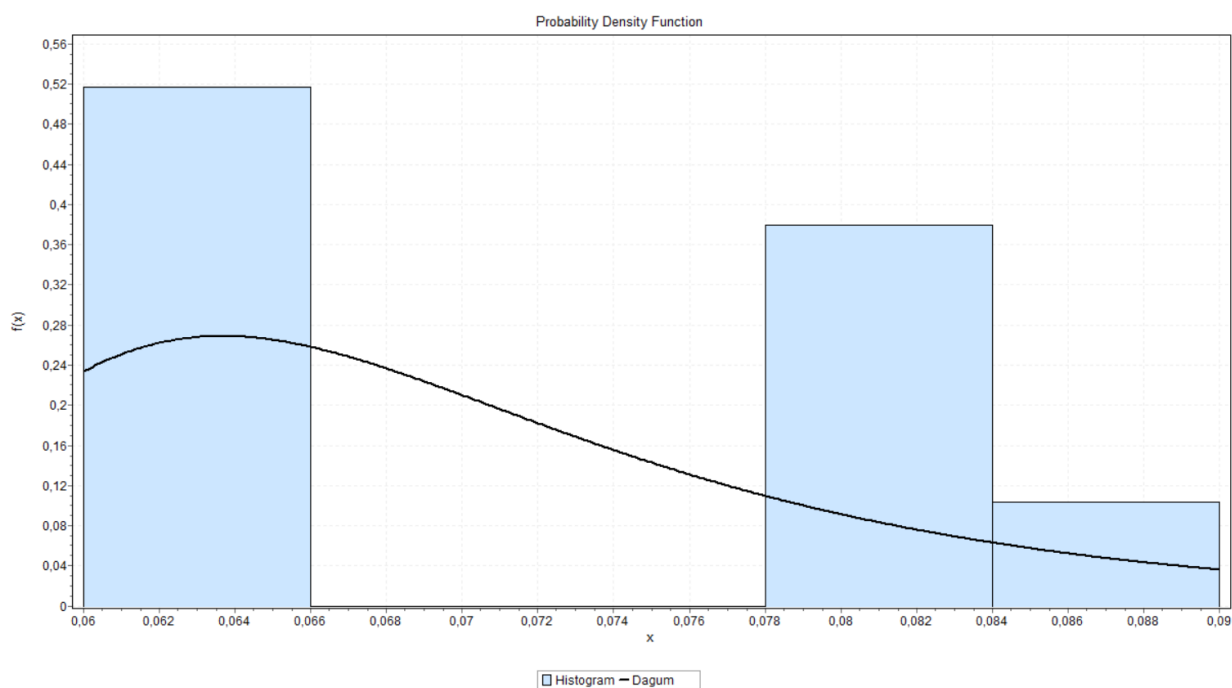
Slika 20. Vodljivost nakon CDI-a i distribucija (Izvor: Autor)

Slika 20. prikazuje vodljivost tehnološke vode iza zadnjeg procesa proizvodnje kontinuirane deionizacije čije vrijednosti se kreću od 0,06 - 0,09  $\mu S/cm$  iz čega proizlazi da je kvaliteta tehnološke vode izvrsna. Vrijednosti vode u distribuciji su neznatno povišene, a uzrok su strujanje vode po cjevovodu te miješanje kroz cirkulacijske pumpe, ali i utjecaj otopljenog ozona u ozoniziranoj tehnološkoj vodi. Sve dok su vrijednosti stabilne i ne povisuju se zaključujemo da je sustav tehnološki savršen pa ne dolazi do otapanja  $CO_2$  pri čemu bi se parametri poput pH snizili i vodljivost povisila za desetak puta.

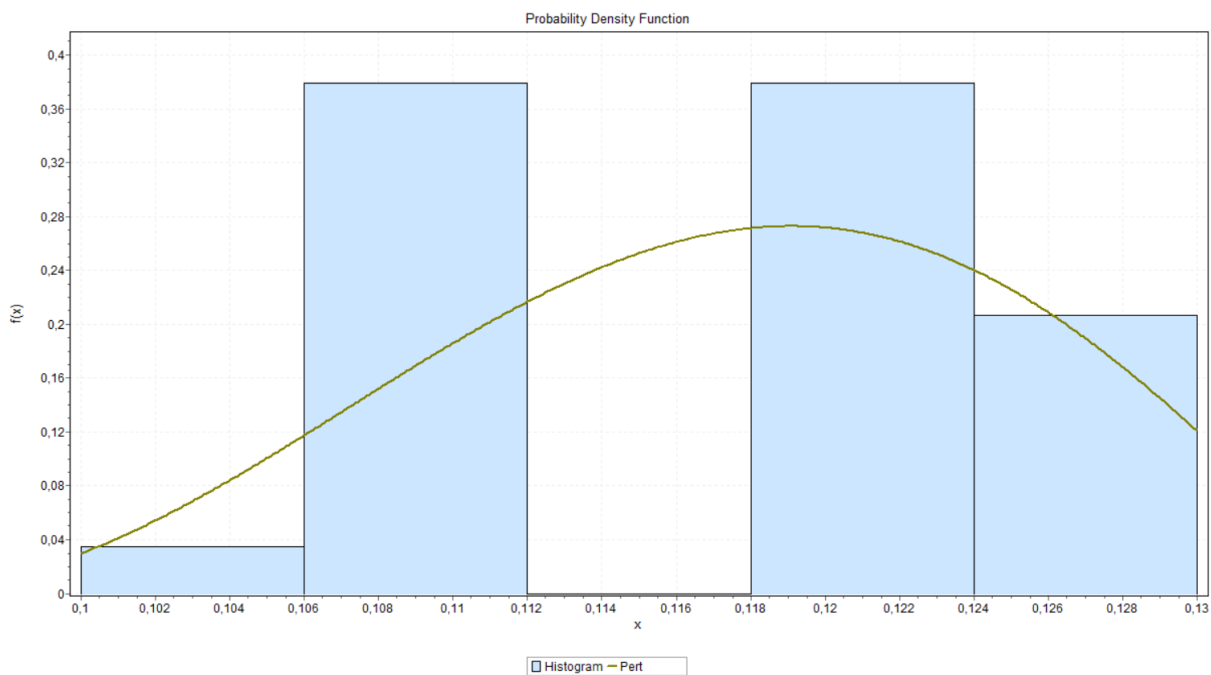
Tablica 6. Statistička obrada vodljivosti nakon CDI-a i vodljivost u distribuciji (Izvor: Autor)

IZRAČUN	ULAZNI	IZLAZNI
BROJ PODATAKA	29,00	29,00
MIN.	0,06	0,10
MAKS.	0,09	0,13
PROSJEK	0,07	0,12
MEDIJAN	0,06	0,12
MOD	0,06	0,11
STAND. DEVIJACIJA	0,01	0,01
VARIJANCA	0,00	0,00
KOEF. VARIJACIJE	16,16	6,94

Ulazne i izlazne prosječne vrijednosti vodljivosti su  $0,07 \mu S/cm$  i  $0,12 \mu S/cm$  te su obadva rezultata pokazatelj da bi zamišljeni model bio itekako zadovoljavajući. Standardna devijacija je samo 0,01 što nam pokazuje da podaci jako malo odstupaju od prosječne vrijednosti te da je model pouzdan.



Slika 21. Vodljivost tehnološke vode nakon CDI-a (Izvor: Autor)



Slika 22. Vodljivost tehnološke vode u distribuciji (Izvor: Autor)

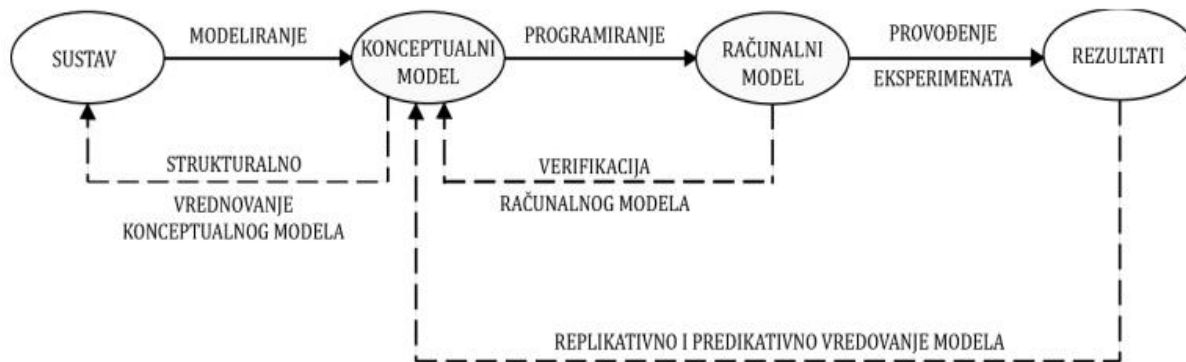
Distribucija na slici 21. je pozitivno asimetrična dok je na slici 22. negativno asimetrična.

### 3.7. Razvoj računalnog modela

Računalni modeli se sve više koriste u farmaceutskoj industriji za simulaciju procesa proizvodnje tehnološke vode. Ovi modeli omogućuju projektantima i inženjerima da simuliraju različite scenarije i prilagode proces proizvodnje tehnološke vode kako bi se osigurala optimalna kvaliteta vode.

Oni se obično temelje na matematičkim jednadžbama koje opisuju fizikalne i kemijske procese koji se odvijaju u procesu proizvodnje tehnološke vode. Ovi modeli se koriste za simuliranje različitih scenarija, kao što su promjene temperature i pritiska, promjene koncentracije različitih tvari u vodi, itd. Jedna od novijih primjena računalnih modela u proizvodnji tehnološke vode je upotreba strojnog učenja.

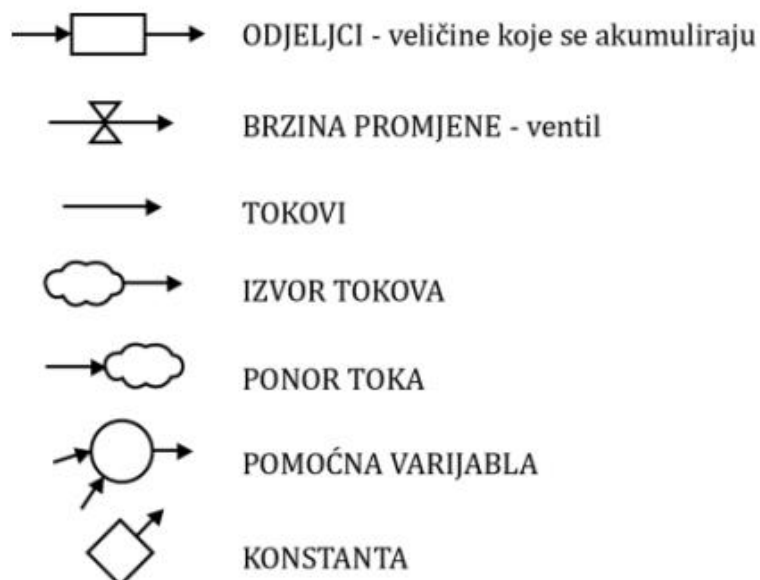
Strojno učenje omogućuje računalnim modelima da se prilagode i prilagode stvarnim podacima o procesu proizvodnje tehnološke vode. To omogućuje projektantima i inženjerima da bolje prilagode proces proizvodnje tehnološke vode i osiguraju optimalnu kvalitetu vode [12, 15]. Na slici 23. možemo vidjeti kakav je odnos sustava konceptualnog i računalnog modela koji su korisni kod shvaćanja modeliranih sustava te kako se takvi sustavi mogu ponašati u određenim uvjetima [12, 15].



Slika 23. Odnos sustava konceptualnog i računalnog modela [12]

Kako bi bili sigurni da sustav modeliranja funkcionira mora se obratiti pažnja na vrednovanje konceptualnog modela gdje se vrši ispitivanje slaganja to jest kako će se ponašati konceptualni model i realan sustav. Isto tako kod verifikacija računalnog modela se vrši ispitivanje kako će se ponašati računalni i konceptualni model.

Kod procesa razvoja računalnih modela koji se bazira na konceptualnom modelu dijagrama toka omogućuju se opširniji prikazi veza između razina, brzina i kašnjenja. Odjeljci se povezuju tokovima, a akumulacija materijala se odvija u odjeljcima koje određuju brzine prijelaza. Kod prikaza dijagrama koriste se simboli na slici 24. [12].



Slika 24. Simboli dijagrama toka [12]

Uska grla u procesu predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode su dijelovi procesa koji ograničavaju kapacitet predpripreme tehnološke vode i koji su kritični za kvalitetu

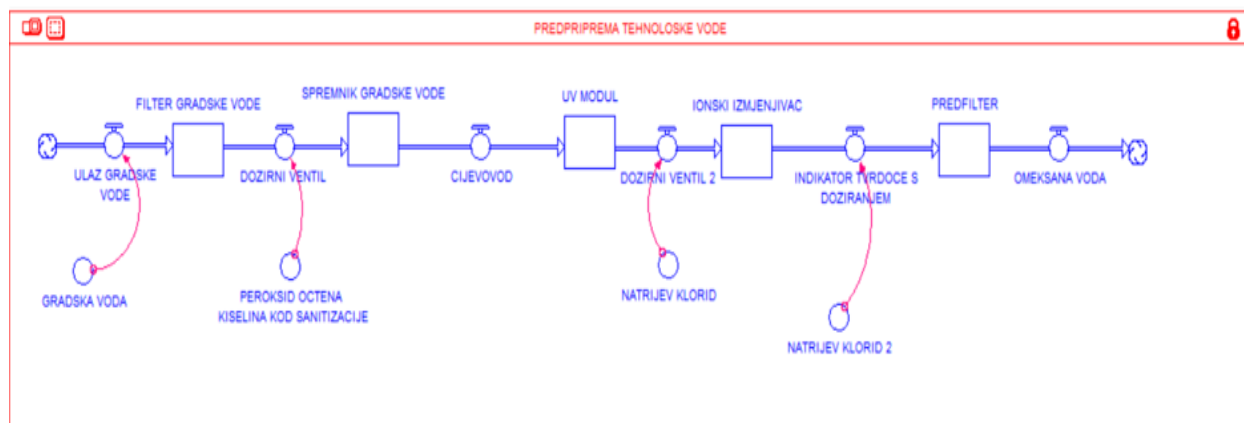
proizvedene tehnološke vode. Neki od primjera uskih grla u procesu predpripreme tehnološke vode mogu biti:

- Ograničenje kapaciteta filtracije (ako se koristi neadekvatna veličina ili vrsta filtera, može doći do začepljenja filtera i smanjenja kapaciteta filtracije)
- Ograničenje kapaciteta deionizacije (ako se koristi neadekvatna veličina ili vrsta deionizacijskih kolona može doći do začepljenja kolona i smanjenja kapaciteta deionizacije)
- Ograničenje kapaciteta cjevovoda (ako se koristi neadekvatna veličina ili vrsta cjevovoda, može doći do začepljenja cjevovoda i smanjenja kapaciteta cjevovoda)

Korištenjem računalnog modela predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode mogu se analizirati različiti scenariji i varijacije u procesu predpripreme tehnološke vode, te se tako mogu pronaći i rješavati uska grla u procesu [20, 21, 22].

### 3.7.1. Model predpripreme tehnološke vode.

Slika 25. prikazuje računalni model predpripreme tehnološke vode s izvorom tokova, brzinom promjene i odjeljcima veličine koje se akumuliraju te pomoćne varijable. Kako bi takav sustav funkcionirao potrebne je uskladiti sve module kako bi se izbjegla uska grla u predpripremi tehnološke vode.



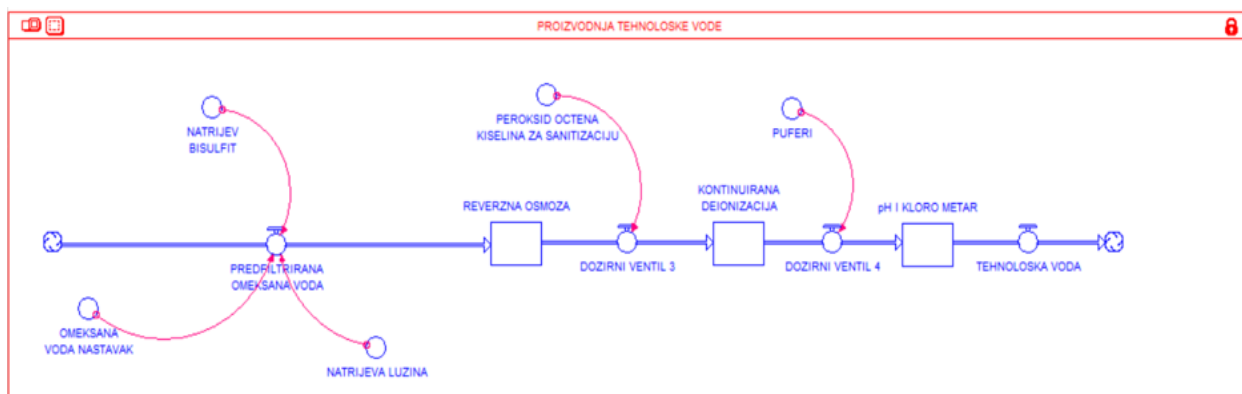
Slika 25. Računalni model predpripreme tehnološke vode (Izvor:Autor)

Kod računalnog modela predpripreme sirovina koja ulazi u proces je gradska voda koja prolazi kroz filter i cjevovodom dolazi do dozirnog ventila pa u spremnik gradske vode gdje čeka sljedeći tehnološki proces prolaska kroz UV modul pri čemu se gradska voda tretira UV-C zračenjem. Prije omekšivača odvija se doziranje natrijevog klorida pa zatim prolazak kroz

indikator tvrdoće koji ako je sve ispravno dozvoljava daljni proces prefiltriranja omekšane vode.

### 3.7.2. Model proizvodnje tehnološke vode

Slika 26. prikazuje računalni model proizvodnje tehnološke vode u farmaceutskoj industriji.

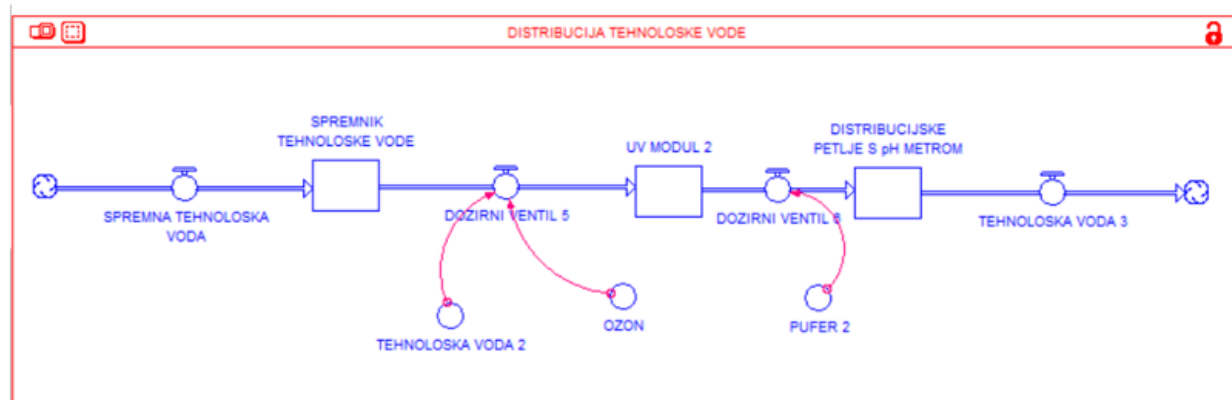


Slika 26. Računalni model proizvodnje tehnološke vode (Izvor:Autor)

Proizvodnja počinje reverznom osmozom koja koristi kao sirovinu omekšanu prefiltriranu vodu u koju se dozira natrijeva lužina i natrijev disulfit, a zatim permeat prolazi kroz dozirni ventil do kontinuirane deionizacije pri čemu se prati pH i rezidualni klor tehnološke vode koja je spremna za distribuciju do krajnjih korisnika.

### 3.7.3. Model distribucije tehnološke vode

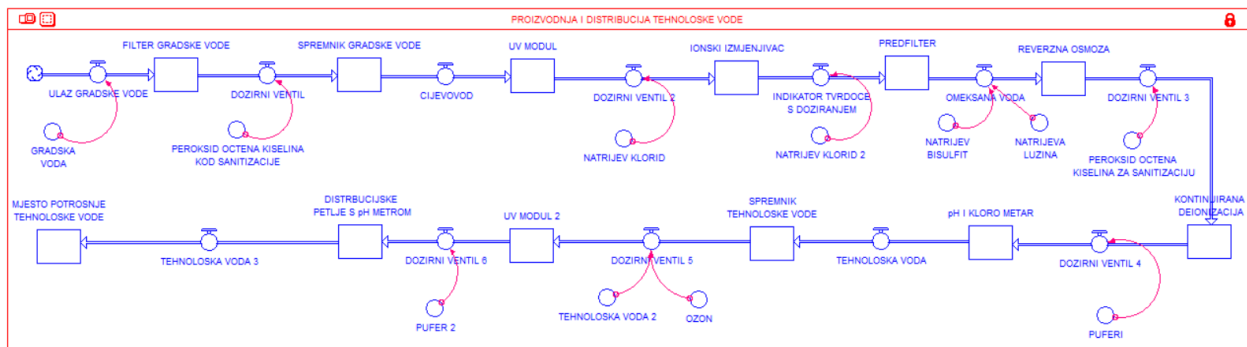
Slika 27. prikazuje računalni model distribucije tehnološke vode.



Slika 27. Računalni model distribucije tehnološke vode (Izvor:Autor)



Tehnološka voda koja je zadovoljila sve zahtjeve kvalitete i parametre sustava za proizvodnju skladišti se u spremniku u koji se zatim dozira ozon radi očuvanja mikrobiološke kvalitete vode. Ozonizirana voda zatim prolazi kroz UV-C jedinicu gdje se uklanja ozon i distribucijskom petljom koja prati pH vrijednost iste. Takva voda dolazi do krajnjih korisnika koji je upotrebljavaju za proizvodnju lijekova, farmaceutskih pripravaka ili pranje procesne opreme. Slika 28. prikazuje računalni model predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode.



Slika 28. Računalni model predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode (Izvor:Autor)

## 4. ZAKLJUČAK

Sustav za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode sastoji se od tri važna segmenta: predpriprema, proizvodnja i distribucija, gdje se prate ulazni i izlazni parametri zbog stalne mikrobiološke i fizikalno-kemijske slike tehnološke vode. Sustav za proizvodnju tehnološke vode za potrebe farmaceutske industrije mora zadovoljiti zakone države u kojoj tvrtka posluje, ali isto tako i zakone država u koje izvozi svoje farmaceutske proizvode.

Dokumentacija je vrlo važna kod dizajniranja sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode kako bi se kasnije dobile potvrde za sve korake u izgradnji i samim time dozvola za puštanje sustava u rad. Testiranje sustava se radi u nekoliko koraka od čega je vrlo važan pristup modeliranju složenih sustava kako bi se odabrali najprihvatljiviji modeli.

Dijagram uzrok-posljedica ili Ishikawa dijagram je alat kojim se analiziraju mogući problemi vezani uz samu tehnološku vodu kao posljedicu. Ovaj dijagram se sastoji od horizontalne linije koja predstavlja problem koji se analizira, a s obje strane te linije se crta nekoliko dijagonalnih linija koje se slijevaju u obliku riblje kosti. Svaka dijagonalna linija predstavlja kategoriju mogućih uzroka koji mogu dovesti do problema, a ove kategorije se mogu razlikovati ovisno o situaciji i vrsti problema koji se analizira. Primjeri kategorija mogućih uzroka u proizvodnji vode mogu uključivati ljudske faktore, materijale, strojeve, metode, okolinu ili mjerenja. Unutar svake kategorije, mogući uzroci se opisuju u obliku kratkih fraza ili pojmova koji su povezani s tom kategorijom. Na primjer, ako se kategorija ljudskih faktora koristi za analizu problema u proizvodnji tehnološke vode, mogući uzroci mogu uključivati nedostatak obuke osoblja, neodgovarajuću komunikaciju ili nedostatak iskustva, loše održavanje ili pak loše vođenje procesa. Znači uzroci su metode, uređaji, osoblje i tvari koje ulaze u proces, dok se uzrok još sastoji od poduzroka koji opširnije prikazuju učinak uzroka na posljedicu, u ovom slučaju tehnološka voda. Ishikawa dijagram može biti vrlo koristan alat za identificiranje potencijalnih uzroka problema u proizvodnji vode i omogućuje timu za kvalitetu da brzo identificira potencijalne izvore problema i donese odluke o tome kako ih riješiti.

Dijagram uzročnih petlji se koristi za prikazivanje interakcije između različitih varijabli sustava, a linije u njemu su pozitivne ili negativne. Dijagram uzročnih petlji je alat za vizualizaciju interakcije između različitih varijabli sustava. Ovaj dijagram se koristi za modeliranje složenih sustava koji se sastoje od mnogo varijabli koje međusobno utječu jedna na drugu. Svaka varijabla sustava se prikazuje kao krug na dijagramu, a linije između krugova označavaju uzročne veze između varijabli. Te uzročne veze mogu biti pozitivne ili negativne. Pozitivna uzročna veza znači da povećanje vrijednosti jedne varijable uzrokuje povećanje vrijednosti druge varijable. Na primjer, ako se u dijagramu uzročnih petlji dvije varijable

povezuju pozitivnom uzročnom vezom, povećanje vrijednosti jedne varijable uzrokovat će povećanje vrijednosti druge varijable. Negativna uzročna veza znači da povećanje vrijednosti jedne varijable uzrokuje smanjenje vrijednosti druge varijable. Na primjer, ako se u dijagramu uzročnih petlji dvije varijable povezuju negativnom uzročnom vezom, povećanje vrijednosti jedne varijable uzrokovat će smanjenje vrijednosti druge varijable. Dijagram uzročnih petlji je koristan alat za identificiranje i modeliranje složenih uzročnih veza unutar sustava. Omogućuje timovima za upravljanje kvalitetom da vizualiziraju složene uzročne veze između varijabli sustava i donesu informirane odluke o tome kako poboljšati performanse sustava. Kod predpripreme dijagram ima povratne petlje koje mogu biti negativne i pozitivne, a prikazuje uzročno-posljedičnu vezu kod sterilizacije gradske vode UV-C zrakama. Dvije uzročne veze su ispravnost ili neispravnost UV-C lampi. Proizvodnja prikazuje dijagram koji se sastoji od dvije povratne petlje koje su pozitivne i negativne, a prikazuju uzročno-posljedičnu vezu kod proizvodnje permeata. Dvije uzročne veze su retencija RO membrana i zasićenost RO membrana. Kod distribucije se dijagram sastoji od dvije pozitivne petlje, a prikazuje uzročno-posljedičnu vezu kod sanitizacije ozonom. Dvije uzročne veze su koncentracija ozona u tehnološkoj vodi i proizvodnja ozona.

Dijagram ciklusa aktivnosti je jedan od najvažnijih alata koji se koristi kod konceptualnih modela za prikaz procesa nekog sustava. On je ujedno vizualni alat koji se koristi za prikazivanje aktivnosti, odluka i aktera u procesu poslovanja. Ovaj dijagram se često koristi u razvoju softvera, inženjeringu procesa te u općenitom upravljanju projektima. Dijagram ciklusa aktivnosti prikazuje proces kao niz aktivnosti i odluka koje se međusobno povezuju. Aktivnosti se prikazuju kao ovalni oblici, dok se odluke prikazuju kao rombovi. Akteri u procesu se prikazuju kao obični pravokutnici. Linije koje povezuju ove oblike označavaju tok aktivnosti ili odluka. Osim aktivnosti, odluka i aktera, dijagram ciklusa aktivnosti može također prikazati resurse koji se koriste u procesu proizvodnje i distribucije tehnološke vode, kao i vrijeme potrebno za svaku aktivnost. Dijagram ciklusa aktivnosti je koristan alat za analizu, poboljšanje i automatizaciju procesa u organizacijama sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode u farmaceutskoj industriji. Omogućuje vizualizaciju procesa, identifikaciju potencijalnih problema i pruža uvid u potrebe za poboljšanjem procesa kako bi tehnološka voda bila što kvalitetnija. Na temelju ovih informacija, organizacije donose bolje odluke o tome kako poboljšati procese i optimizirati svoje poslovanje. Tri modela predpriprema vode, proizvodnja i distribucija tehnološke vode su spojene u jedan dijagram ciklusa aktivnosti koji je zatvoren i u kontinuiranom radu. Opisuje tehnološke procese koji su potrebni kako bi od sirovine u ovom slučaju gradske vode dobili ispravnu tehnološku vodu za potrebe u farmaceutskoj industriji.

Računalni model pomaže inženjerima kod simulacije različitih scenarija kako bi se što bolje prilagodio proces sustavu i izbjegla uska grla kod proizvodnje tehnološke vode, a isto tako uštedjeli troškovi proizvodnje te uz optimalno ulaganje dobio maksimalni izlaz sirovine ili gotovog proizvoda. Isto tako su softverski alati koji se koriste u inženjerskim simulacijama za analizu različitih scenarija i optimizaciju procesa. Uz pomoć računalnih modela, inženjeri mogu simulirati procese, identificirati uska grla u proizvodnji i utvrditi najbolje načine za poboljšanje efikasnosti. Simulacije se mogu izvršiti u stvarnom vremenu ili u virtualnom okruženju, ovisno o potrebama i dostupnosti podataka. Inženjeri mogu simulirati različite scenarije kako bi razumjeli kako bi se procesi sustava mogli prilagoditi i poboljšati. Modeli omogućuju inženjerima da testiraju različite varijable, parametre i scenarije kako bi utvrdili kako će se procesi u proizvodnji tehnološke vode ponašati u različitim uvjetima. Kada se koriste računalni modeli za simulaciju procesa, inženjeri mogu uštedjeti troškove proizvodnje, optimizirati iskorištenost sirovina i materijala te dobiti maksimalan izlaz gotovog proizvoda. Također, simulacije mogu pomoći u predviđanju i izbjegavanju kvarova i problema u proizvodnji, što pomaže u smanjenju neplaniranih zastoja i troškova popravaka. Računalni model prikazuje tri pojedinačna ciklusa kod proizvodnje i distribucije tehnološke vode, a sastoji se od predpripreme, proizvodnje i distribucije. Tri računalna modela spojena u jedan gdje se mogu podešavati razni ulazno-izlazni parametri pri čemu se očitavaju vrijednosti i optimizira čitav sustav za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode

Kod proizvodnje tehnološke vode ulaz gradske vode i izlaz tehnološke vode na ovom modelu je optimiziran i u potpunosti zadovoljava potrebe proizvodnje za tehnološkom vodom. Fizikalno-kemijska svojstva tehnološke vode zadovoljavaju sve parametre te je proizvodnja optimizirana na način da se proizvodi teorijska vrijednost  $0,06 \mu S/cm$  pri temperaturi od  $17 \text{ }^\circ C$ .

Bez kvalitetnog razvoja modela tehnološke vode u farmaceutskoj industriji teško je ili nemoguće izgraditi kvalitetan sustav koji će zadovoljiti sve segmente u složenim procesima proizvodnje i distribucije tehnološke vode.

## 5. LITERATURA

- [1] H. Habek: Priprema tehnološke vode u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji, Završni rad, Sveučilište Sjever, Koprivnica 2021.
- [2] Legislativa Europske unije, raspoloživo na: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex_en) , dostupno 14.01.2023
- [3] Direktiva 2003/97/EC, raspoloživo na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/LSU/?uri=celex:32003L0094> , dostupno 14.01.2023
- [4] Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno, raspoloživo na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_12\\_160\\_3359.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html) , dostupno 14.01.2023
- [5] Europska farmakopeja, raspoloživo na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Farmakopeja/Europska-farmakopeja/> , dostupno 14.01.2023
- [6] Hrvatska farmakopeja, raspoloživo na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_03\\_33\\_1095.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_03_33_1095.html), dostupno 14.01.2023
- [7] Zakon o vodi za ljudsku potrošnju (NN 56/13, NN 64/15, NN 104/17, NN 115/18 i 16/20), <https://www.zakon.hr/z/584/Zakon-o-vodi-za-ljudsku-potro%C5%A1nju> , dostupno 14.01.2023
- [8] M.R. Neubertt , J.A. Splettstoester: Pharmaceutical Water: System Design, Operation, and Validation, Informa healthcare, New York 2020.
- [9] J. L. Vesper : GMP in Practice, PDA, Baltimore 2020.
- [10] EU GMP guideline: Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products" European Medicines Agency (EMA) 2019.
- [11] N.A. Peyman , „Water for Pharmaceutical Use: Quality and Regulations" Pharmaceutical Engineering, Vol. 37, No. 6, November/December 2017.
- [12] L. Gotal Dmitrović, V. Dušak, M. Milković: Modeliranje informacijskih sustava za zaštitu površinskih voda, Sveučilište Sjever, 2017.
- [13] R. L. Naney „Systems Thinking for Water Management: A Causal Loop Diagramming Approach" Journal of Environmental Management, Vol. 72, str. 135-145, 2005.
- [14] Good Manufacturing Practices for Water for Pharmaceutical Use" by Parenteral Drug Association (PDA), Technical Report No. 39, 2007.
- [15] A. Kondratyuk, J. Li; Modeling and optimization of water purification processes using machine learning techniques, Journal of Water Process Engineering, Vol. 34, 2020.
- [16] I. Mijatović, M. Matošić: Tehnologija vode, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Zagreb, <http://www.pbf.unizg.hr/content/download/33226/134627/version/1/file/SKRIPTA2020.pdf> , dostupno 14.01.2023
- [17] R. P. Singh: Reverse Osmosis: Industrial Processes and Applications 2011.
- [18] T. K. Nguyen: Reverse Osmosis and Ultrafiltration: Principles and Design 2016.
- [19] A. von Sivers: Disinfection with Ozone in Water Treatment: Process Design, Operation and Optimization 2008.
- [20] G., Burton, F.L., Stensel, H.D., "Water treatment: principles and design", John Wiley & Sons, 2018.
- [21] Metcalf & Eddy, Inc.: Wastewater engineering: treatment and reuse, McGraw-Hill Education, 2014.

- [22] J.C.Crittenden, "Industrial water treatment: a guidebook", Gulf Professional Publishing, 2008.

## **Popis slika**

Slika 1. Izvješće o ispitivanju gradske vode HZJZ

Slika 2 . Prikaz sustava za proizvodnju i distribuciju tehnološke vode

Slika 3. Predpriprema tehnološke vode

Slika 4. Proizvodnja tehnološke vode

Slika 5. Spremnik i distribucija tehnološke vode

Slika 6. Najčešći pristupi razvoja modela

Slika 7. Identificiranje uzroka

Slika 8. Dijagram uzročnih petlji UV-C zaštita

Slika 9. Dijagram uzročnih petlji kvaliteta permeata

Slika 10. Dijagram uzročnih petlji sanitizacija ozonom

Slika 11. Dijagram uzročnih petlji proizvodnja i distribucija

Slika 12. Dijagram ciklusa aktivnosti predpriprema tehnološke vode

Slika 13. Dijagram ciklusa aktivnosti predpriprema tehnološke vode

Slika 14. Dijagram ciklusa aktivnosti distribucije tehnološke vode 2

Slika 15. Dijagram ciklusa aktivnosti za objedinjeni sustav predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode

Slika 16. Prikaz volumena gradske i tehnološke vode

Slika 17. Vodljivost permeata

Slika 18. Vodljivost omekšane vode

Slika 19. Vodljivost permeata

Slika 20. Vodljivost nakon CDI-a i distribucija

Slika 21. Vodljivost tehnološke vode nakon CDI-a

Slika 22. Vodljivost tehnološke vode u distribuciji

Slika 23. Odnos sustava konceptualnog i računalnog modela

Slika 24. Simboli dijagrama toka

Slika 25. Računalni model predpripreme tehnološke vode

Slika 26. Računalni model proizvodnje tehnološke vode

Slika 27. Računalni model distribucije tehnološke vode

Slika 28. Računalni model predpripreme, proizvodnje i distribucije tehnološke vode

## **Popis tablica**

Tablica 1. Zahtjevi kvalitete pročišćene vode

Tablica 2. Volumen gradske i tehnološke vode

Tablica 3. Statistička obrada podataka ulaza gradske i izlaza tehnološke vode

Tablica 4. Fizikalno-kemijska svojstva gradske i tehnološke vode

Tablica 5. Statistička obrada podataka vodljivosti omekšane vode i permeata

Tablica 6. Statistička obrada podataka vodljivosti CDI-a i distribucije



# Sveučilište Sjever

VZ KC



MMI

SVEUČILIŠTE  
SJEVER

## IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, HRVOJE HABEK (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica ~~završnog/diplomskog~~ (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom RAZVOJ MODELA SUSIJA ZA PRUPLOMU ETHNOŠICE VDE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

HRVOJE HABEK  
hrvoje habek

(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.

**6.3%**

Results of plagiarism analysis from 2023-08-11 06:41 UTC

Razvoj modela sustava za pripremu tehnološke vode u farmaceutskoj industriji, Hrvoje Habek.docx

Date: 2023-08-11 06:32 UTC

All sources 26 Internet sources 20 Organization archive 5 Plagiarism Prevention Pool 1

- ✓ [0] ["Priprema tehnološke vode u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji\\_HH POPRAVLJENO-2\\_BS.docx" dated 2021-07-14](#)  
3.1% 32 matches
- ✓ [1] [zr.nsk.hr/islandora/object/unin:3965/datastream/PDF/view](#)  
3.0% 32 matches  
3 documents with identical matches
- ✓ [5] ["Priprema tehnološke vode u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji.pdf" dated 2021-07-09](#)  
2.7% 24 matches
- ✓ [6] [repozitorij.unin.hr/islandora/object/unin:3965](#)  
1.9% 6 matches  
1 document with identical matches
- ✓ [8] [core.ac.uk/download/pdf/197889397.pdf](#)  
0.6% 9 matches
- ✓ [9] [zr.nsk.hr/islandora/object/unin:3942/datastream/PDF/view](#)  
0.6% 8 matches
- ✓ [10] [mingor.gov.hr/UserDocsImages/UPRAVA-ZA-PROCJENU-UTJECAJA-NA-OKOLIS-ODRZIVO-GOSPODARENJE-OTPADOM/Opuo/OP](#)  
0.4% 5 matches
- ✓ [11] [docplayer.rs/216143519-Razvoj-modela-sume-bagrema.html](#)  
0.5% 6 matches
- ✓ [12] [eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=DD:13.058.FULL:HR&from=LT](#)  
0.3% 3 matches
- ✓ [13] [www.researchgate.net/profile/Mirna-Habuda-Stanic/publication/364329329\\_Book\\_of\\_Abstracts\\_ISC\\_GREEN\\_2022/links/6357812196e8](#)  
0.4% 5 matches
- ✓ [14] [core.ac.uk/download/197875012.pdf](#)  
0.2% 4 matches
- ✓ [15] ["DIPLOMSKI - Luka Meglic.docx" dated 2021-08-24](#)  
0.3% 4 matches
- ✓ [16] [core.ac.uk/download/pdf/197889578.pdf](#)  
0.1% 3 matches
- ✓ [17] [faolex.fao.org/docs/pdf/cro191752.pdf](#)  
0.2% 3 matches
- ✓ [18] [microbiologynote.com/bs/filtracija-definicija-mehanizama-tipovi-prinjeri-prinjena/](#)  
0.1% 3 matches
- ✓ [19] [zr.nsk.hr/islandora/object/pifos:1100/datastream/PDF/view](#)  
0.2% 3 matches
- ✓ [20] [narodne-novine.nn.hr/clanci/suzbeni/2010\\_04\\_43\\_1090.html](#)  
0.1% 3 matches
- ✓ [21] ["KundihDavid\\_Diplomski\\_rad.pdf" dated 2022-07-12](#)  
0.1% 1 matches
- ✓ [22] [www.komunalac.com/wp-content/uploads/2021/03/PP-LD-br\\_492-U2017-gradnja-2-faze-UPOV-KUMENAT\\_V-1.pdf](#)  
0.1% 2 matches
- ✓ [23] [nardus.mpn.gov.rs/bitstream/vid/40314/Disertacija.pdf](#)  
0.1% 1 matches
- ✓ [24] ["Položaj i organizacija izvanbolničke hitne medicinske službe u Hrvatskoj za vrijeme bolesti COVID-19.docx" dated 2020-09-26](#)  
0.1% 1 matches
- ✓ [25] [from a PlagScan document dated 2017-04-06 08:15](#)  
0.0% 1 matches
- ✓ [26] [zr.nsk.hr/islandora/object/pifos:846/datastream/PDF/download](#)  
0.0% 1 matches
- ✓ [27] [nardus.mpn.gov.rs/bitstream/handle/123456789/5410/Disertacija2657.pdf](#)  
0.0% 1 matches
- ✓ [28] [bib.irb.hr/datoteka/689699.Disertacija\\_Drazevic.pdf](#)  
0.0% 1 matches
- ✓ [29] [mingor.gov.hr/UserDocsImages/ARHIVA DOKUMENATA/ARHIVA --- OPUO/2016/elaborat\\_zasite\\_okolisa\\_573.pdf](#)  
0.0% 1 matches

64 pages, 11166 words

⚠ A very light text-color was detected that might conceal letters used to merge words.

PlagLevel: 6.3% selected / 6.3% overall

75 matches from 30 sources, of which 24 are online sources.

**Settings**

Data policy: Compare with web sources. Check against organizaion repository. Check against the Plagiarism Prevention Pool

Sensitivity: Medium

Bibliography: Consider text

Citation detection: Reduce PlagLevel

Whitelist: --