

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра промислової біотехнології**

До захисту допущено:
Завідувач кафедри
_____ Тетяна ГОДОСІЙЧУК
« ____ » _____ 2021 р.

**Дипломний проєкт
на здобуття ступеня бакалавра
за освітньо-професійною програмою «Біотехнології»
спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»
на тему: «Технологія виробництва лимонної кислоти. Дільниця
концентрування продукту»**

Виконав:

студент ІV курсу, групи БТ-71
Зубик Павло Романович _____

Керівник:

доцент кафедри промислової біотехнології, к.т.н., доц.
Клечак Інна Рішардівна _____

Консультант з Розділу 5. Розрахунок обладнання для
проведення технологічного процесу:

доцент кафедри біотехніки та інженерії, к.т.н., доц.
Шибецький Владислав Юрійович _____

Рецензент:

доцент кафедри екобіотехнології і біоенергетики, к.т.н., доц.
Щурська Катерина Олександрівна _____

Засвідчую, що у цьому дипломному
проєкті немає запозичень з праць інших
авторів без відповідних посилань.
Студент _____

Київ – 2021 року

ВІДОМІСТЬ ДИПЛОМНОГО ПРОЄКТУ

№ з/п	Формат	Позначення	Найменування	Кількість листів	Примітка
1	A4		Завдання на дипломний проєкт	2	
2	A4	ДП 7111. 00.000 ПЗ	Пояснювальна записка	132	
3	A1	ДП 7111. 01.000 ТК	Технологічна схема	2	
4	A1	ДП 7111. 02.000 ТК	Апаратурна схема	2	
5	A1	ДП 7111. 03.000 ТК	Випарний апарат	1	

				ДП 7111. 00.000.00		
	ПІБ	Підп.	Дата			
Розробн.	Зубик П.Р.			Відомість дипломного проєкту	Лист	Листів
Керівн.	Клечак І.Р.				1	135
Консульт.	Шибецький В.Ю.				КШ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71	
Н/контр.						
Зав.каф.	Годосійчук Т.С.					

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра промислової біотехнології

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»

Освітньо-професійна програма «Біотехнології»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Тетяна ТОДОСІЙЧУК

«1» березня 2021 р.

ЗАВДАННЯ

на дипломний проєкт студенту

Зубику Павлу Романовичу

1. Тема проєкту «Технологія виробництва лимонної кислоти. Дільниця концентрування продукту», керівник проєкту Клечак Інна Рішардівна, к.т.н., доц., затверджені наказом по університету від «21» травня 2021 р. № 1243-с.
2. Термін подання студентом проєкту 10.06.2021 р.
3. Вихідні дані до проєкту: продуцент *Y. lipolytica*; середовище для культивування на основі ріпакової олії; виділення лимонної кислоти з культуральної рідини методом екстрагування; концентрування методом випарювання; кількість культуральної рідини, що надходить – 0,71388 кг/с; кінцева масова концентрація лимонної кислоти – 58,66%; початкова температура культуральної рідини – 28 °С; тиск гріючої пари – 0,2 МПа; тиск в конденсаторі – 0,08 МПа; схема руху теплоносіїв – протитік; тип випарного апарату – з природньою циркуляцією розчину та винесеною гріючою камерою.
4. Зміст пояснювальної записки: підібрати і дати характеристику продуценту для виробництва лимонної кислоти; розглянути біохімічні основи синтезу цільового продукту; проаналізувати методики створення високопродуктивних штамів та обрати найбільш оптимальний; дати

характеристику кінцевого продукту; скласти матеріальний баланс ділянки концентрування; навести технологічну і апаратурну схему виробництва; обґрунтувати вибір конструкції випарного апарату; провести технологічний та тепловий розрахунки основного та допоміжного обладнання; навести креслення загального виду випарної установки.

5. Перелік графічного матеріалу (із зазначенням обов'язкових креслеників, плакатів, презентацій тощо): креслення загального виду випарного апарату – 1 арк. А1, технологічна схема – 2 арк. А1, апаратурна схема – 2 арк. А1.

6. Консультанти розділів проєкту

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 5	Шибецький В.Ю. доц. каф. біотехніки та інженерії		

7. Дата видачі завдання _____

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання дипломного проєкту	Термін виконання етапів проєкту	Примітка
1.	Характеристика біологічного агента	08.04.21-10.04.21 р.	
2.	Біохімічні основи виробництва	15.05.21-17.05.21 р.	
3.	Методи отримання промислових продуктів	18.05.21-21.05.21 р.	
4.	Технологічна частина	25.04.21-27.04.21 р.	
5.	Складання апаратурної схеми	08.05.21-10.05.21 р.	
6.	Розрахунок обладнання для проведення технологічного процесу	08.04.21-10.05.21 р.	
7.	Оформлення пояснювальної записки	01.06.21-03.06.21 р.	
8.	Подання дипломного проєкту на рецензування	31.05.21-05.06.21 р.	
9.	Подання дипломного проєкту та рецензії до екзаменаційної комісії	до 10.06.21 р.	

Студент

Павло ЗУБИК

Керівник

Інна КЛЕЧАК

Пояснювальна записка
до дипломного проєкту
на тему: «Технологія виробництва лимонної кислоти.
Дільниця концентрування продукту»

Київ – 2021 року

РЕФЕРАТ

Дипломний проєкт: 135 с., 4 рис., 4 табл., 125 посилань.

У роботі запропоновано використовувати в якості продуцента лимонної штаму *Yarrowia lipolytica* NG40/UV7, отриманий в результаті комбінованого індукованого мутагенезу. Досліджено морфо-фізіологічні, біохімічні та культуральні ознаки обраного біологічного агента, відповідно до яких підібрано умови оптимального процесу культивування та склад поживного середовища із ріпаковою олією, як джерелом карбону.

Для виділення та очищення лимонної кислоти обрано метод екстрагування сумішшю гідрофобних екстрагентів.

Обґрунтовано вибір випарного апарату з винесеною грючою камерою для випарювання розчину лимонної кислоти. Наведено технологічний і тепловий розрахунок випарного апарату та допоміжного устаткування. Подано технологічну та апаратурну схеми виробництва лимонної кислоти і креслення загального виду випарної установки.

ЛИМОННА КИСЛОТА, YARROWIA LIPOLYTICA, РІПАКОВА ОЛІЯ,
КОНЦЕНТРУВАННЯ, ЕКСТРАГУВАННЯ, ВИПАРЮВАННЯ,
БІОТЕХНОЛОГІЯ.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Аркуш</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	<i>РЕФЕРАТ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>	<i>Зудик П.Р.</i>					<i>Д</i>	<i>5</i>	<i>135</i>
<i>Канс.</i>						<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>		
<i>Керівник</i>	<i>Клечак І.Р.</i>							

ABSTRACT

Diploma project: 135 pp., 4 fig., 4 tab., 125 references.

It is proposed to use as a producer of citric acid strain *Yarrowia lipolytica* NG40 / UV7, obtained by combined induced mutagenesis. The morpho-physiological, biochemical and cultural characteristics of the selected biological agent were studied, according to which the conditions of the optimal cultivation process and the composition of the nutrient medium with rapeseed oil as a carbon source were selected.

The method of extraction with a mixture of hydrophobic extractants was chosen for the isolation and purification of citric acid.

The choice of the evaporator with the remote heating chamber for evaporation of citric acid solution is substantiated. Technological and thermal calculation of the evaporator and auxiliary equipment are given. The technological and hardware schemes of citric acid production and drawings of the general type of evaporating installation are given.

CITRIC ACID, YARROWIA LIPOLYTICA, RAPE OIL, CONCENTRATION, EXTRACTION, EVAPORATION, BIOTECHNOLOGY.

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ЗМІСТ

ВСТУП.....	9
1. ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОГО АГЕНТА	11
1.1 Основні промислові продуценти	11
1.2 Систематичне положення	13
1.3 Морфолого-цитологічні ознаки	14
1.4 Культуральні ознаки	15
1.5 Фізіолого-біохімічні ознаки	15
1.6 Поширення в природі.....	18
2. БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА.....	19
2.1 Характеристика кінцевого продукту	19
2.2 Схема хімічних перетворень	20
2.3 Характеристика компонентного складу біотехнологічного препарату, отриманого в процесі реалізації технології	22
2.4 Методи очистки цільового продукту	22
2.5 Механізми впливу цільового продукту на біохімічні процеси	24
3. МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ПРОМИСЛОВИХ ПРОДУЦЕНТІВ.....	25
3.1 Генетична вивченість біологічного об'єкту	25
3.2. Загальні методи створення високопродуктивного промислового продуценту	27

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Зубик П.Р.</i>			<i>ЗМІСТ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Конс.</i>						<i>Д</i>	<i>7</i>	<i>137</i>
<i>Керівник</i>		<i>Клечак І.Р.</i>				<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>		

3.3	Схема отримання продуцента.....	30
4.	ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	34
4.1	Характеристика кінцевої продукції виробництва.....	34
4.2.	Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів, що використовуються у виробництві.....	35
4.3	Опис технологічного процесу.....	39
4.4	Матеріальний баланс	57
4.5	Контроль виробництва.....	59
5.	РОЗРАХУНОК ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	111
5.1.	Обґрунтування вибраної конструкції. Підбір конструкційних матеріалів для окремих елементів апарату	111
5.2	Технологічний, конструктивний, гідравлічний розрахунки.....	113
5.3	Вибір загальнозаводського обладнання.....	121
5.4	Вимоги до охорони праці та навколишнього середовища.....	123
	ВИСНОВКИ.....	126
	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	127

ВСТУП

Лимонна кислота – слабка органічна кислота, яка є однією із найбільш затребуваних у світі, оскільки широко використовується у побуті, медицині, різних галузях народного господарства та промисловості (лакофарбовій, фармацевтичній, харчовій тощо) [1].

Близько шостої частини (375 000 тон) світового виробництва лимонної кислоти використовується фармацевтичною галуззю [2] як допоміжна речовина: модифікатор кислотності, стабілізатор, дезінтегрант, регулятор смаку, консервант [3]. Лимонна кислота володіє буферними властивостями [4]; може застосовуватися як фунгіцидний засіб, а також здатна інгібувати тромбін [2]. Вона використовується для створення твердих лікарських форм (таблетки, порошки), рідких лікарських форм (ін'єкції, сиропи, розчини) та інших видах лікарських засобів [5].

На даний час в Україні не існує виробника лимонної кислоти. Останній завод, що знаходився у м. Сміла Черкаської області було ліквідовано у 2013 році, тому вся кислота є імпортною [6]. Основним експортером лимонної кислоти у світі є Китай, який зайняв і ринок України також [2,6]. Актуальність роботи зумовлена наявністю щонайменше 17 найменувань препаратів компанії «Фармак», до складу яких входить лимонна кислота у вигляді моногідрату або безводної речовини, а також бажанням підприємства розвиватися у напрямі виготовлення власних інгредієнтів для лікарських засобів. Тому пропонується один з методів отримання лимонної кислоти на підприємстві [7].

Розрізняють 3 принципово відмінні способи отримання лимонної кислоти: екстракція з цитрусових, хімічний синтез та ферментація. Останній є найбільш поширеним завдяки використанню дешевих субстратів, в тому числі відходів [2].

До потенційних та дійсних продуцентів лимонної кислоти відносять бактерії, дріжджі та цвілеві гриби роду *Aspergillus*, які є небезпечними для людини [8,9].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Аркуш</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>		<i>Зудик П.Р.</i>			<i>ВСТУП</i>		<i>9</i>	<i>135</i>
<i>Конс.</i>						<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>		
<i>Керівник</i>		<i>Клечак І.Р.</i>						

Дріжджі *Yarrowia lipolytica* є потенційними продуцентами лимонної кислоти для промислового впровадження, оскільки не несуть загрози життю людини [10]. Найбільш продуктивним є штам *Y. lipolytica* NG40/UV7, для якого основним джерелом карбону є ріпакова олія. Використання традиційних методів вилучення лимонної кислоти з культуральної рідини (осадження вапняним молоком) призводить до утворення великої кількості відходів. Більш перспективними методиками вважаються: екстракція лимонної кислоти високомолекулярними органічними розчинниками або адсорбція селективними смолами [11]. У проекті буде реалізовано екстракційний спосіб вивільнення цільового продукту, який дозволяє отримати лимонну кислоту чистотою 99,8%, використовуючи специфічні органічні розчинники [12].

Таким чином, метою проекту є модифікація технології отримання лимонної кислоти.

Завдання проекту:

- обґрунтувати рішення щодо вибору потенційного продуцента лимонної кислоти, базуючись на вивченні культуральних, морфологічних та фізіологічних особливостей;
- підібрати оптимальне живильне середовище та параметри процесу для культивування біологічного агента на ріпаковій олії, враховуючи дані щодо біохімічних перетворень жирних кислот на лимонну кислоту;
- обрати штам, що характеризується найбільшим рівнем продукування цільового продукту та вказати схему його отримання;
- навести напрями удосконалення існуючої технології виробництва лимонної кислоти та довести їх доцільність;
- представити розрахунок випарного апарату, як ключового обладнання ділянки концентрування та виконати його креслення.

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						10
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1. ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОГО АГЕНТА

1.1 Основні промислові продуценти

Органічні кислоти – низькомолекулярні речовини, до складу яких входить одна (одноосновні) або кілька (багатоосновні) карбоксильних груп [13]. До основних органічних кислот відносять: оцтову, лимонну, молочну, фумарову, глюконову, яблучну, ітаконову, пропіонову, бурштинову, α -кетоглутарову, 3-гідроксипропіонову, виноградну, аскорбінову та інші [13–15].

До продуцентів органічних кислот відносять мікроорганізми, що здатні до аеробного або анаеробного окиснення субстратів у гліколітичному та гліюксилатному шляхах або циклі трикарбонових кислот [16]. Біологічними агентами бактерійного походження для виробництва кислот є: аеротолерантні анаероби (*Lactobacillus*, *Weissella*, *Oenococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Carnobacterium*, *Propionibacteria*, *Veillonella*); факультативні анаероби (*Escherichia*, *Streptococcus*, *Teragenococcus*, *Enterococcus*, *Aerococcus*, *Actinobacillus*, *Methanobacterium*); строгі анаероби (*Anaerobiospirillum*, *Clostridium*, *Bacteroides*) та строгі аероби – (*Acetobacter*, *Gluconobacter*) [17–20]. До грибкових продуцентів відносять: дріжджі (*Candida*, *Yarrowia*, *Zygosaccharomyces*, *Torulopsis*, *Kloekera*, *Saccharomyces*, *Hansenula*, *Pichia*, *Debaromyces*, *Aureobasidium*, *Rhodotorula*, *Ustilago*, *Pseudozyma*) [17, 20–22]; цвілеві гриби (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Fusarium*, *Paecilomyces*) [15, 23]; вищі гриби (*Flammulina*, *Grifola*, *Panellus*), дереворуйнівні гриби (*Phanerochaete*, *Hypocrea*, *Cosmospora*, *Lanatonectria*, *Hypoxylon*, *Ischoderma*, *Polyporus*) [24].

Бактеріальні продуценти кислот є досить чутливими до зміни рН середовища [23], потребують вищої температури для проведення процесу та складніших технологічних рішень для забезпечення асептичності [25]. Вони характеризуються

					ДП 7111.00.000 ПЗ			
Змн.	Аркуш	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.	Зубик П.Р.				Розділ 1.	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.					ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОГО АГЕНТА	Д	11	135
Керівник	Клечак І.Р.					КПІ ім. Ізгоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71		

високою швидкістю росту, можливістю зберігання музейних культур протягом значного часу та простішим механізмом генетичного конструювання [26]. Бактерії є основними продуцентами кислот, що утворюються в процесі анаеробного перетворення (молочної, масляної, піровиноградної, пропіонової, акрилової тощо) [13]. Гриби ростуть повільніше, потребують менших температур середовища, можуть розвиватися у більш широких межах рН, деякі представники потребують більш складних поживних середовищ [24–26]. Зважаючи на розвинену ферментативну систему аеробного окиснення, грибкові продуценти частіше застосовуються для отримання кислот, що входять до циклу Кребса (лимонної, яблучної, α -кетоглутарової, ізолімонної, фумарової тощо) [20, 27, 28]. Опираючись на вищенаведені факти більш доцільно обирати продуцента лимонної кислоти серед грибкових організмів.

Основними біологічними агентами серед грибів, що можуть застосовуватися для виробництва лимонної кислоти є організми, які здатні до її накопичення в клітині чи зовнішньому середовищі: рід *Aspergillus* (*A. niger*, *A. wentii*, *A. clavatus*, *A. nidulans*, *A. aculeatus*, *A. carbonarius*, *A. awamori*, *A. saitoi*, *A. flavus*, *A. foetidus*, *A. fonsecaeus*, *A. luchensis*, *A. phoenicis*, *A. usumii*), рід *Penicillium* (*P. janthinellum*, *P. restrictum*), рід *Trichoderma* (*T. reesei*), рід *Candida* (*C. oleophila*, *C. guilliermondii*, *C. citroformans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. intermedia*, *C. zeylanoides*, *C. fibriae*, *C. subtropicalis*), рід *Yarrowia* (*Y. lipolytica*) та інші [13, 15, 17, 21, 29]. Найбільший інтерес для промисловості несуть *A. niger* та *Y. lipolytica*.

Серед численних видів грибів, що спроможні синтезувати лимонну кислоту *A. niger* є основним продуцентом. Близько 80% отриманої кислоти виробляється шляхом глибинного культивування цього гриба. Практичний вихід лимонної кислоти перевищує 70% від теоретичного [13, 14, 30]. Важливою умовою для наднакопичення лимонної кислоти є доступність поживних речовин, а саме сахаридів, що досягається попереднім гідролізом субстратів. Повільна швидкість гідролізу полісахаридів обумовлена низькою активністю ферментних систем *A. niger* у кислому середовищі [13, 30]. Популярність промислового використання *A. niger* обумовлена наступними показниками:

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- простота складу поживного середовища;
- наявність потенціалу до росту на дешевих субстратах та відходах різних галузей промисловості: цукрової та тростинної меляси, відходах пивоварень, крохмалі, яблучних вичавках тощо;
- характеризується високими показниками виробництва лимонної кислоти [14, 22].

Значний потенціал для промислового впровадження мають дріжджі *Y. lipolytica*, оскільки не несуть загрози для життя людини та синтезують чимало комерційно-важливих сполук: лимонну та ізолимонну кислоти, ліпази тощо, проте досі не використовуються в промисловості [10]. *Y. lipolytica* може перетворювати жирні кислоти, n-парафіни, та інші речовини, які *A. niger* не використовує як джерело вуглецю [27, 31]. Дріжджі можуть розвиватися на відходах виробництва біодизелю (сирому гліцеролі, стічних водах), відходах закладів харчування (використаній олії), рапсовій олії та інших субстратах [9, 32]. Зважаючи на постійно зростаючий попит на лимонну кислоту, дослідження у галузі використання високопродуктивних штамів дріжджів активно ведуться [21].

До активного росту та продукування лимонної кислоти здатні такі штами: *Y. lipolytica* VKM Y-2373, *Y. lipolytica* N 1, *Y. lipolytica* NG40/UV7, *Y. lipolytica* SWJ-1b, *Y. lipolytica* 57, *Y. lipolytica* 1.31, *Y. lipolytica* UOFS Y-1701 та інші [8, 33, 34]. Найбільший рівень продукування цільового продукту спостерігається у *Y. lipolytica* NG40/UV7 при вирощуванні на рапсовій олії [8, 34]. Тому подальша технологія буде ґрунтуватися на культивуванні цього штаму.

1.2 Систематичне положення

Домен: *Eukaryota*

Царство: *Fungi*

Підцарство: *Dikarya*

Відділ: *Ascomycota*

Підвідділ: *Saccharomycotina*

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Клас: *Saccharomycetes*

Порядок: *Saccharomycetales*

Родина: *Dipodascaceae*

Рід: *Yarrowia*

Вид: *Yarrowia lipolytica* [35]

Синоніми: *Endomycopsis lipolytica*, *Saccharomycopsis lipolytica*, *Mycotorula lipolytica*, *Torula lipolytica*, *Candida lipolytica*, *Azymoprocandida lipolytica*, *Monilia cornealis*, *Proteomyces cornealis*, *Proteomyces cornealis*, *Candida olea*, *Candida paralipolytica*, *Candida oleophila*, *Torulopsis petrophilum*, *Candida petrophilum*, *Candida pseudolipolytica*, *Saccharomycopsis pseudolipolytica* [36].

1.3 Морфолого-цитологічні ознаки

Y. lipolytica – представники диморфних дріжджів, тобто здатні утворювати міцеліальну (справжні септовані гіфи або псевдоміцелій) та дріжджеву форму залежно від середовища та фази росту. Дріжджеві форми клітин мають сферичну, еліпсоїдальну або видовжену форму, розміром від 3,0-5,0 × 3,3-15,0 мкм. Клітини зазвичай поодинокі, іноді трапляються невеликі скупчення [37]. У стресових умовах клітини мають тенденцію до видовження та переходу до міцеліальної форми. Гіфальний ріст індукується присутністю в середовищі N-ацетилглюкозаміну, лимонної кислоти, вичерпанні джерела азоту, значенні рН близькому до нейтрального тощо [38–40]. Синтез лимонної кислоти здійснюється міцеліальною формою [39]. Справжній міцелій складається із септованих гіф шириною 3-5 мкм і довжиною кілька міліметрів. Апікальні клітини часто перевищують 100 мкм, довжина сегментів 50-70 мкм. Сегменти одноядерні [36, 37]. Септи справжніх гіфів мають єдину центральну мікропору, у якої відсутні конічні краї, і через яку мембрани ендоплазматичного ретикулуму простягається від одного сегменту до іншого [36, 38].

Біологічний агент гетероталічний, здатний до утворення аскоспор. Аски некон'юговані. Вони утворюються з природних диплоїдів або з диплоїдів, що

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						14
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

виникли в результаті кон'югації. Аски зазвичай утворюються на гіфальних клітинах, зрідка – на одиничних бластоконідіях. Аски можуть бути або стеблистими, або сидячими, і вони стають розпливчастими, коли дозрівають. Як правило, в кожному аску утворюється від однієї до чотирьох аскоспор. Форма аскоспор різноманітна: сферична, капелюшкоподібна, неправильна, напівсферична, блюдцеподібна тощо [36, 37, 41].

Спороутворення відбувається в умовах високої доступності азоту. Диплоїдні штами утворюють спори, коли у середовищі вичерпується джерело вуглецю [36].

Залежно від умов зовнішнього середовища *Y. lipolytica* може перетворювати жирні кислоти або мобілізувати їх у формі триацилгліцеридів, складних ефірів або ліпідних тіл [42].

1.4 Культуральні ознаки

Ріст на щільних середовищах протягом 7 днів при 25 °С призводить до утворення псевдогіф та справжніх гіф. Колір колоній – від білого, смутло-білого, вершкового, кремового до тьмяного, коричневого; гладко-блискучі або матові; завивисті або кучеряві, інколи гладкі. Поля колонії можуть бути цілими, нерівними, шорсткими або пелюстковими [36, 30, 43]. Деякі штами утворюють грубі, зернисті колонії від білого до кремового кольору з нерівними краями [40]. Розмір колоній варіює 0,5 до 2,2 мм і більше [44].

При вирощуванні на селективному середовищі протягом 24 годин при 25 °С *Y. lipolytica* синтезує пігменти коричневого кольору, внаслідок чого колонії набувають унікального насиченого забарвлення [36].

1.5 Фізіолого-біохімічні ознаки

Клітини продуцента характеризуються гетеротрофним адсорбційним типом харчування [37].

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

На відміну від більшості дріжджів, що нездатні ферментувати цукри та засвоювати нітрати, *Y. lipolytica* може їх використовувати. Основними джерелами карбону є: глюкоза, L-сорбоза, D-рибоза, D-глюконат, галактоза, N-ацетил-D-глюкозамін, цукрові спирти (гліцерин, еритрит, D-маніт та D-глюцитол, рибітол) тощо. Спостерігається незначний ріст на целобіозі та саліцині [36]. Деякі штами здатні перетворювати ксилозу. За допомогою генно-інженерних рішень було створено штами, які перетворюють крохмаль, інулін, дисахариди у ліпіди [21].

Рекомбінанті штами *Y. lipolytica* здатні використовувати як джерело вуглецю різні цукор-вмісні сільськогосподарські та промислові відходи: шкірки плодів ківі та ананасів, яблучні та виноградні вичавки, кукурудзяну та пшеничну крупу, екстракт коренеплодів топінамбура, целюлозу соломи, стічні води тощо. Рідше використовується меляса та інвертний цукор. Фруктоза, сахароза та етанол можуть використовуватися для синтезу лимонної кислоти глибинним методом [8]. Також, біологічний агент може асимілювати маннозу, маніт, органічні кислоти (оцтову, молочну, лимонну, бурштинову тощо), амінокислоти (лізин), гази (гас) [45].

Особливістю обраного біологічного агенту є можливість перетворювати гідрофобні субстрати та синтезувати органічні кислоти [41]. До них відносять: олії (ріпакова, соняшникова, оливкова, пальмова, кукурудзяна, соєва, бавовняна, арахісова); вуглеводні (алкани, n-алкени, l-алкени); парафіни, жири, насичені та ненасичені жирні кислоти (олеїнова, лауринова, пальмінтинова, стеаритова) тощо [27, 32, 37].

Тип джерела азоту та його концентрація в середовищі є лімітуючими факторами, що впливають на синтез кислот. Висока концентрація азоту негативно впливає на рівень синтезу. Основними джерелами азоту, які асимілюються *Y. lipolytica* до початку стаціонарної фази росту є: неорганічні сполуки (хлорид амонію, сульфат амонію, нітрат амонію, нітрат калію, нітрат натрію) та органічні речовини (пептон, екстракт дріжджів, сечовина, солодовий, кукурудзяний та соєвий екстракт, казеїн) [8, 27, 34, 36, 37].

Фосфор (фосфати) є критичним фактором, оскільки високі концентрації сприяють росту та розмноженню клітин і зниженню продукування лимонної

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

кислоти, тому потрібно додавати незначну кількість джерела фосфору. Найчастіше використовують дигідрофосфат калію або гідрофосфат калію [8, 34].

Важливим є наявність у середовищі мікроелементів цинку, заліза, марганцю, міді та магнію, що впливають на ріст клітин на логарифмічній фазі росту. Висока концентрація йонів феруму призводить до активації аконітази, яка каталізує подальше перетворення лимонної кислоти [8]. Для оптимального росту необхідна наявність кальцій нітрату, натрій хлориду та йонів сульфату, йоду, бору, купруму, молібдену та тіамін-гідрохлориду [34].

Штами *Y. lipolytica* зберігаються на середовищах YPDA складу: дріжджевий екстракт – 1%; пептон – 1%; глюкоза – 2%; агар – 1,5% при 4 °C [46]. Дане середовище також використовується для відновлення музейної культури [47].

Y. lipolytica – строго аеробний вид. Основним типом енергетичного метаболізму є дихання [45, 48]. Високий рівень диспергованого кисню в середовищі індукує утворення міцеліальної форми дріжджів, яка здатна до синтезу лимонної кислоти. Лимонна кислота продукується при насиченні середовища киснем на 18-95% [8, 49, 50]. Оптимальною концентрацією кисню для *Y. lipolytica* є 50-80% [8]. Інтенсифікація диспергації досягається інтенсивним перемішуванням, що збільшує площу диспергованих бульбашок повітря та забезпечує високу швидкість масообміну. Швидкість перемішування знаходиться в межах 400-1000 об/хв [8, 50].

Оптимум рН лежить в межах 2,0-8,0. Більшість штамів ростуть при рН 3,5, деякі – при рН 9,7 [48]. Для синтезу лимонної кислоти рН повинно бути вище 4,0, оскільки при меншому значенні відбувається синтез еритритолу [8].

Наступним важливим параметром є температура середовища. Оптимальним значенням є – 26-30 °C. У певних випадках накопичення лимонної кислоти відбувалося при 35 °C, а деякі штами ростуть при 37 °C [8, 48].

Y. lipolytica здатні до росту в середовищі з високою концентрацією солі (до 15%), але у більшості штамів граничним значенням є – 7,5% [48].

Основним сахаридом клітинної стінки є галактоза [48] та галактоманани [8, 38]. Крім того містить β -1,3-глюкани та β -1,6-глюкани, манани та хітин [51] і прості

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						17
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

протеїни або глікопротеїди [52]. Клітинна стінка може бути зв'язана із ферментами, наприклад кислотою фосфатазою [41].

Ферменти представлені: внутрішньоклітинною, позаклітинною та зв'язаною з мембраною ліпазою (сервовою гідролазою, що визначається як триацилгліцеринова ацилгідролаза); естеразою; лужними та кислими протеазою і фосфатазою, які можуть бути внутрішньоклітинними або позаклітинними; рибонуклеазою, аспаргіназою, лакказою, маннозидазою, інуліназою, ферментами гліколізу, циклу трикарбонових кислот та дихального ланцюга тощо [8].

Для *Y. lipolytica* характерні статеве та нестатеве розмноження. Нестатеве розмноження відбувається шляхом багатостороннього брунькування. Іноді можуть утворюватися артроконідії. Статеве розмноження відбувається за допомогою асків [36].

Клітини *Y. lipolytica* не містять ДНК-плазмід, але деякі штами синтезують вірусоподібні частинки, що інкупулюють дволанцюгову РНК [41].

1.6 Поширення в природі

Зважаючи на метаболічні потреби *Y. lipolytica*, їх часто можна виділити із продуктів із високим вмістом жиру, білку або вуглеводнів [41]. До жировмісних джерел відносять: нафтородовища, забруднені нафтою морські середовища, танкери для зберігання нафти та нафтопродуктів, стічні води заводів із виробництва чи переробки олії [38, 39, 43]. Біологічний агент міститься у: м'ясопродуктах (ковбаси; заморожене та сире м'ясо: яловичина, курятина; готові м'ясні продукти; куряча печінка), молочних продуктах (сири коров'ячого, буйволячого, овечого, козиного молока: камамбер, ліварот, рокпол, пекоріно, кротонезе, словацька бринза; йогурти; молоко; кефір; вершкове масло; маргарин; вершки), рослинних продуктах (кукурудзяна крупа; яблучний сік; оливки; соєвий соус), морепродуктах (креветки; риба) або ґрунтах [36–38, 45, 53].

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		18

2. БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА

2.1 Характеристика кінцевого продукту

Цільовий продукт – кристалічна лимонна кислота (рис. 2.1).

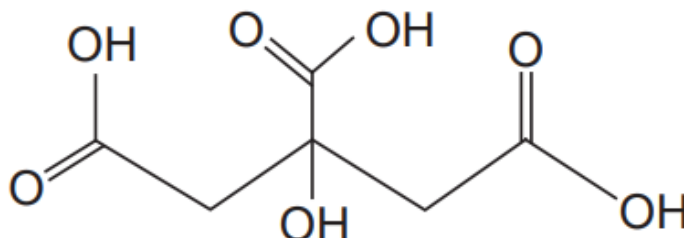


Рисунок 2.1 Формула лимонної кислоти [31]

Лимонна кислота (2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбонова кислота, 3-карбокси-3-гідрокси пентандіоева кислота) – представник органічних кислот, проміжний продукт циклу Кребса. Це біла або безбарвна кристалічна речовина, без запаху. Високорозчинна у воді (від 54% при 10 °С до 84% при 100 °С) та етанолі, помірно розчиняється в ефірі [54, 55]. Густина безводної кристалічної лимонної кислоти – 1665 кг/м³, моногідрату – 1542 кг/м³. Температура плавлення кислоти – 152 °С [55, 56].

Зважаючи на присутність трьох карбоксильних функціональних груп, кислота має три значення константи дисоціації (рКа), при рН 3,1, 4,7 та 6,4. Оскільки вони дуже близько один до одного, то дисоціація кожної наступної карбоксильної групи починається до завершення дисоціації попередньої. Таке перекриття призводить до появи буферних властивостей, що не перериваються від рН 2,0 до рН 7,0 [31].

Лимонна кислота не призводить до подразнень шкіри, проте вдихання пилу може подразнювати ніс та горло. При контакті з очима викликає роздратування.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Аркуш</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Зудик П.Р.</i>			<i>РОЗДІЛ 2. БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Конс.</i>		=				<i>Д</i>	<i>19</i>	<i>135</i>
<i>Керівник</i>		<i>Клечак І.Р.</i>				<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>		

Може бути вибухонебезпечною у порошковому вигляді при концентрації лимонної кислоти в повітрі 0,28-2,29 кг/м³ [56].

Класифікація лимонної кислоти:

- за кількістю карбоксильних груп – трикарбонова;
- за будовою вуглеводневого ланцюга – аліфатична;
- за наявністю специфічних функціональних груп – гідроксикарбонова;
- за повнотою зв'язку – насичена [5].

2.2 Схема хімічних перетворень

Основою для отримання лимонної кислоти є функціонування циклу трикарбонових кислот. Оскільки джерелом карбону є ріпакова олія, то для забезпечення роботи циклу лимонної кислоти необхідний продукт – ацетил-СоА, який утворюється в ході реакцій катаболізму триацилгліцеридів з гліцерину та жирних кислот. Реакції, що відбуваються в ході біосинтезу цільового продукту зображено на рисунку 2.2. Всі вони відбуваються при атмосферному тиску. Хімічних каталізаторів немає [34].

Під дією триацилгліцеринової ацилгідролази триацилгліцериди в ході трьох послідовних реакцій поступово розкладаються на гліцерол та жирні кислоти. Гліцерол слугує ресурсом для гліколізу, а жирні кислоти піддаються пероксисомному β - або ω -окисленню. За рахунок того, що ацетил-СоА утворюється одночасно з двох сполук, накопичується його значна кількість, що інгібує цитрат синтазу. Проте у *Y. lipolytica* частина ацетил-СоА вступає у гліоксилатний цикл, який бере участь у конструктивному метаболізмі дріжджів [34, 58].

Реакції перетворення гліцерину на ацетил-СоА:

- 1) фосфорилювання гліцерину під дією гліцеролкінази (рН=7, t=25°C, АТФ);
- 2) дегідрування 3-фосфогліцеролу під дією гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (рН=7, t=25°C, НАД⁺);

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- 3) ізомеризація 3-фосфодигідроксиацетону під дією тріозофосфатізомерази (рН=7, t=25°C);
- 4) фосфорилування гліцеральдегід-3-фосфату під дією гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (рН=7,5, t=25°C, НАДН);
- 5) дефосфорилування 1,3-дифосфогліцерату під дією фосфогліцераткінази (рН=7, t=30°C, АТФ);
- 6) ізомеризація 3-фосфогліцерату під дією фосфогліцератмутази (рН=7,5, t=30 °C);
- 7) дегідратація 2-фосфогліцерату під дією енолази (рН=6,5, t=25 °C);
- 8) дефосфорилування фосфоенолпірувату під дією піруваткінази (рН=7,5, t=30 °C, АДФ) [59, 60].

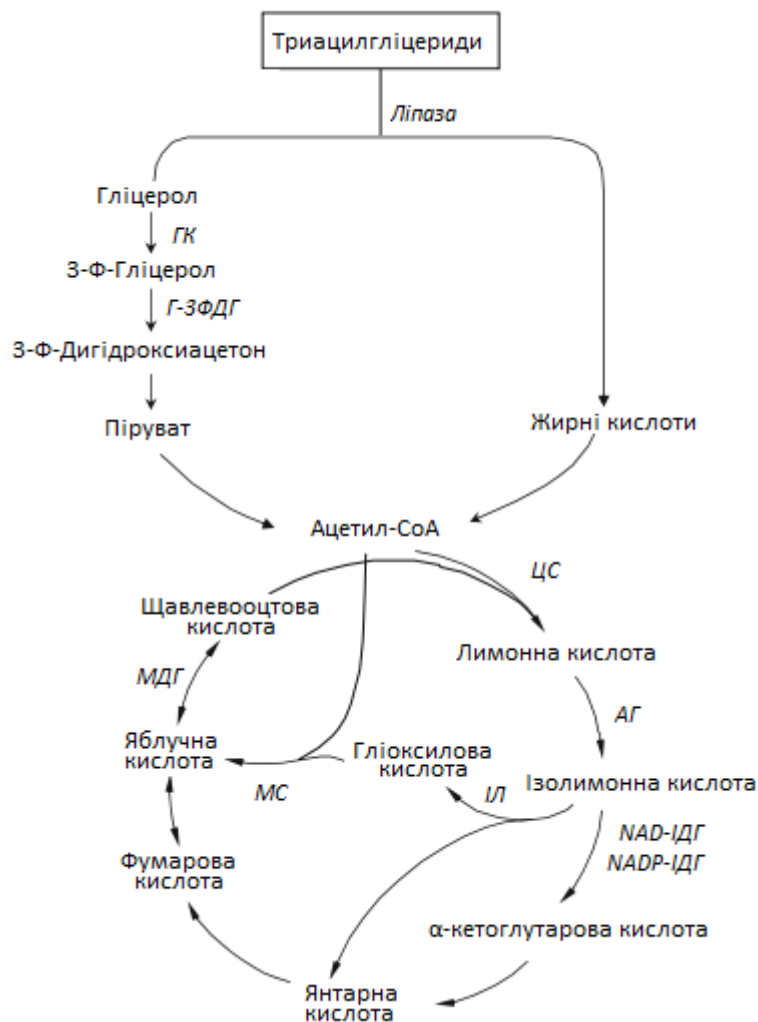


Рисунок 2.2 – Схема хімічних перетворень [34]

Реакції перетворення жирних кислот на ацетил-СоА:

- 1) приєднання групи СоА під дією ацил-СоА синтетази (рН=8, t=25 °С);
- 2) дегідрування ацил-СоА під дією ацил-СоА-дегідрогенази (рН=8, t=30 °С, НАД⁺);
- 3) гідратація еноїл-СоА під дією еноїл-СоА-гідратази (рН=8,0, t=30 °С);
- 4) дегідрування β-гідроксиацил-СоА під дією 3-гідроксиацил-СоА-дегідрогенази (рН=7,5, t=30 °С);
- 5) відщеплення ацетил-СоА під дією ацетил-СоА-ацилтрансферази (рН=7,2, t=30 °С).

Цикл реакцій повторюється до повного розщеплення жирної кислоти [34, 59–61].

Реакції циклу Кребса:

- 1) утворення цитрату під дією цитратсинтази (рН=8, t=30 °С);
- 2) ізомеризація цитрату під дією аконітази (рН=8, t=25 °С);
- 3) окислення ізоцитрату під дією ізоцитратдегідрогенази (рН=8,5, t=30 °С, НАД⁺);
- 4) окислення α-кетоглутарату під дією α-кетоглутаратдегідрогеназного комплексу (рН=7,0, t=25 °С, НАД⁺);
- 5) утворення сукцинату під дією сукцинілтіокінази (рН=8,0, t=30 °С, АДФ);
- 6) окислення сукцинату під дією сукцинатдегідрогенази (рН=7,6, t=30 °С, ФАД⁺);
- 7) гідратація фумарату під дією фумарази (рН=8,5, t=30 °С);
- 8) окислення малату під дією малатдегідрогенази (рН=7,4, t=25 °С, НАД⁺) [9, 59, 60].

Реакції гліоксалатного шляху:

- 1) розщеплення ізоцитрату під дією ізоцитратліази (рН=7,5, t=25 °С);
- 2) утворення малату під дією малатсинтази (рН=7,5, t=30 °С) [34, 60].

2.3 Характеристика компонентного складу біотехнологічного препарату, отриманого в процесі реалізації технології

Кінцевим продуктом є лимонна кислота чистотою 99,5%. Решту – вода та залишки інших органічних кислот (ізолимонної, щавлевої тощо), органічних та неорганічних солей та металів.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2.4 Методи очистки цільового продукту

До типового методу очистки лимонної кислоти від суміші кислот відносять змішування розчину лимонної кислоти з вапняним молоком та подальшою обробкою концентрованою сірчаною кислотою. Для позбавлення розчину від кольорових речовин (домішок кальцій оксиду, сульфат-іонів, іонів барію та кремнію тощо) використовують змішування з активованим вугіллям. Для відокремлення вугілля із суспензії використовують фільтрування на фільтр-пресах. Оскільки в типовій технології використовується меляса, яка містить солі заліза, миш'яку та інші йони то є необхідність очищати розчин лимонної кислоти на іонобмінних колонах та фільтрувати на контрольних фільтрах з метою уловлювання дрібних часток іонів. Перевагою методу є поширеність використання та невеликі затрати енергії на процес. Недосконалість такої технології пов'язана із утворенням значної кількості гіпсу, вуглекислого газу і рідких відходів після промивки та регенерації іонітів і реактора з вугіллям [9, 62, 63].

До більш сучасних методів очистки відносять екстракцію та адсорбцію. Екстракцію лимонної кислоти з водного розчину проводять амінними екстрагентами. Перевагами технології є її екологічність, можливість багаторазового використання суміші. До недоліків можна віднести порівняно високу вартість екстрагентів [12, 65]. У методі адсорбції є використовують третинні смоли, просочені 3-н-октиламином макропористі смоли тощо. В якості елюента є можливість використовувати чисту воду, оскільки зв'язок кислота-сорбент є слабкою. Але, незважаючи на це, застосування смол лімітується невеликим терміном їх зберігання та служби, складність технології утилізації тощо [11].

Тому, найбільш доцільним є використання екстракційного способу виділення-очистки, внаслідок якого вихід становить більше 90%, а чистота продукту – 99,8% [12].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2.5 Механізми впливу цільового продукту на біохімічні процеси

Лимонна кислота є проміжним продуктом перетворення в циклі Кребса. Накопичення великої кількості кислоти у мітохондріях призводить до зменшення ефективності роботи циклу внаслідок інгібування цитратсинтази. Погіршення функціонування циклу трикарбонових кислот порушує швидкість накопичення АТФ, продуктів для анаболітичних процесів тощо [65].

Лимонна кислота може стримувати накопичення молочної кислоти в крові шляхом інгібування фосфофруктокінази, яка обмежує вироблення піровиноградної кислоти. Крім того, активність гексокінази зростає, концентрація глюкозо-6-фосфату і фосфоенолпіруваткарбоксилази збільшується, що призводить до стимуляції гліюконеогенезу [67, 68]. Вважають, що лимонна кислота стимулює продукування малоніл-СоА шляхом збільшення активності ацетил-СоА-карбоксилази (яка перетворює ацетил-СоА в малоніл-СоА). Отже, лимонна кислота опосередковано впливає на утворення кетонових тіл, внаслідок зниження β -окислення жирних кислот. Аналогічним чином відбувається непряме інгібування карнітинпальмітоїлтрансферази (що транспортує жирні кислоти до мітохондрій) [66, 68].

Для тих, у кого спостерігається дефіцит заліза, лимонна кислота покращує його засвоєння, оскільки володіє хелатуючим ефектом. Хелати є більш розчинними формами і краще всмоктуються у тонкому кишечнику [69].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		24

3. МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ПРОМИСЛОВИХ ПРОДУЦЕНТІВ

3.1 Генетична вивченість біологічного об'єкту

Yarrowia lipolytica – модельний об'єкт для вивчення диморфізму у дріжджів, тому активно ведуться дослідження у напрямі ізоляції та охарактеризуванні генів [70]. *Y. lipolytica* здатні до надекспресії генів GUT2 (кодує гліцерол-3-Р-дегідрогеназу), DGA1 (кодує диацилгліцерол-ацилтрансферазу) та ACC1 (кодує ацетил-КоА-карбоксилазу), що робить їх придатними для накопичення ліпідів у клітинах. Промотори TEF, EXP, FBA, GPAT, GPD, YAT і XPR2 часто використовуються для створення плазмід, оскільки є одними із найсильніших серед наявних [21, 71].

Геном біологічного об'єкта складається із шести хромосом, які містять мобільні елементи (Ylt1, Tyl6, Ylli, Fotyl і Mutyl), центромери (у більшості випадків розташовані посередині) і теломери (наявні у 4 хромосомах). Хромосоми *Y. lipolytica* містять 16% інтронів середнім розміром 280 п.н., що є найбільшим показником серед геміаскоміцетів. У базах даних наявна інформація щодо майже 6 500 генів, що значно більше, ніж у *S. cerevisiae*. Усі кодуючі гени було згруповано у сімейства. У більшості випадків це гени, що відповідають за метаболізм гідрофобних сполук під час гідролізу ліпідів, β-окислення, гідроксилювання алканів або жирних кислот, деметилювання стеринів (2-4-діеноїл-КоА-гідратази, 2-4-діеноїл-КоА-редуктази, ацилгліцеринові ліпази, естерази, цитохром P450, сфінгомелінази, ацил-КоА-синтетаза, транспортери жирних кислот) та білкових субстратів (аспартилові та серинові протеази) [72–74]. Гени, що кодують ліпазу, ацил-КоА_оксидазу, цитохром P450, 2-4-діеноїл-КоА-гідратазу, пероксисомну 2-4-діеноїл-КоА-редуктазу є ампліфікованими в геномі *Y. lipolytica* на відміну від інших дріжджів [42].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Аркуш</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	<i>РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ПРОМИСЛОВИХ ПРОДУЦЕНТІВ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>	<i>Зубик П.Р.</i>					<i>Д</i>	<i>25</i>	<i>135</i>
<i>Конс.</i>						<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>		
<i>Керівник</i>	<i>Клечак І.Р.</i>							

Основним ферментом, що дає можливість *Y. lipolytica* рости на гідрофобних субстратах є ацил-КоА-синтаза. Її кодує три гени: YALI0D17864g, YALI0E16016g та YALI0E12859g. Продукт гена YALI0E16016g знаходиться в пероксисомах і відіграє важливу роль у β -окислення жирних кислот з коротким або середнім за довжиною ланцюгом, YALI0D17864g – жирних кислот довгих за довжиною. Ацил-КоА-синтаза, кодована YALI0E12859g відповідає за ω -окислення [42, 72].

На відміну від інших дріжджів *Y. lipolytica* має високий вміст GC, ДНК характеризується нестачею генів РНК-полімерази I [75]. Мітохондріальний геном (рисунок 3.1) містить 7 генів комплексної субодиниці I (ND1-6, ND4L), один ген комплексної субодиниці III (апоцитохромуВ), три гени комплексної субодиниць IV (I, II, III) гени великої та малої суободиниці мтРНК та гени АТФ-синтази. Набір мтРНК неповний: немає тРНК, що здатна зчитувати кодон CGN [76].

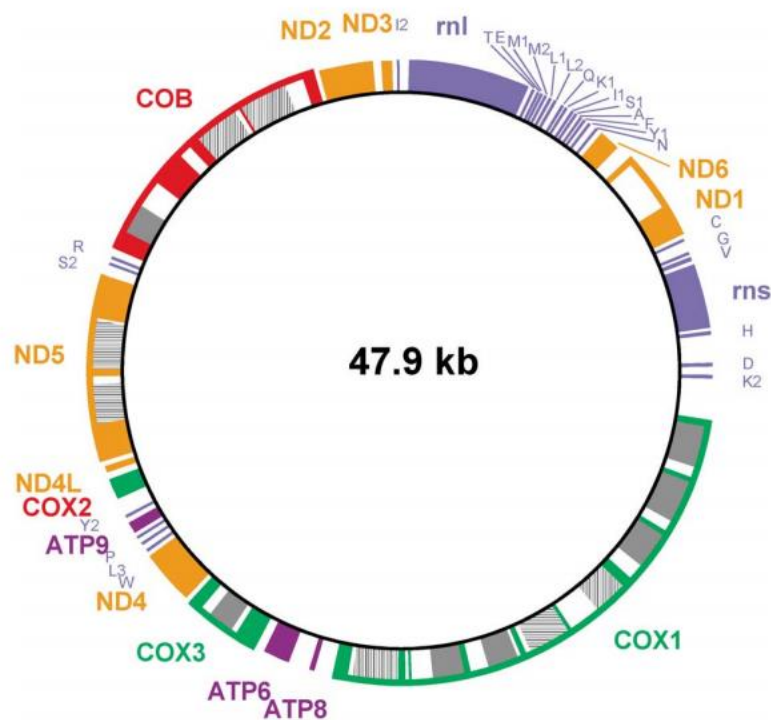


Рисунок 3.1 – Генетична карта мітохондріального геному *Y. lipolytica*. Кодування генів відбувається в одному напрямі – за годинниковою стрілкою. Гени, що кодують рРНК (rnl – велика субодиниця, rns – мала субодиниця) і тРНК, зображені фіалковим кольором; комплекс I – помаранчевим; комплекс III – червоним; АТФ-синтаза – фіолетовим; інтронні ділянки (відкриті рамки зчитування) – сірим [76]

										Арк.
										26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ДП 7111.00.000 ПЗ					

Оскільки обраний біологічний агент є облигатним аеробом, він містить всі гени, що кодують ферменти циклу трикарбонових кислот і гліколітичного шляху, яких налічується 21 одиниця (з яких 16 є конститутивними). Зважаючи на необхідність перетворення гліцеролу, дріжджі містять ген YALI1_F00654g, який кодує гліцерол-кіназу та YALI1_B18499g, що кодує гліцерол-3 фосфатазу [77].

Продуктування ліпази контролюється промотором POX2, експресія якого індукується наявністю в середовищі жирних кислот. Найсильнішим індуктором є олеїнова кислота. Репресором синтезу ліпаз є глюкоза [41, 74,]. Гени LIP2, LIP7 та LIP8, що кодують специфічні ліпази для жирних кислот довжиною C18, C6 та C10 відповідно [43].

3.2. Загальні методи створення високопродуктивного промислового продуценту

Вибір методу для створення штаму продуценту буде ґрунтуватися на наступних засадах:

- висока активність ферментів для перетворення субстрату;
- висока синтетична активність, зокрема синтезу лимонної кислоти;
- технологічність штаму, тобто високі показники швидкості росту та накопичення продукту, стійкість до мікробної контамінації;
- використання дешевих та безпечних субстратів для росту та синтезу [78].

3.2.1 Використання природного та штучного добору

Природній добір для створення високопродуктивних штамів не використовується, оскільки це спосіб появи організмів з новими властивостями для пристосування до умов зовнішнього середовища, а накопичення лимонної кислоти не є життєво необхідним для *Y. lipolytica*.

Штучний добір як метод створення високопродуктивного продуценту зараз не використовується. Але є дані щодо створення штаму *Y. lipolytica* YB 3-122. Для цього використовували *Y. lipolytica* ATCC 18944 (теж відомий як NRRL YB-423-12) з Американської Колекції Типових Культур, Вашингтон. Після відновлення

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						27
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

музейної культури протягом 18 годин, після логарифмічної фази росту дріжджі тричі промивали спеціальним середовищем та вирощували на ньому в кількості $5 \cdot 10^4$ - $5 \cdot 10^5$ КУО/мл протягом 30 годин. Після чого промивали мінімальним поживним середовищем тричі та вирощували на ньому культуру в кількості $1 \cdot 10^4$ - $1 \cdot 10^5$ КУО/мл упродовж такого ж часу. Суспензію клітин переливали до середовища YEPD і вирощували на ньому 24-48 годин до логарифмічної фази росту. Після чого дії з промиванням та вирощуванням на YEPD повторювали ще раз. Таким чином було отримано штам, що здатний рости на середовищах без інозитулу [79].

3.2.2 Використання індукованого мутагенезу

Процес індукованого мутагенезу відбувається із застосуванням фізичних або хімічних мутагенів. Перед обробкою мутагенами клітини *Y. lipolytica* у фазі активного росту центрифугували, промивали 0,1 М розчином $MgSO_4$ та суспендували у цьому розчині.

Як фізичний мутагенний чинник використовували ультрафіолет довжиною хвилі 200-400 нм, обробкою суспензії в чашках Петрі на відстані 10 см від лампи протягом 3-7 хв [80]. У певних випадках суспензію обробляли УФ лампами потужністю 30-75 Вт довжиною хвилі 254 нм на відстані 12-25 см протягом 20-30 хв. Використання 30 Вт ламп протягом 30 хв зменшує кількість КУО до 1,26% не залежно від відстані. В експерименті з використанням 45 Вт ламп при опроміненні на відстані 12 см відсоток виживання становив 0,9%, а при 25 см – 1,03%. У випадку ламп потужністю 60 Вт відсоток клітин, що вижили при 12 см складає 1,7%, а при 25 см – 0,6 (після 30 хв опромінення). Коли використовували УФ лампи потужністю 75 Вт частка клітин, що вижили є найменшою і складає 0,25% (у разі опромінення на відстані 12 см). Серед клітин, що вижили спостерігалася відсутність росту на ацетат-вмісному середовищі або слабкий ріст на ньому [81]. Також повідомляють про опромінення УФ (254 нм) на відстані 9 см. Для цього клітини промивають в деіонізованій воді та суспендують у ній в кількості 10 ОД-одиниць. Час опромінення 1,5-5,5 хв. Кількість клітин, що вижили – 1,1 % [82].

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

В якості хімічного мутагенного чиннику використовують N-метил- N'-нітро-N-нітрозогуанідин (N-МННГ) концентрацією 30-100 мкг/мл, часом експозиції 3-7 хв. Також використовують етил-метасульфат (ЕМС) концентрацією 50-500 мкг/мл протягом 3-5 хв. Частка клітин, що вижили, набагато більша, ніж при використанні фізичного мутагену, і коливається в межах 60-72% після 30 хв експозиції. Найменше значення відсотку виживання (10,9%) характерне для обробки клітин розчином ЕМС концентрацією 500 мкг/мл протягом 60 хв. На ацетатному середовищі колонії не росли [81].

Частіше використовують комбінацію фізичного та хімічного мутагенезу: обробка УФ з подальшим суспендуванням клітин у N-МННГ. Після ультрафіолетового випромінювання вижила сота частина клітин. Розміри колоній були значно менші, порівняно з вихідним штамом. Ці клітини вносили у розчини N-МННГ (концентрації варіювали від 30 до 80 мкг/мл) на 3-7 хв та перевіряли синтетичну активність. Показано, що використання розчину N-МННГ концентрацією 50 мкг/мл з часом експозиції 3-6 хв дали найбільший вихід продукту – до 43,9% приросту кількості [44, 80].

Дослідження показали, що використання УФ-променів дозволяє зменшити на 22,5% час накопичення максимальної кількості біомаси та швидкість синтезу продукту на 16,67%. Використання хімічного мутагену дозволяє збільшити активність генів, що відповідають за продукування ліпаз, діацилгліцерид ацил трансферази, ацетил-СоА-карбоксилази [44] та зменшити активність ацетил-СоА-синтази. Поєднання цих методів дає можливість отримати мутантів, що продукують низьку кількість аконітази, внаслідок чого незначна частина лимонної кислоти перетворюється на ізоцитрат [72]. Скринінг на ацетат-негативні мутантні штами передбачає вибір варіантів, які втратили здатність рости на ацетаті, що пов'язано з різними відхиленнями в ЦТК та гліюксилловому циклі. Використання ацетату пов'язане з індукцією шляху гліюксилату, який відіграє важливу роль в метаболізмі лимонної кислоти. Ацетил-СоА необхідний для індукції гліюксилатного циклу, який не індукується мутантами з дефіцитом ацетил-СоА. З цієї причини ацетатнегативні штами або штами, що демонструють слабе та

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

уповільнене зростання в ацетатному середовищі, є потенційними надпродуцентами [81].

3.2.3 Використання методу гібридизації

Для інтенсифікації перетворення гідрофобних субстратів використовують кон'югацію. Для цього застосовують два гетероталічні штами, відмінні за статтю. Гаплоїдні штами хрест-навхрест наносять на агарову пластину та інкубують при 22 ° С протягом 3 днів. Після цього з точок перетину збирають диплоїдні штами та висівають на leu^- та ura^- - планшетах (у випадку диплоїдизації спостерігається ріст). Диплоїдні клітини містять геномну інформацію від обох батьківських організмів. Статева гібридизація збільшує активність ацетил-КоА-оксидази [83].

3.2.4 Використання методів клітинної та генетичної інженерії

Серед усіх представників дріжджів тільки для *Y. lipolytica* широко розроблені генно-інженерні методи. Часто застосовують плазмиду *E. coli* pJMP5, де трансформують ділянку zeta для полегшення її інтеграції в геном. Створені штами активніше перетворюють гідрофобні субстрати, зокрема жирні кислоти, створюють пул ацетил-СоА [84]. Інтегровані в геном касети є стабільними, незважаючи на наявність прямих повторів послідовностей промотору та термінатора. Спроектвані штами демонструють стійкий ріст та довгострокову генетичну стабільність [85].

3.3 Схема отримання продуцента

Для створення промислового надпродуцента лимонної кислоти *Y. lipolytica* NG40/UV7 обрано комбінований метод індукованого мутагенезу, що дозволяє збільшити рівень виходу цільового продукту на більш, ніж 40%, порівняно із *Y. lipolytica* Y-2373.

1. Перед роботою з вихідним штамом його необхідно підготувати. Для цього проводять операції очистки та стабілізації музейної культури в наступному порядку:

1.1 очистка культури:

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- 1.1.1 пересів на чашки Петрі з розрахунку 100 і більше КУО/1 чашку;
- 1.1.2 пересів морфологічно-стабільних та відмінних за морфологією колоній на косяки;
- 1.1.3 аналітичний аналіз синтезу лимонної кислоти та вибір колоній з найбільшим рівнем синтезу;

1.2 стабілізація культури:

- 1.2.1 пересів клітин з відібраної колонії на чашки Петрі з розрахунку 100 і більше КУО/1 чашку;
- 1.2.2 використання статистичних методів для розрахунку стабільності культури;
- 1.2.3 вибір найбільш стабільного субкльону.

Після цього застосовують мутагенні чинники для отримання нового штаму [86].

2. Отримання штаму надпродуцента:

2.1 хімічний мутагенез:

2.1.1 суспендування клітин до кінцевої концентрації $2 \cdot 10^8$ КУО/мл у розчині N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідину концентрацією 40 мкг/мл та експозиція розчину протягом 6 хв;

2.1.2 вирощування на чашках Петрі на середовищі Difco при 28 °C протягом 48 годин;

2.1.3 відбір клітин з колоній, менших за розміром.

2.2 фізичний мутагенез:

2.2.1 промивання клітин 0,1 М розчином $MgSO_4$ та суспендування у ньому до кінцевої концентрації $2 \cdot 10^8$ КУО/мл;

2.2.2 опромінення розливої суспензії на чашки Петрі УФ-лампю довжиною хвилі 254 нм на відстані 10 см протягом 7 хв;

2.2.3 вирощування на чашках Петрі на середовищі Difco при 28 °C протягом 48 годин. Колонії, що вирости будуть штамом-надпродуцентом.

3. Стабілізація штаму. Проводиться шляхом багаторазового пересіву аналогічно до методики 1.2.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						31
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

4. Зберігання культури. Стабілізований штам зберігають при 4 °С на агарових косяках із додаванням глюкози [80].

Блок-схема порядку отримання штаму-надпродуцента лимонної кислоти *Y. lipolytica* NG40/UV7:

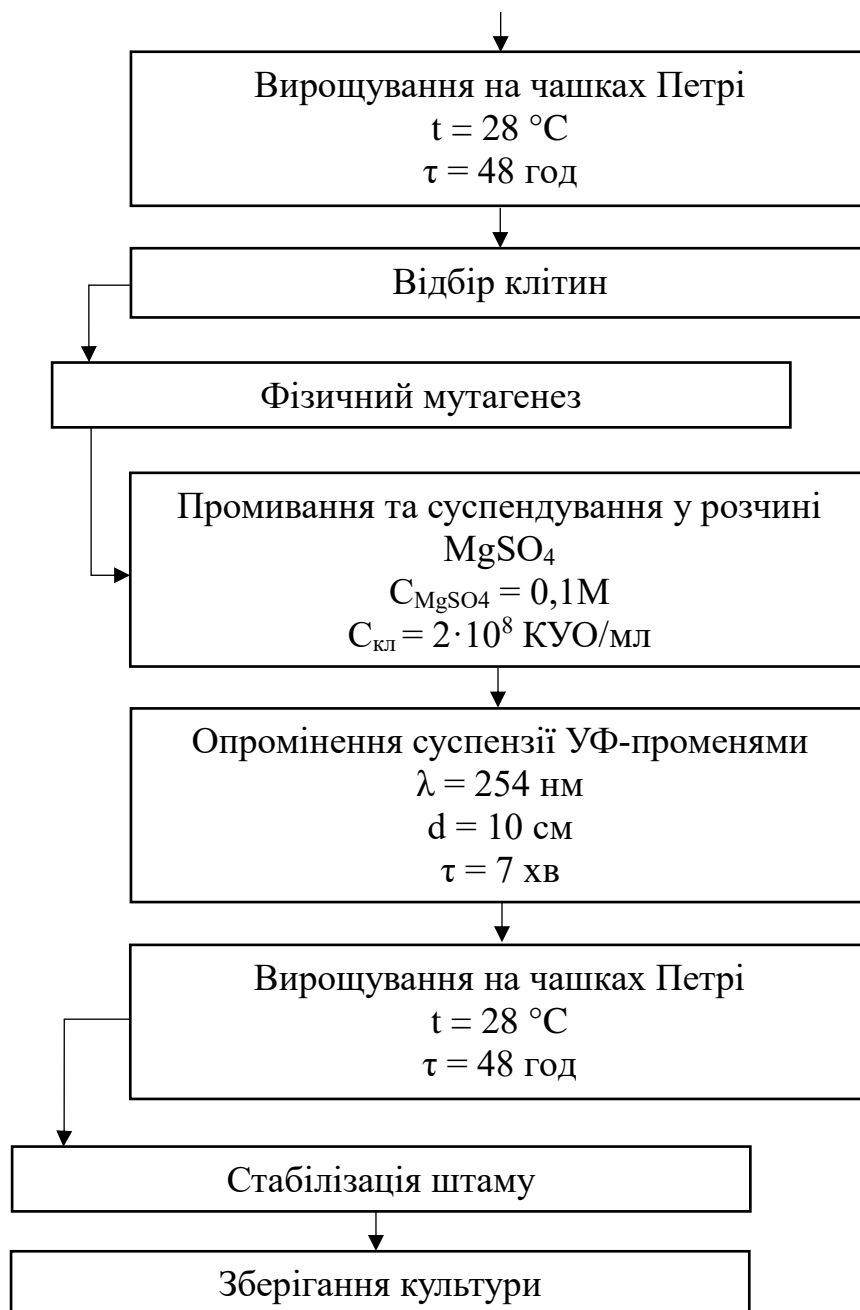


Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

ДП 7111.00.000 ПЗ

Арк.

32



Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

ДП 7111.00.000 ПЗ

Арк.

33

4. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

4.1 Характеристика кінцевої продукції виробництва

Назва продукції – кислота лимонна моногідрат харчова за ДСТУ ГОСТ 908:2006 Кислота лимонна моногідрат харчова. Технічні умови та ДФУ Кислота лимонна моногідрат.

Продукт призначений для використання в якості основної або допоміжної речовини при виготовленні лікарських засобів як регулятор кислотності та смаку, оскільки володіє кислим смаком та характеризується відсутністю запаху або як антиоксидант.

Кінцевий продукт – порошок білого, майже білого кольору або безбарвні кристали. Фізико-хімічні показники продукту наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Фізико-хімічні показники лимонної кислоти [87, 88]

Найменування показника	Норма	Метод контролю
Масова частка кислоти (у перерахунку на безводну речовину)	99,5 – 100,5%	ДСТУ ГОСТ 908:2006
Масова частка води	7,5 – 8,8-9 %	ДСТУ ГОСТ 908:2006, ДФУ (стаття 2.5.12)
Прозорість розчину	Прозорий	ДФУ (стаття 2.2.1)
Кольоровість розчину	Менш інтенсивна, ніж еталонні розчини Y ₇ , BY ₇ , GY ₇	ДФУ (стаття 2.2.2, метод 11)
Кислота щавлева	Не більше 0,036%	ДФУ («Кислота лимонна моногідрат»)

ДП 7111.00.000 ПЗ

Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	Стадія	Арк.	Аркушів
Розроб.		Зубчик П.Р.			Д	34	135
Конс.					КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71		
Керівник		Клечак І.Р.					

РОЗДІЛ 4.
ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

Продовження таблиці 4.1

Речовини, що обвуглюються	Менша інтенсивність забарвлення, ніж розчинів порівняння	ДФУ (стаття 2.2.2, метод 1)
Сульфати	Не більше 0,015%	ДФУ (стаття 2.4.13)
Важкі метали	Не більше 0,001%	ДФУ (стаття 2.4.8, метод А)
Арсен	Не більше 0,0001	ДФУ (стаття 2.4.2, метод А)
Сульфатна зола	Не більше 0,1%	ДФУ (стаття 2.4.14)
Бактеріальні ендотоксини	Менше 0,5 МО/кг	ДФУ (стаття 2.6.14)

Пакування лимонної кислоти здійснюється у мішки-вкладиші за ГОСТ 19360-74 з поліетиленової плівки за чинним ДСТУ. Маса упаковки 15, 25, 30 або 40 кг з відхиленням у масі не більше 1%.

Транспортна тара (напівпляні або паперові непросочені трьохшарові мішки чи інші види тари залежно від маси) обирається відповідно до ДСТУ ISO 2248:2006 і ДСТУ ГОСТ 908:2006.

Транспортування здійснюється всіма видами транспортних засобів згідно з ДСТУ ГОСТ 908:2006.

Продукт зберігають у добре вентильованих приміщеннях при відносній вологості не більше 70% на дерев'яних стелажах. Термін придатності – не більше років з дати виготовлення [87, 88].

4.2. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів, що використовуються у виробництві

Характеристика основної та допоміжної сировини, матеріалів і напівпродуктів, які використовуються у виробництві наведено у таблиці 4.2.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						35
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

Таблиця 4.2 – Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Найменування	Категорія та номер НТД, згідно якої перевіряються показники якості	Показники, що обов'язкові для перевірки та їх нормативне значення	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
1.1 Вода питна	ДСТУ 7525:2014	Усі показники відповідно до ДСТУ	Для миття обладнання, приміщень; для приготування поживних середовищ; для подачі в сорочку; для генерації насиченої водяної пари
1.2 Лимонна кислоти	ДСТУ ГОСТ 908:2006	Усі показники відповідно до ДСТУ	Затравка кристалів при кристалізації
1.3 Калій йодид (KI)	ГОСТ 4232-74	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.4 Калій фосфорнокислий двозаміщений 3 – водний (K ₂ HPO ₄ · 3 H ₂ O)	ГОСТ 2493-75	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.5 Калій фосфорнокислий однозаміщений (KH ₂ PO ₄)	ГОСТ 4198-75	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

ДП 7111.00.000 ПЗ

Арк.

36

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
1.6 Кальцій нітрат (Ca(NO ₃) ₂)	ГОСТ 4142-77	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.7 Купрум сульфат 5- водний (CuSO ₄ · 5 H ₂ O)	ГОСТ 4165-78	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.8 Магній сульфат 7 – водний (MgSO ₄ · 7 H ₂ O)	ГОСТ 4523-77	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.9 Манган дихлорид 4- водний (MnCl ₂ · 4 H ₂ O)	ГОСТ 612-75	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.10 Олія ріпакова	ДСТУ 8175:2015	Усі показники відповідно до ДСТУ	Компонент поживного середовища
1.11 Сіль кухонна (NaCl)	ДСТУ 3583:2015	Усі показники відповідно до ДСТУ	Компонент поживного середовища
1.12 Сульфат амонію (NH ₄) ₂ SO ₄	ГОСТ 9027-82	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.13 Тіамін гідрохлорид	ГОСТ 7047-55	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
1.14 Ферум дихлорид (FeCl ₂)	ГОСТ 4147-74	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
1.15 Цинк хлорид (ZnCl ₂)	ГОСТ 4529-78	Усі показники відповідно до ГОСТ	Компонент поживного середовища
2. Допоміжна сировина			
2.1 Alamine336	Відповідно до сертифікатів якості виробника	Густина (0,884 г/мл при 25 °С)	Компонент екстракційної суміші
2.2 IsoparK	Відповідно до сертифікатів якості виробника	Густина (0,763 г/мл при 15 °С)	Компонент екстракційної суміші
2.3 1-n-octanol	Відповідно до сертифікатів якості виробника	Густина (0,827 г/мл при 20 °С)	Компонент екстракційної суміші
2.4 Кислота соляна	ГОСТ 3118-77	Усі показники відповідно до ГОСТ	Для регулювання кислотності у збірнику нейтралізації
2.5 Засіб миючий та дезінфікуючий	ДСТУ 2972:2010	Усі показники відповідно до ДСТУ	Для миття обладнання, підлоги та поверхонь
2.6 Їдкий натр технічний	ГОСТ 2263-79	Усі показники відповідно до ГОСТ	Для регулювання кислотності збірника нейтралізації
2.7 Спирт етиловий	ГОСТ 5962-97	Масова частка спирту (70%)	Для дезінфекції

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
						38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Закінчення таблиці 4.2

1	2	3	4
3. Матеріали			
3.1 Базальтове супертонке волокно	ТУУВ.2.7-26.8-32673353-001:2007	Діаметр (0,5-1,5 мкм)	Для індивідуального фільтру
3.2 Бязева тканина	ГОСТ29298-2005	Усі показники відповідно до ГОСТ	Для фільтр-пресу
3.3 Мішки-вкладиші поліетиленові	ГОСТ 19360-74	Усі показники відповідно до ГОСТ	Для фасування продукту
3.4 Паперові непросочені трьохшарові мішки	ДСТУ ISO 2248:2006	Усі показники відповідно до ДСТУ	Для фасування продукту (транспортна тара)
3.5 Скловолокно	ГОСТ 19170-2001	Діаметр (5-8 мкм) Діаметр (21 мкм)	Для головного фільтру Для фільтру попередньої очистки
4. Напівпродукти			
4.1 Музейна культура	Відповідно до технологічних регламентів виробництва	Усі показники відповідно до регламенту	Для отримання посівного інокуляту

4.3 Опис технологічного процесу

ДР 1 Санітарна підготовка виробництва

Дана стадія включає такі підстадії: підготовка миючих та дезінфікуючих засобів, санітарна підготовка персоналу, підготовка виробничих приміщень, підготовка обладнання та комунікацій.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		39

ДР 1.1 Підготовка робочих розчинів

Підстадія включає наступні операції: підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів для поверхонь, підготовка дезінфікуючого розчину для обробки рук персоналу, підготовка миючого розчину для миття обладнання, підготовка розчину луку, підготовка розчину кислоти, підготовка розчину хлораміну, підготовка розчину кальцинованої соди.

ДР 1.1.1 Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів для поверхонь

У місткостях готують водний розчин миючого засобу, використовуючи засіб миючий лужний з дезінфікуючим ефектом та воду питну температурою 40 °С. Співвідношення внесеного засобу до кількості води: 1 частина засобу до 199 частин води (для щоденного прибирання) та 1 частина засобу до 99 частин води (для генерального прибирання). Готові розчини температурою 30°С концентрацією 0,5% (направляють до ДР 1.3.1 для щоденного прибирання) або 1% (направляють до ДР 1.3.2 для генерального прибирання) [89].

ДР 1.1.2 Підготовка дезінфікуючого розчину для обробки рук персоналу

У місткості готують розчин етилового спирту концентрацією 70%, використовуючи 96% етиловий спирт та воду питну температурою 20 °С: до 100 частин концентрованого спирту додають 37 частин води. Готовий розчин направляють до ДР 1.2.3.

ДР 1.1.3 Підготовка миючого розчину для миття обладнання

У СІР-мийці готують 2 % розчин каустичної соди, використовуючи NaOH зі складу та воду питну температурою 40 °С у масовому співвідношенні 2 частини луку до 98 частин води. Частота обертання відкритої турбінної мішалки – 100 об/хв. рН розчину становить 13,7. Готовий миючий розчин направляють до ДР 1.4.1.2 [90].

ДР 1.1.4 Підготовка розчину луку

У місткість вносять 1 частину маси чистого їдкого натру та $1\frac{1}{3}$ маси води питної температурою 20 °С. Після розчинення додають 15,83 масові частини води питної температурою 20 °С. Децинормальний розчин отримують розбавлянням

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

додаванням 9 об'ємних частин води питною температурою 20 °С. Частота обертання відкритої турбінної мішалки – 100 об/хв. рН готового розчину становить 13,0. Готовий розчин направляють до ЗВ 12.1.

ДР 1.1.5 Підготовка розчину кислоти

До місткості з водою питною температурою 20 °С вносять 3,6 г концентрованої соляної кислоти концентрацією 38% на кожен 1 л води. Частота обертання відкритої турбінної мішалки – 100 об/хв. рН готового розчину 1,1. Готовий децинормальний розчин направляють до ЗВ 12.1 [91, 92].

ДР 1.1.6 Підготовка розчину хлораміну

До місткості з водою питною температурою 20 °С вносять 3 л хлораміну на кожні 97 л води. Готовий 3% розчин кислотністю 10,98 направляють до ЗВ 12.3 [93].

ДР 1.1.7 Підготовка розчину кальцинованої соди

До місткості з водою питною температурою 20 °С вносять 0,55 кг кальцинованої соди на кожні 9,95 л води. Готовий 0,5% розчин кислотністю 10,9 направляють до ПВ 13.2.

ДР 1.2 Санітарна підготовка

Підстадія включає наступні операції: медичне обстеження персоналу, навчання персоналу та контроль готовності персоналу до роботи в чистих приміщеннях.

ДР 1.2.1 Медичне обстеження персоналу

Відповідно до КЗпП роботодавець забезпечує проходження попереднього медогляду перед прийомом на роботу. Згідно із Законом України №1645 працівники фармацевтичних підприємств повинні проходити щорічне періодичне медичне обстеження для запобігання поширення інфекцій.

ДР 1.2.2 Навчання персоналу

Відповідно до СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 навчання персоналу фармацевтичної галузі включає проходження первинних інструктажів з техніки безпеки при прийомі на роботу і відповідного навчання залежно від посади. Персонал, який працюватиме в чистих приміщеннях проходить додатковий інструктаж про роботу

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		41

у асептичних умовах; персонал, який здійснюватиме технічне обслуговування проходить навчання щодо запобігання розвитку можливих ризиків для здоров'я та середовища [94].

ДР 1.2.3 Контроль готовності персоналу до роботи в чистих приміщеннях

До роботи допускається виключно навчений та здоровий персонал. Персоналу видаються засоби індивідуального захисту (рукавички, халати, окуляри, бахіли) для роботи в чистих приміщеннях. Перед роботою в чистих приміщеннях персонал обробляє руки дезінфікуючим розчином (70% розчин етилового спирту) від ДР 1.1.2. Відпрацьовані ЗІЗ направляють до ЗВ 12.3 [95].

ДР 1.3 Санітарна підготовка приміщень

Підстадія включає наступні операції: щоденне прибирання та генеральне прибирання.

ДР 1.3.1 Щоденне прибирання

Проводять щоденне вологе прибирання виробничих приміщень із використанням розчину миючого засобу із ДР 1.1.1 концентрацією 0,5%. Лабораторію додатково опромінюють ультрафіолетом перед початком робіт над відновленням музейної культури. Проводять візуальний контроль якості прибирання. Раз у два дні проводять змиви із робочих поверхонь із різних точок приміщення. Кількість мікроорганізмів та часток порівнюють із максимально допустимим рівнем відповідно до класу чистоти приміщення.

ДР 1.3.2 Генеральне прибирання

Генеральне прибирання проводиться не рідше, ніж 2 рази на місяць із використанням розчину миючого засобу із ДР 1.1.1 концентрацією 1%. Приміщення опромінюють протягом 2 годин ультрафіолетом після закінчення робочого дня [96, 97].

ДР 1.4 Підготовка обладнання та комунікацій

Підстадія включає три операції: підготовка виробничого обладнання та комунікацій, підготовка лабораторного посуду та підготовка фільтрів системи очистки повітря.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						42
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

ДР 1.4.1 Підготовка виробничого обладнання та комунікацій

Операція включає наступні етапи: первинне ополіскування обладнання та комунікацій, миття обладнання та комунікацій, вторинне ополіскування виробничого обладнання та комунікацій, перевірка на герметичність та технічний огляд обладнання та комунікацій, стерилізація обладнання та комунікацій.

ДР 1.4.1.1 Первинне ополіскування обладнання та комунікацій

Під час цього етапу відбувається видалення залишків рідин із апаратів чи трубопроводів подачею води питної температурою 75-90 °С під тиском 0,6-1 МПа витратою 0,05-0,67 м³/хв протягом 3-10 хв залежно від об'єму апарату та рівня забрудненості. Рідкі відходи направляють до збірника нейтралізації.

ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій

Під час цього етапу відбувається остаточне видалення залишків рідин із апаратів чи трубопроводів подачею мийного розчину температурою 40 °С, концентрацією 2% від ДР 1.1.3, протягом 10-60 хв залежно від об'єму апарату та рівня забрудненості, під тиском 0,6-1 МПа. Витрата миючого розчину становить 0,05-0,67 м³/хв. Рідкі відходи направляють до збірника нейтралізації [90, 98].

ДР 1.4.1.3 Вторинне ополіскування виробничого обладнання та комунікацій

Під час цього етапу відбувається видалення залишків миючого розчину із апаратів та трубопроводів подачею води питної температурою 20 °С під тиском 0,6-1 МПа витратою 0,05-0,67 м³/хв протягом 3-10 хв залежно від об'єму апарату та рівня забрудненості. Процес закінчують, коли електропровідність стічних вод становить 2-5 мСм/см. Рідкі відходи направляють до збірника нейтралізації.

ДР 1.4.1.4 Перевірка на герметичність та технічний огляд обладнання та комунікацій

Під час цього етапу відбувається перевірка готовності апаратів та фільтрів до роботи: огляд торцевих ущільнень, вентилів тощо. Перевірка на герметичність відбувається закачуванням у апарати, де потребується герметичність, тетрахлорметану через повітряні трубопроводи під тиском 0,5 МПа протягом 60 хв.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						43
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

Наявність або відсутність витоку визначають використовуючи щупи. Відпрацьований тетрахлорметан направляють до збірника.

ДР 1.4.1.5 Стерилізація обладнання та комунікацій

Під час цього етапу відбувається стерилізація насиченою водяною парою під тиском 0,2 МПа. Температура стерилізації становить 120-126 °С протягом 60 хв. Конденсат відправляють до збірника нейтралізації [99].

ДР 1.4.2 Підготовка лабораторного посуду

Операція включає три етапи: миття лабораторного посуду, продувка лабораторного посуду та стерилізація лабораторного посуду.

ДР 1.4.2.1 Миття лабораторного посуду

Етап проходить у автоматичних мийках. Посуд завантажується всередину, разом із ним вносять миючий засіб. Подають воду питну під тиском 0,2 МПа та промивають протягом 15 хв. Температура процесу становить 50 °С Рідкі відходи направляють до збірника нейтралізації.

ДР 1.4.2.2 Продувка лабораторного посуду

Лабораторний посуд продувають очищеним повітрям від ДР 2.1.7 температурою 70 °С протягом 5 хв., відпрацьоване повітря до системи очистки повітря [100].

ДР 1.4.2.3 Стерилізація лабораторного посуду

Етап проходить у автоклавах. Митий, висушений посуд обгортається фольгою і завантажується всередину, стерилізація відбувається насиченою водяною парою під тиском пари 0,2 МПа, при температурі 132 °С, протягом 20 хв [101].

ДР 1.4.3 Підготовка фільтрів системи очистки повітря

Операція включає два етапи: стерилізація фільтрів системи очистки повітря та продувка фільтрів системи очистки повітря.

ДР 1.4.3.1 Стерилізація фільтрів системи очистки повітря

Фільтри обробляються насиченою водяною парою під тиском 0,2 МПа протягом 240 хв. Температура стерилізації – 120 °С. Конденсат направляють до ЗВ 12.1.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

ДР 1.4.3.2 Продувка фільтрів системи очистки повітря

Стерильні фільтри продувають стерильним повітрям температурою 30 °С під тиском 0,3 МПа, протягом 10 хв. Відпрацьоване повітря направляють до ЗВ 12.4.1. Фільтри – у використанні [102].

ДР 2 Підготовка повітря

Стадія включає наступні підстадії: підготовка технологічного аераційного повітря, підготовка вентиляційного повітря, підготовка сушильного агента.

ДР 2.1 Підготовка технологічного аераційного повітря

Підстадія включає такі операції: забір повітря з атмосфери, попереднє очищення повітря, стиснення і транспортування повітря, охолодження повітря та конденсація вологи, стабілізація тиску в системі, підігрівання повітря, стерилізація повітря на головному фільтрі, стерилізація повітря на індивідуальному фільтрі.

ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери

Забір повітря проводять використовуючи спеціальні шахти, висотою не менше 8-10 м, які розташовані на відстані не менше 12 м від труб для викиду повітря.

ДР 2.1.2 Попереднє очищення повітря

На касетних фільтрах, набитих скловолокном відбувається вловлювання механічних та біологічних часток розміром більше 10 мкм. Ефективність очистки коливається в межах 65-90%. Перепад тиску не більше 150 Па. Передбачається заміна фільтрів після 200-250 годин експлуатації або після різкого збільшення перепаду тиску [102–104].

ДР 2.1.3 Стиснення і транспортування повітря

Повітря стискається турбокомпресором до 0,32 МПа та нагнітається на виробництво. Повітря нагрівається до 100-200 °С внаслідок стиснення .

ДР 2.1.4 Охолодження повітря та конденсація вологи

Повітря охолоджується у кожухотрубчатих теплообмінних апаратах до 25 °С при надходженні у міжтрубний простір та зневоднюється до 60% вмісту вологи. У труби подається вода питна температурою 20 °С. Конденсат, який виводиться із

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

міжтрубного простору та використана вода питна направляються до збірника нейтралізації.

ДР 2.1.5 Стабілізація тиску в системі

Операція відбувається у ресиверах. Тиск повітря падає до 0,3 МПа. Додатково відбувається видалення вологи до 40%. Конденсат направляють до збірника нейтралізації.

ДР 2.1.6 Підігрівання повітря

Повітря нагрівається електрокалорифером до температури, що перевищує температуру культивування – 35 °С [102, 103, 105].

ДР 2.1.7 Стерилізація повітря на головному фільтрі

Повітря очищається на панельних фільтрах, набитих скловолокном. Відбувається затримка біологічних та механічних часток, що перевищують 1 мкм. Допустимий перепад тиску – 250-450 Па. Ефективність очистки повітря – 95 %. Повітря з цієї операції направляється до ДР 1.4.2.2 для продувки лабораторного посуду та ТП 6.2 для продувки тканинних фільтрів.

ДР 2.1.8 Стерилізація повітря на індивідуальному фільтрі

Повітря очищається на глибинних фільтрах, набитих базальтовим скловолокном. Відбувається затримка біологічних та механічних часток, що перевищують 0,01 мкм. Допустимий перепад тиску – 450-650 Па. Ефективність очистки повітря – 99,995%. Відпрацьований фільтр направляють до ДР 1.4.3.1. Стерильне повітря направляють до ДР 4.2 та ТП 5 для аерації [105–107].

ДР 2.2 Підготовка вентиляційного повітря

Підстадія включає такі операції: забір повітря з атмосфери, грубе очищення вентиляційного повітря, нагнітання вентиляційного повітря, середнє очищення вентиляційного повітря, тонке очищення вентиляційного повітря.

ДР 2.2.1 Забір повітря з атмосфери

Операція відбувається за використання повітрозабірників, забір повітря здійснюється з висоти 2 м понад дахом.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДР 2.2.2 Грубе очищення вентиляційного повітря

Повітря очищається на панельних фільтрах набитих скловолокном. Відбувається затримка механічних та біологічних часток розміром більше 100 мкм. Допустимий перепад тиску – 150 Па. Ефективність очистки коливається в межах 80-90%. Відпрацьований панельний фільтр направляють на стерилізацію.

ДР 2.2.3 Нагнітання вентиляційного повітря

Повітря нагнітається відцентровим вентилятором, що створює тиск 0,5-1 кПа та швидкість циркуляції повітря 2-6 м/с.

ДР 2.2.4 Середнє очищення вентиляційного повітря

Повітря очищається на кишенькових фільтрах, набитих ацетатним волокном. Відбувається затримка часток розміром 10-100 мкм. Допускається проскок 100 од біологічних часок на 1 м³ повітря. Допустимий перепад тиску – 250-450 Па. Ефективність очистки, що досягається – 93-99%. Очищене повітря на цій стадії направляється до приміщень класу чистоти С, D. Відпрацьовані фільтри направляють на стерилізацію.

ДР 2.2.5 Тонке очищення вентиляційного повітря

Повітря очищається на панельних фільтрах, набитих супертонким скловолокном. Відбувається затримка часток розміром 0,5-10 мкм. Допускається проскок 1-50 од біологічних часок на 1 м³ повітря. Допустимий перепад тиску – 450-650 Па. Ефективність очистки, що досягається – 99-9995%. Очищене повітря на цій стадії направляється до приміщень класу чистоти А, В. Відпрацьовані фільтри направляють на стерилізацію [108].

ДР 2.3 Підготовка сушильного агента

Підстадія складається з таких операцій: забір повітря з атмосфери, очищення сушильного агента, нагнітання сушильного агента, підігрівання сушильного агента.

ДР 2.3.1 Забір повітря з атмосфери

Забір повітря проводять використовуючи спеціальні шахти, висотою не менше 8-10 м, які розташовані на відстані не менше 12 м від труб для викиду повітря. Контролюють початкову вологість повітря.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						47
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДР 2.3.2 Очищення сушильного агента

На касетних фільтрах, набитих скловолокном відбувається вловлювання механічних та біологічних часток розміром більше 10 мкм. Ефективність очистки становить 90%. Перепад тиску не більше 150 Па. Передбачається заміна фільтрів після 200-250 годин експлуатації або після різкого збільшення перепаду тиску.

ДР 2.3.3 Нагнітання сушильного агента

Повітря нагнітається відцентровим вентилятором, що створює тиск 1-2 к Па.

ДР 2.3.4 Підігрівання сушильного агента

Сушильний агент підігрівається на електрокалорифері до температури 70 °С та подається до ТП 10 [63, 102, 109].

ДР 3 Підготовка поживних середовищ

Стадія включає три підстадії: приготування поживних середовищ, стерилізація поживних середовищ, заповнення чашок Петрі поживним середовищем.

ДР 3.1 Приготування поживних середовищ

Підстадія включає наступні операції: приготування поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі, приготування поживного середовища для висіву культури в колби, приготування поживного середовища для посівного матеріалу, приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу.

ДР 3.1.1 Приготування поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі

У конічну колбу вносять (в г/л): дріжджевий екстракт (10), пептон (20), глюкоза (20), агар (15), воду дистильовану (935) температурою 25 °С, перемішують вручну, до розчинення компонентів. Готове середовище направляють до ДР 3.2.1. Кислотність середовища повинна знаходитися в межах 6,3 – 6,7.

ДР 3.1.2 Приготування поживного середовища для висіву культури в колби

У конічну колбу вносять (в г/л): дріжджевий екстракт (10), пептон (20), глюкоза (20), воду дистильовану (950) температурою 25 °С, перемішують вручну,

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		48

до розчинення компонентів. Готове середовище направляють до ДР 3.2.1. Кислотність середовища повинна знаходитися в межах 6,3 – 6,7 [47, 110].

ДР 3.1.3 Приготування поживного середовища для посівного матеріалу

У апарат для вирощування посівного матеріалу вносять компоненти (у г/л): $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (6), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,4), NaCl (0,5), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0,8), KH_2PO_4 (2), K_2HPO_4 (0,2), KI (0,1), FeCl_2 (0,05), ZnCl_2 (0,05), $\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (0,01), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,1), тіамін- HCl (0,0005), ріпакову олію (20 г/л) та воду питну температурою 25 °С (до необхідного об'єму). Середовище перемішують турбінною мішалкою частотою обертів – 300 об/хв. Кислотність середовища повинна знаходитися в межах 4,5-5,5.

ДР 3.1.4 Приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу

У апарат для виробничого біосинтезу вносять компоненти (у г/л): $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (6), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,4), NaCl (0,5), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0,8), KH_2PO_4 (2), K_2HPO_4 (0,2), KI (0,1), FeCl_2 (0,05), ZnCl_2 (0,05), $\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (0,01), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,1), тіамін- HCl (0,0005), ріпакову олію (140 г/л) та воду питну температурою 25 °С (до необхідного об'єму). Середовище перемішують турбінною мішалкою частотою обертів – 300 об/хв. Кислотність середовища повинна знаходитися в межах 4,5-5,5 [47].

ДР 3.2 Стерилізація поживних середовищ

Підстадія включає наступні операції: стерилізація поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі та колби, стерилізація поживного середовища для посівного матеріалу, стерилізація поживного середовища для виробничого біосинтезу.

ДР 3.2.1 Стерилізація поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі та колби

Операція відбувається у автоклавах при температурі 121 °С, подачею насиченої водяної пари під тиском 0,2 МПа протягом 15 хв. Стерильне поживне середовище подається до ДР 3.3.1 та ДР 4.1.2. Конденсат із автоклаву зливають до збірника нейтралізації [110].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		49

ДР 3.2.2 Стерилізація поживного середовища для посівного матеріалу

Операція відбувається в апараті для вирощування посівного матеріалу протягом 120 хв при температурі 126-130 °С. Насичена водяна пара під тиском 0,2 МПа подається у сорочку апарату. Конденсат виводять у збірник нейтралізації.

ДР 3.2.3 Стерилізація поживного середовища для виробничого біосинтезу

Операція відбувається у виробничому ферментері протягом 120 хв при температурі 126-130 °С. Насичена водяна пара подається у сорочку апарату. Конденсат виводять у збірник нейтралізації [99].

ДР 3.3 Заповнення чашок Петрі поживним середовищем

Підстадія включає дві операції: розлив стерильного поживного середовища та інкубування заповнених чашок Петрі.

ДР 3.3.1 Розлив стерильного поживного середовища

Стерильні чашки Петрі заповнюють стерильним поживним середовищем висотою 4-5 мм та залишають для застигання.

ДР 3.3.2 Інкубування заповнених чашок Петрі

За 24 години до засіву музейною культурою чашки поміщають в термостат догори дном при 37 °С. Заповнені, стерильні чашки направляють до ДР 4.1.1. Контаміновані чашки направляють до ЗВ [111].

ТП 4 Підготовка посівного матеріалу

Стадія включає дві підстадії: відновлення музейної культури та вирощування культури в апараті для посівного матеріалу.

ТП 4.1 Відновлення музейної культури

Підстадія включає дві операції: вирощування на чашках Петрі та вирощування в колбах.

ТП 4.1.1 Вирощування на чашках Петрі

Музейну культуру в кількості 10^8 од/мл в асептичних умовах висівають на чашки. Інкують у термостаті при температурі 27,5-28,5 °С протягом 48 годин.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						50
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ТП 4.1.2 Вирощування в колбах

Культуру пересівають в асептичних умовах у 100 мл колби Ерленмейєра в кількості $2 \cdot 10^8$ од/мл. Інкують при температурі 27,5-28,5 °С протягом 24 годин на шейкері, частотою обертання 140 об/хв. Відпрацьовані колби направляють до ДР 1.4.2.1.

ТП 4.2 Вирощування культури в апараті для посівного матеріалу

Культуру із колб вносять у апарат для вирощування посівного матеріалу (із розрахунку 1 г біомаси біологічного агента / л поживного середовища у апараті). Температуру підтримують на рівні 27,5-28,5 °С подачею води питної температурою 20 °С у сорочку апарату. Вирощують протягом 24 годин. Стерильне повітря температурою 30 °С подається через барботер у кількості 0,6 м³ повітря на 1 м³ культуральної рідини за 1 хвилину. Коефіцієнт заповнення апарату – 60%. Частота обертання турбінної відкритої мішалки – 800 об/хв. Для регуляції рН використовують 0,1 н розчин NaOH. Створюють надлишковий тиск в апараті 0,02 МПа. Відпрацьоване повітря направляють до ЗВ 12.4.1, воду до збірника нейтралізації.

ТП 5 Виробничий біосинтез

Культуру із апарату для вирощування посівного матеріалу перекачують по стерильному трубопроводі до ферментеру у такій кількості, щоб початкова концентрація культури складала 1,6 г/м³ поживного середовища. Температуру підтримують на рівні 27,5-28,5 °С подачею води питної температурою 20 °С у сорочку апарату. Вирощують протягом 144 годин. Стерильне повітря подається через барботер у кількості 0,6-0,7 м³ повітря на 1 м³ культуральної рідини за 1 хвилину. Для регуляції рН подають 0,1 н розчин NaOH. Коефіцієнт заповнення апарату – 65%. Визначають значення економічного показника (0,063 г/г культуральної рідини за годину), швидкість накопичення цільового продукту (1,34 г/л культуральної рідини за годину). Підтримують надлишковий тиск в апараті 0,02 МПа. Кінцева концентрація лимонної кислоти в культуральній рідині повинна становити не менше 17,6%. Відпрацьоване повітря направляють до ЗВ 12.4.1, культуральну рідину – на фільтрацію [47].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						51
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ТП 6 Відділення біомаси від культуральної рідини

Стадія складається з трьох підстадій: відділення відомаси від культуральної рідини, продувка тканинних фільтрів та регенерація серветок фільтр-пресу.

ТП 6.1 Відділення біомаси від культуральної рідини

Підстадія відбувається на фільтр-пресі. Процес відділення проходить під тиском 1,6 МПа. Розчин лимонної кислоти направляється до ТП 7.1.

ТП 6.2 Продувка тканинних фільтрів

Біомаса здувається стисненим повітрям від ДР 2.1.7 під тиском 0,3 МПа до піддону. Біомаса направляється до ЗВ 12.2 на знешкодження.

ТП 6.3 Регенерація серветок фільтр-пресу

Серветки фільтр-пресу промивають водою питною температурою 20 °С. Під час генерального прибирання бязеві серветки знімають та направляють до ПВ 13.3

ТП 7 Концентрування розчину лимонної кислоти

Стадія включає наступні підстадії: I-ше випарювання розчину лимонної кислоти, екстракція лимонної кислоти, вивільнення лимонної кислоти, II-ге випарювання розчину лимонної кислоти.

ТП 7.1 I-ше випарювання розчину лимонної кислоти

Підстадія проходить у випарних апаратах. Розчин із початковою концентрацією лимонної кислоти 17,82% циркулює у випарному апараті протягом 6 годин під розрідженням 80 кПа до кінцевої концентрації 58,66%. Температура кипіння – 79,4 °С. Рівень рідини в трубах повинен становити не більше 3,2 м. У міжтрубний простір подається насичена водяна пара під тиском 0,2 МПа, витратою 0,6313 кг/с. Конденсат в аналогічній кількості направляють до збірника нейтралізації. Вторинна пара витратою 0,497 кг/с відкачується до ПВ 13.3 [63].

ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти

Підстадія проходить у апараті з механічним перемішуючим пристроєм – турбінною мішалкою. В апарат вносять екстрагенти (у %): Alamine 336 (47), IsoparK (3), 1-n-octanol (50) у співвідношенні 3 частини суміші екстрагенту до 1 частини водного розчину лимонної кислоти. Процес відбувається при температурі 40 °С, що підтримується подачею води питною температурою 50 °С у сорочку.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Екстракція проходить при перемішуванні частотою 300 об/хв протягом 10 хв. Розділення фаз відбувається протягом 60 хв. Рідку фазу зливають до збірника нейтралізації.

ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти

Підстадія відбувається у тому ж апараті при температурі 70 °С. В апарат подають воду питну температурою 70 °С в кількості 5869,5 л. Температура підтримується подачею насиченої водяної пари під тиском 0,2 МПа в сорочку апарату. Конденсат виводиться до збірника нейтралізації. Вивільнення відбувається при перемішуванні частотою 300 об/хв протягом 10 хв. Остаточне розділення фаз відбувається протягом 60 хв [12].

ТП 7.4 II-ге випарювання розчину лимонної кислоти

Підстадія проходить у випарному апараті. Розчин із початковою концентрацією лимонної кислоти 31% циркулює у випарному апараті під розрідженням 80 кПа до кінцевої концентрації 71%. Температура кипіння – 81,7 °С. Рівень розчину в трубах повинен становити не більше 2,3 м. У міжтрубний простір подається насичена водяна пара під тиском 0,2 МПа, в кількості 0,285 кг/с. Конденсат в кількості 0,285 кг/с направляють до збірника нейтралізації. Вторинна пара витратою 0,221 кг/с відкачується до ПВ 13.3.

ТП 8 Кристалізація лимонної кислоти

Стадія складається з таких підстадій: перший етап кристалізації, другий етап кристалізації, третій етап кристалізації, четвертий етап кристалізації, п'ятий етап кристалізації.

ТП 8.1 Перший етап кристалізації

У сорочку подають воду питну температурою 20 °С. Відбувається охолодження розчину від 70 до 37 °С зі швидкістю 20°С/год. Частота обертання якірної мішалки – 20 об/хв. Відпрацьовану воду направляють до збірника нейтралізації.

ТП 8.2 Другий етап кристалізації

У сорочку подають воду питну температурою 20 °С. Вносять затравку кристалів у кількості 0,05 % від маси маточного розчину. Відбувається

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						53
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

охолодження розчину від 37 до 27 °С зі швидкістю 10°С/год. Частота обертання якірної мішалки – 20 об/хв. Відпрацьовану воду направляють до збірника нейтралізації.

ТП 8.3 Третій етап кристалізації

У сорочку подають воду питну температурою 20 °С. Відбувається охолодження кристалів від 27 до 22 °С зі швидкістю 5°С/год. Частота обертання якірної мішалки – 20 об/хв. Відпрацьовану воду направляють до збірника нейтралізації.

ТП 8.4 Четвертий етап кристалізації

У сорочку подають фреон-22. Відбувається охолодження кристалів від 22 до 8 °С зі швидкістю 3°С/год. Частота обертання якірної мішалки – 20 об/хв. Відпрацьовану воду направляють до збірника нейтралізації.

ТП 8.5 П'ятий етап кристалізації

У сорочку подають фреон-22. Відбувається витримування кристалів при температурі 8 °С протягом 30 хв. Частота обертання якірної мішалки – 20 об/хв. Відпрацьовану воду направляють до збірника нейтралізації.

ТП 9 Відділення кристалів лимонної кислоти

Стадія складається з трьох підстадій: перший етап відділення, другий етап відділення, промивання кристалів лимонної кислоти.

ТП 9.1 Перший етап відділення

Запускають сепаратор на частоті обертання 300 об/хв та вносять суспензію кристалів. Маточний розчин направляють до ЗВ 12.1.

ТП 9.2 Другий етап відділення

Після внесення кристалів збільшують частоту до 960 об/хв. Процес продовжують до тих пір, поки не завершиться витікання маточного розчину. Маточний розчин направляють до ЗВ 12.1.

ТП 9.3 Промивання кристалів лимонної кислоти

Кристали промивають водою питною температурою 35 °С, при цьому не зупиняючи сепаратор. Процес завершують після повного витікання води. Кристали вологістю 2-3% направляються до ТП 10. Рідкі відходи направляють до ЗВ 12.1.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

ТП 10 Сушіння лимонної кислоти

Стадія відбувається у барабанних сушарках при температурі 35 °С, частотою обертання апарату – 4-7 об/хв. Всередину подають сушильний агент від ДР 2.3.4 температурою 70 °С. Відпрацьований сушильний агент направляють до ЗВ 12.4.2. Кристали вологістю 0,5% подають на пакування.

ПМВ 11 Фасування кристалічної лимонної кислоти

Лимонна кислота фасується фасувальною машиною у поліетиленові мішки-вкладиші по 15 кг. Готовий продукт відправляють на склад [63].

ЗВ 12 Знешкодження відходів та викидів

Стадія включає наступні підстадії: знешкодження рідких відходів, знешкодження некондиційного матеріалу, знешкодження твердих відходів, знешкодження газоподібних викидів.

ЗВ 12.1 Знешкодження рідких відходів

До апарату направляють конденсат, стічні води тощо. Для корекції рН використовують розчини соляної кислоти та їдкого натру від ДР 1.1.5 та ДР 1.1.4 відповідно. Стічні води з рН 7 зливають у каналізацію.

ЗВ 12.2 Знешкодження некондиційного матеріалу

Біомасу обробляють гострою насиченою парою під тиском 0,2 МПа протягом 45 хв. Процес проходить у місткісних апаратах при 85-90 °С та обертанні мішалки 100 об/хв. Кислотність суспензії корегують розчинами соляної кислоти та їдкого натру, після досягнення рівня рН 7 зливають у каналізацію [112].

ЗВ 12.3 Знешкодження твердих відходів

Відпрацьований технологічний одяг (халати, рукавички, маски, чепчики), бракований лабораторний посуд знезаражують у 3% розчині хлораміну від ДР 1.1.6 [93].

ЗВ 12.4 Знешкодження газоподібних викидів

Підстадія включає дві операції: знешкодження відпрацьованого технологічного аераційного повітря та знешкодження відпрацьованого сушильного агента.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						55
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

ЗВ 12.4.1 Знешкодження відпрацьованого технологічного аераційного повітря

Відпрацьоване повітря очищається у патронних фільтрах. Відбувається затримка часток розміром більше 0,6 мкм. Допустимий перепад тиску становить 450-650 Па. Ефективність очистки становить 99,995%. Очищене повітря відводять в атмосферу. Тверді відходи знешкоджують на ЗВ 12.2.

ЗВ 12.4.2 Знешкодження відпрацьованого сушильного агента

Відпрацьований сушильний агент очищається у рукавних фільтрах, ефективність очистки становить 90%. Порошок лимонної кислоти розчиняють у кристалізаторі. Повітря викидається в атмосферу [102].

ПВ 13 Переробка відходів та викидів

Стадія включає дві підстадії: регенерацію вентиляційного повітря та регенерацію серветок фільтр-пресу.

ПВ 13.1 Регенерація вентиляційного повітря

Стадія передбачає очистку відпрацьованого вентиляційного повітря на панельних фільтрах, заповнених скловолокном, при відкачуванні його осьовим вентилятором. Ефективність очистки становить 90%. Очищене повітря направляють до системи підготовки вентиляційного повітря. Допустимий перепад тиску становить 250 Па [108].

ПВ 13.2 Регенерація серветок фільтр-пресу

Підстадія передбачає замочування серветок у ємностях з 5% розчином соди на 24 години. Після чого вони сушаться на складі. Рідкі відходи направляють до ЗВ 12.2 [113].

ПВ 13.3 Конденсація водяної пари

Вторинна пара та відпрацьована насичена водяна пара конденсується у барометричних конденсаторах, куди подається вода питна температурою 20 °С для охолодження пари. Конденсат стікає по барометричній трубі до барометричного ящику, звідки направляється до каналізації [63].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						56
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

4.4 Матеріальний баланс

У таблиці 4.3 наведено матеріальний баланс стадії концентрування.

Таблиця 4.3 – Матеріальний баланс стадії концентрування

Використано					Отримано				
Стадія	Назва сировини, матеріалів та напів-продуктів	Кількість			Стадія	Назва кінцевого продукту або напів-продукту, відходів та втрат	Кількість		
		т	м ³	шт			т	м ³	шт
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ТП 7.1	Розчин ЛК		15,42		ТП 7.1	Упарений розчин ЛК		4,68	
	Насичена водяна пара	13,64				Конденсат		13,64	
						Вторинна пара	10,74		
						Втрати		0,01	
Всього:		13,64	15,42		Всього:		10,74	18,33	
ТП 7.2	Упарений розчин ЛК		4,68		ТП 7.2	Суміш екстрагентів і ЛК		16,76	
	Alamine 336		6,59			Вода питна		1,9	
	IsoparK		7			Втрати		0,02	
	1-н-октанол		0,41						
Всього:			18,68		Всього:			18,68	

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ТП 7.3	Суміш екстрагентів і ЛК		16,76		ТП 7.3	Розчин ЛК		8,71	
	Вода питна		5,98			Суміш екстрагентів		14	
						Втрати		0,03	
Всього:			22,74		Всього:			22,74	
ТП 7.4	Розчин ЛК		8,71		ТП 7.4	Упарений розчин ЛК		3,8	
	Насичена вторинна пара	6,32				Конденсат		6,32	
						Вторинна пара	4,9		
						Втрати		0,01	
Всього:		6,32	8,71		Всього:		4,9	10,13	

4.5 Контроль виробництва

У таблиці 4.4 наведено контрольні точки виробництва лимонної кислоти.

Таблиця 4.4 – Перелік контрольних точок

Назва стадії та номер контрольної точки	Об'єкт контролю та показник, що контролюється	Метод контролю	Періодич- ність перевірки	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5

									Арк.
									58
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>				

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 1.1.1</p> <p>Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів для поверхонь</p> <p>Кт 1</p>	<p>Миючий розчин з дезінфікуючим ефектом.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний, термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>40 °С</p>
<p>ДР 1.1.1</p> <p>Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів для поверхонь</p> <p>Кх 2</p>	<p>Миючий розчин з дезінфікуючим ефектом.</p> <p>Концентрація</p>	<p>Візуальний, аналітичний</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>0,5%</p> <p>1%</p>
<p>ДР 1.1.2</p> <p>Підготовка дезінфікуючого розчину для обробки рук персоналу</p> <p>Кх 3</p>	<p>Концентрований етиловий спирт.</p> <p>Концентрація</p>	<p>Візуальний, ареометричний, аерометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>96%</p>
<p>ДР 1.1.2</p> <p>Підготовка дезінфікуючого розчину</p>	<p>Вода питна.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний, термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>20 °С</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
для обробки рук персоналу Кт 4				
ДР 1.1.2 Підготовка дезінфікуючого розчину для обробки рук персоналу Кх 5	Готовий розчин. Концентрація	Візуальний, ареометричний, аеромет	Кожну операцію	70%
ДР 1.1.3 Підготовка миючого розчину для миття обладнання Кт 6	Відкрита турбінна мішалка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	100 об/хв
ДР 1.1.3 Підготовка миючого розчину для миття обладнання Кт 7	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	40 °С
ДР 1.1.3 Підготовка миючого розчину для миття обладнання Кх 8	Готовий розчин. Кислотність	Візуальний, фізичний, рН-метр	Кожну операцію	13,7

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		60

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.1.4 Підготовка розчину лугу Кт 9	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ДР 1.1.4 Підготовка розчину лугу Кх 10	Готовий розчин. Кислотність	Візуальний, фізичний, рН-метр	Кожну операцію	13,0
ДР 1.1.4 Підготовка розчину лугу Кт 11	Турбінна мішалка. Частота обертів	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	100 об/хв
ДР 1.1.5 Підготовка розчину кислоти Кт 12	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ДР 1.1.5 Підготовка розчину кислоти Кх 13	Концентрована кислота. Густина	Візуальний, аерометрич- ний, аерометр	Кожну операцію	1,1885 г/л
ДР 1.1.5 Підготовка розчину кислоти Кх 14	Готовий розчин. Кислотність	Візуальний, фізичний, рН-метр	Кожну операцію	1,1

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.1.5 Підготовка розчину кислоти Кт 15	Турбінна мішалка. Частота обертів	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	100 об/хв
ДР 1.1.6 Підготовка розчину хлораміну Кт 16	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ДР 1.1.6 Підготовка розчину хлораміну Кх 17	Готовий розчин. Кислотність	Візуальний, фізичний, рН-метр	Кожну операцію	10,98
ДР 1.1.4 Підготовка розчину каустичної соди Кт 18	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ДР 1.1.4 Підготовка розчину каустичної соди Кх 19	Готовий розчин. Кислотність	Візуальний, фізичний, рН-метр	Кожну операцію	12,9

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.2.1 Медичне обстеження персоналу Кт 20	Медичні книжки. Запис про проходження огляду	Візуальний	Раз на півріччя	
ДР 1.2.2 Навчання персоналу Кт 21	Персонал. Наявність залишкових знань після навчання	Співбесіда, тестування	Кожну операцію	
ДР 1.2.3 Контроль готовності персоналу до роботи в чистих приміщеннях Кт 22	Персонал. Записи у листах здоров'я	Візуальний	Кожну операцію	
ДР 1.2.3 Контроль готовності персоналу до роботи в чистих приміщеннях Кт 23	Персонал, робочий одяг. Візуальна чистота	Візуальний	Кожну операцію	

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.2.3 Контроль готовності персоналу до роботи в чистих приміщеннях Км 24	Персонал, робочий одяг. Мікробіологічна забрудненість	Змив з рук, одягу, висів на чашки Петрі	Кожну операцію Один раз на тиждень	Відсутність мікрофлори
ДР 1.3.1 Щоденне прибирання Кт 25	Приміщення. Візуальна забрудненість поверхонь	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність забруднень
ДР 1.3.1 Щоденне прибирання Км 26	Приміщення. Мікробіологічна забрудненість поверхонь	Змив з поверхонь, висів на чашки Петрі	Один раз на два дні	Вміст мікрофлори відповідно до класу чистоти
ДР 1.3.2 Генеральне прибирання Кт 27	Приміщення. Візуальна забрудненість поверхонь	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність видимих забруднень
ДР 1.3.2 Генеральне прибирання Км 28	Приміщення. Мікробіологічна забрудненість поверхонь	Змив з поверхонь, висів на чашки Петрі	Один раз на два дні	Вміст мікрофлори відповідно до класу чистоти

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.1.1 Первинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 29	Виробниче обладнання. Візуальна забрудненість поверхонь	Візуальний, фізичний, система Path- check,	Кожну операцію	Відсутність забруднень
ДР 1.4.1.1 Первинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 30	Вода питна. Температура	Візуальний, Фізичний, термометр	Кожну операцію	75-90°C
ДР 1.4.1.1 Первинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 31	Вода питна. Тиск	Візуальний, Фізичний, манометр	Кожну операцію	0,6-1МПа
ДР 1.4.1.1 Первинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 32	Вода питна. Експозиція	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	3-10 хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.1.1 Первинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 33	Вода питна. Витрата	Візуальний, фізичний, витратомір	Кожну операцію	0,05-0,67 м ³ /хв
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 34	Виробниче обладнання. Візуальна чистота внутрішніх поверхонь, відсутність миючого засобу	Візуальний, система Path- chek	Кожну операцію	Відсутність забруднень
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 35	Миючий розчин. Витрата	Візуальний, фізичний, витратомір рідинний	Кожну операцію	0,05-0,67 м ³ /хв
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 36	Миючий розчин. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,6-1 МПа
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 37	Миючий розчин. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	40 °С

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 38	Миючий розчин. Кислотність	Візуальний, фізичний, рН-метр	Кожну операцію	8-11
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 39	Миючий розчин. Експозиція	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	10-60 хв
ДР 1.4.1.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 40	Миючий розчин. Витрата	Візуальний, фізичний, витратомір	Кожну операцію	0,05-0,67 м ³ /хв
ДР 1.4.1.3 Вторинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 41	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20°C
ДР 1.4.1.3 Вторинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 42	Вода питна. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,6-1МПа

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.1.3 Вторинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 43	Вода питна. Експозиція	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	3-10 хв
ДР 1.4.1.3 Вторинне ополіскування обладнання та комунікацій Кт 44	Вода питна. Електро-провідність	Візуальний, фізичний, датчик електропровідності	Кожну операцію	2-5 мСм/см
ДР 1.4.1.4 Перевірка на герметичність та технічний огляд Кт 45	Виробниче обладнання, комунікації. Готовність до роботи	Візуальний	Кожну операцію	Справне обладнання та комунікації
ДР 1.4.1.4 Перевірка на герметичність та технічний огляд Кт 46	Виробниче обладнання, комунікації. Герметичність	Візуальний, використання щупів	Кожну операцію	Відсутність витоків
ДР 1.4.1.4 Перевірка на герметичність та технічний огляд Кт 47	Тетрахлорметан. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,5 МПа

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		68

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.1.4 Перевірка на герметичність та технічний огляд Кт 48	Тетрахлорметан. Експозиція	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	60 хв
ДР 1.4.1.5 Стерилізація обладнання та комунікацій Кт 49	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ДР 1.4.1.5 Стерилізація обладнання та комунікацій Кт 50	Процес. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	120-126 °С
ДР 1.4.1.5 Стерилізація обладнання та комунікацій Кт 51	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	60 хв
ДР 1.4.1.5 Стерилізація обладнання та комунікацій Км 52	Виробниче обладнання. Стерильність	Використання біоіндикаторів	Раз на два тижні	Відсутність зміни забарвлення на жовтий

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.2.1 Миття лабораторного посуду Кт 53	Процес. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	50 °С
ДР 1.4.2.1 Миття лабораторного посуду Кт 54	Вада питна. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ДР 1.4.2.1 Миття лабораторного посуду Кт 55	Миючий розчин. Експозиція	Візуальний, фізичний, реле часу	Кожну операцію	15 хв
ДР 1.4.2.1 Миття лабораторного посуду Кт 56	Лабораторний посуд. Візуальна чистота	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність забруднень
ДР 1.4.2.1 Миття лабораторного посуду Кт 57	Вода питна. Електро- провідність	Візуальний, фізичний, датчик електропро- відності	Кожну операцію	2-5 мСм/см

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.2.2 Продувка лабораторного посуду Кт 58	Повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	70 °С
ДР 1.4.2.2 Продувка лабораторного посуду Кт 59	Процес продувки. Тривалість	Візуальний, фізичний, реле часу	Кожну операцію	5 хв
ДР 1.4.2.2 Продувка лабораторного посуду Кт 60	Лабораторний посуд. Вологість	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність залишків води
ДР 1.4.2.3 Стерилізація лабораторного обладнання Кт 61	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ДР 1.4.2.3 Стерилізація лабораторного обладнання Кт 62	Процес. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	132 °С

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.2.3 Стерилізація лабораторного обладнання Кт 63	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, реле часу	Кожну операцію	20 хв
ДР 1.4.2.3 Стерилізація лабораторного обладнання Км 64	Виробниче обладнання. Стерильність	Використання біоіндикаторів	Раз на два тижні	Відсутність зміни забарвлення на жовтий
ДР 1.4.3.1 Стерилізація фільтрів системи очистки повітря Кт 65	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ДР 1.4.3.1 Стерилізація фільтрів системи очистки повітря Кт 66	Процес. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	120 °С
ДР 1.4.3.1 Стерилізація фільтрів системи очистки повітря Кт 67	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	240 хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 1.4.3.2 Продувка фільтрів системи очистки повітря Кт 68	Процес продувки. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	10 хв
ДР 1.4.3.2 Продувка фільтрів системи очистки повітря Кт 69	Повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	30 °С
ДР 1.4.3.2 Продувка фільтрів системи очистки повітря Кт 70	Повітря. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,3 МПа
ДР 2.1.1 Забір по- вітря з атмосфери Кт 71	Атмосферне повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	
ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери Кх 72	Атмосферне повітря. Вологість	Візуальний, психромет- ричний, психрометр	Кожну операцію	
ДР 2.1.2 Попереднє очищення повітря Кт 73	Очищене повітря. Розмір механіч- них та біологіч- них часток	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	10 мкм

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

ДП 7111.00.000 ПЗ

Арк.

73

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 2.1.2 Попереднє очищення повітря Кт 74	Очищене повітря. Ефективність очистки	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	65-90%
ДР 2.1.2 Попереднє очищення повітря Кт 75	Фільтр попереднього очищення. Перепад тиску	Візуальний, фізичний, манометр	Двічі на місяць	150 Па
ДР 2.1.2 Попереднє очищення повітря Кт 76	Фільтр попереднього очищення. Тривалість служби	Візуальний	Кожну операцію	200-250 год
ДР 2.1.3 Стиснення і транспортування повітря Кт 77	Стиснене повітря. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,32 МПа
ДР 2.1.3 Стиснення і транспортування повітря Кт 78	Стиснене повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	100-200 °С

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 2.1.4 Охолодження повітря та конденсація вологи Кт 79	Охоложене повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	25 °С
ДР 2.1.4 Охолодження повітря та конденсація вологи Кт 80	Вода питна Температура	Візуальний, фізичний термометр	Кожну операцію	20 °С
ДР 2.1.4 Охолодження повітря та конденсація вологи Кх 81	Охоложене повітря. Вологість	Візуальний, психромет- ричний, психрометр	Кожну операцію	60 %
ДР 2.1.5 Стабілізація тиску в системі Кт 82	Повітря. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,3 МПа
ДР 2.1.5 Стабілізація тиску в системі Кх 83	Повітря. Вологість	Візуальний, психромет- ричний, психрометр	Кожну операцію	40 %

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 2.1.6 Підігрівання повітря Кт 84	Підігріте повітря. Температура	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	35 °С
ДР 2.1.7 Стерилізація повітря на голов- ному фільтрі Кт 85	Стерильне повітря. Ефективність очистки	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	95 %
ДР 2.1.7 Стерилізація повітря на голов- ному фільтрі Кт 86	Стерильне повітря. Розмір механіч- них часток	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	1 мкм
ДР 2.1.7 Стерилізація повітря на голов- ному фільтрі Кт 87	Головний фільтр. Перепад тиску	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	250-450 Па
ДР 2.1.8 Стери- лізація повітря на індивідуальному фільтрі Кт 88	Стерильне повітря. Ефективність очистки	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	99,995 %

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 2.1.8 Стерилізація повітря на індивідуальному фільтрі Кт 89	Стерильне повітря. Розмір механічних часток	Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості	Двічі на місяць	0,01 мкм
ДР 2.1.8 Стерилізація повітря на індивідуальному фільтрі Км 90	Стерильне повітря. Кількість біологічних часток	Візуальний, аналітичний, використання склянки боброва	Двічі на місяць	Відсутність
ДР 2.1.8 Стерилізація повітря на індивідуальному фільтрі Кт 91	Індивідуальний фільтр. Перепад тиску	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	450-650 Па
ДР 2.2.1 Забір повітря з атмосфери Кт 92	Атмосферне повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	
ДР 2.2.1 Забір повітря з атмосфери Кх 93	Атмосферне повітря. Вологість	Візуальний, психрометричний, психрометр	Кожну операцію	

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 2.2.2 Грубе очищення повітря Кт 94	Механічні та біологічні частки. Розмір	Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості	Двічі на місяць	100 мкм
ДР 2.2.2 Грубе очищення повітря Кт 95	Фільтр грубого очищення. Перепад тиску	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	150 Па
ДР 2.2.2 Грубе очищення повітря Кт 96	Повітря. Ефективність очистки	Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості	Двічі на місяць	80-90%
ДР 2.2.3 Нагнітання вентиляційного повітря Кт 97	Повітря. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,5-1 кПа
ДР 2.2.3 Нагнітання вентиляційного повітря Кт 98	Повітря. Швидкість потоку	Візуальний, фізичний, анемометр	Кожну операцію	2-6 м/с
ДР 2.2.4 Середнє очищення вентиляційного повітря Кт 99	Механічні та біологічні частки. Розмір	Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості	Двічі на місяць	10-100 мкм

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 2.2.4</p> <p>Середнє очищення вентиляційного повітря</p> <p>Кт 100</p>	<p>Біологічні частки.</p> <p>Кількість</p>	<p>Візуальний, седиментаційний</p>	<p>Раз на тиждень</p>	<p>100 од/м³</p>
<p>ДР 2.2.4</p> <p>Середнє очищення вентиляційного повітря</p> <p>Кт 101</p>	<p>Фільтр середнього очищення.</p> <p>Перепад тиску</p>	<p>Візуальний, фізичний, манометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>250-450 Па</p>
<p>ДР 2.2.4</p> <p>Середнє очищення вентиляційного повітря</p> <p>Кт 102</p>	<p>Повітря.</p> <p>Ефективність очистки</p>	<p>Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості</p>	<p>Двічі на місяць</p>	<p>93-99%</p>
<p>ДР 2.2.5</p> <p>Тонке очищення вентиляційного повітря</p> <p>Кт 103</p>	<p>Механічні та біологічні частки.</p> <p>Розмір</p>	<p>Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості</p>	<p>Двічі на місяць</p>	<p>0,5-10 мкм</p>
<p>ДР 2.2.5</p> <p>Тонке очищення вентиляційного повітря</p> <p>Кт 104</p>	<p>Біологічні частки.</p> <p>Кількість</p>	<p>Візуальний, седиментаційний</p>	<p>Раз на тиждень</p>	<p>1-50 од/м³</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 2.2.5 Тонке очищення вентиляційного повітря Кт 105	Фільтр тонкого очищення. Перепад тиску	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	450-650 Па
ДР 2.2.5 Тонке очищення вентиляційного повітря Кт 106	Повітря. Ефективність очистки	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	99-99,995%
ДР 2.3.1 Забір повітря з атмосфери Кт 107	Атмосферне повітря. Температура	Візуальний, фізичний, температура	Кожну операцію	
ДР 2.3.1 Забір повітря з атмосфери Кх 108	Атмосферне повітря. Вологість	Візуальний, психромет- ричний, психрометр	Кожну операцію	
ДР 2.3.2 Очищення суши- льного агента Кт 109	Механічні частки. Розмір	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	10 мкм
ДР 2.3.2 Очищення суши- льного агента Кт 110	Фільтр очистки. Перепад тиску	Візуальний, фізичний, манометр	Раз на тиждень	150 Па

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 2.3.2</p> <p>Очищення сушильного агента</p> <p>Кт 111</p>	<p>Очищений сушильний агент.</p> <p>Ефективність очистки</p>	<p>Візуальний, аспіраційний, датчик запиленості</p>	<p>Двічі на місяць</p>	<p>90%</p>
<p>ДР 2.3.3</p> <p>Нагнітання сушильного агента</p> <p>Кт 112</p>	<p>Сушильний агент.</p> <p>Тиск</p>	<p>Візуальний, фізичний</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>1-2 кПа</p>
<p>ДР 2.3.4</p> <p>Підігрівання сушильного агента</p> <p>Кт 113</p>	<p>Сушильний агент.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>70 °С</p>
<p>ДР 3.1.1</p> <p>Приготування поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі</p> <p>Кт 114</p>	<p>Компоненти ПС.</p> <p>Маса</p>	<p>Візуальний, використання ваг</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Кількості відповідно до технологічного регламенту</p>
<p>ДР 3.1.1</p> <p>Приготування поживного середовища для висіву культури на ЧП</p> <p>Кт 115</p>	<p>Вода дистильована.</p> <p>Об'єм</p>	<p>Візуальний, використання мірного посуду</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Об'єм відповідно до технологічного регламенту</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 3.1.1 Приготування поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі Кт 116	Вода дистильована. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	25 °С
ДР 3.1.1 Приготування поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі Кх 117	Готове ПС. Кислотність	Візуальний, потенціо- метричний, рН-метр	Кожну операцію	6,5±0,2
ДР 3.1.2 Приготування поживного середовища для висіву культури в колби Кт 118	Компоненти ПС. Маса	Візуальний, викорис- тання ваг	Кожну операцію	Кількості відповідно до технологічного регламенту
ДР 3.1.2 Приготування поживного середовища для висіву культури в колби Кт 119	Вода дистильована. Об'єм	Візуальний, викорис- тання мір- ного посуду	Кожну операцію	Об'єм відповідно до технологічного регламенту

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 3.1.2</p> <p>Приготування поживного середовища для висіву культури в колби</p> <p>Кт 120</p>	<p>Вода</p> <p>дистильована.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний,</p> <p>фізичний,</p> <p>термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>25 °С</p>
<p>ДР 3.1.2</p> <p>Приготування поживного середовища для висіву культури в колби</p> <p>Кх 121</p>	<p>Готове ПС.</p> <p>Кислотність</p>	<p>Візуальний,</p> <p>потенціометричний,</p> <p>pH-метр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>6,5±0,2</p>
<p>ДР 3.1.3</p> <p>Приготування поживного середовища для посівного матеріалу</p> <p>Кт 122</p>	<p>Компоненти ПС в дозаторі.</p> <p>Маса</p>	<p>Візуальний,</p> <p>фізичний,</p> <p>дозатор</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Кількості відповідно до технологічного регламенту</p>
<p>ДР 3.1.3</p> <p>Приготування поживного середовища для посівного матеріалу</p> <p>Кт 123</p>	<p>Вода питна.</p> <p>Об'єм</p>	<p>Візуальний,</p> <p>фізичний,</p> <p>витратомір</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Об'єм відповідно до технологічного регламенту</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 3.1.3 Приготування поживного середовища для посівного матеріалу Кт 124	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	25 °С
ДР 3.1.3 Приготування поживного середовища для посівного матеріалу Кт 125	Турбінна мішалка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	300 об/хв
ДР 3.1.3 Приготування поживного середовища для посівного матеріалу Кх 126	Готове ПС. Кислотність	Візуальний, потенціометричний, рН-метр	Кожну операцію	5,5±0,5
ДР 3.1.4 Приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу Кт 127	Компоненти ПС в дозаторі. Маса	Візуальний, фізичний, дозатор	Кожну операцію	Відповідно до технологічного регламенту

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 3.1.4 Приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу Кт 128	Вода питна. Об'єм	Візуальний, фізичний, витратомір	Кожну операцію	Відповідно до технологічного регламенту
ДР 3.1.4 Приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу Кт 129	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	25 °С
ДР 3.1.4 Приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу Кт 130	Турбінна мішалка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	300 об/хв
ДР 3.1.4 Приготування поживного середовища для виробничого біосинтезу Кх 131	Готове ПС. Кислотність	Візуальний, потенціометричний, рН-метр	Кожну операцію	5,5±0,5

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 3.2.1</p> <p>Стерилізація поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі та колби</p> <p>Кт 132</p>	<p>Насичена водяна пара.</p> <p>Тиск</p>	<p>Візуальний, фізичний, манометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>0,2 МПа</p>
<p>ДР 3.2.1</p> <p>Стерилізація поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі та колби</p> <p>Кт 133</p>	<p>Процес.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний, термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>121 °С</p>
<p>ДР 3.2.1</p> <p>Стерилізація поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі та колби</p> <p>Кт 134</p>	<p>Процес.</p> <p>Тривалість</p>	<p>Візуальний, фізичний, реле часу</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>15 хв</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 3.2.1</p> <p>Стерилізація поживного середовища для висіву культури на чашки Петрі та колби</p> <p>Км 135</p>	<p>Поживне середовище.</p> <p>Якість стерилізації</p>	<p>Візуальний, викорис-тання біо-індикаторів</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Відсутність зміни забарвлення на жовтий</p>
<p>ДР 3.2.2</p> <p>Стерилізація поживного сере-довища для по-сівного матеріалу</p> <p>Кт 136</p>	<p>Насичена водяна пара.</p> <p>Тиск</p>	<p>Візуальний, фізичний, манометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>0,2 МПа</p>
<p>ДР 3.2.2</p> <p>Стерилізація поживного сере-довища для по-сівного матеріалу</p> <p>Кт 137</p>	<p>Процес.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний, термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>126-130 °С</p>
<p>ДР 3.2.2</p> <p>Стерилізація поживного сере-довища для по-сівного матеріалу</p> <p>Кт 138</p>	<p>Процес.</p> <p>Тривалість</p>	<p>Візуальний, фізичний, годинник</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>120 хв</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 3.2.2</p> <p>Стерилізація поживного середовища для посівного матеріалу</p> <p>Км 139</p>	<p>Поживне середовище.</p> <p>Якість стерилізації</p>	<p>Візуальний, викорис-тання біо-індикаторів</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Відсутність зміни забарвлення на жовтий</p>
<p>ДР 3.2.3</p> <p>Стерилізація поживного середовища для виробничого біосинтезу</p> <p>Кт 140</p>	<p>Насичена водяна пара.</p> <p>Тиск</p>	<p>Візуальний, фізичний, манометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>0,2 МПа</p>
<p>ДР 3.2.3</p> <p>Стерилізація поживного середовища для виробничого біосинтезу</p> <p>Кт 141</p>	<p>Процес.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний, термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>126-130 °С</p>
<p>ДР 3.2.3</p> <p>Стерилізація поживного середовища для виробничого біосинтезу</p> <p>Кт 142</p>	<p>Процес.</p> <p>Тривалість</p>	<p>Візуальний, фізичний, годинник</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>120 хв</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
<p>ДР 3.2.3</p> <p>Стерилізація поживного середовища для виробничого біосинтезу</p> <p>Км 143</p>	<p>Поживне середовище.</p> <p>Якість стерилізації</p>	<p>Візуальний, використання біоіндикаторів</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Відсутність зміни забарвлення на жовтий</p>
<p>ДР 3.3.1</p> <p>Розлив стерильного поживного середовища</p> <p>Кт 144</p>	<p>Розлите поживне середовище.</p> <p>Якість розливу</p>	<p>Візуальний</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>Рівномірно, без бульбашок</p>
<p>ДР 3.3.1</p> <p>Розлив стерильного поживного середовища</p> <p>Кт 145</p>	<p>Розлите поживне середовище.</p> <p>Висота розливу</p>	<p>Візуальний</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>4-5 мм</p>
<p>ДР 3.3.2</p> <p>Інкубування заповнених чашок Петрі</p> <p>Кт 146</p>	<p>Автоклав.</p> <p>Температура</p>	<p>Візуальний, фізичний, термометр</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>37 °С</p>
<p>ДР 3.3.2</p> <p>Інкубування заповнених ЧП</p> <p>Кт 147</p>	<p>Процес інкубації.</p> <p>Тривалість</p>	<p>Візуальний, фізичний, годинник</p>	<p>Кожну операцію</p>	<p>24 год</p>

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ДР 3.3.2 Інкубування заповнених чашок Петрі Км 148	Заповнені ЧП. Контамінація	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність контаміантів після інкубації
ТП 4.1.1 Вирощування на чашках Петрі Кт 149	Термостат. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	28±0,5 °С
ТП 4.1.1. Вирощування на чашках Петрі Кт 150	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	48 год
ТП 4.1.1 Вирощування на чашках Петрі Км 151	Культура на чашках Петрі. Контамінація	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність контаміантів на чашках
ТП 4.1.2 Вирощування в колбах Ерленмейера Км 152	Культура. Концентрація	Візуальний, аналітичний, камера Горяєва	Кожну операцію	C=10 ⁸ од/мл
ТП 4.1.2 Вирощування в колбах Ерленмейера Кт 153	Шейкер- інкубатор Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	28±0,5 °С

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		90

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 4.1.2 Вирощування в колбах Ерленмейєра Кт 154	Шейкер-інкубатор. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	140 об/хв
ТП 4.1.2 Вирощування в колбах Ерленмейєра Кт 155	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	24 год
ТП 4.1.2 Вирощування в колбах Ерленмейєра Км 156	Культура в колбах. Контамінація	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність контамінантів в колбах
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Км 157	Культура. Початкова концентрація	Візуальний, аналітичний, мембранний фільтр, ваги	Кожну операцію	1 г/л
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 158	Апарат для посівного матеріалу. Коефіцієнт заповнення	Візуальний, фізичний, рівнемір	Кожну операцію	0,6

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 159	Поживне середовище. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	28±0,5 °С
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кх 160	Поживне середовище. Кислотність	Візуальний, потенціо- метричний, рН-метр	Кожні 8 годин	4,5 ± 0,5
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 161	Повітря. Витрата	Візуальний, фізичний, витратомір	Кожну операцію	0,6 $\frac{\text{м}^3}{\text{м}^3 \cdot \text{хв}}$
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 162	Повітря. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	30 °С
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 163	Вода питна в сорочці. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 164	Відкрита турбінна мішалка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	800 об/хв
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Км 165	Інокулят. Контамінація	Візуальний	Кожні 8 годин	Відсутність контамінантів
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 166	Умови вирощування. Надлишковий тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,02 МПа
ТП 4.2 Вирощування культури в посівному апараті Кт 167	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	24 год
ТП 5 Виробничий біосинтез Км 168	Культура. Початкова концентрація	Візуальний, аналітичний, мембранний фільтр, ваги	Кожну операцію	1,6 г/л

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 169	Ферментер. Коефіцієнт заповнення	Візуальний, фізичний, рівнемір	Кожну операцію	0,65
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 170	Поживне середовище. Температура	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	28±0,5 °С
ТП 5 Виробничий біосинтез Кх 171	Поживне середовище. Кислотність	Візуальний, потенціо- метричний	Кожні 8 годин	4,5 ± 0,5
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 172	Повітря. Витрата	Візуальний, фізичний, витратомір	Кожну операцію	0,6-0,7 $\frac{м^3}{м^3 \cdot хв}$
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 173	Повітря. Температура	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	30 °С
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 174	Вода питна в сорочці. Температура	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	20 °С

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 175	Відкрита турбінна мішалка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	800 об/хв
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 176	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	144 год
ТП 5 Виробничий біосинтез Км 177	Біомаса. Швидкість накопичення	Візуальний, аналітичний	Кожні 8 годин	$1,34 \frac{\text{г}}{\text{л}\cdot\text{год}}$
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 178	Культуральна рідина Економічний показник	Візуальний, аналітичний	Кожні 8 годин	$0,063 \frac{\text{г}}{\text{г}\cdot\text{хв}}$
ТП 5 Виробничий біосинтез Км 179	Культуральна рідина. Контамінація	Візуальний	Кожні 8 годин	Відсутність контамінантів
ТП 5 Виробничий біосинтез Кт 180	Умови вирощування. Надлишковий тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,02 МПа

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 5 Виробничий біосинтез Кх 181	Культуральна рідина. Кінцева концентрація лимонної кислоти	Візуальний, аналітичний, хромато- графічний, хроматограф	Кожну операцію	17,6%
ТП 6.1 Відділення біомаси від куль- туральної рідини Кт 182	Фільтр-прес. Робочий тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	1,6 МПа
ТП 6.1 Відділення біомаси від куль- туральної рідини Кх 183	Фільтрат. Концентрація лимонної кислоти	Візуальний, аналітичний, хромато- графічний, хроматограф	Кожну операцію	17,82 %
ТП 6.2 Продувка тканинних фільтрів Кт 184	Повітря. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,3 МПа
ТП 6.2 Продувка тканинних фільтрів Кт 185	Серветки фільтр-пресу. Візуальна забрудненість	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність великих видим часток

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 6.3 Регенерація серветок фільтр- пресу Кт 186	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ТП 6.3 Регенерація серветок фільтр- пресу Кт 187	Серветки фільтр-пресу. Візуальна забрудненість	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність часток біомаси
ТП 7.1 І-ше випарю- вання розчину лимонної кислоти Кт 188	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ТП 7.1 І-ше випарю- вання розчину лимонної кислоти Кт 189	Насичена водяна пара. Витрата	Візуальний фізичний, витратомір	Кожну операцію	0,6313 кг/с
ТП 7.1 І-ше випарю- вання розчину лимонної кислоти Кт 190	Режим випарювання. Тиск у сепараторі	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,08 МПа

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 7.1 I-ше випарювання розчину лимонної кислоти Кт 191	Розчин кислот. Температура кипіння	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	79,4 °С
ТП 7.1 I-ше випарювання розчину лимонної кислоти Кх 192	Розчин кислот. Концентрація лимонної кислоти	Візуальний, ареометричний	Кожну операцію	58,66 %
ТП 7.1 I-ше випарювання розчину лимонної кислоти Кт 193	Розчин кислот. Висота розчину в трубах	Візуальний, фізичний, рівнемір	Кожну операцію	3,2 м
ТП 7.1 I-ше випарювання розчину лимонної кислоти Кт 194	Вторинна водяна пара. Кількість	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	0,497 кг/с
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 195	Екстрагент. Густина розчину	Візуальний, аерометричний, аерометр	Кожну операцію	0,823 г/л

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 196	Емульсія. Співвідношення фаз	Аналітичний	Кожну операцію	3 частини екстрагенту до 1 частини розчину
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 197	Емульсія. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	40 °С
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 198	Вода питна Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	50 °С
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 199	Відкрита тур- бінна мішалка. Частота обер- тання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	300 об/хв
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 200	Процес екстракції. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	10 хв
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 201	Процес розділення фаз. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	60 хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кт 202	Процес розділення фаз. Якість розділення	Візуальний	Кожну операцію	Повне розділення
ТП 7.2 Екстракція лимонної кислоти Кх 203	Розчин лимонної кислоти. Концентрація	Візуальний, аналітичний	Кожну операцію	16 %
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 204	Емульсія Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	70 °С
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 205	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 206	Вода питна. Об'єм	Візуальний, фізичний, витратомір	Кожну операцію	5869,5 л
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 207	Відкрита тур- бінна мішалка. Частота обер- тання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	300 об/хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 208	Процес вивільнення. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	10 хв
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 209	Процес розділення фаз. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	60 хв
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кт 210	Процес розділення фаз. Якість розділення	Візуальний	Кожну операцію	Повне розділення
ТП 7.3 Вивільнення лимонної кислоти Кх 211	Розчин лимонної кислоти. Концентрація	Візуальний, рефрактомет ричний, реф- рактометр	Кожну операцію	31 %
ТП 7.4 II-ге випарю- вання розчину лимонної кислоти Кт 212	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний. фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ТП 7.4 II-ге випарю- вання розчину лимонної кислоти Кт 213	Насичена водяна пара. Витрата	Візуальний. фізичний, витратомір	Кожну операцію	0,285 кг/с

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 7.4 II-ге випарювання розчину лимонної кислоти Кт 214	Режим випарювання. Тиск у сепараторі	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,08 МПа
ТП 7.4 II-ге випарювання розчину лимонної кислоти Кт 215	Розчин лимонної кислоти. Температура кипіння	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	81,7 °С
ТП 7.4 II-ге випарювання розчину лимонної кислоти Кх 216	Розчин лимонної кислоти. Концентрація лимонної кислоти	Візуальний, ареометричний	Кожну операцію	71 %
ТП 7.4 II-ге випарювання розчину лимонної кислоти Кт 217	Вторинна водяна пара. Кількість	Візуальний, фізичний	Кожну операцію	0,221 кг/с
ТП 7.4 II-ге випарювання розчину лимонної кислоти Кт 218	Розчин лимонної кислоти. Рівень розчину в трубах	Візуальний, фізичний, рівнемір	Кожну операцію	2,3 м

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 8.1 Перший етап кристалізації Кт 219	Вода питна в сорочці. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ТП 8.1 Перший етап кристалізації Кт 220	Суспензія. Кінцева температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	37 °С
ТП 8.1 Перший етап кристалізації Кт 221	Температура процес. Швидкість зміни	Візуальний, аналітичний	Кожну операцію	20 °С/год
ТП 8.1 Перший етап кристалізації Кт 222	Якірна мішалка. Частота обертів	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	20 об/хв
ТП 8.1 Другий етап кристалізації Кт 223	Вода питна в сорочці. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ТП 8.2 Другий етап кристалізації Кт 224	Суспензія. Кінцева температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	27 °С

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 8.2 Другий етап кристалізації Кт 225	Температура процес. Швидкість	Візуальний, аналітичний	Кожну операцію	10 °С/год
ТП 8.2 Другий етап кристалізації Кт 226	Затравка кристалів лимонної кислоти. Кількість	Візуальний, аналітичний, дозатор	Кожну операцію	0,05 %
ТП 8.2 Другий етап кристалізації Кт 227	Якірна мішалка. Частота обертів	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	20 об/хв
ТП 8.3 Третій етап кристалізації Кт 228	Вода питна в сорочці. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С
ТП 8.3 Третій етап кристалізації Кт 229	Суспензія. Кінцева температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	22 °С
ТП 8.3 Третій етап кристалізації Кт 230	Температура. Швидкість зміни	Візуальний, аналітичний	Кожну операцію	5 °С/год

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 8.3 Третій етап кристалізації Кт 231	Якірна мішалка. Частота обертів	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	20 об/хв
ТП 8.4 Четвертий етап кристалізації Кт 232	Суспензія. Кінцева температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	8 °С
ТП 8.4 Четвертий етап кристалізації Кт 233	Температура. Швидкість зміни	Візуальний, аналітичний	Кожну операцію	3 °С/год
ТП 8.4 Четвертий етап кристалізації Кт 234	Якірна мішалка. Частота обертів	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	20 об/хв
ТП 8.5 П'ятий етап кристалізації Кт 235	Суспензія. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	8 °С
ТП 8.5 П'ятий етап кристалізації Кт 236	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	30 хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 8.5 П'ятий етап кристалізації Кт 237	Якірна мішалка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	20 об/хв
ТП 9.1 Перший етап відділення Кт 239	Ротор сепаратора. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	300 об/хв
ТП 9.2 Другий етап відділення Кт 240	Ротор сепаратора. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	960 об/хв
ТП 9.2 Другий етап відділення Кт 241	Маточний розчин. Закінчення витікання	Візуальний	Кожну операцію	Повне закінчення
ТП 9.3 Промивання кристалів лимонної кислоти Кт 242	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	35 °С
ТП 9.3 Промивання кристалів лимонної кислоти Кт 243	Ротор сепаратора. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	960 об/хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТП 9.3 Промивання кристалів лимонної кислоти Кт 244	Маточний розчин. Закінчення витікання	Візуальний	Кожну операцію	Повне закінчення
ТП 9.3 Промивання кристалів лимонної кислоти Кт 245	Вологі кристали лимонної кислоти. Вологість	Візуальний, фізичний, датчик вологості	Кожну операцію	2-3 %
ТП 10 Сушіння лимонної кислоти Кт 246	Процес. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	35 °C
ТП 10 Сушіння лимонної кислоти Кт 247	Барабанна сушарка. Частота обертання	Візуальний, фізичний, тахометр	Кожну операцію	4-7 об/хв
ТП 10 Сушіння лимонної кислоти Кт 248	Лимонна кислота. Залишкова вологість	Візуальний, фізичний, датчик вологості	Кожну операцію	0,5 %
ПМВ 11 Фасування кристалів лимонної кислоти Кт 249	Готовий продукт. Маса	Візуальний, фізичний, дозатор	Кожну операцію	15 кг

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		107

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ПМВ 11 Фасування кристалів лимонної кислоти Кт 250	Готовий продукт. Показники якості	Візуальний, фізичний, лаборатор- ний	Кожну операцію	Відповідно до технологічного регламенту
ЗВ 12.1 Знешкодження рідких відходів Кх 251	Рідкі відходи. Кислотність	Візуальний, потенціо- метричний	Кожну операцію	7
ЗВ 12.2 Знешкодження некондиційного матеріалу Кт 252	Насичена водяна пара. Тиск	Візуальний, фізичний, манометр	Кожну операцію	0,2 МПа
ЗВ 12.2 Знешкодження некондиційного матеріалу Кт 253	Процес. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	85-90 °С
ЗВ 12.2 Знешкодження некондиційного матеріалу Кт 254	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	45 хв

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ЗВ 12.2 Знешкодження некондиційного матеріалу Кт 255	Рідкі відходи. Кислотність	Візуальний, потенціо- метричний, рН-метр	Кожну операцію	7
ЗВ 12.3 Знешкодження твердих відходів Кт 256	Процес. Тривалість	Візуальний, фізичний, годинник	Кожну операцію	2 год
ЗВ 12.4.1 Знешкодження відпрацьованого технологічного аераційного повітря Кт 257	Повітря. Ефективність очищення	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	99,995 %
ЗВ 12.4.2 Знешкодження сушильного агента Кт 258	Повітря. Ефективність очищення	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	90 %
ПВ 13.1 Регенерація вентиляційного повітря Кт 259	Повітря. Ефективність очистки	Візуальний, аспірацій- ний, датчик запиленості	Двічі на місяць	90%

Закінчення таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ПВ 13.2 Прання серветок фільтр-пресу Кт 260	Серветки. Тривалість замочування	Візуальний, фізичний, годинник	Двічі на місяць	24 год
ПВ 13.2 Прання серветок фільтр-пресу Кт 261	Серветки. Візуальна чистота	Візуальний	Двічі на місяць	Відсутність забруднень
ПВ 13.3 Конденсація вторинної пари Кт 262	Вода питна. Температура	Візуальний, фізичний, термометр	Кожну операцію	20 °С

5. РОЗРАХУНОК ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1. Обґрунтування вибраної конструкції. Підбір конструкційних матеріалів для окремих елементів апарату

Випарювання розчинів зазвичай проводять у однойменних апаратах – випарках, у певних випадках може відбуватися у ємнісних апаратах.

Вибір конструкції випарного апарату ґрунтується на реологічних показниках розчину, складу розчину, термолабільності цільового продукту, типовому технологічному рішенні тощо.

При випарюванні розчину може відбуватися часткова кристалізація кислоти на стінках труб. Тому випарний апарат повинен бути легко розбірним, для усунення кристалів механічним способом або промиванням.

У розробленій технології передбачається випарювання у вакуум-випарному апараті періодичної дії, з паровим теплоносієм, з природньою циркуляцією розчину, винесеною вертикальною нагрівальною камерою та висхідною подачею розчину (за ГОСТ 11987-81 – випарний трубчатий апарат з природньою циркуляцією з винесеною гріючою камерою – тип 1 виконання 2).

Зважаючи на малотонажність виробництва доцільним був вибір саме періодичного способу випарювання, що дозволяє зменшити витрати насиченої водяної пари на холосте прогрівання апарату. Крім того, при такому режимі випарювання досягаються більші коефіцієнти теплопередачі, полегшується перекачка концентрованого в'язкого розчину, на відміну від неперервного процесу [114].

Наявність винесеної нагрівальної камери дозволяє проводити періодичне механічне очищення внутрішніх поверхностей гріючих трубок за рахунок

<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>				
<i>Змн.</i>	<i>Аркуш</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>
<i>Розроб.</i>	<i>Зудик П.Р.</i>			
<i>Конс.</i>	<i>Шибецький В.Ю.</i>			
<i>Керівник</i>	<i>Клечак І.Р.</i>			
<i>РОЗДІЛ 5. РОЗРАХУНОК ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ</i>				
		<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
		<i>Д</i>	<i>111</i>	<i>135</i>
<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>				

полегшення доступу до них, порівняно із апаратами із співвісною гріючою камерою та іншими. В апаратах цього типу кипіння відбувається не у трубках, а в трубі закипання, що призводить до збільшення тривалості роботи між промивками та росту коефіцієнта теплопередачі [115].

Порівняно із випарними апаратами з примусовою циркуляцією, використання установки без циркуляційного насосу зменшує енергетичні витрати на його експлуатацію [116].

За рахунок вертикального положення нагрівальної камери зменшується необхідність у нераціональному використанні робочого простору підприємства, скорочуються витрати металу на його виробництво [117].

Наявність зовнішньої циркуляційної труби, де не відбувається кипіння розчину і утворення парорідинної суміші, збільшує швидкість циркуляції розчину, що призводить до росту коефіцієнту теплопередачі [116].

Оскільки розчин лимонної кислоти є корозійно-активним, то матеріали для виготовлення конструкції повинні бути стійкими в середовищі розчину лимонної кислоти, що кипить. Апарат повинен витримувати тиск насиченої водяної пари у міжтрубному просторі гріючої камери 0,2 МПа та розрідження у сепараторі 0,08 МПа. Випарна установка повинна бути герметичною, тому обрані конструкційні матеріали повинні це повністю забезпечувати. Витрати на установку повинні бути мінімальними, одночасно не зменшуючи рівень надійності. Конструкція випарки повинна забезпечувати упарювання розчину до заданих параметрів (вмісту кислоти 58,66% та 71%). Для створення усіх складових апарату обрано нержавіючу сталь 12Х18Н10Т за ГОСТ 380-94. Вона характеризується низьким показником ерозії (менше 0,1 мм/рік), коефіцієнтом теплопровідності - $\lambda_{ст} = 17,5 \text{ Вт/(м}\cdot\text{К)}$, механічної стійкості та високою здатністю до зварювання. Для прокладок фланцевих з'єднань апарату та трубопроводів обрано фторопласт-4 за ГОСТ 10007-62 та ГОСТ 15180-78, який витримує всі агресивні середовища при високих та низьких температурах [118].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						112
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5.2 Технологічний, конструктивний, гідравлічний розрахунки

Вихідні дані для розрахунку

Випарюваний розчин	Лимонна кислота
Кількість розчину, що надходить $G_{\text{п}}$, кг/с	0,71388
Початкова масова концентрація $x_{\text{п}}$, %	17,82
Кінцева масова концентрація $x_{\text{к}}$, %	58,66
Тиск гріючої пари $P_{\text{г.п.}}$, МПа	0,2
Тиск в барометричному конденсаторі $P_{\text{б.к.}}$, МПа	0,08
Напрямок руху пари та розчину	Протитік

Визначення температури кипіння розчину

Розрахунок проводимо за методикою [119]

Температура гріючої пари $t_{\text{г.п.}} = 120,28 \text{ }^\circ\text{C}$ [120].

Температура пари у барометричному конденсаторі $t_{\text{б.к.}} = 60,96 \text{ }^\circ\text{C}$ [120].

Температура вторинної пари у сепараторі:

$$t_1 = t_{\text{б.к.}} + \Delta t_{\text{гд}},$$

де $\Delta t_{\text{гд}}$ – гідравлічна депресія, за [119] приймаємо $1,5 \text{ }^\circ\text{C}$.

$$t_1 = 60,96 + 1,5 = 62,46 \text{ }^\circ\text{C}.$$

Температура кипіння розчину в сепараторі:

$$t_{\text{к}} = t_1 + \Delta t_{\text{депр}} = 62,46 + 2,53 = 64,99 \text{ }^\circ\text{C},$$

де $\Delta t_{\text{депр}}$ – температурна депресія, розраховується за формулою:

$$\Delta t_{\text{депр}} = 16,2 \cdot \frac{T_1^2}{r_1} \cdot \Delta^{\text{атм}} = 16,2 \cdot \frac{335,61^2}{2351,85 \cdot 10^3} \cdot 3,26 = 2,53 \text{ }^\circ\text{C},$$

де T_1 і r_1 – абсолютна температура вторинної пари в сепараторі та питома теплота пароутворення при цій температурі відповідно: $T_1 = t_1 + 273,15 = 62,46 + 273,15 = 335,61 \text{ K}$, $r_1 = 2351,85 \text{ кДж/кг}$ [120]; $\Delta^{\text{атм}}$ – температурна депресія при тиску, що рівний атмосферному [8]:

$$\Delta^{\text{атм}} = \exp\left(\frac{1,6 \cdot x_{\text{к}}}{1 - 0,6 \cdot x_{\text{к}}}\right) - 1 = \exp\left(\frac{1,6 \cdot 0,5866}{1 - 0,6 \cdot 0,5866}\right) - 1 = 3,26 \text{ }^\circ\text{C},$$

де $x_{\text{к}}$ – кінцева концентрація кислоти в розчині.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		113

Температура кипіння розчину в трубах:

$$t_{\text{кип}} = t_{\text{к}} + \Delta t_{\text{гс}} = 64,99 + 14,41 = 79,4 \text{ } ^\circ\text{C},$$

де $\Delta t_{\text{гс}}$ – гідростатична депресія:

$$\Delta t_{\text{гс}} = t_{\text{ср}} - t_1 = 76,87 - 62,46 = 14,41 \text{ } ^\circ\text{C},$$

де $t_{\text{ср}}$ – температура кипіння розчину при середньому тиску $P_{\text{ср}}$ в трубах:

$$\begin{aligned} P_{\text{ср}} &= P_1 + 0,5 \cdot \rho_{\text{р}} \cdot g \cdot H_{\text{р}} = \\ &= 22\,685 + 0,5 \cdot 1244,902 \cdot 9,81 \cdot 3,212 = 42\,296,51 \text{ Па}, \end{aligned}$$

де P_1 – тиск пари в сепараторі, становить 22 685 Па [120]; g – прискорення вільного падіння, $g = 9,81 \text{ м/с}^2$; $\rho_{\text{р}}$ – густина розчину [63]:

$$\rho_{\text{р}} = (1,01 + 0,47 \cdot x_{\text{к}}) \cdot 10^3 - 0,51 \cdot t_{\text{ор}},$$

де $t_{\text{ор}}$ – орієнтовна температура кипіння в трубах, $t_{\text{кип}} \approx 80 \text{ } ^\circ\text{C}$; $x_{\text{к}}$ – кінцева концентрація кислоти в розчині.

Тоді густина розчину становить:

$$\rho_{\text{р}} = (1,01 + 0,47 \cdot 0,5866) \cdot 10^3 - 0,51 \cdot 80 = 1244,902 \text{ кг/м}^3;$$

$H_{\text{р}}$ – оптимальна висота розчину в трубах:

$$\begin{aligned} H_{\text{р}} &= [0,26 + 0,0014 \cdot (\rho_{\text{р}} - \rho_{\text{в.кип}})] \cdot H_{\text{т}} = \\ &= [0,26 + 0,0014 \cdot (1244,902 - 971,8)] \cdot 5000 = 3\,212 \text{ мм або } 3,212 \text{ м}, \end{aligned}$$

де $H_{\text{т}}$ – висота труб апарату, приймаємо рівною: $H_{\text{т}} = 5\,000 \text{ мм}$; $\rho_{\text{в.кип}}$ – густина води при орієнтовній температурі кипіння: $\rho_{\text{в.кип}} = 971,8 \text{ кг/м}^3$ [63].

Відповідно до $P_{\text{ср}}$ температура кипіння $t_{\text{ср}} = 76,87 \text{ } ^\circ\text{C}$ [63].

Розрахунок загальної та корисної різниць температур

Загальна різниця температур:

$$\Delta t_{\text{заг}} = t_{\text{гп}} - t_{\text{б.к.}} = 120,28 - 60,96 = 59,32 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

Тоді корисна різниця температур:

$$\begin{aligned} \Delta t_{\text{кор}} &= t_{\text{заг}} - (\Delta t_{\text{гс}} + \Delta t_{\text{депр}} + \Delta t_{\text{гд}}) = \\ &= 59,32 - (14,41 + 2,53 + 1,5) = 40,89 \text{ } ^\circ\text{C}. \end{aligned}$$

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		114

Розрахунок теплового навантаження

Кількість води, що випаровується в апараті:

$$W = G_{\text{п}} - G_{\text{к}},$$

де $G_{\text{п}}$ та $G_{\text{к}}$ початкова та кінцева витрата розчину відповідно.

Матеріальний баланс по сухій речовині:

$$G_{\text{п}} \cdot x_{\text{п}} = G_{\text{к}} \cdot x_{\text{к}}$$

або

$$G_{\text{к}} = \frac{G_{\text{п}} \cdot x_{\text{п}}}{x_{\text{к}}}$$

Тоді матеріальний баланс:

$$W = G_{\text{п}} \cdot \left(1 - \frac{x_{\text{п}}}{x_{\text{к}}}\right) = 0,71388 \cdot \left(1 - \frac{17,82}{58,66}\right) = 0,497 \text{ кг/с}$$

Кількість тепла, що передається від пари до розчину:

$$\begin{aligned} Q_{\text{г.п.}} &= G_{\text{п}} \cdot c_{\text{р.п.}} \cdot (t_{\text{кип}} - t_{\text{п}}) + W \cdot (i_{\text{в.п.}} - c_{\text{р.в.}} \cdot t_{\text{кін}}) + Q_{\text{вт}} = \\ &= 0,71388 \cdot 3\,760 \cdot (79,4 - 25) + \\ &+ 0,497 \cdot (2\,642\,770 - 4\,194,52 \cdot 64,99) + 5\% = 1,39 \text{ МВт}, \end{aligned}$$

де $c_{\text{р.п.}}$ – теплоємність розчину лимонної кислоти при початковій концентрації $a_{\text{п}}$ та початковій температурі $t_{\text{п}}$ [63]:

$$\begin{aligned} c_{\text{р.п.}} &= (0,99 - 0,66 \cdot x_{\text{п}} + 0,001 \cdot t_{\text{п}}) \cdot 4,19 = \\ &= (0,99 - 0,66 \cdot 0,1782 + 0,001 \cdot 25) \cdot 4,19 = 3,76 \text{ кДж/(кг} \cdot \text{К)}; \end{aligned}$$

$i_{\text{в.п.}}$ – питома ентальпія водяної пари при t_1 : $i_{\text{в.п.}} = 2\,642,77$ кДж/кг [120]; $c_{\text{р.в.}}$ – теплоємність води при $t_{\text{кип}}$: $4\,194,52$ Дж/(кг·К) [13]; $Q_{\text{вт}}$ – теплові втрати у навколишнє середовище: 5% [119].

Витрата гріючої пари:

$$G_{\text{г.п.}} = \frac{Q_{\text{г.п.}}}{r_{\text{г.п.}}} = \frac{1,39 \cdot 10^6}{2202 \cdot 10^3} = 0,631 \text{ кг/с}$$

де $r_{\text{г.п.}}$ – питома теплота пароутворення при $t_{\text{г.п.}}$: $r_{\text{г.п.}} = 2202$ кДж/кг [120].

Питома витрата гріючої пари:

$$d = \frac{G_{\text{г.п.}}}{W} = \frac{0,631}{0,497} = 1,27$$

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		115

Розрахунок коефіцієнту теплопередачі

Сума термічних опорів:

$$\Sigma R = \frac{\delta_{\text{ст}}}{\lambda_{\text{ст}}} + r_1 + r_2 = \frac{0,002}{17,5} + 1,1 \cdot 10^{-4} + 2,0 \cdot 10^{-4} = 4,24 \cdot 10^{-4} \text{ (м}^2 \cdot \text{К)}/\text{Вт.},$$

де $\delta_{\text{ст}}$ – товщина стінки, $\delta_{\text{ст}} = 0,002$ м; $\lambda_{\text{ст}}$ – коефіцієнт теплопровідності стінки, $\lambda_{\text{ст}} = 17,5$ Вт/(м·К); r_1 – термічний опір зі сторони руху водяної пари, $r_1 = 1,1 \cdot 10^{-4}$ (м²·К)/Вт; r_2 – термічний опір зі сторони лимонної кислоти, $r_2 = 2,0 \cdot 10^{-4}$ (м²·К)/Вт [119, 120].

Коефіцієнт тепловіддачі у випадку конденсації водяної пари у міжтрубному просторі:

$$\alpha_1 = 2,04 \cdot \sqrt[4]{\frac{r_{\text{к1}} \cdot \rho_{\text{к1}}^2 \cdot \lambda_{\text{к1}}^3}{\mu_{\text{к1}} \cdot H \cdot \Delta t_1}} =$$

$$= 2,04 \cdot \sqrt[4]{\frac{2\,204\,760 \cdot 943,67^2 \cdot 0,686^3}{239 \cdot 10^{-6} \cdot 5 \cdot 4}} = 6\,922,33 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

де $r_{\text{к1}}$ – теплота конденсації гріючої пари, $\rho_{\text{к1}}$, $\lambda_{\text{к1}}$, $\mu_{\text{к1}}$ – густина, коефіцієнт теплопровідності та динамічна в'язкість конденсату при температурі конденсату $t_{\text{к1}}$, яка рівна $t_{\text{к1}} = t_{\text{г.п}} - \frac{\Delta t_1}{2} = 120,28 - 2/2 = 119,28$ °С [119]; $r_{\text{к1}} = 2204,76$ кДж/кг, $\rho_{\text{к1}} = 943,67$ кг/м³, $\lambda_{\text{к1}} = 0,686$ Вт/(м·К), $\mu_{\text{к1}} = 239 \cdot 10^{-6}$ Па·с [120]; H – висота труб: 6 м; Δt_1 – приймаємо різницю температур конденсації пари і стінки: 4 °С [119].

Рівняння усталеного процесу теплопередачі:

$$q = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 = \frac{1}{\Sigma R} \Delta t_{\text{ст}} = \alpha_2 \cdot \Delta t_2$$

Розподіл температур при передачі тепла через стінку:

$$\Delta t_{\text{ст}} = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 \cdot \Sigma R = 6\,922,33 \cdot 4 \cdot 4,24 \cdot 10^{-4} = 11,74 \text{ °С}$$

Тоді Δt_2 становить:

$$\Delta t_2 = \Delta t_{\text{кор}} - \Delta t_{\text{ст}} - \Delta t_1 = 40,88 - 11,74 - 4 = 25,14 \text{ °С}$$

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк. 116
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Коефіцієнт тепловіддачі від стінки до лимонної кислоти:

$$\alpha_2 = 780 \cdot q^{0,6} \cdot \frac{\lambda_1^{1,3} \cdot \rho_1^{0,5} \cdot \rho_{г.п.}^{0,6}}{\sigma_1^{0,5} \cdot r_{в1}^{0,6} \cdot c_1^{0,3} \cdot \mu_1^{0,3} \cdot \rho_0^{0,66}} =$$

$$= \frac{0,18^{1,3} \cdot 1246,44^{0,5} \cdot 0,287^{0,6}}{0,0445^{0,5} \cdot 2310440^{0,6} \cdot 2859^{0,3} \cdot 55,47 \cdot 10^{-6,3} \cdot 0,597^{0,66}} \times$$

$$\times 780 \cdot q^{0,6} = 2,47 \cdot q^{0,6} \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К}),$$

де $\lambda_1, \rho_1, \rho_{г.п.}, \sigma_1, r_{в1}, \mu_1$ - коефіцієнт теплопровідності розчину, густина розчину, густина гріючої пари, коефіцієнт поверхневого натягу розчину, теплота конденсації пари, динамічна в'язкість розчину відповідно при температурі $t_{кип} = 79,4$ °С: $\lambda_1 = 0,18$ Вт/(м·К), $\sigma_1 = 445 \cdot 10^{-4}$ Н/м [8], $r_{в1} = 2310,44$ кДж/кг, $\rho_{г.п.} = 0,287$ кг/м³; густина пари при атмосферному тиску ρ_0 становить: $\rho_0 = 0,597$ кг/м³ [120]. Густина, динамічна в'язкість та теплоємність розчину [63]:

$$\rho_1 = (1,01 + 0,47 \cdot x_k) \cdot 10^3 - 0,51 \cdot t_{кип} =$$

$$= (1,01 + 0,47 \cdot 0,5866) \cdot 10^3 - 0,51 \cdot 79,4 = 1245,21 \text{ кг}/\text{м}^3$$

$$\mu_1 = \mu_{к1} \cdot \exp\left(-3,3 \cdot \frac{t_{кип}}{100 + t_{кип}}\right) =$$

$$= 239 \cdot 10^{-6} \cdot \exp\left(-3,3 \cdot \frac{79,4}{100 + 79,4}\right) = 55,47 \cdot 10^{-6} \text{ Па} \cdot \text{с}$$

$$c_1 = (0,99 - 0,66 \cdot x_k + 0,001 \cdot t_{кип}) \cdot 4,19 =$$

$$= (0,99 - 0,66 \cdot 0,5866 + 0,001 \cdot 79,4) \cdot 4,19 = 2,859 \text{ кДж}/(\text{кг} \cdot \text{К})$$

Питома площа теплопередачі від пари:

$$q_{11} = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 = 6922,33 \cdot 4 = 27689,33 \text{ Вт}/\text{м}^2$$

Тоді коефіцієнт теплопередачі α_2 :

$$\alpha_2 = 2,47 \cdot 2,77 \cdot 10^{4,6} = 1141,58 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

Питома площа теплопередачі до розчину:

$$q_{12} = \alpha_2 \cdot \Delta t_2 = 1141,58 \cdot 25,14 = 30497,83 \text{ Вт}/\text{м}^2$$

Бачимо, що $q_{11} \neq q_{12}$.

Нехай $\Delta t_1 = 5$ °С. Приймаємо, що теплофізичні властивості не змінюються при зміні температури для розчину кислоти, води та пари.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		117

Тоді нове значення α_1 становить:

$$\alpha_1 = 6\,922,33 \cdot \sqrt[4]{\frac{4}{5}} = 6\,546,74 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

Розподіл температур при передачі тепла через стінку:

$$\Delta t_{\text{ст}} = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 \cdot \sum R = 6\,546,74 \cdot 5 \cdot 4,24 \cdot 10^{-4} = 13,88 \text{ }^\circ\text{C}$$

Тоді Δt_2 становить:

$$\Delta t_2 = \Delta t_{\text{кор}} - \Delta t_{\text{ст}} - \Delta t_1 = 40,88 - 13,88 - 5 = 22 \text{ }^\circ\text{C}$$

Питома площа теплопередачі від пари:

$$q_{21} = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 = 6\,546,74 \cdot 5 = 32\,733,69 \text{ Вт}/\text{м}^2$$

Коефіцієнт теплопередачі α_2 :

$$\alpha_2 = 2,47 \cdot 3,27 \cdot 10^{4,6} = 1\,262,16 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

Питома площа теплопередачі до розчину:

$$q_{22} = \alpha_2 \cdot \Delta t_2 = 1\,262,16 \cdot 22 = 27\,770,94 \text{ Вт}/\text{м}^2$$

Бачимо, що $q_{11} \neq q_{12}$ знову.

Знайдемо Δt_1 графічно, побудувавши залежність $q_1=f(\Delta t_1)$ та $q_2=f(\Delta t_1)$ (рис. 5.2).

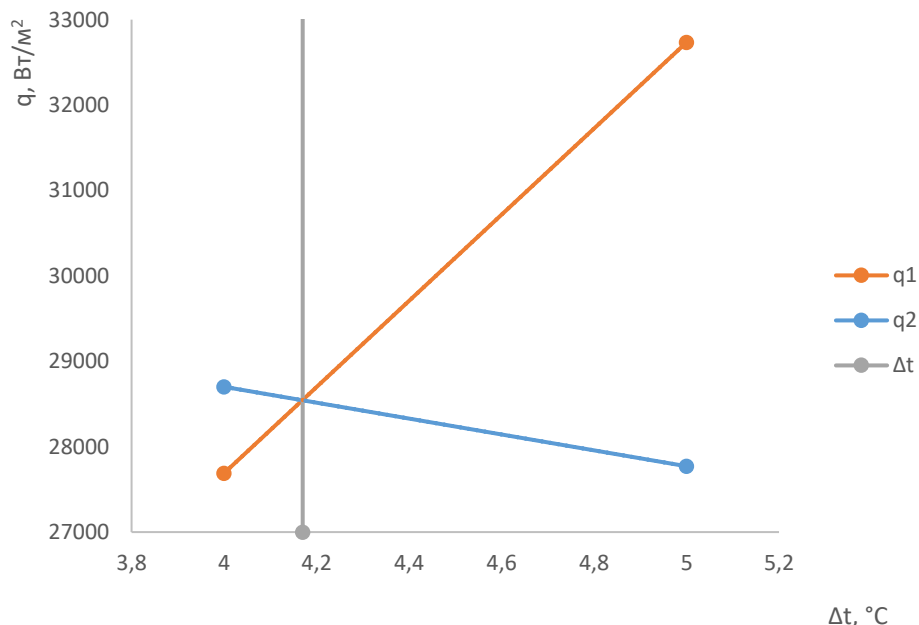


Рисунок 5.1 – Графік для знаходження Δt_1

З рисунку 5.1 різниця температур Δt_1 конденсату та стінки становить: $\Delta t_1=4,17^\circ\text{C}$.

Розраховуємо коефіцієнт тепловіддачі α_1 з урахуванням отриманого значення різниці температур:

$$\alpha_1 = 6\,922,33 \cdot \sqrt[4]{\frac{4}{4,17}} = 6\,850,99 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

Розподіл температур при передачі тепла через стінку:

$$\Delta t_{\text{ст}} = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 \cdot \sum R = 6\,850,99 \cdot 4,17 \cdot 4,24 \cdot 10^{-4} = 12,11 \text{ }^\circ\text{C}$$

Тоді Δt_2 становить:

$$\Delta t_2 = \Delta t_{\text{кор}} - \Delta t_{\text{ст}} - \Delta t_1 = 40,88 - 12,11 - 4,17 = 24,6 \text{ }^\circ\text{C}$$

Питома площа теплопередачі від пари:

$$q_{31} = \alpha_1 \cdot \Delta t_1 = 6\,850,99 \cdot 4,17 = 28\,563,4 \text{ Вт}/\text{м}^2$$

Коефіцієнт теплопередачі α_2 :

$$\alpha_2 = 2,47 \cdot (2,85634 \cdot 10^4)^{0,6} = 1\,163,07 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

Питома площа теплопередачі до розчину:

$$q_{32} = \alpha_2 \cdot \Delta t_2 = 1\,163,07 \cdot 24,6 = 28\,613,32 \text{ Вт}/\text{м}^2$$

Різниця між питомими площами:

$$\Delta q = \frac{q_{32} - q_{31}}{q_{31}} = \frac{28\,613,32 - 28\,563,4}{28\,563,4} = \frac{49,92}{30\,348,86} = 0,00175 \text{ або } 0,175 \%$$

Оскільки різниця не перевищує 3%, то приймаємо отримані значення.

Розраховуємо коефіцієнт теплопередачі:

$$K = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_1} + \sum R + \frac{1}{\alpha_2}} = \frac{1}{\frac{1}{6\,850,99} + 4,24 \cdot 10^{-4} + \frac{1}{1\,163,07}} = \frac{1}{1,43 \cdot 10^{-3}} = 699,42 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$$

Розрахунок площі випарного апарату:

$$F = \frac{Q_{\text{г.п.}}}{K \cdot \Delta t_{\text{кор}}} = \frac{1,39 \cdot 10^6}{699,42 \cdot 40,88} = 48,61 \text{ м}^2$$

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		119

За каталогом УКРНИИХИММАША обираємо випарку з номінальною площею теплообміну $F_H = 63 \text{ м}^2$, дійсною – $F_D = 58 \text{ м}^2$.

Запас площі становить:

$$\varepsilon = \frac{F_D - F}{F_D} = \frac{58 - 48,61}{58} = \frac{9,31}{58} = 0,1619 \text{ або } 16,19 \%$$

Основні параметри апарату

Умовний тиск у гріючій камері (максимальний): $P_{Г.К.} = 1 \text{ МПа}$

Умовний тиск у сепараторі (максимальний): $P_{Сеп.} = 0,6 \text{ МПа}$

Зовнішній діаметр гріючих труб: $d_{Г.Т.} = 38 \text{ мм}$

Товщина гріючих труб: $s = 2 \text{ мм}$

Кількість гріючих труб: $N = 109 \text{ шт}$

Діаметр сепаратора: $D = 1200 \text{ мм}$

Діаметр гріючої камери: $D_1 = 600 \text{ мм}$

Діаметр циркуляційної труби: $D_2 = 400 \text{ мм}$

Висота апарату: $H = 12700 \text{ мм}$

Висота сепаратора: $H_1 = 6885 \text{ мм}$

Висота гріючої камери: 5400 мм

Діаметр штуцера входу гріючої пари: $A = 400 \text{ мм}$

Діаметр штуцера виходу вторинної пари: $B = 400 \text{ мм}$

Діаметр штуцера входу розчину: $V = 65 \text{ мм}$

Діаметр штуцера виходу розчину: $\Gamma = 65 \text{ мм}$

Діаметр штуцера виходу конденсату: $D = 50 \text{ мм}$

Діаметр технологічних штуцерів: $E = 50 \text{ мм}$, $Ж = 50 \text{ мм}$, $З = 50 \text{ мм}$

Діаметр штуцера здувки: $И = 50 \text{ мм}$

Діаметр штуцера повітряника: 32 мм

Діаметр штуцера зливу: 50 мм

Діаметр штуцера для манометру: 50 мм

Діаметр штуцера для промивки: 50 мм

Діаметр штуцера для люку: 500 мм [121]

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		120

5.3 Вибір загальнозаводського обладнання

Розрахунок барометричного конденсатора

Розрахунок ведеться за методикою [119].

Визначення витрат охолоджуючої води:

$$G_B = \frac{W \cdot (i_{б.к.} - c_B \cdot t_{к.с.})}{c_B \cdot (t_{к.с.} - t_{п.с.})} =$$
$$= \frac{4,1975 \cdot (2591,8 \cdot 10^3 - 4,19 \cdot 10^3 \cdot 49,58)}{4,19 \cdot 10^3 \cdot (49,58 - 20)} = 80,74 \text{ кг/с}$$

де $t_{к.с.}$ – кінцева температура води на виході з конденсатора: $t_{к.с.} = t_{б.к.} - 3 = 52,58 - 3 = 49,58 \text{ }^\circ\text{C}$; $t_{п.с.}$ – температурі охолоджуючої води, яка рівна: $t_{п.с.} = 20 \text{ }^\circ\text{C}$; $i_{б.к.}$ – ентальпія пари в барометричному конденсаторі при температурі $t_{к.с.}$: $2591,8 \text{ кДж/кг}$; c_B – теплоємність води при температурі $t_{к.с.}$: $c_B = 4,19 \text{ кДж/(кг}\cdot\text{K)}$ [120].

Діаметр барометричного конденсатору:

$$d_{б.к.} = \sqrt{\frac{4 \cdot W}{\rho_{п.} \cdot \pi \cdot w}} = \sqrt{\frac{4 \cdot 4,1975}{0,095 \cdot \pi \cdot 25}} = 1,5 \text{ м}$$

де $\rho_{п.}$ – густина пари при $t_{б.к.}$: $\rho_{п.} = 0,095 \text{ кг/м}^3$ [120]; w – швидкість руху пари, приймаємо рівною 25 м/с .

За [119] визначаємо основні параметри барометричного конденсатора (рис 5.1):

Внутрішній діаметр $d_{б.к.} = 500 \text{ мм}$

Товщина стінки апарату $s = 5 \text{ мм}$

Відстань від верхньої полиці до кришки, $a = 1300 \text{ мм}$

Відстань від нижньої полиці до днища, $r = 1200 \text{ мм}$

Відстань між осями конденсатора і пастки $K_1 = 675 \text{ мм}$

Висота установки $H = 4300 \text{ мм}$

Ширина установки $T = 1300 \text{ мм}$

Відстань між полицями: $a_1 = 220 \text{ мм}$; $a_2 = 260 \text{ мм}$; $a_3 = 320 \text{ мм}$; $a_4 = 360 \text{ мм}$; $a_5 = 390 \text{ мм}$

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		121

Проходи для штуцерів: для входу пари (А) = 300 мм; для входу води (Б) = 100 мм; для виходу парогазової суміші (В) = 80 мм; для барометричної труби (Г) = 125 мм; воздушник (С) = 25 мм; для входу парогазової суміші (И) = 80 мм; для виходу парогазової суміші (Ж) = 50 мм; для барометричної труби (Е) = 50 мм.

Швидкість води в барометричній трубі:

$$w_B = \frac{4 \cdot (G_B + W)}{\rho_B \cdot \pi \cdot d_T^2} = \frac{4 \cdot (7,4 + 0,497)}{984,18 \cdot \pi \cdot 0,125^2} = 0,65 \text{ м/с}$$

де ρ_B – густина води при $t_{б.к.}$: $\rho_B = 984,18 \text{ кг/м}^3$ [120]; d_T – висота барометричних труб: $d_T = 125 \text{ мм}$.

Висота барометричних труб:

$$H_T = \frac{B'}{\rho_B \cdot g} + \left(1 + \sum \xi' + \lambda' \cdot \frac{H_T}{d_T}\right) \cdot \frac{w_B^2}{2 \cdot g} + 0,5$$

Тоді висота становить:

$$H_T = \frac{0,02 \cdot 10^6}{984,18 \cdot 9,81} + \frac{0,65^2}{2 \cdot 9,81} \cdot (1 + 1,5) + 0,5$$

$$1 - \frac{0,0157 \cdot 0,65^2}{0,125 \cdot 2 \cdot 9,81} = 2,63 \text{ м}$$

де B' – залишковий тиск у барометричному конденсаторі:

$$B = P_{атм} - P_{б.к.} = 0,1 - 0,08 = 0,02 \text{ МПа}$$

де $P_{атм}$ – атмосферний тиск: $P_{атм} = 0,1 \text{ МПа}$.

$\sum \xi'$ – сума коефіцієнтів місцевих опорів: $\sum \xi' = \xi'_{вх} + \xi'_{вих}$, де $\xi_{вх}$ – коефіцієнт місцевих опорів на вході в трубу: $\xi'_{вх} = 0,5$; $\xi_{вих}$ – коефіцієнт місцевих опорів на виході з труби: $\xi'_{вих} = 1$. Отже сумарний коефіцієнт становить: $\sum \xi' = 0,5 + 1 = 1,5$ [119, 120].

λ' – коефіцієнт тертя, що залежить від режиму руху рідини.

Визначаємо критерій Рейнольдса:

$$Re = \frac{w_B \cdot d_T \cdot \rho_B}{\mu_B} = \frac{0,65 \cdot 0,125 \cdot 984,18}{486,118 \cdot 10^{-6}} = 165 470,5,$$

де μ_B – динамічна в'язкість води при $t_{б.к.}$: $\mu_B = 486,118 \cdot 10^{-6} \text{ Па} \cdot \text{с}$ [120].

Коефіцієнт тертя λ' за такого значення Рейнольдса становить 0,0157 [120].

										Арк.
										122
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ДП 7111.00.000 ПЗ					

Розрахунок продуктивності вакуум-насосу

Розрахунок ведеться за методикою [119]

Продуктивність вакуум-насосу:

$$G_{\text{пов}} = 2,5 \cdot 10^{-5} \cdot (W + G_{\text{в}}) + 0,01 \cdot W = \\ = 2,5 \cdot 10^{-5} \cdot (0,497 + 7,4) + 0,01 \cdot 0,497 = 5,17 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$$

Об'ємна продуктивність насосу:

$$V_{\text{пов}} = R \cdot (273 + t_{\text{пов}}) \cdot \frac{G_{\text{пов}}}{M_{\text{пов}} \cdot P_{\text{пов}}} = \\ = 8,314 \cdot (273 + 27,8) \cdot \frac{5,17 \cdot 10^{-3}}{29 \cdot 10^{-3} \cdot 0,0762 \cdot 10^6} = 0,00585 \text{ м}^3/\text{с}$$

де R – універсальна газова стала: $R = 8,314$ Дж/(моль·К); $M_{\text{пов}}$ – молярна маса повітря: $M_{\text{пов}} = 29$ г/моль [120]; $t_{\text{пов}}$ – температура повітря:

$$t_{\text{пов}} = t_{\text{п.с.}} + 4 + 0,1 \cdot (t_{\text{к.с.}} - t_{\text{п.с.}}) = 20 + 4 + 0,1 \cdot (57,96 - 20) = 27,8 \text{ }^\circ\text{C}$$

$P_{\text{пов}}$ – тиск повітря в апараті:

$$P_{\text{пов}} = P_{\text{б.к.}} - P_{\text{п}} = 0,08 - 0,0038 = 0,0762 \text{ МПа}$$

де $P_{\text{п}}$ – тиск водяної пари при $t_{\text{пов}}$: $P_{\text{п}} = 0,0038$ МПа [120].

За каталогом підприємства «Мир насосов» обираємо вакуум-насос моноблочного типу GMVP 120/030 з такими параметрами [122]:

Продуктивність $V_{\text{пов}} = 22$ м³/год

Потужність на валу $N_{\text{пов}} = 0,75$ кВт

Граничний тиск $P_{\text{гр}} = 8$ кПа

5.4 Вимоги до охорони праці та навколишнього середовища

Правила безпечного функціонування випарок, як і будь-яких інших апаратів викладено в ГОСТ 12.2.003-91 «Система стандартів безпеки труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности». Відповідно до цього стандарту апарат не повинен забруднювати навколишнє середовище під час роботи, викидаючи шкідливі речовини понад норму, має бути вибухо- та

					ДП 7111.00.000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		123

пожежобезпечним, не повинен створювати небезпеку при надлишковій вологості, механічних коливаннях, дії надлишкових та низьких тисків та температур.

Ймовірність пошкодження установки за рахунок неконтрольованого адиабатного розширення газів і парів є основною небезпекою випарних апаратів. Причинами аварій на підприємствах, де розташовані випарки є: перевищення максимального тиску в апараті, невідповідність конструкції допустимому тиску та температурному режиму, невідповідний технічний нагляд та зниження механічної надійності апарату за рахунок корозії, дефектів металу чи локального перегрівання.

Під час експлуатації апарату не допускають ремонтні роботи, а після проведення ремонту або реконструкції потрібно проводити огляд апарату та піддавати гідравлічному випробуванню. Перед оглядом та випробуванням апарат необхідно зупинити, охолодити, очистити від робочих середовищ і від'єднати від трубопроводів, що з'єднують апарат з іншими установками [123].

Для забезпечення належної експлуатації випарки повинні відповідати вимогам ГОСТ 31828-2012 «Аппараты и установки сушильные и выпарные. Требования безопасности. Методы испытаний». Стандарт містить наступні положення:

- Нагляд за роботою апарата, перевірку справності дії арматури, контрольно-вимірних приладів необхідно доручати працівникам які пройшли інструктаж по техніці безпеки, які здали техмінімум, які освоїли управління та вивчили технічний паспорт даного апарата.

- Потрібно знаходитись на своєму робочому місці під час роботи апарата, суворо виконувати правила експлуатації та не допускати сторонніх до керування арматурою.

- Жорстко стопорити спускний клапан у період упарювання. • Перевіряти надійність ущільнення запірної арматури, що підводять та відводять трубопроводи.

- Матеріал для виготовлення апарату повинен забезпечувати надійну роботу упродовж терміну роботи, з урахуванням тиску, температури, корозійної активності середовищ.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		124

- На апарат повинен бути нанесений номер, що відповідає відповідному номеру на технологічній схемі.

- Крани повинні бути чітко підписані та пофарбовані в білий колір.

Герметичність установки забезпечується сальниковими ущільненнями, електрозварюванням та монтажем апарату за ГОСТ 24444-87 «Оборудование технологическое. Общие требования монтажной технологичности».

Температура зовнішньої поверхні апарату не повинна перевищувати 45°C. Рівень звуку та шуму повинен відповідати ГОСТ 12.1.003-83 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности». Рівень вібрацій при роботі випарки повинен відповідати ГОСТ 12.1.012-2004 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вибрационная безопасность. Общие требования».

Робочим необхідно видавати спецодяг безплатно для забезпечення правил техніки безпеки та санітарії. Термін використання одягу встановлюється спеціальною комісією [124]. Працювати мають право лише ті працівники, які пройшли інструктаж із техніки безпеки та мають досвід роботи з обладнанням. Безпечність умов праці сильно залежить від строків проведення планово-технічних ремонтів, зовнішнього та внутрішнього огляду приміщення, огляд обладнання в час планових та капітальних ремонтів. Перенесення строків планово-технічних ремонтів є неприпустимим [125].

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		125

ВИСНОВКИ

У дипломному проекті запропоновано технологію отримання лимонної кислоти з використанням у якості продуценту дріжджів *Y. lipolytica*, що ростуть на ріпаковій олії..

1. Обґрунтовано використання штаму *Y. lipolytica* NG40/UV7, що характеризується високим рівнем синтезу цільового продукту.

2. Базуючись на мофо-фізіологічних ознаках встановлено основні параметри культивування глибинним способом: температура – 27,5-28,5 °С, рН – 4-5, аерація – 0,6-0,7 м³ повітря на 1 м³ культуральної рідини.

3. Представлено схему синтезу лимонної кислоти з олії обраним продуцентом.

4. Наведено порядок створення високопродуктивного штаму лимонної кислоти, використовуючи комбінацію способів індукованого мутагенезу.

5. Запропоновано метод вдосконалення типової технології використанням екстракційного способу очищення та виділення лимонної кислоти, за рахунок якого зменшуються втрати продукту до 4-5%.

6. Наведено матеріальний баланс ділянки концентрування розчину лимонної кислоти.

7. Обрано випарний трубчатий апарат з природньою циркуляцією розчину з винесеною гріючою камерою загальною площею теплообміну 58 м², що підтверджується відповідними розрахунками.

8. Наведено заходи техніки безпеки при експлуатації випарних установок.

Отже, дипломний проект направлений на удосконалення технології виробництва кристалічної лимонної кислоти для використання у лікарських препаратах.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Аркуш</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	<i>ВИСНОВКИ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>		<i>Зцідик П.Р.</i>				<i>Д</i>	<i>126</i>	<i>135</i>
<i>Конс.</i>						<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського</i> <i>Каф. ПБТ</i> <i>Гр. БТ-71</i>		
<i>Керівник</i>		<i>Клечак І.Р.</i>						

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильченко О.А., П'янкova О.О. Біотехнологічні аспекти отримання лимонної кислоти. Науковий вісник НЛТУ України. 2012. Вип. 22. С. 1000–1111.
2. Kanse N.G. et al. A review on citric acid production and its applications. Int. J. Curr. Adv. Res. 2017. Vol. 6, № 9. P. 5880–5883.
3. Nangare S. et al. Pharmaceutical applications of citric acid. Futur. J. Pharm. Sci. 2021. Vol. 7, № 1. P. 54.
4. Sawant O. Fungal citric acid production using waste materials: a mini-review. J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci. 2018. Vol. 8, № 2. P. 821–828.
5. Research F. for D.E. and. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products: веб-сайт. 2021 URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=browseByLetter.page&Letter=C> (дата звернення: 03.04.2021).
6. Знищується останній в Україні виробник лимонної кислоти: веб-сайт. 2015. URL: <https://novadoba.com.ua/204561-znyschuyetsya-ostanniy-v-ukrayinivyrobnuk-lymonnoyi-kysloty.html> (дата звернення 03.04.2021).
7. Фармак: веб-сайт. URL: <https://farmak.ua> (дата звернення 03.04.2021).
8. Carsanba E. et al. Citric Acid Production by *Yarrowia lipolytica*. Non-conventional Yeasts: from Basic Research to Application. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 91–117.
9. Max B. et al. Biotechnological production of citric acid. Brazilian J. Microbiol. 2010. Vol. 41, № 4. P. 862–875.
10. Sauer M. et al. Microbial production of organic acids: expanding the markets. Trends Biotechnol. 2008. Vol. 26, № 2. P. 100–108.
11. Singh Dhillon G. et al. Recent Advances in Citric Acid Bio-production and Recovery. Food Bioprocess Technol. 2011. Vol. 4, № 4. P. 505–529.
12. Baniel A. et al. Process for the recovery of citric acid: pat. US 7.411,090 B USA. USA, 2008. 16 p.
13. Du G., Liu L., Chen J. White Biotechnology for Organic Acids. Industrial Biorefineries & White Biotechnology. Elsevier, 2015. P. 409–444.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	<i>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>	<i>Зубик П.Р.</i>					<i>Д</i>	<i>127</i>	<i>135</i>
<i>Канс.</i>						<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського Каф. ПБТ Гр. БТ-71</i>		
<i>Керівник</i>	<i>Клечак І.Р.</i>							

14. Panda S.K. et al. Research and Production of Organic Acids and Industrial Potential. Bioprocessing for Biomolecules Production. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2019. P. 195–209.
15. Naraian R., Kumari S. Microbial Production of Organic Acids. Microbial Functional Foods and Nutraceuticals. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. P. 93–121.
16. Chidi B.S., Bauer F.F., Rossouw D. Organic Acid Metabolism and the Impact of Fermentation Practices on Wine Acidity: A Review. South African J. Enol. Vitic. 2018. Vol. 39, № 2, 19 p.
17. Vishnu D., Dhandapani B., Mahadevan S. Recent Advances in Organic Acid Production from Microbial Sources by Utilizing Agricultural By-Products as Substrates for Industrial Applications. 2020. P. 67–87.
18. Vandenberghe L.P.S. et al. Solid-State Fermentation for the Production of Organic Acids. Current Developments in Biotechnology and Bioengineering. Elsevier, 2018. P. 415–434.
19. Lu J. et al. Current advances in organic acid production from organic wastes by using microbial co-cultivation systems. Biofuels, Bioprod. Biorefining. 2020. Vol. 14, № 2. P. 481–492.
20. Khan I. et al. Microbial organic acids production, biosynthetic mechanism and applications -Mini review. Indian J. Geo Mar. Sci. 2017. Vol. 46, № 11. P. 2165–2174.
21. Biotechnology of Yeasts and Filamentous Fungi / ed. Sibirny A.A. Cham: Springer International Publishing, 2017. 412 p.
22. Kubicek C.P., Karaffa L. Organic acids. Basic Biotechnology / ed. Ratledge C., Kristiansen B. Cambridge: Cambridge University Press. P. 359–380.
23. Singh R. et al. Organic acids: An overview on microbial production. Int. J. Adv. Biotechnol. Res. 2017. Vol. 8, № 1. P. 104–111.
24. Liaud N. et al. Exploring fungal biodiversity: organic acid production by 66 strains of filamentous fungi. Fungal Biol. Biotechnol. 2014. Vol. 1, № 1. 1 p.
25. Муратова Е.И., Зюзина О.В., Шуняева О.Б. Биотехнология органических кислот и белковых препаратов: учебное пособие. Тамбов: Тамб. гос. техн. ун-та, 2007. 80 с.
26. Clark D., Pazdernik N. Biotechnology. 2-nd ed. Elsevier, 2016. 850 p.
27. Biology of Microfungi / ed. Li D.-W. Cham: Springer International Publishing, 2016. 650 p.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		128

28. Dezam A.P.G. et al. Microbial production of organic acids by endophytic fungi. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2017. Vol. 11. P. 282–287.
29. Amato A., Becci A., Beolchini F. Citric acid bioproduction: the technological innovation change. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2020. Vol. 40, № 2. P. 199–212.
30. *Biotechnology for Agro-Industrial Residues Utilisation* / ed. Singh nee' Nigam P., Pandey A. Dordrecht: Springer Netherlands, 2009. 466 p.
31. *Comprehensive Biotechnology. second* / ed. Moo-Young M. 2011. 4531 p.
32. Morgunov I., Kamzolova S., Lunina J. Citric Acid Production by *Yarrowia lipolytica* Yeast on Different Renewable Raw Materials // *Fermentation*. 2018. Vol. 4, № 2. 36 p.
33. Kamzolova S. V. et al. Characteristics of the growth on rapeseed oil and synthesis of citric and isocitric acids by *Yarrowia lipolytica* yeasts. *Microbiology*. 2007. Vol. 76, № 1. P. 20–24.
34. Kamzolova S. V., Lunina J.N., Morgunov I.G. Biochemistry of Citric Acid Production from Rapeseed Oil by *Yarrowia lipolytica* Yeast. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2011. Vol. 88, № 12. P. 1965–1976.
35. Taxonomy Browser: веб-сайт . URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=4951&lvl=3&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&p=mapview&keep=1&srchmode=1&unlock (дата звернення: 07.04.2021).
36. *The Yeasts. fifth* / ed. Cletus K., Fell J.W., Teun B. 2011. 5936 p.
37. Krzyczkowska J., Fabiszewska A.U. *Yarrowia lipolytica* - niekonwencjonalne drożdże w biotechnologii. *Postępy Mikrobiol.* 2015. Vol. 54, № 1. P. 33–43.
38. Soong Y.V. et al. Cellular and metabolic engineering of oleaginous yeast *Yarrowia lipolytica* for bioconversion of hydrophobic substrates into high-value products. *Eng. Life Sci.* 2019. Vol. 19, № 6. P. 423–443.
39. Ruiz-Herrera J., Sentandreu R. Different effectors of dimorphism in *Yarrowia lipolytica*. *Arch. Microbiol.* 2002. Vol. 178, № 6. P. 477–483.
40. Vandermies M. et al. *Yarrowia lipolytica* morphological mutant enables lasting in situ immobilization in bioreactor. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018. Vol. 102, № 13. P. 5473–5482.
41. Darvishi Harzevili F. *Biotechnological Applications of the Yeast Yarrowia lipolytica*. Cham: Springer International Publishing, 2014. 74 p.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						129
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

42. Thevenieau F., Nicaud J.-M., Gaillardin C. Applications of the Non-Conventional Yeast *Yarrowia lipolytica*. *Yeast Biotechnology: Diversity and Applications*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2009. P. 589–613.
43. Nicaud J.-M. *Yarrowia lipolytica*. *Yeast*. 2012. Vol. 29, № 10. P. 409–418.
44. Katre G. et al. Mutants of *Yarrowia lipolytica* NCIM 3589 grown on waste cooking oil as a biofactory for biodiesel production. *Microb. Cell Fact.* 2017. Vol. 16, № 1. 176 p.
45. 赵禹 et al. 非常规酵母的分子遗传学及合成生物学研究进展. *Acta Microbiol. Sin.* 2020. Vol. 60, № 8. P. 1574-1591.
46. Akpinar O., Uçar F.B. Molecular characterization of *Yarrowia lipolytica* strains isolated from different environments and lipase profiling. *Turkish J. Biol.* 2013. Vol. 37. P. 249–258.
47. Krzyczkowska J., Kozłowska M. Effect of Oils Extracted from Plant Seeds on the Growth and Lipolytic Activity of *Yarrowia lipolytica* Yeast. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2017. Vol. 94, № 5. P. 661–671.
48. Sutherland J.B., Cornelison C., Crow S.A. CANDIDA | *Yarrowia lipolytica* (*Candida lipolytica*). *Encyclopedia of Food Microbiology*. Elsevier, 2014. P. 374–378.
49. Rywińska A. et al. Effect of agitation and aeration on the citric acid production by *Yarrowia lipolytica* grown on glycerol. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2012. Vol. 42, № 3. P. 279–291.
50. Ferreira P. et al. Oxygen mass transfer impact on citric acid production by *Yarrowia lipolytica* from crude glycerol. *Biochem. Eng. J.* 2016. Vol. 110. P. 35–42.
51. Ruiz-Herrera J. et al. Cell wall composition and structure of *Yarrowia lipolytica* transposon mutants affected in calcofluor sensitivity. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2003. Vol. 84. P. 229–238.
52. Coelho M.A.Z., Amaral P.F.F., Belo I. *Yarrowia lipolytica*: an industrial workhorse. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*. 2010. P. 930–944.
53. Péter G., Nagy E.S., Dlačny D. Systematics, Diversity and Ecology of the Genus *Yarrowia* and the Methanol-Assimilating Yeasts. *Non-conventional Yeasts: from Basic Research to Application*. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 297–339.
54. Goldberg I., Rokem J.S. Organic and Fatty Acid Production, *Microbial. Encyclopedia of Microbiology*. Elsevier, 2009. P. 421–442.
55. Apelblat A. *Citric Acid*. Cham: Springer International Publishing, 2014. 357 p.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						130
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

56. Citric acid: веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citric-acid#section=Solubility> (дата звернення: 10.05.2021).
57. Carey F.A., Giuliano R.M. Organic Chemistry. Tenth. 2017. 1248 p.
58. Liu H. et al. Yarrowia lipolytica as an Oleaginous Platform for the Production of Value-Added Fatty Acid-Based Bioproducts. Front. Microbiol. 2021. Vol. 11.
59. Berg J. et al. Biochemistry. Eight. 2015. 1227 p.
60. BRENDA. The Comprehensive Enzyme Information System: веб-сайт. URL: <https://www.brenda-enzymes.org/index.php> (дата звернення: 12.05.2021).
61. Biochemistry. Rapid review. Third / ed. Golian E., Pelly J. 2011. 199 p.
62. Shetty V. Production and optimization of citric acid by aspergillus niger using molasses and corncob. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2015. Vol. 7, № 5. P. 152–157.
63. Смирнов В.А. ПИЩЕВЫЕ КИСЛОТЫ (лимонная, молочная, винная). Москва: Легкая и пищевая пром-сть, 1983. 264 с.
64. Thakre N. Reactive Extraction of Citric Acid Using Different Extractants: Equilibrium, Kinetics and Modeling. Chem. Biochem. Eng. Q. 2018. Vol. 31, № 4. P. 437–446.
65. Биохимия: учебник. 2 изд. / под. ред. Северин Е.В. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.
66. Hara Y., Watanabe N. Effects of Dietary Citric Acid on Metabolic Indicators and Gene Expression in the Skeletal Muscles of Fasted Mice. Food Nutr. Sci. 2013. Vol. 04, № 11. P. 1114–1119.
67. Miyake Y. et al. Influence of Lemon Juice and Citrate on Blood Lactate Concentration after Exercise in Humans. Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi. 2001. Vol. 54, № 1. P. 29–33.
68. Sugino T. et al. Effects of Citric Acid and L-Carnitine on Physical Fatigue. J. Clin. Biochem. Nutr. 2007. Vol. 41, № 3. P. 224–230.
69. Takatera K. et al. Effects of Citric Acid and Lemon Juice on Iron Absorption and Improvement of Anemia in Iron-Deficient Rat. Food Sci. Technol. Res. 2012. Vol. 18, № 1. P. 127–130.
70. Hurtado C.A.R., Rachubinski A. Isolation and Characterization of YIBEM1, a Gene Required for Cell Polarization and Differentiation in the Dimorphic Yeast Yarrowia lipolytica. Eucariotic Cell. 2002. Vol. 1, № 4. P. 526–537.
71. Schwartz C. et al. Standardized Markerless Gene Integration for Pathway Engineering in Yarrowia lipolytica. ACS Synth. Biol. 2017. Vol. 6, № 3. P. 402–409.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		131

72. Yarrowia lipolytica / ed. Barth G. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. 268 p.
73. Beopoulos A. et al. Identification and characterization of DGA2, an acyltransferase of the DGAT1 acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase family in the oleaginous yeast Yarrowia lipolytica. New insights into the storage lipid metabolism of oleaginous yeasts. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2012. Vol. 93, № 4. P. 1523–1537.
74. Pignede G. et al. Characterization of an Extracellular Lipase Encoded by LIP2 in Yarrowia lipolytica. J. Bacteriol. 2000. Vol. 182, № 10. P. 2802–2810.
75. Barth G., Galliardin C. Physiology and genetic of the dimorphic fungus Yarrowia lipolytica. FEMS Microbiol. Rev. 1997. Vol. 19. P. 219–237.
76. Kerscher S. et al. Yarrowia lipolytica, a yeast genetic system to study mitochondrial complex I. Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg. 2002. Vol. 1555, № 1–3. P. 83–91.
77. Patterson K. et al. Functional genomics for the oleaginous yeast Yarrowia lipolytica. Metab. Eng. 2018. Vol. 48. P. 184–196.
78. Strain Selection And Improvement Innovations: веб-сайт. URL: <https://www.omicsonline.org/fermentation-technology/strain-selection-and-improvement-innovations.php#:~:text=A strain to be selected for fermentation process,product recovery should be easy from the culture> (дата звернення: 18.05.2021).
79. Park B.G. et al. Application of Random Mutagenesis and Synthetic FadR Promoter for de novo Production of ω -Hydroxy Fatty Acid in Yarrowia lipolytica. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021. Vol. 9.
80. Finogenova T. V. et al. Mutant Yarrowia lipolytica strains producing citric acid from glucose. Appl. Biochem. Microbiol. 2008. Vol. 44, № 2. P. 197–202.
81. Yalcin S.K. Enhancing citric acid production of Yarrowia lipolytica by mutagenesis and using natural media containing carrot juice and celery byproducts. Food Sci. Biotechnol. 2012. Vol. 21, № 3. P. 867–874.
82. Atzmüller D. et al. Wheat straw and lipids: UV-mutagenized Yarrowia lipolytica for the conversion of wheat straw hydrolysate into lipids. Agron. Res. 2019. Vol. 17, № 6. P. 2172–2179.
83. Han C. et al. Enhanced mating-type switching and sexual hybridization in heterothallic yeast Yarrowia lipolytica. FEMS Yeast Res. 2020. Vol. 20, № 2.
84. Mausersberger S. et al. Insertional Mutagenesis in the n-Alkane-Assimilating Yeast Yarrowia lipolytica: Generation of Tagged Mutations in Genes Involved in Hydrophobic Substrate Utilization. J. Bacteriol. 2001. Vol. 183, № 17. P. 5102–2109.

					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						132
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

85. Madzak C. Engineering *Yarrowia lipolytica* for Use in Biotechnological Applications: A Review of Major Achievements and Recent Innovations. *Mol. Biotechnol.* 2018. Vol. 60, № 8. P. 621–635.
86. Аркадьєва З.А., Безбородов А.М., Блохина И.Н. Промышленная микробиология: Учеб. пособие для вузов по спец. “Микробиология” и “Биология” / под ред. Егоров Н.С. Москва: Высш. шк., 1989. 688 с.
87. ДСТУ ГОСТ 908:2006 Кислота лимонна моногідрат харчова. Технічні умови (ГОСТ 908-2004, IDT). [Чинний від 2007-01-01]. Київ, 2006.
88. Державна фармакопея України. Доповнення 1. [Чинний від 2004-04-01]. Харків, 2004. 520 с.
89. Каталог производственной компании «Украинские Химические Технологии ЛТД»: веб-сайт. URL: <https://ukrhim.org.ua/files/onix.pdf> (дата звернення: 17.04.2021).
90. Силантьєва Л.А. Санитарная обработка технологического оборудования на предприятиях молочной отрасли. СПб: Университет ИТМО, 2017. 38 с.
91. Цитович И.К. Химия с сельскохозйственным анализом. 2-е изд. Москва: “Колос,” 1974. 527 с.
92. Гурвич А.Я. Химический анализ: учебник для средних ПТУ. Москва: Высш. шк., 1985. 295 с.
93. Методичні рекомендації органам місцевого самоврядування, суб’єктам господарювання та громадянам по проведенню заходів з дезінфекції для запобігання захворювання на COVID-19 / під ред. Головного управління Держпродспоживслужби у Вінницькій області. Вінниця, 2020. 7 с.
94. СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії. [Чинний від 2020-12-24]. 2020.
95. Правила безопасности, производственной санитарии, охранно-карантинного и ветеринарно-санитарного режимов на предприятиях биологической промышленности / под ред. Главного управления биологической промышленности Госагропрома СССР. 1989. 94 с.
96. Уайт В. Технология чистых помещений. Москва: Клинрум, 2002. 304 с.
97. Чистые помещения / под ред.. Федотов А.И. Москва: АСИНКОМ, 2003. 576 с.
98. Карлаш Ю.В. Основы проектирования биотехнологических производств: Конспект лекцій для студентів напряму 6.051401. Київ: НУХТ, 2013. 143 с.

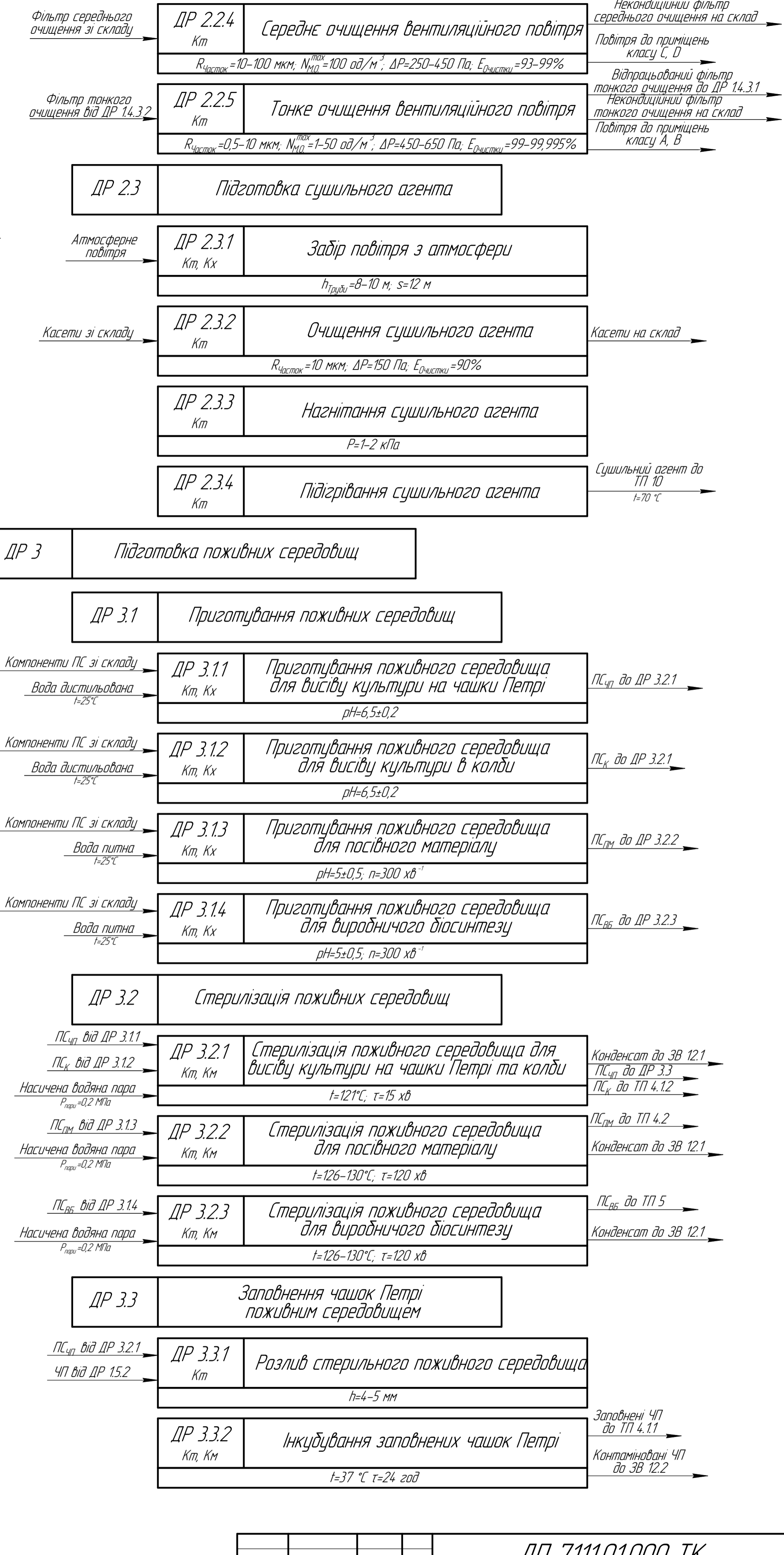
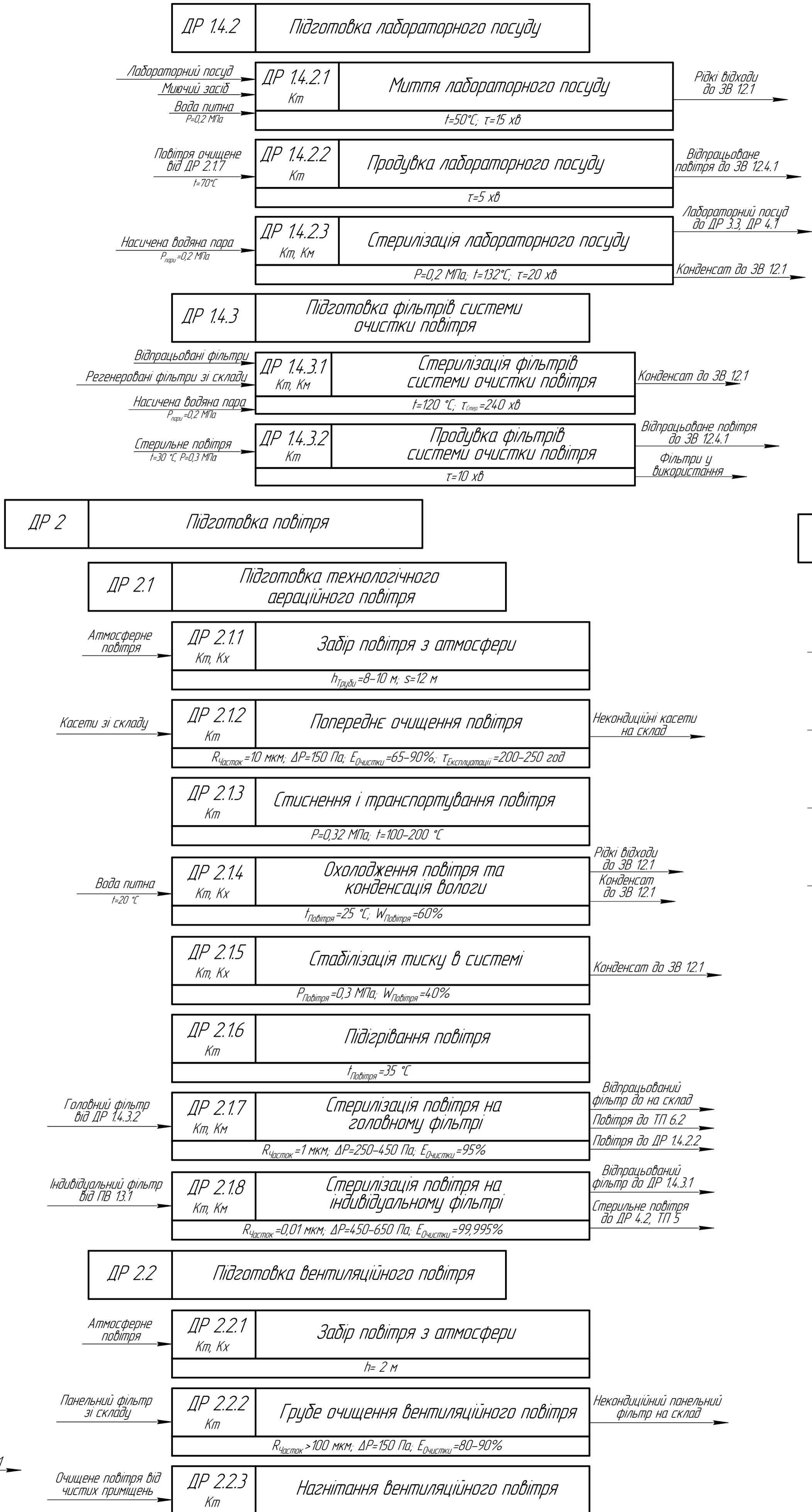
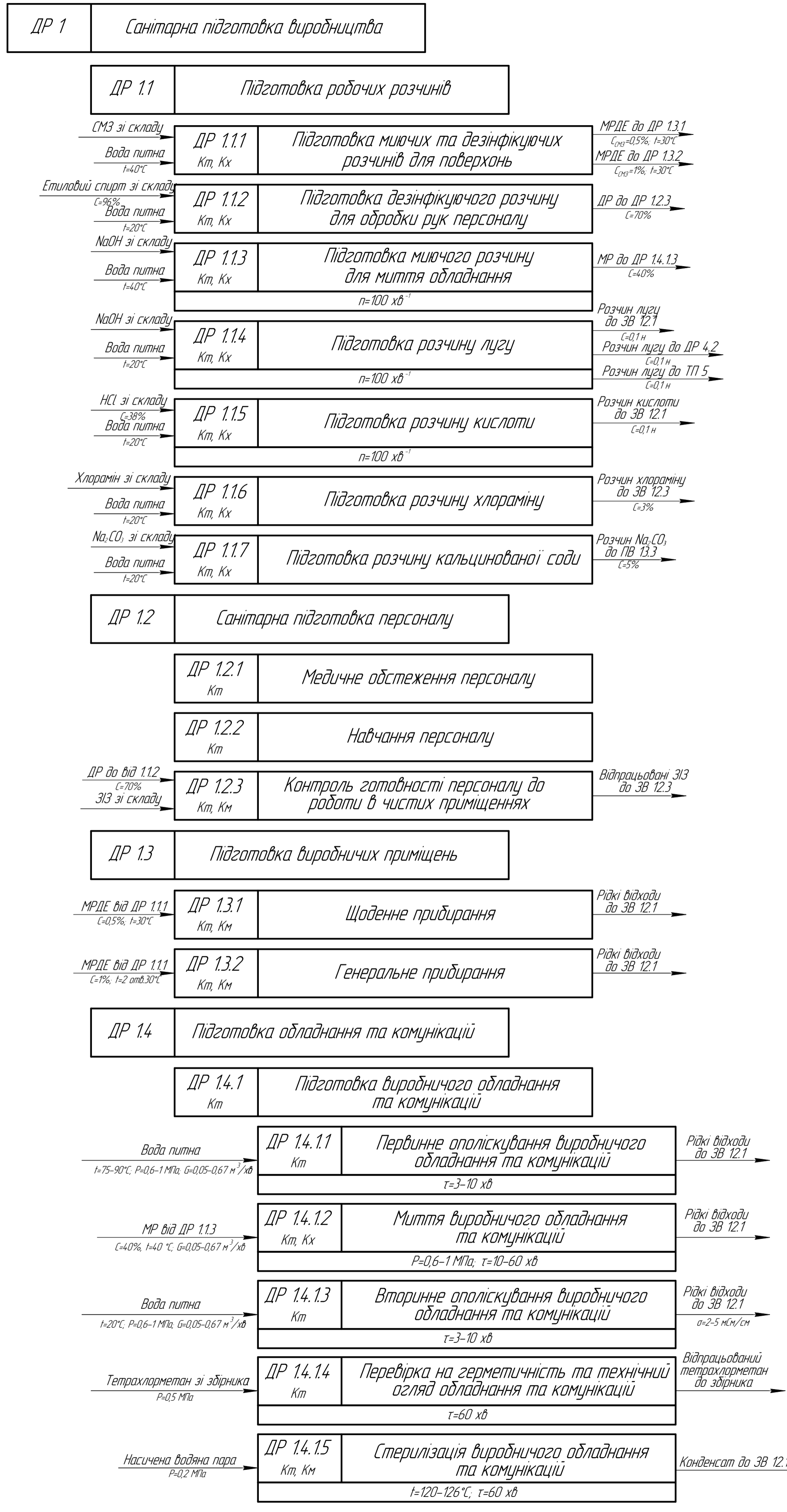
					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
						133
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

99. Матвеев В.Е. Основы асептики в технологии чистых микробиологических препаратов. Москва: Легкая и пищевая пром-сть, 1981. 312 с.
100. Лабораторные моечные и дезинфицирующие машины Smeg: веб-сайт . URL: <http://nevaline.com.ru/oborudovanie/smeg.html> (дата звернення: 20.04.2021).
101. Автоклавирование в лабораториях и медицинских учреждениях: веб-сайт. 2017. URL: <https://pcgroup.ru/blog/avtoklavirovanie-v-laboratoriyah-i-meditsinskih-uchrezhdeniyah> (дата звернення: 20.04.2021).
102. Мосичев М.С., Складнев А.А., Котов В.Б. Общая технология микробиологических производств. Москва: Легкая и пищевая пром-сть, 1982. 264 с.
103. Сидоров Ю.І., Влязлю Р.Й., Новіков В.П. Процеси і апарати мікробіологічної та фармацевтичної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Основі проектування: Навчальний посібник. Львів: «Інтелект-Захід», 2008. 736 с.
104. Alterair: веб-сайт. URL: <https://alterair.ua/uk> (дата звернення: 21.04.2021).
105. Гапонов К.П. Процессы и аппараты микробиологических производств. Москва: Легкая и пищевая пром-сть, 1981. 240 с.
106. Высокоэффективная очистка воздуха / под ред. Уайт В., Смит С. Москва: Атомиздат., 1967. 311 с.
107. Воздушные фильтры и их классификация: веб-сайт. URL: https://www.hvac-school.ru/vestnik_ano/vestnik_ano_ukc_universitet__2/vozdushnie_filtri_klassifikacija (дата звернення 22.04.2021).
108. Свистунов В.М., Пушняков Н.К. Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха. 2-е изд. / под ред. Политехника. СПб, 2007. 423 с.
109. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Москва: Госхимиздат, 1961. 832 с.
110. Romo A.E. Difco & BBL Manual Manual of Microbiological Culture Media. 2-nd ed. / ed. Zimbro M. 2009. 625 p.
111. Тодосійчук Т.С. et al. Загальна біотехнологія: Метод. вказівки до викон. лаб. робіт для студентів напряму 0929 – „Біотехнологія”. Київ: НТУУ “КПІ,” 2006. 56 с.
112. Кузубова Л.И. Производство кормового микробного белка. Экологические проблемы. Новосибирск: ГПНТБ СО АН, 1999. 114 с.
113. Инструкция по эксплуатации, техническому обслуживанию и запасным частям автоматического камерного фильтр – пресса аквапресс. 2014. 88 с.

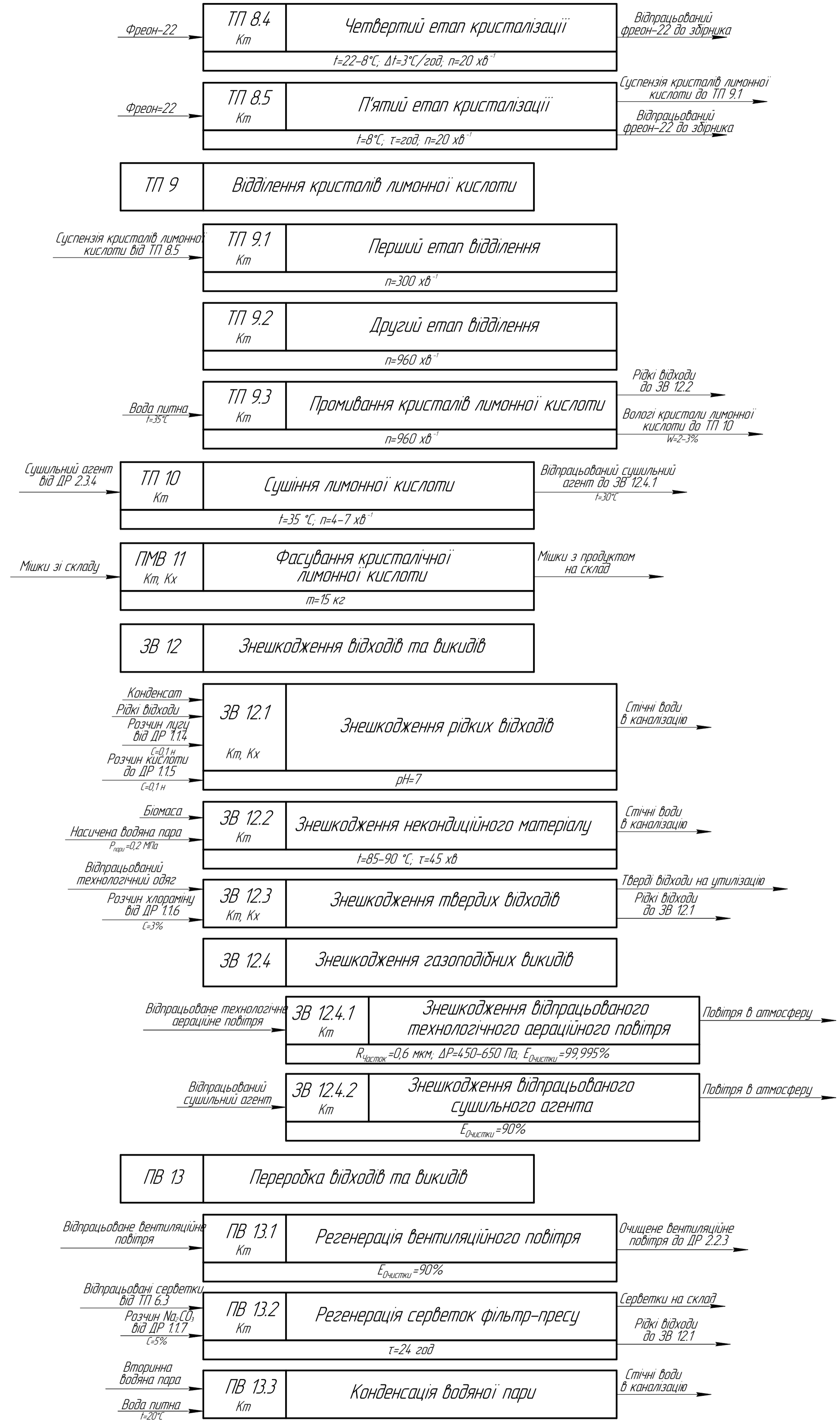
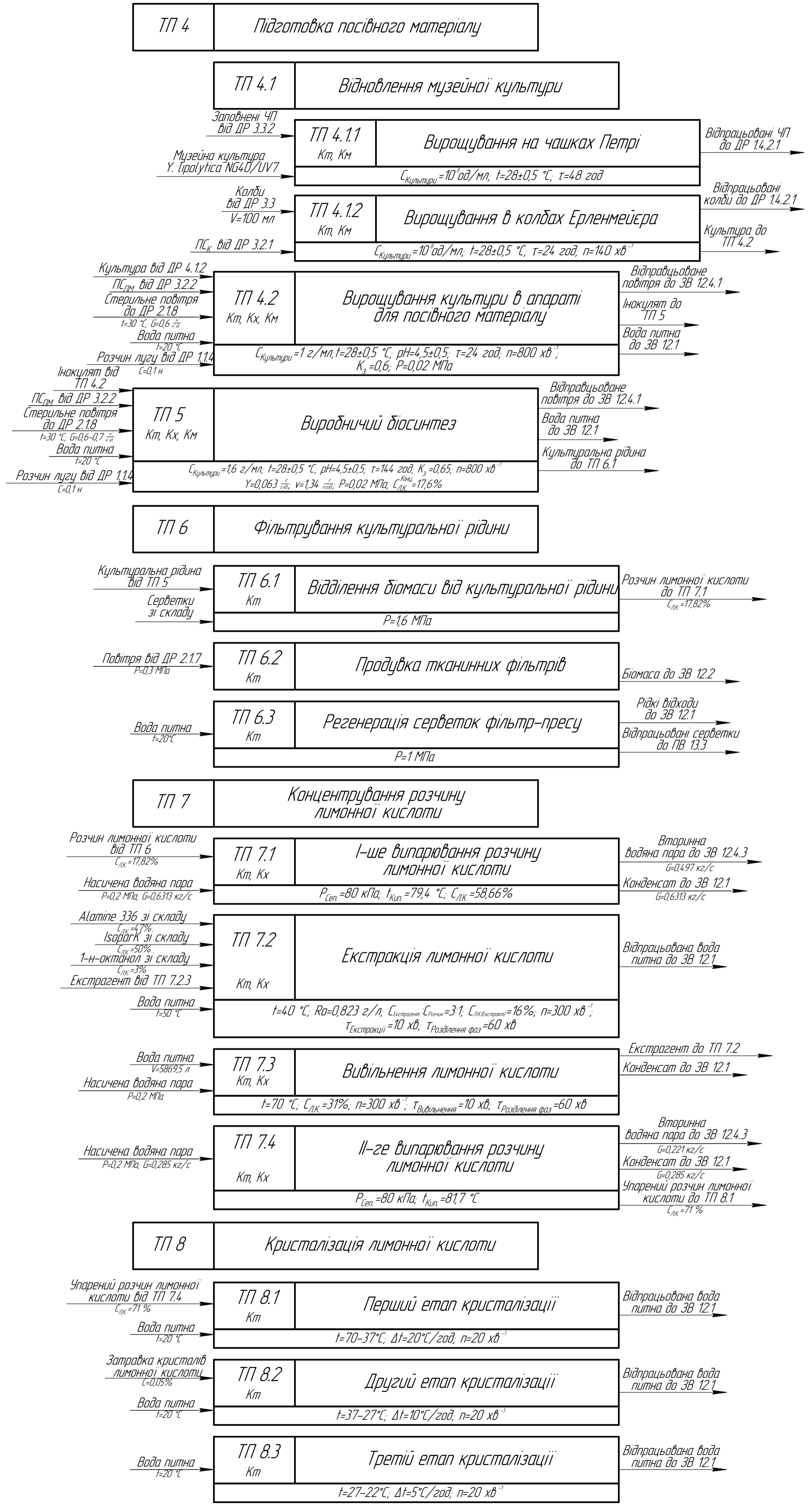
					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		134

114. Таубман Е.И. Выпаривание (Процессы и аппараты химической и нефтехимической технологии). Москва: Химия, 1982. 328 с.
115. Перцев Л.П., Ковалев Е.М., Фокин В.С. Трубчатые выпарные аппараты для кристаллизующих растворов. Москва: Машиностроение, 1982. 136 с.
116. Дытнерский Ю.И. Процессы и аппараты химической технологии: Учебник для вузов. Изд. 2-е. В 2-х кни. Часть 1. Теоретические основы процессов химической технологии. Гидромеханические и тепловые процессы и аппараты. Москва: Химия, 1995. 400 с.
117. Кичигин М.А., Костенко Г.Н. Теплообменные аппараты и выпарные установки. Москва: Государственное энергетическое издательство, 1955. 393 с.
118. Лашинский А.А., Толчинский А.Р. Основы конструирования и расчета химической аппаратуры. Ленинград: Машиностроение, 1970. 752 с.
119. Основные процессы и аппараты химической технологии: Пособие по проектированию / под ред. Дытнерский Ю.И. Москва: Химия, 1983. 272 с.
120. Павлов К.Ф., Романов П.Г., Носков А.. Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии. Учебное пособие для вузов. Ленинград: Химия, 1987. 576 с.
121. Перцев Л.П. Каталог выпарных трубчатых аппаратов общего назначения для химических производств. Москва, 1986. 21 с.
122. Каталог двухступенчатых водокольцевых насосов GÜCÜM: веб-сайт. URL: <https://mir-nasosov.com.ua/production/dvuhstupenchatye-vodokolcevyue-vakuumnyue-nasosy-analogi-nasosov-vvn-i-sigma> (дата звернення: 07.05.2021).
123. Пряников А.И., Родионова А.И. Техника безопасности и промышленная санитария: Справочник для работников химической промышленности. В двух томах. Т.1. Техника безопасности. Москва: Химия, 1978. 272 с.
124. Пряников А.И., Родионова А.И. Техника безопасности и промышленная санитария: Справочник для работников химической промышленности. В двух томах. Т.2. Промышленная санитария. Москва: Химия, 1979. 320 с.
125. Петрова М.С., Петров С.В., Вольхин С.Н. Охрана труда на производстве и в учебном процессе. Москва, 2006. 344 с.

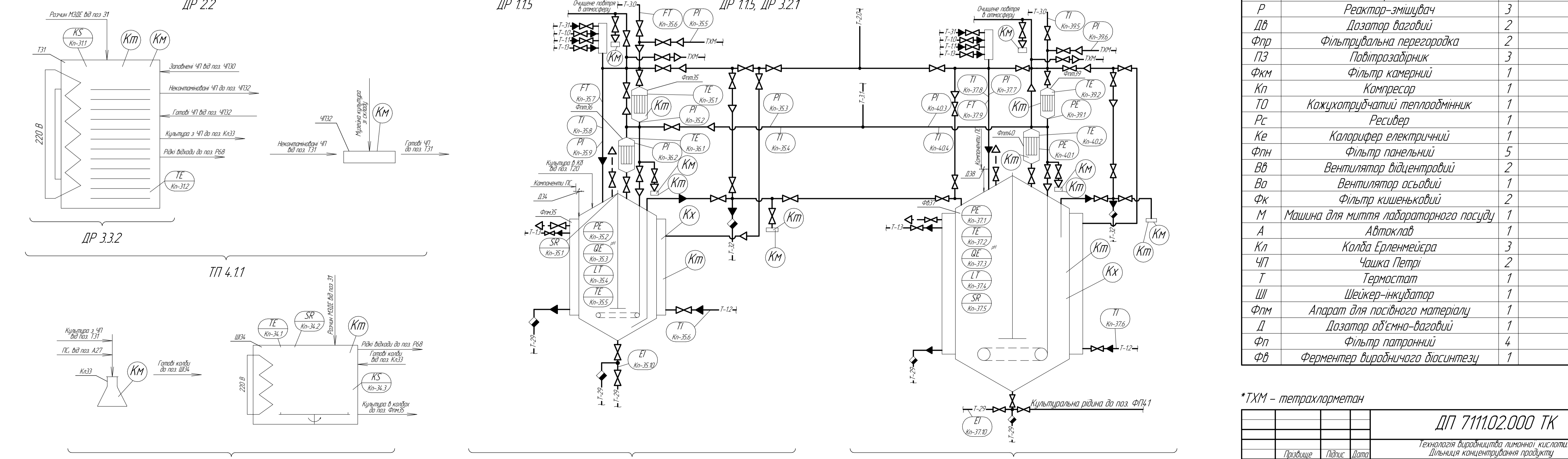
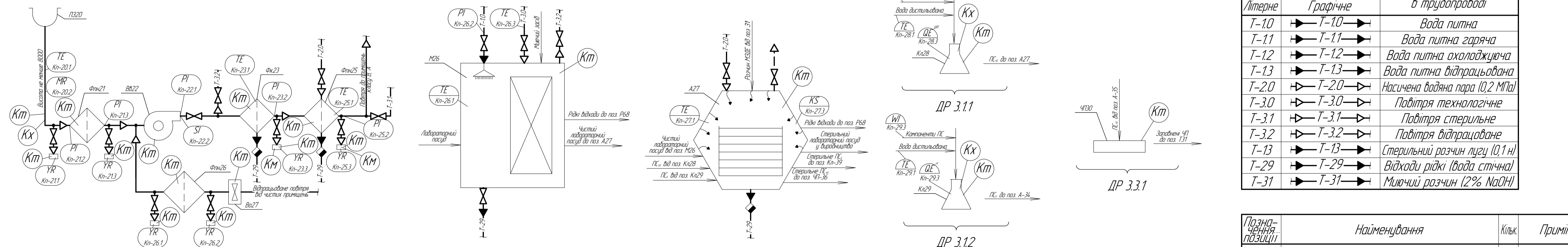
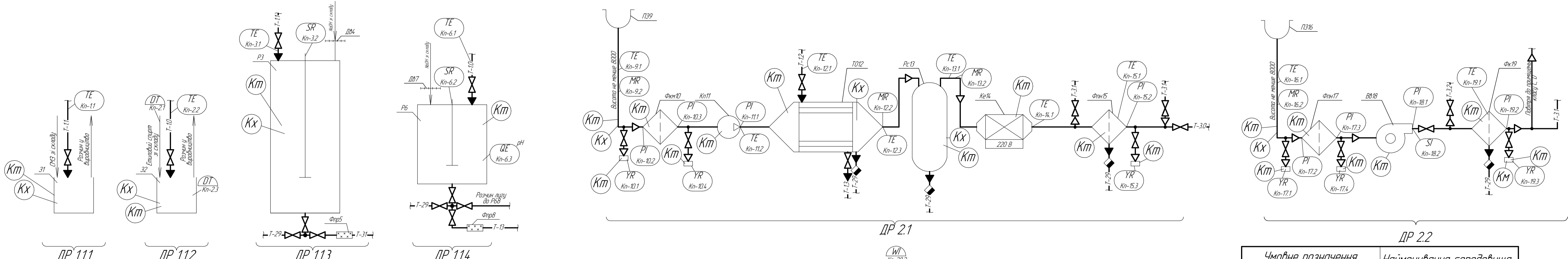
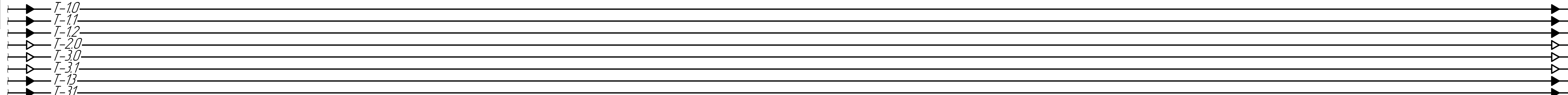
					<i>ДП 7111.00.000 ПЗ</i>	Арк.
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		135



Площі приміщень
Склад №
Площі і дата
Візок шиф. №
Площі і дата
Місц. № робота



Лист 000101000.ТК



Умовне позначення	Найменування середовища в трубопроводі
Т-10	Вода питна
Т-11	Вода питна гаряча
Т-12	Вода питна охолоджуюча
Т-13	Вода питна охолоджувана
Т-20	Насичена водяна пара (0,2 МПа)
Т-30	Повітря технологічне
Т-31	Повітря стерильне
Т-32	Повітря відпрацьоване
Т-13	Стерильний розчин ліцу (0,1 н)
Т-29	Відходи рідики (вода стічна)
Т-31	Мийний розчин (2% NaOH)

Позначення позиції	Найменування	Кільк.	Примітки
З	Збірник	2	
Р	Реактор-змішувач	3	
ДВ	Дозатор ваговий	2	
Фпр	Фільтрувальна перегардка	2	
ПЗ	Повітрязбірник	3	
Фкм	Фільтр камерний	1	
Кп	Компресор	1	
ТО	Кожухотрубчатий теплообмінник	1	
Рс	Ресивер	1	
Ке	Калорифер електричний	1	
Флн	Фільтр панельний	5	
Вв	Вентилятор відцентровий	2	
Во	Вентилятор осьовий	1	
Фк	Фільтр кишеньковий	2	
М	Машина для миття лабораторного посуду	1	
А	Автомат	1	
Кл	Колба Ерленмейєра	3	
ЧП	Чашка Петрі	2	
Т	Термостат	1	
Ш	Шейкер-інкубатор	1	
Фпм	Апарат для посівного матеріалу	1	
Д	Дозатор об'ємно-ваговий	1	
Фп	Фільтр патронний	4	
Фв	Ферментер виробничого біосинтезу	1	

*ТХМ - тетрахлорметан

ДП 7111.02.000 ТК

Технологія виробництва лимонної кислоти
Дільниця концентрування продукту

Апаратурна схема виробництва лимонної кислоти

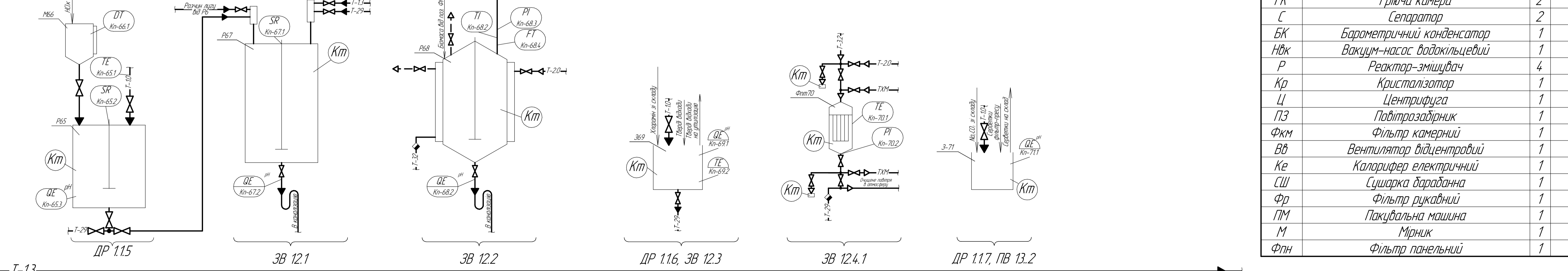
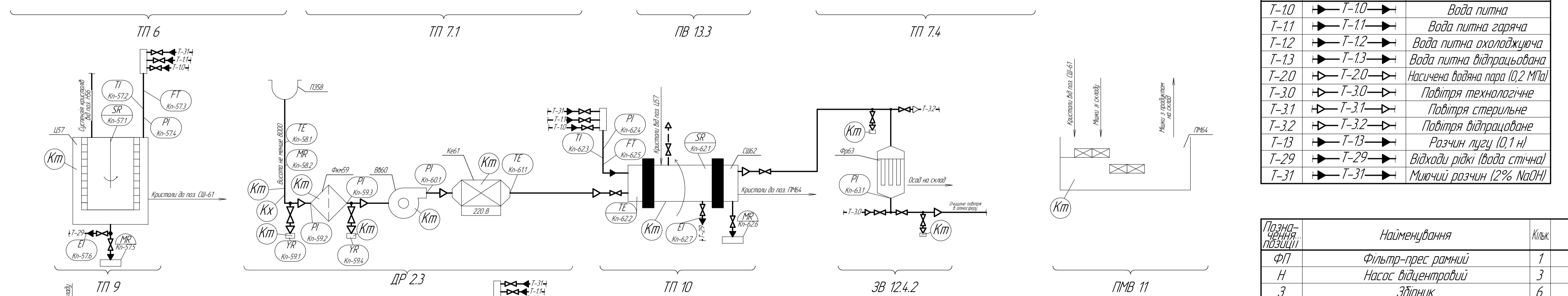
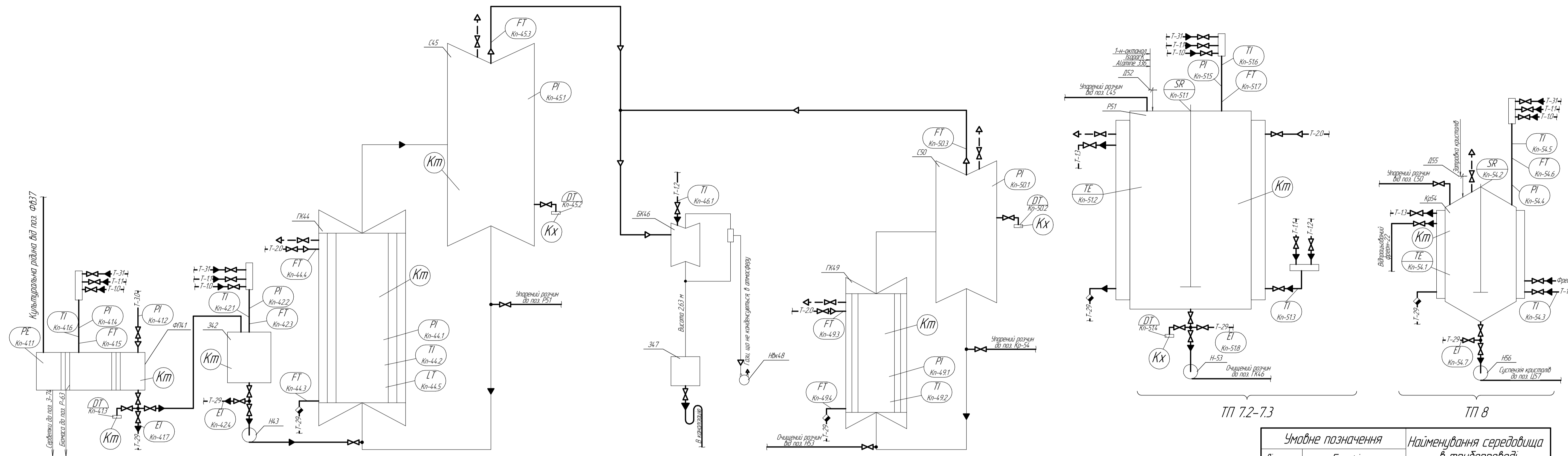
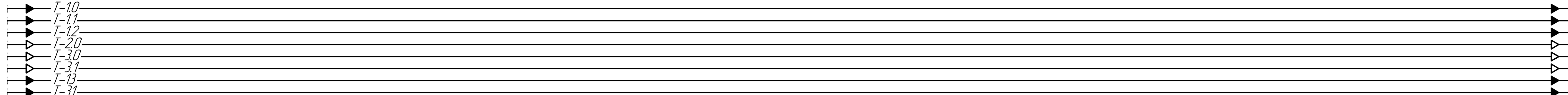
Розроб.	Зидик П.Р.	Підпис	Дата
Конс.	Шидецький В.В.		
Конс.			
Керівник	Клечак І.Р.		

Стор.	Арши.	Арши.
Д	1	2

КПІ ім. Ігоря Сікорського
Кодф. ПБ.1
Гр. Б1-71

Копірава
Формат А1

Лист № 1
Лист № 2
Лист № 3
Лист № 4
Лист № 5
Лист № 6
Лист № 7
Лист № 8
Лист № 9
Лист № 10
Лист № 11
Лист № 12
Лист № 13
Лист № 14
Лист № 15
Лист № 16
Лист № 17
Лист № 18
Лист № 19
Лист № 20
Лист № 21
Лист № 22
Лист № 23
Лист № 24
Лист № 25
Лист № 26
Лист № 27
Лист № 28
Лист № 29
Лист № 30
Лист № 31
Лист № 32
Лист № 33
Лист № 34
Лист № 35
Лист № 36
Лист № 37
Лист № 38
Лист № 39
Лист № 40
Лист № 41
Лист № 42
Лист № 43
Лист № 44
Лист № 45
Лист № 46
Лист № 47
Лист № 48
Лист № 49
Лист № 50



Літерне	Графічне	Найменування середовища в трубопроводі
T-10		Вода питна
T-11		Вода питна гаряча
T-12		Вода питна охолоджуюча
T-13		Вода питна відпрацьована
T-20		Насичена водяна пара (Q2 МПа)
T-30		Повітря технологічне
T-31		Повітря стерильне
T-32		Повітря відпрацьоване
T-13		Розчин лузгу (0,1 н)
T-29		Відходи рідкі (вода стічна)
T-31		Мийний розчин (2% NaOH)

Позначення позиції	Найменування	Кільк.	Примітки
ФП	Фільтр-прес рамний	1	
Н	Насос відцентровий	3	
З	Здірник	6	
ГК	Гріюча камера	2	
С	Сепаратор	2	
БК	Барометричний конденсатор	1	
Нвк	Вакуум-насос водокільцевий	1	
Р	Реактор-емішувач	4	
Кр	Кристалізатор	1	
Ц	Центрифуга	1	
ПЗ	Повітряздірник	1	
Фкм	Фільтр камерний	1	
Вв	Вентилятор відцентровий	1	
Ке	Калорифер електричний	1	
СШ	Сушарка барабанна	1	
Фр	Фільтр рукавний	1	
ПМ	Пакувальна машина	1	
М	Мірник	1	
Фпн	Фільтр панельний	1	

*ТХМ - тетрахлорметан

Лист № 1 з 1
Лист № 2 з 1
Лист № 3 з 1
Лист № 4 з 1
Лист № 5 з 1
Лист № 6 з 1
Лист № 7 з 1
Лист № 8 з 1
Лист № 9 з 1
Лист № 10 з 1
Лист № 11 з 1
Лист № 12 з 1
Лист № 13 з 1
Лист № 14 з 1
Лист № 15 з 1
Лист № 16 з 1
Лист № 17 з 1
Лист № 18 з 1
Лист № 19 з 1
Лист № 20 з 1
Лист № 21 з 1
Лист № 22 з 1
Лист № 23 з 1
Лист № 24 з 1
Лист № 25 з 1
Лист № 26 з 1
Лист № 27 з 1
Лист № 28 з 1
Лист № 29 з 1
Лист № 30 з 1
Лист № 31 з 1
Лист № 32 з 1
Лист № 33 з 1
Лист № 34 з 1
Лист № 35 з 1
Лист № 36 з 1
Лист № 37 з 1
Лист № 38 з 1
Лист № 39 з 1
Лист № 40 з 1
Лист № 41 з 1
Лист № 42 з 1
Лист № 43 з 1
Лист № 44 з 1
Лист № 45 з 1
Лист № 46 з 1
Лист № 47 з 1
Лист № 48 з 1
Лист № 49 з 1
Лист № 50 з 1
Лист № 51 з 1
Лист № 52 з 1
Лист № 53 з 1
Лист № 54 з 1
Лист № 55 з 1
Лист № 56 з 1
Лист № 57 з 1
Лист № 58 з 1
Лист № 59 з 1
Лист № 60 з 1
Лист № 61 з 1
Лист № 62 з 1
Лист № 63 з 1
Лист № 64 з 1
Лист № 65 з 1
Лист № 66 з 1
Лист № 67 з 1
Лист № 68 з 1
Лист № 69 з 1
Лист № 70 з 1
Лист № 71 з 1
Лист № 72 з 1
Лист № 73 з 1
Лист № 74 з 1
Лист № 75 з 1
Лист № 76 з 1
Лист № 77 з 1
Лист № 78 з 1
Лист № 79 з 1
Лист № 80 з 1
Лист № 81 з 1
Лист № 82 з 1
Лист № 83 з 1
Лист № 84 з 1
Лист № 85 з 1
Лист № 86 з 1
Лист № 87 з 1
Лист № 88 з 1
Лист № 89 з 1
Лист № 90 з 1
Лист № 91 з 1
Лист № 92 з 1
Лист № 93 з 1
Лист № 94 з 1
Лист № 95 з 1
Лист № 96 з 1
Лист № 97 з 1
Лист № 98 з 1
Лист № 99 з 1
Лист № 100 з 1

Таблиця штуцерів

Позначення	Найменування	Кількість	D _в , мм	P _в , МПа
A ₁	Вхід грючої пари	1	400	0,6
Б ₁	Вихід вторинної пари	1	400	0,6
В ₁₋₃	Вхід розчину	3	65	0,6
Г ₁₋₂	Вихід розчину	2	65	0,6
Д ₁	Вихід конденсату	1	50	0,6
И ₁₋₂	Технологічний	2	50	0,6
К ₁₋₃	Здубка	3	50	0,6
Л ₁	Воздушник	1	32	0,6
М ₁₋₃	Для промивки	3	50	0,6
Н ₁	Злив	1	50	0,6
П ₁	Для відбору проб	1	50	0,6
Р ₁₋₄	Для термометра опору	4	50	2,6
С ₁₋₄	Для термометра ртутного	4	50	2,6
Т ₁	Для манометра	1	50	1,6
У ₁₋₂	Люк	2	500	0,6
Ф ₁	Люк	1	400	0,6
Ц ₁₋₇	Оглядове вікно	7	180	0,6
Ш ₁₋₇	Вхід води для промивки оглядового вікна	7	50	0,3
Щ ₁	Для рівнеміра	1	50	0,6

Технічна характеристика:

- Апарат призначений для концентрування розчину лимонної кислоти.
- Продуктивність по вихідному продукту, кг/с: 0,71388
- Поверхня теплообміну, м²: 58
- Концентрація розчину, %:
 - початкова: 17,82
 - кінцева: 58,66
- Абсолютний тиск, МПа:
 - в апараті: 0,08
 - в міжтрубному просторі: 0,2
- Максимальна температура, °C:
 - в трубному просторі: 79,4
 - в міжтрубному просторі: 120,28
- Напрямок руху пари та розчину: протитік
- Середовище:
 - в трубному просторі: розчин
 - в міжтрубному просторі: пара
- Габаритні розміри, мм:
 - довжина: 2900
 - ширина: 1600
 - висота: 12450
- Маса, кг: 6000

Технічні вимоги

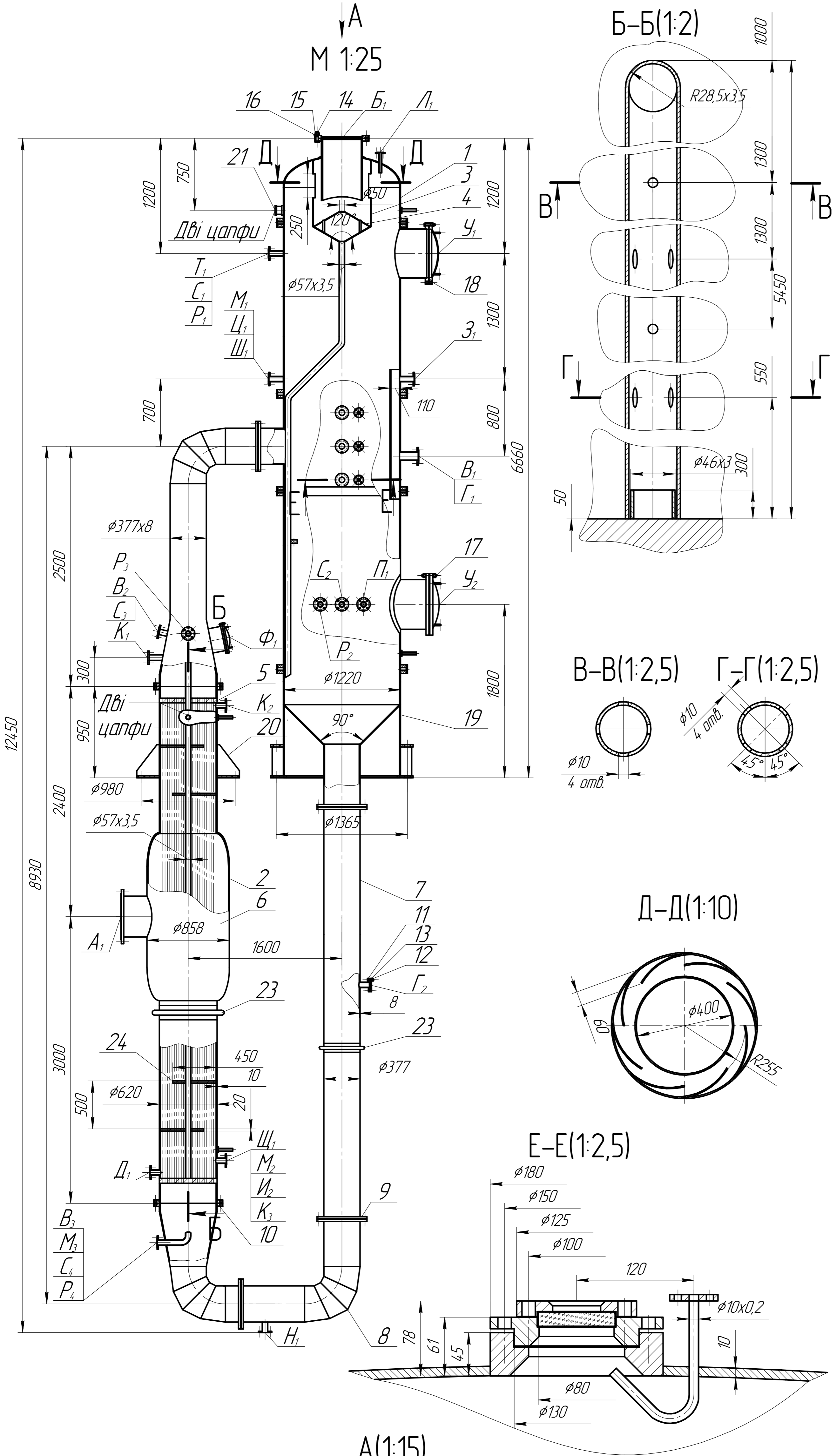
- Для виготовлення апарату керуватися ГОСТ 11987-81
- Корпус апарату та деталі, що контактують з розчином виготовити зі сталі 12Х18Н10Т за ГОСТ 380-94, решту - зі сталі Ст. 3 за ГОСТ 380-71
- Апарат випробувати на міцність і щільність у горизонтальному положенні пробним гідравлічним тиском 0,9 МПа
- Зварні з'єднання контролювати на стійкість проти міжкристалічної корозії за ГОСТ 6032-84
- Дійсне розміщення штуцерів, лап, опор, оглядових вікон див. на виді А

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Найменування та марка матеріалу	Додаткові вказівки
<i>Запасичені вироби</i>					
1		Сепаратор	1	Сталь 12Х18Н10Т	
2		Грюча камера	1	Сталь 12Х18Н10Т	
3		Відбійник	1	Сталь 12Х18Н10Т	
4		Кралебловлювач	1	Сталь 12Х18Н10Т	
5		Трубна решітка	2	Сталь 12Х18Н10Т	
6		Труба	109	Сталь 12Х18Н10Т	
7		Циркуляційна труба	1	Сталь 12Х18Н10Т	
8		Коліно	3	Сталь 12Х18Н10Т	
<i>Стандартні вироби</i>					
9		Фланець	8	Сталь 12Х18Н10Т	d = 377 мм
10		Фланець	4	Сталь 12Х18Н10Т	d = 600 мм
11		Болт М16	60	Сталь 20Х1МФ	
12		Гайка М16	60	Сталь 20Х1МФ	
13		Шайба М16	60	Сталь 20Х1МФ	
14		Болт М24	44	Сталь 20Х1МФ	
15		Гайка М24	132	Сталь 20Х1МФ	
16		Шайба М24	132	Сталь 20Х1МФ	
17		Шпилька М24	44	Сталь 20Х1МФ	
18		Прокладка	15	Фторопласт-4	
19		Опора циліндрична	1	Сталь Ст.3	
20		Опора-лапа	4	Сталь Ст.3	
21		Цапфа	4	Сталь Ст.5	
22		Лінзовий компенсатор	1	Сталь Ст.3	d = 377 мм
23		Лінзовий компенсатор	1	Сталь Ст.3	d = 600 мм
24		Перегородка	6	Сталь 12Х18Н10Т	

ДП 7111.03.000 ТК

Технологія виробництва лимонної кислоти. Дільниця концентрування продукту

Розроб.	Зубик І.Р.	Тіплиць	Шата	Креслення загального виду випарного апарату з винесеною грючою камерою та зоною кипіння і природньою циркуляцією	Сталь	Аржш	Аржш
Конс.	Шидецький В.В.				Д	1	1
Конс.	Керівник І.Р.				КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. ГІБІ Гр. 61-71		
Керівник	Клецак І.Р.				Формат А1		



Перш. промен.

Склад. №

Листів. у ділян.

Взам. шиф. №

Листів. у ділян.

Лист. №