

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО”**

**Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра промислової біотехнології та біофармації**

"На правах рукопису"

УДК 615.33.012(043)

До захисту допущено

в.о. завідувача кафедри

_____ Олексій ДУГАН

(підпис)

(ініціали, прізвище)

“17” листопада 2021 р.

Магістерська дисертація

**на здобуття ступеня магістра
зі освітньо-професійною програмою «Біотехнології»
за спеціальністю 162 – Біотехнології та біоінженерія**

на тему: Виробництво поліміксину В, ліофілізована субстанція

Виконала:

студентка 2 курсу, групи БТ-01мп

Іванова Анастасія Олегівна

(прізвище, ім'я, по батькові)

_____ (підпис)

Керівник: професор кафедри промислової біотехнології та
біофармації, д.б.н. Дуган Олексій Мартем'янович

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

_____ (підпис)

Консультант по апаратурній схемі виробництва:

к.т.н., доцент Шибєцький Владислав Юрійович

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ініціали)

_____ (підпис)

Консультант з старт-апу

к.е.н., доцент Ткаченко Тетяна Петрівна

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ініціали)

_____ (підпис)

Рецензент: завідувач лабораторією гігієни канцерогенних
факторів та наноматеріалів ДУ «Інститут Громадського
здоров'я ім. О.М. Марзєєва» НАМНУ, д.мед.н.,

Віталій Філімонович Бабій

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

_____ (підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних посилань.

Студент _____
(підпис)

Київ – 2021

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

Факультет біотехнології і біотехніки

Кафедра промислової біотехнології та біофармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 162 – Біотехнології та біоінженерія

Освітньо-професійна програма Біотехнології

ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. завідувача кафедри промислової
біотехнології та біофармації

(підпис)

Олексій ДУГАН
(ініціали, прізвище)

“29” жовтня 2021 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студентці

Івановій Анастасії Олегівні

1. Тема дисертації Виробництво поліміксину В,
ліофілізована субстанція
науковий керівник дисертації Дуган Олексій Мартем'янович
д.б.н., професор кафедри промислової біотехнології та біофармації,
затверджені наказом по університету від “12” листопада 2021 р. № 3734-с
2. Термін подання студенткою дисертації “12” грудня 2021р.
3. Об'єкт дослідження: технологія виробництва поліміксину В сульфату
4. Вихідні дані призначення продукту – препарат для лікування інфекційно-
запальних захворювань, спричинених чутливими до поліміксину В
грамнегативними мікроорганізмами з множинною стійкістю до інших
антибіотиків; форма випуску – порошок для приготування розчину для ін'єкцій,
по 25 мг у флаконах;
потужність виробництва – 1,2 млн. флаконів/рік;
препарат повинен відповідати промислому регламенту №10, затвердженому
на підприємстві АТ «Київмедпрепарат»
5. Перелік завдань, які потрібно розробити основна частина
- проаналізувати нормативно-технічну документацію на сировину, на проміжні
продукти та готову продукцію поліміксину В сульфату;
-здійснити техніко-економічне обґрунтування удосконаленої технології
отримання поліміксину В сульфату, та описати її у технологічній частині
роботи;
-розробити та описати технологічну та апаратурну схеми виробництва, зробити
креслення розрізу виробничих приміщень з розміщенням обладнання;

- здійснити розрахунок різних показників виробництва, що проектується, та характеристик стартап-проекту.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу
плакати формату А1: технологічна схема, апаратурна схема, план цеху

7. Орієнтовний перелік публікацій 2 тез конференцій

8. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Апаратурна схема виробництва	к.т.н., доц. Шибецький В. Ю.		
Старт-ап	к.е.н., доц. Ткаченко Т.П.		

7. Дата видачі завдання 29 жовтня 2021 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання дисертації	Термін виконання етапів	Примітка
1	Нормативно-технічна документація на сировину, проміжні продукти та на готову продукцію	29.10.2021	
2	Техніко-економічне обґрунтування	03.11.2021	
3	Розробка технологічної схеми	09.11.2021	
4	Розробка апаратурної схеми	12.11.2021	
5	Технологічна частина	17.11.2021	
6	Старт-ап	21.11.2021	
7	Будівельна частина	24.11.2021	
8	Розробка будівельної схеми	28.11.2021	
9	Оформлення магістерської дисертації	30.11.2021	
	Перевірка на плагіат готової дисертації	01.12.2021	

Студентка

Анастасія ІВАНОВА

Науковий керівник

Олексій ДУГАН

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація: 138 с., 3 рис., 32 табл., 3 схеми, 46 посилань.

У магістерській дисертації наведено опис технології виробництва лікарського засобу антибіотику поліміксину В сульфату, що являє собою суміш сульфатів певних поліпептидів, що продукуються мікроорганізмом *Bacillus polymyxa* БС-153.

Запропонований склад поживного середовища для виробничого біосинтезу на основі декстрину, соєвого борошна та мінеральних солей, що дозволяє оптимізувати процес виробничого культивування обумовлюючи підвищення активності цільового продукту – 7500 Од/мл поліміксину В.

Описана технологія виробництва препарату, яка складається із наступних принципових стадій: підготовка посівного матеріалу, виробничий біосинтез, обробка та фільтрування культуральної рідини, отримання товарного розчину та його стерилізація фільтруванням, розлив препарату у флакони та його ліофільне сушіння, пакування і маркування лікарського засобу; здійснено її техніко-економічне обґрунтування.

Розглянуто особливості кінцевого готового препарату і методи його одержання, на основі чого складено технологічну схему виробництва поліміксину В сульфату у флаконах ліофілізованого для ін'єкцій та обґрунтований вибір обладнання для реалізації технології.

У роботі наведені методи і точки контролю виробництва, складено матеріальний баланс виробництва, який обумовлює питома потужність обраного обладнання.

У відповідності до вимог до готової форми та якості продукту, розроблено апаратурну схему виробництва препарату у флаконах по 25 мг (250 000 Од) та 50 мг (500 000 Од).

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РЕФЕРАТ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розробив	Іванова А.О.					Д	4	138
Консульт.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник	Дуган О.М.							
Затвер.								

На основі загальних принципів проектування розроблено креслення розрізу виробничих приміщень для виготовлення поліміксину В сульфату у формі ліофілізованого порошку. Описані архітектурно-планувальні рішення підприємства, що проектується, а також особливості організації, функціонування та забезпечення теплопостачання, вентиляції, водо- та енергопостачання, каналізації виробництва.

Розраховані техніко-економічні показники розробленого стартап-проекту, що підтверджують його економічну доцільність та життєздатність.

СТІЙКІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ, ПОЛІМІКСИНИ, BACILLUS POLYMYXA, ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ, АКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКУ, КУЛЬТИВУВАННЯ.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						5
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ABSTRACT

Master's thesis: 138 pp., 3 fig., 32 tab., 3 schemes, 46 references.

The production technology of the medicine antibiotic polymyxin B sulfate, which is a mixture of sulfates of certain polypeptides produced by the microorganism *Bacillus polymyxa* BS-153, is described in the master's thesis.

The composition of the nutrient medium for industrial biosynthesis based on dextrin, soy flour and mineral salts is proposed, which allows optimizing the process of industrial cultivation by increasing the activity of the target product – 7500 U/ml polymyxin B.

The technology of medicine production is described, which consists of the following main stages: preparation of seed, production biosynthesis, processing and filtration of liquid culture, obtaining a commercial solution and sterilization by filtration, bottling and lyophilization, packaging and labeling of the product; its feasibility study was carried out.

The peculiarities of the final finished product and methods of its production are considered, based on which the technological scheme of polymyxin B sulfate production in vials lyophilized for injection is made and the choice of equipment for technology implementation is substantiated.

The paper presents the methods and points of production control, the material balance of production, which determines the specific capacity of the selected equipment.

Following the requirements for the finished form and quality of the product, an apparatus scheme for the production of the medicine in vials of 25 mg (250,000 IU) and 50 mg (500,000 IU) was developed.

Based on the general principles of design, a building scheme of production rooms for the production of polymyxin B sulfate in the form of lyophilized

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Іванова А.О.				ABSTRACT	Стадія	Аркуш	Аркушів
Консульт.						Д	6	138
						КПІ ім. Ізгоря Сікорського ФБТ		
Керівник	Дуган О.М.							
Затвер.								

powder was developed. The architectural and planning decisions of the projected enterprise are described, as well as the peculiarities of the organization, functioning and provision of heat supply, ventilation, water and energy supply, sewerage.

Calculated technical and economic indicators of the developed startup project, confirming its economic feasibility and viability.

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS, POLYMYXINS, BACILLUS POLYMYXA, TREATMENT OF INFECTIONS, ANTIBIOTIC ACTIVITY, CULTIVATION.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						7
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ЗМІСТ

ВСТУП.....	10
РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ.....	13
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ.....	17
2.1. Аналіз ринку та визначення потужності виробництва.....	17
2.2. Вибір технології виробництва і типу устаткування	18
2.3. Вибір майданчика будівництва та забезпеченість виробництва сировиною та матеріалами	24
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	26
3.1. Склад підприємства та режим його роботи.....	26
3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва.....	27
3.3. Хімічна схема виробництва	30
3.4. Обґрунтування технологічної схеми виробництва.....	32
3.5. Характеристика біологічного агенту.....	37
3.6. Характеристика сировини та матеріалів.....	41
3.7. Опис стадій технологічного процесу	43
3.8. Матеріальний баланс	74
3.9. Контроль виробництва.....	77
3.10. Стандартизація і фасування продукції.....	85
РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА.....	87
РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА.....	88
5.1. Архітектурно-планувальні рішення	88
5.2. Теплопостачання	90
5.3. Вентиляція.....	91
5.4. Водопостачання.....	93

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив		Іванова А.О.			ЗМІСТ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Консульт.						Д	В	138
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Дуган О.М.						
Затвер.								

5.5. Каналізація	94
5.6. Енергопостачання.....	95
РОЗДІЛ 6. СТАРТАП ПРОЕКТ	97
6.1. Резюме стартап-проекту	97
6.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу	99
6.3. Визначення ключових факторів успіху проекту.....	102
6.4. Визначення потенціальних споживачів	104
6.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку.....	107
6.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту	113
6.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними.....	115
ВИСНОВКИ.....	119
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	120
ДОДАТОК А. ВІДОМІСТЬ СПЕЦИФІКАЦІЇ ОБЛАДНАННЯ	125

ВСТУП

Впровадження антибіотиків в клінічну практику можна вважати одним з найбільших медичних досягнень 20-го століття [1]. Крім лікування інфекційних захворювань, антибіотики зробили можливим проведення багатьох сучасних медичних процедур, включаючи лікування раку, трансплантацію органів та операції на відкритому серці. Однак неправильне використання даних препаратів призвело до швидкого зростання стійкості до протимікробних препаратів, при цьому деякі інфекції тепер практично не піддаються лікуванню [2]. Передбачається, що без прийняття термінових заходів 10 мільйонів чоловік в рік будуть вмирати від інфекцій з набутою стійкістю збудників до лікарських препаратів лікарсько-стійких інфекцій до 2050 року [3].

У 2010 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) заявила, що стійкість до антибіотиків є однією з трьох найбільш серйозних загроз для здоров'я людини. Багато штамів грамнегативних бактерій в даний час виробили стійкість, практично, до всіх вживаних на сьогодні антибактеріальних засобів, включаючи карбапенеми. Ці штами поширюються по всьому світу, і це звужує терапевтичні можливості [4].

Можливими шляхами вирішення цієї проблеми можуть бути або синтез нових антибактеріальних засобів, або оптимізація застосування наявних на озброєнні препаратів. На сьогоднішній день створення і випуск на ринок нового антибіотика пов'язані з витратами від 100 до 350 млн доларів США [5]. Поширення резистентності часто передують появі активного препарату на ринку. Більш кращим рішенням можна вважати раціональне використання існуючих антибіотиків. Через низький рівень використання багатьох давновідкритих антибіотичних сполук, вони залишилися активними проти великого числа широко розповсюджених в даний час бактеріальних ізолятів.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ВСТУП		
Розробив	Іванова А.О.						
Консульт.							
Керівник	Дуган О.М.						
Затвер.					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
					Стадія	Аркуш	Аркушів
					Д	10	138

Ряд «старих» антибіотичних сполук, таких як поліміксини, фосфоміцин, фузидієва кислота, котримоксазол, аміноглікозиди і хлорамфенікол знову з'являються в якості цінних альтернатив для лікування важко виліковних інфекцій [6]. Недостатня кількість антибіотиків, активних у відношенні множинно- і високорезистентних штамів грамнегативних мікроорганізмів, сприяла «відродженню» антибіотиків класу поліміксинів [7]. У 2011 році ВООЗ рекласифікувала поліміксини як вкрай важливі антибіотики для практичної охорони здоров'я для терапії інфекцій, проти яких практично недоступні альтернативи [8].

Поліміксини представляють собою циклічні ліподекапептидні антибіотики. З цієї групи в даний час в клінічній практиці використовуються поліміксин В і колістин [9]. Поліміксин В *in vitro* характеризується швидкою бактерицидною активністю відносно основних множинно- і високорезистентних штамів грамнегативних мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* і *Klebsiella pneumoniae*. Набута стійкість цих мікроорганізмів до поліміксину В як і раніше зустрічається рідко [10].

Зростання числа інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями з множинною лікарською стійкістю, є одним з ключових чинників, які сприяють зростанню ринку даного препарату. Глобальний ринок формується головним чином виробниками з Фінляндії (Northern Antibiotics Ltd), Індії (Aurobindo Pharma), Данії (Xellia), Німеччини (Merck KGaA) та Китаю (Hebei Veyong Animal Pharmaceutical Co., Ltd; Livzon Group; Hebei Shengxue Dacheng; Lifecome Biochemistry) [11]. Препарат поліміксину В сульфату з 1980 року виробляли і на українському підприємстві у Києві на АТ «Київмедпрепарат», але згодом випуск антибіотику був припинений. Відсутність власного виробництва наразі перспективного поліміксину В в Україні та імпортозалежність від закордонного виробника робить необхідним розробку і проектування нового об'єкту для вітчизняного виробництва препарату.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

Для поліміксинів найбільш складною частиною отримання цільового продукту є стадії виділення та очищення, за допомогою яких необхідно звільнитися від неспецифічних домішок та отримати фармацевтичну чисту субстанцію, що відповідає міжнародним вимогам.

Виділення поліміксинів здійснюється різними способами, що відрізняються за своєю ефективністю та чистотою отриманого продукту. В одних випадках антибіотики адсорбують вугіллям і елюють підкисленим водним ацетоном, метиловим і етиловим спиртами. Виділяти антибіотики можна також шляхом екстракції їх з нефільтрованого культурального середовища ізопропіловим спиртом (0,25 об'єму спирту на об'єм культуральної рідини) в присутності сульфату амонію. Для виділення поліміксинів використовують і іонообмінні смоли. За хімічною природою поліміксини - основи, тому для їх виділення використовують катіоніти.

У зв'язку з викладеним, метою даної роботи є проектування ефективного та економічного виробництва для забезпечення фармацевтичної промисловості високоякісними препаратами антибіотиків, головним чином поліміксина В сульфату (ліофілізат для розчину для ін'єкцій), що має відповідати вимогам якості, безпечності та ефективності.

Задля досягнення поставленої мети, нами вважалось за необхідне виконання наступних завдань:

- проаналізувати нормативно-технічну документацію на сировину, на проміжні продукти та готову продукцію поліміксина В сульфату;
- здійснити техніко-економічне обґрунтування удосконаленої технології отримання поліміксину В сульфату, та описати її у технологічній частині роботи;
- розробити та описати технологічну та апаратурну схеми виробництва, зробити креслення розрізу виробничих приміщень з розміщенням обладнання;
- здійснити розрахунок різних показників виробництва, що проектується, та характеристик стартап-проекту.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИН, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ

Міжнародне непатентоване найменування: Polymyxin B.

Лікарський засіб антибіотик поліміксину В сульфат, ліофілізована субстанція 250 000 Од (25 мг) або 500 000 Од (50 мг) у флаконах місткістю 9 мл або 10 мл випускався згідно з технологічним промисловим регламентом №10 підприємства АТ «Київмедпрепарат».

Реєстраційне посвідчення препарату-аналогу, представленому на фармацевтичному ринку України, «ПОЛІ-МІКС Б» (Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія): UA/18622/01/01 від 16.03.2021. Препарат затверджений наказом МОЗ України №485 від 16.03.2021.

Нормативно-технічна документація щодо вимог до води, повітря, сировини, проміжні продукти тощо представлена наступними. Базовим документом при проектуванні фармацевтичних та біотехнологічних підприємств є Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Повітря, яке подається в чисті приміщення, носить назву вентиляційного і його параметри та підготовка є окремим окремий блоком технологічних робіт, що базуються на використанні фільтрів для підготовки стерильного/очищеного вентиляційного повітря. Для цього блоку існує наступна нормативна документація.

- ДСТУ ISO 14644-1:2009 Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644-1:1999, IDT)
- ДСТУ ISO 14644-2:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив		Іванова А.О.			РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИН, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Консульт.						Д	13	138
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Дуган О.М.						
Затвер.								

контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000, IDT)

- ДСТУ ISO 14644-4:2012 Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію (ISO 14644-4:2001, IDT)

- ДСТУ EN 1822-1-2001 Національний стандарт України Високоєфективні повітряні фільтри (HEPA і ULPA)

Вимоги до всіх видів води, що використовуються у фармацевтичному та біотехнологічному виробництві регламентовані НТД. Відомості стосовно показників якості та вибору технології для відповідного типу води, що використовується на проектованому фармацевтичному підприємстві, представлені в ДФУ Додаток 1. Монографії: «Вода для ін'єкцій» с. 307, «Вода очищена» с. 308.

Нормативно-технічна документація щодо вимог до сировини та проміжних продуктів, що використовуються при виробництві продукції, а також показники, що регламентують вимоги до них, представлені у вигляді узагальнюючої таблиці у розділі 3.6 Характеристика сировини та матеріалів.

Норми щодо технологічних приміщень, категорії їх мікробіологічної чистоти. Особливості технології виробництва стерильних лікарських засобів визначають ряд вимог до організації приміщень та дій персоналу. Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу і (або) надходження обладнання, сировини і матеріалів має здійснюватися через повітряні шлюзи. Чисті зони мають обслуговуватися таким чином, щоб відповідати стандарту чистоти, і постачатися повітрям, що пройшло через систему фільтрів [12].

До виробництва стерильної продукції пред'являють особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частками і пірогенами. Вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

регламентовані Додатком 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» НВП.

Поліміксин В являє собою поліпептидний антибіотик, що синтезується продуцентом *Bacillus polymyxa*.

Відповідно до GMP антибіотики не відносяться до визначення поняття біологічні лікарські засоби, однак на біологічних стадіях їх виробництва можуть бути використані вимоги Додатка 2 «Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів».

Для фармацевтичної промисловості чистота виробничих приміщень слугує одним з ключових чинників, який забезпечує виконання принципового положення GMP. Так, жодні операції на заключних етапах виробництва чи проведення контролю якості готової продукції не можна розглядати в якості єдиного засобу забезпечення стерильності та інших важливих характеристик якості продукту. Забезпечення якості здійснюється головним чином шляхом закладення відповідної технології і організації виробництва, в тому числі забезпечення проходження процесу у «чистих» приміщеннях. Таким чином, забезпечення чистоти технологічного середовища та устаткування є базовою вимогою нормативної документації (GMP).

Чистою називається зона, в якій контролюється навколишнє технологічне середовище на наявність контамінуючих часток і мікроорганізмів, побудована й експлуатується таким чином, щоб зменшити їхнє проникнення та утворення всередині зони.

Виробництво стерильних лікарських засобів характеризується одним з варіантів ведення виробничих процесів. Перший передбачає фінішну стерилізацію, при якій здійснюється стерилізація продукту, що вже знаходиться в герметичній первинній упаковці. Процес здійснюється на термінальній стадії. Другий варіант характеризує технологічний процес, за якого не передбачена фінішна стерилізація, а тому операції виконуються в асептичних умовах на одному чи всіх етапах.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		15

Для лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані в остаточній первинній упаковці, яким є поліміксину В сульфат ліофілізат для ін'єкцій, і які ушкоджуються наведеними вище чинниками, застосовують фільтрацію. Це стосується виробництв, де виробляють або використовують біологічно активні і інші препарати, що чутливі до термічної стерилізації, або до інших стерилізуючих чинників і потребують асептичних умов виробництва.

У таблиці 1 наведені приклади операцій, які слід виконувати в зонах із різними класами чистоти у відповідності із вимогами GMP.

Таблиця 1.1

Клас	Приклади операцій для приготування в асептичних умовах
A	Приготування і фасування продукції, коли необхідно майже повністю виключити ризик контамінації.
C	Приготування розчинів, що підлягають фільтрації.
D	Підготовка компонентів первинного пакування після миття для подальшого наповнення.

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

2.1. Аналіз ринку та визначення потужності виробництва

Глобальний ринок формується головним чином виробниками з Фінляндії (Northern Antibiotics Ltd), Індії (Aurobindo Pharma), Данії (Xellia), Німеччини (Merck KGaA) та Китаю (Hebei Veyong Animal Pharmaceutical Co., Ltd; Livzon Group; Hebei Shengxue Dacheng; Lifecome Biochemistry; Zhejiang Apelo Kangyu BioPharmaceutical) [13]. Препарат поліміксину В сульфату з 1980 року виробляли і на українському підприємстві у Києві на АТ «Київмедпрепарат», але згодом випуск антибіотику був припинений [14].

Зазначається [15], що налагодження власного виробництва антибіотиків в Україні є одним із пріоритетних напрямів розвитку фармацевтичних вітчизняних високотехнологічних виробництв, оскільки дані препарати займають найбільший сегмент ринку біотехнологічних препаратів у світі [16]. Необхідність налагодження власного виробництва обумовлена ще й тим фактом, що наразі потреби внутрішнього ринку населення України не задовольняються за рахунок власного виробництва антибіотиків. Так, наприклад, лише 10-12 препаратів мікробного походження серед 62 першочергових лікарських засобів забезпечується за рахунок вітчизняного виробництва [17]. Водночас, з початком пандемії COVID-19, в Україні відзначається стрімке збільшення показників споживання антибіотиків - у 3,5 разів. Разом з тим, зменшується і імпорт з Європи даних лікарських засобів, що сприяє дефіциту цих препаратів [18].

Відсутність власного виробництва антибіотику поліміксину В в Україні та імпортозалежність від закордонного виробника призводить до необхідності розробки і проектування нового об'єкту для вітчизняного

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Іванова А.О.			РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ	Стадія	Аркуш
Консульт.						Д	17
							138
Керівник		Дуган О.М.				КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ	
Затвер.							

виробництва препарату. Можливість впровадження повного циклу на виробництві дає можливість випускати на ринок не тільки активний фармацевтичний інгредієнт, а й готовий лікарський засіб поліміксину В сульфат. Передбачається введення гнучкої системи варіювання між кількістю випущеного продукту “*in bulk*” на експорт та розфасованою готовою продукцією. Для апробації ринку в якості початкової точки пропонується випуск продукції у кількості 100 000 флаконів/місяць.

2.2. Вибір технології виробництва і типу устаткування

Обрана нами технологія ефективного та відносно економічного способу ферментативного великомасштабного виробництва поліміксину В сульфату (ліофілізат для ін’єкцій) сприяє високому виходу продукту завдяки оптимальним умовам культивування. Метою обраної технології та відповідного типу устаткування є забезпечення належної якості, безпечності та ефективності готового лікарського засобу, що відповідає міжнародним вимогам.

Основні стадії процесу отримання ліофілізату для ін’єкцій поліміксину В сульфату наступні:

- приготування посівного матеріалу;
- приготування і стерилізація поживного середовища;
- культивування продуценту;
- відділення біомаси;
- сорбція–десорбція поліміксину В;
- очищення нативного розчину;
- фільтрування;
- фасування у флакони та ліофільне висушування розчину, маркування.

В основі отримання поліміксину В на стадії ферментації лежить метод мікробіологічного синтезу з використанням мікроорганізму *Bacillus polymyxa* – промислового продуценту поліміксину В. Пропонується використання

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		18

апробованого у виробництві штаму *Bacillus polymyxa* БС-153, активність якого становить не нижче 6 000 Од/мл.

В якості вихідного технологічного рішення наведено типове (відоме) рішення щодо виробництва даного типу лікарського засобу, яке мало промислову реалізацію та застосування на діючому підприємстві (АТ «Київмедпрепарат»). Дана технологічна схема є високо індивідуальною, але вона складається з типових (уніфікованих) елементів технології виробництва.

Зазвичай для отримання поліміксинів використовують середовища, до складу яких входять, крім неорганічних солей - дріжджовий екстракт, глюкоза, а іноді і інші компоненти. Продуценту поліміксина в процесі біосинтезу антибіотику необхідна наявність в поживному середовищі складних рослинних компонентів (кукурудзяний або дріжджовий екстракти, соєве, арахісове або вівсяне борошно та інші аналогічні компоненти), вітамінів (біотин, тіамін, нікотинова кислота). Культура *Bacillus polymyxa* добре росте і синтезує антибіотик при глибинному культивуванні на середовищі, що містить кукурудзяний екстракт. В якості додаткового джерела азоту можна використовувати сірчаноокислий амоній. В якості джерела вуглецю продуцент використовує глюкозу, сахарозу, крохмаль. Основна маса вуглеводів споживається *B. polymyxa* в умовах глибинного культивування у проміжку часу від 10 до 15 години росту; амінного азоту – від 20 до 30 години. Антибіотик утворюється досить швидко, досягаючи максимуму до 24-30 години з подальшим збереженням цього рівня протягом деякого часу [19]. Додавання до середовища D-лейцину викликає припинення утворення антибіотику, але ріст бактерії при цьому не припиняється.

З метою економічної доцільності, оптимізації проектного виробництва та підвищення виходу цільового продукту пропонується процес культивування проводити на середовищі наступного складу:

декстрин – 90 г,

соєве борошно – 30 г,

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

сульфат амонію – 3 г,
 гідрофосфат калію – 0,03 г,
 крейда – 4 г,
 вода водопровідна – до 1 л.

Біосинтез поліміксину В культурою *B. polymyxa* Pfizer 2459 пов'язаний із утворенням бактеріальною клітиною спор. Утворення антибіотику припиняється при порушенні процесу спороутворення. Продуцент поліміксину В (*B. polymyxa* 153), що розвивається в умовах, що сприяють спороутворенню, синтезує значно більше антибіотику, ніж клітини без спорового типу розвитку. Разом з тим у цієї же культури спостерігається явище інгібування процесу утворення спор глюкозою, але в цьому випадку не відбувається порушення процесу біосинтезу поліміксину. Специфічні інгібітори біосинтезу поліміксину (D-лейцин, треонін), при інгібуванні процесу утворення антибіотику, пригнічують і процес спороутворення у *B. polymyxa*. Додавання поліміксину до середовища, сприятливого для утворення спор культурою *B. polymyxa*, призводить до того, що процес споруляції клітин бактерій прискорюється і кількість новоутворених спор зростає. Наведені приклади свідчать про досить складний і до кінця не розкритий механізм взаємозалежності процесів спороутворення і біосинтезу поліміксину. Разом з тим вони дозволяють прийти до висновку, що біосинтез поліміксинів не залежить від процесу спороутворення клітин продуцента. Однак утворення спор певною мірою пов'язано з біосинтезом антибіотику [20].

Культивування культури *B. polymyxa* реалізується в типовому обладнанні – ферментері, що має забезпечувати належний рівень асептики – відсутність контамінуючої мікрофлори. Для культивування застосовуються ферментери з введенням енергії механічним перемішуючим пристроєм, які використовують для процесів, де потрібний мінімальний рівень турбогіпобіозу. Враховуючи фенотипові особливості *B. polymyxa*, що є факультативним анаеробом, дані ферментери забезпечують БА? належною

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

кількістю кисню. Ферментер має циліндричну форму і еліптичне днище. В конструкції передбачається теплообмінне обладнання для терморегуляції культуральної рідини у вигляді сорочки та змішувиків. Ефективність тепло- та масообміну забезпечується завдяки механічному перемішуючому пристрою з мішалкою. Виходячи із властивостей робочої (культуральної) рідини пропонується використання лопатевої мішалки. Ферментери з механічним перемішуючим пристроєм характеризуються наявністю уніфікованого конструкційного елементу, за рахунок якого здійснюється первинне диспергування газу – первинного диспергатора, функції якого виконує барботер. Вторинну диспергацію первинно диспергованого газу здійснює мішалка. З метою рівномірного перемішування всього об'єму апарату, а також унеможливлення явища заклінювання мішалки, апарат оснащений триярусною шестилопатевою мішалкою. Також з цією метою передбачається наявність відбивних перегородок у даному ферментері.

Цільовий продукт виділяється в культуральну рідину. Тому для відділення його від клітинної біомаси, необхідним є процес фільтрації з використанням відповідних фільтрів. У мікробіологічній та фармацевтичній галузях промисловості використовуються фільтри періодичної та безперервної дії, які в свою чергу, в залежності від створення різниці тисків, поділяються на ті, що працюють під тиском, та ті, що працюють під вакуумом. Широкого використання набули барабанні, стрічкові, рамні, та інші фільтри.

Перевагою барабанного фільтра, що працює під вакуумом, є його безперервність дії при сталій швидкості обертання барабану, при високому ступені механізації роботи. Обмежувачами його використання факторами є громіздкість обладнання, відносно невелика питома поверхня фільтрування, а також, що особливо важливо, неможливість забезпечити асептичні умови проведення процесу внаслідок негерметичності обладнання.

Стрічкові фільтри зручні у використанні завдяки легкості промивання осаду та його крихкості на стрічці, проте значні габарити апарату та

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

одержання на виході каламутного фільтрату виключають можливість застосування даного типу фільтру у технологічному процесу проектного виробництва [21]. Найрозповсюдженішими фільтрами, які працюють під тиском, є рамні – компактні фільтри періодичної дії з високою питомою поверхнею фільтрування та високим ступенем освітлення суспензії, що характеризуються ручним вивантаженням осаду. Рамні фільтр-преси використовуються для тонкої фільтрації суспензій з малим вмістом твердої фракції. Проте даний тип фільтрів не позбавлений своїх недоліків, серед яких - зниження швидкості фільтрування в ході процесу та відсутність регенерації фільтруючої поверхні.

З метою оптимізації процесу, зменшення частки ручної праці при автоматизації процесу, пропонується на стадії відділення біомаси від розчину культуральної рідини використовувати фільтри ФПАКМ (фільтр-прес автоматичний камерний модернізований). Використання такого типу фільтрів дозволить з мінімальними затратами енергії на допоміжні операції забезпечити низький кінцевий вологовміст осаду при високоякісній промивці осаду. ФПАКМ характеризується високою продуктивністю, яка у 3-10 разів вища за продуктивність рамних фільтр-пресів (один оператор може обслуговувати до 10 фільтрпресів). Металоемність ФПАКМ, віднесена до одиниці продуктивності за суспензією, що фільтрується, в 2-3 рази менша, ніж у рамних пресів, а металомісткість, у розрахунку на 1м² фільтруючої поверхні, нижча, ніж у барабанних фільтрів безперервної дії [22]. Виготовлення і випуск даного типу апарату є серійним та відповідно до ГОСТу 19756-84. Фильтр-прессы автоматические камерные типа ФПАКМ. Параметры и основные размеры.

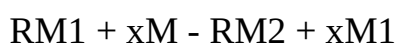
Виробництво субстанції поліміксину В передбачає багатостадійне селективне розділення сумішей з метою отримання цільового продукту в чистому вигляді, яке характеризується зменшенням масштабності при переході від стадії до стадії, тобто зменшенням власне об'єму культуральної

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

рідини, що піддається переробці, оскільки концентрація антибіотику в ній є невеликою.

Поліміксин В виділяють з водної фази після відділення біомаси, тобто з нативного розчину. Виділення поліміксинів здійснюється різними способами, що відрізняються за своєю ефективністю та чистотою отриманого продукту. В одних випадках антибіотики адсорбують вугіллям і елюють підкисленим водним ацетоном, метиловим і етиловим спиртами. Виділяти антибіотики можна також шляхом екстракції їх з нефільтрованого культурального середовища ізопропіловим спиртом (0,25 об'єму спирту на об'єм культуральної рідини) в присутності сульфату амонію. Для виділення поліміксинів використовують і іонообмінні смоли. Перевагами іонообмінного способу є простота апаратурного оформлення та його економічна доцільність. Важливим є те, що процес іонного обміну характеризується достатньо м'якими умовами протікання при невисоких температурах. Велика різноманітність іонітів дозволяє полегшити процес розробки методу і вибрати найбільш оптимальний. За хімічною природою поліміксини - основи, тому для їх виділення використовують катіоніти.

Принцип виділення речовин за допомогою іонообмінних смол може бути в загальному вигляді виражений наступною схемою:



де RM1 - смола, у якій іон M1 здатний обмінюватися, - M2 іон речовини xM2, що виділяється.

Апаратура для сорбційних іонообмінних процесів характеризується більшою простотою конструкції у порівнянні з екстракційною та є доступнішою за вартістю. Конструкція іонообмінного фільтра, що також називається колоною, для сорбції в динамічних умовах повинна забезпечувати:

- 1) постійне знаходження смоли під шаром розчину;
- 2) мінімальне винесення дрібних зерен смоли з фільтратом;
- 3) мінімальну слезність шару смоли;

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

- 4) відсутність «мертвих» просторів у сорбенті;
- 5) незначне розведення водою оброблюваних розчинів.

Після виділення і хімічного очищення антибіотику необхідно видалити з отриманого препарату вільну і зв'язану воду. Оскільки більшість антибіотиків в тій чи іншій мірі термолабільні, для їх висушування необхідно застосовувати методи, що не призводять до втрати біологічної активності та не змінюють кольору препарату. На сучасному етапі промислового отримання антибіотиків в якості методу зневоднення препаратів використовують ліофілну сушку антибіотиків, яка проводиться при порівняно низьких температурах, при цьому спостерігається повне збереження фармакологічної активності готового лікарського засобу у ліофілізованій формі [23].

2.3. Вибір майданчика будівництва та забезпеченість виробництва сировиною та матеріалами

Даний проект є об'єктом нового будівництва. Територія підприємства з виробництва антибіотиків біологічним шляхом повинна бути відокремлена від найближчого житлового району санітарно-захисною зоною. Проектоване підприємство відповідно до Наказу МОЗУ N 173 «Про затвердження Державних санітарних правил планування та забудови населених пунктів» від 19.06.96 відноситься до класу III; розмір санітарно-захисної зони повинен становити не менше 300 м.

Доцільним є будівництво проектового підприємства в Броварському районі Київській області, так як це обумовлене наступними перевагами:

- 1) наявність сировини для приготування поживного середовища необхідного для культивування обраного продуценту антибіотику поліміксину – декстрину (виробник декстринів в Україні завод "ВИМАЛ" у Чернігові, що сполучений з місцем будівництва міжнародним автошляхом M01 та європейським маршрутом E95)

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		24

2) наявність водойми проточного типу (річка Десна, дещо далі – Дніпро);

3) наявність інфраструктури та інженерних комунікацій (газові, електричні та водні – розташування поблизу столиці Київ);

4) можливість використання тепло-, електро-, та каналізаційних мереж столиці;

5) наявність кваліфікованих кадрів;

6) наявність платоспроможних споживачів.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						25
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Склад підприємства та режим його роботи

Постачання води питної здійснюється з міської мережі водопостачання ВАТ «Київводоканал». Якість питної води відповідає вимогам ДСанПіН №136/19400 «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості господарсько-питного водопостачання». На проектованому підприємстві у спеціально відведеному цеху планується здійснення підготовки та використання води очищеної та води для ін'єкцій, показники якості якої відповідають вимогам СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації, ДФУ Додаток 1. Монографії: «Вода очищена», «Вода для ін'єкцій». Підготовка вентиляційного повітря для чистих приміщень здійснюється у відповідному цеху відповідно до вимог НВП.

З метою забезпечення безперебійної роботи виробничого та допоміжного обладнання, а також гарантії виробництва продукції належної якості та уникнення впливу на неї аварійних непередбачуваних ситуацій на підприємстві планується створення ділянки енергозабезпечення, яка є складовою частиною служби сервісного обслуговування та енергетичного забезпечення. Впровадження даного рішення базується на прикладі системи функціонування АТ «Київмедпрепарат».

Одним з важливих завдань будь-якого підприємства є зниження впливу на навколишнє середовище своєї діяльності та виконання вимог законодавства щодо зазначених екологічних аспектів та відповідних нормативно-правових актів. Так, центральним завданням є очищення стічних вод і повітря, а також ефективне використання енергії та води.

На проектованому підприємстві планується впровадження та

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА		
Розробив		Іванова А.О.					
Консульт.							
Керівник		Дуган О.М.					
Затвер.							
					Стадія	Аркуш	Аркушів
					Д	26	138
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

неухильне дотримання Системи екологічного менеджменту по міжнародному стандарту ISO 14001.

У річний фонд робочого часу не входять щодакдні санітарні зупинки (36 днів), період капітального ремонту (21 день) і святкові дні (11).

Враховуємо кількість святкових днів, що не співпадають з вихідними днями, приблизне значення яких становить 8 днів. Всього 65. Таким чином, загальну кількість днів у році приймають рівною 300 днів. Підприємство працює 24 години на добу, тривалість робочої зміни складає 8 годин.

3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва

Відповідно до Промислового регламенту №10 на виробництво Поліміксину В сульфату (ліофілізат для розчину для ін'єкцій) Поліміксину В сульфат (Polymyxin B) – речовина з антибактеріальною дією, яка являє собою суміш сульфатів певних поліпептидів, що продукуються *Bacillus polymyxa* БС-153.

Використовується в якості лікарського засобу для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

Відповідно до АТС-класифікації Поліміксина В сульфат відноситься до групи «J» – протимікробні засоби для системного використання, «J01» – антибактеріальні засоби для системного застосування, «J01X» – інші антибактеріальні засоби, «J01X В» – поліміксини, «J01X B02» – поліміксин В.

Поліміксина В сульфат – порошок або пориста маса білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, без запаху або з легким запахом. Структурна формула представлена на рис.1 [24].

Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, практично нерозчинний в 95% спирті, хлороформі і ефірі.

Препарат повинен містити не менше 7000 од/мг в перерахунку на суху речовину. Одна одиниця активності (од) відповідає специфічній активності 0,1 мкг хімічно чистої основи поліміксина В.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

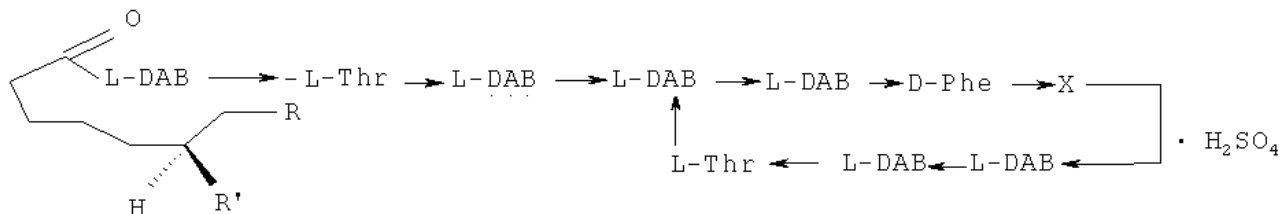


Рис.3.2.1. Структурна формула поліміксину В сульфата. DAB=2,4-діамінобутанова кислота [24].

Препарат має відповідати вимогам статті ДФУ «Лікарські засоби для парентерального застосування» та додатково підрозділу «Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів».

Значення рН 2% водного розчину 5,0-7,0.

Втрати в масі при висушуванні препарату не повинні перевищувати 7 %. Сульфатна зола не повинна перевищувати 1%.

2% розчин препарату у воді для ін'єкцій повинен бути прозорим впродовж 24 год за температури не вище +10°C. Допускається злегка жовтуватий відтінок розчину.

Препарат має бути нетоксичним. Препарат має витримувати випробування на токсичність: тест-доза 600 Од в об'ємі 0,5 мл розчину натрію хлориду ізотонічного 0,9% для ін'єкцій на 1 кг ваги тварини. Термін спостереження 48 годин.

Препарат має бути апірогенним. Препарат має витримувати випробування на пірогени: тест-доза 20000 Од в 1 мл розчину натрію хлориду ізотонічного 0,9% для ін'єкцій на 1 кг ваги тварини.

Препарат має бути стерильним. Поліміксина В сульфат випускають по 25 мг (250 000 Од), 50 мг (500 000 Од) у флаконах місткістю 9 мл або 10 мл, які мають відповідати вимогам статей «Матеріали використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) і «Контейнери» (3.2 та підрозділи), що герметично укупорені гумовими пробками із гумової суміші з бутилкаучуку темно-сірого кольору марки ИР-119 та обтиснені

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

алюмінієвими ковпачками. Кожен флакон має містити не менше 90% і не більше 110% кількості Од у перерахунку на основу поліміксину В, зазначених на етикетці.

Фармакологічні властивості. Антибіотик поліпептидної структури. Механізм дії обумовлений, головним чином, блокадою проникності цитоплазматичної мембрани бактеріальних клітин, що призводить до їх деструкції.

Активний відносно більшості грамнегативних бактерій: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.; особливо активний щодо *Pseudomonas aeruginosa*.

До поліміксину В також чутливий *Vibrio cholerae* (за винятком *Vibrio cholerae eltor*), *Coccidioides immitis*, але в основному гриби проявляють резистентність до даного антибіотика.

Зазвичай стійкі *Serratia marcescens*, *Providencia* spp., *Bacteroides fragilis*. Не активний відносно *Proteus* spp., *Neisseria* spp., облигатних анаеробних і грампозитивних бактерій. Володіє перехресною резистентністю з колістином [25].

Зберігається за температури не вище 25°C, світлочутливий, зберігається у недоступному для дітей місці. Список Б.

Приготовлений розчин лікарського засобу після розведення зберігається за температури від 2°C до 8°C. Невикористаний лікарський засіб необхідно утилізувати через 72 години після розведення.

Упаковка. 1 флакон з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій у картонній коробці.

Термін придатності препарату 2 роки.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

3.3. Хімічна схема виробництва

В основі отримання поліміксина В на стадії ферментації лежить метод мікробіологічного синтезу з використанням мікроорганізму *Bacillus polymyxa* БС-153.

Поліміксини складаються з 10 амінокислотних залишків, шість з яких представляють собою L- α , γ -діаміномасляну кислоту (L-DAB). Залишки DAB обумовлюють наявність у поліміксинів декілька позитивно заряджених груп за фізіологічного значення рН (6-8). Сім амінокислотних залишків утворюють основний циклічний компонент, в той час як три інших відходять від одного з циклічних залишків у вигляді лінійного ланцюга, що закінчується або 6-метилоктановою кислотою, або 6-метилгептановою кислотою на N-кінці. Під час циклізації залишок 10 зв'язується з «містковим» залишком 4. Амінокислотні залишки і мономери DAB зазвичай мають L-конфігурацію, однак деякі штами, такі як *P. polymyxa* PKB1, як було відмічено, включають DAB з D (правобічною) конфігурацією в положенні 3, продукуючи варіанти поліміксину В [26].

Поліміксини продукуються нерибосомними системами пептид-синтетази у грампозитивних бактерій, таких як *Paenibacillus polymyxa*. Подібно до інших нерибосомних систем, поліміксини утворюються синтетазами з декількома модулями, кожен з яких містить набір ферментних доменів, які послідовно діють на зростаючий ланцюг, приєднуючи наступний залишок і подовжуючи ланцюг за допомогою реакцій утворення пептидного зв'язку і конденсації (рис. 3.3.1) [27]. На заключних етапах бере учать домен тіоестерази на C-кінці останнього модуля для циклізації молекули і звільнення ланцюга від ферменту [28].

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						30
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

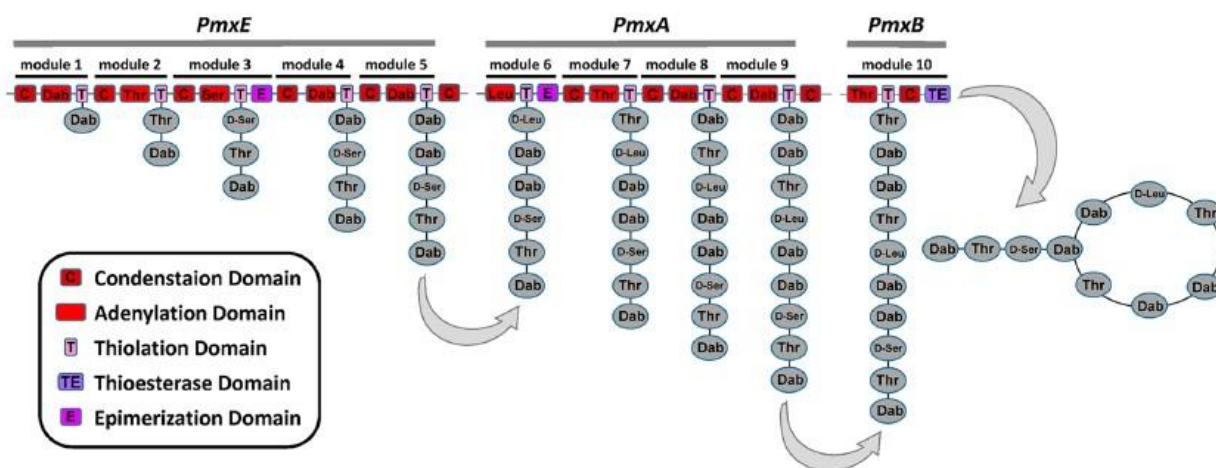


Рис. 3.3.1. Біосинтез поліміксинів [27]

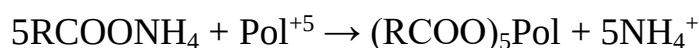
Наступні стадії технологічного процесу здійснюються з використанням фізико-хімічних методів.

Процес виділення і хімічної очистки поліміксина В може бути представлений у вигляді схеми хімічних перетворень.

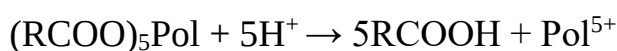
1. Видалення іонів лужноземельних металів з культуральної рідини з допомогою катіонообмінної смоли.



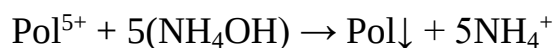
2. Сорбція поліміксина В з культуральної рідини з допомогою катіонообмінної смоли КБ-2, КБ-2Н-2,5.



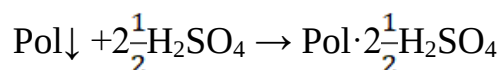
3. Десорбція поліміксина В з катіонообмінної смоли КБ-2, КБ-2Н-2,5 0,5 н розчином соляної кислоти.



4. Очистка поліміксина В шляхом переведення його в основу.



5. Переведення основи поліміксина В в сульфат.



6. Обеззолювання розчину поліміксина В сульфата.



3.4. Обґрунтування технологічної схеми виробництва

Процес виробництва препарату поліміксину В сульфату складається з двох етапів, що формують повний цикл: виробництво АФІ – субстанції поліміксину В сульфату та виробництво готового ЛЗ.

Обґрунтування технологічної схеми виробництва здійснено на основі аналізу патентної бази.

На сьогодні основним методом виробництва поліміксину В є біоферментація, що характеризується наразі порівняно невеликими обсягами виробництва, що здійснюються декількома компаніями.

Описано [29] удосконалений процес виробництва поліміксину, який включає вирощування в аеробних умовах культури *Bacillus poluxa* у рідкому середовищі, що містить дріжджовий екстракт, декстрозу, неорганічне джерело азоту, поживні неорганічні солі та від 2% до приблизно 10% кукурудзяне борошно за температури від 23°C до 32°C протягом періоду від 40 до 100 годин (в залежності від партії поживного середовища, що характеризується компонентами невизначеного складу). Тобто, даний спосіб є довготривалим, а тому відповідно супроводжується значними енерго- та ресурсовитратами і є економічно-недоцільним.

Проведені дослідження взаємозв'язку складу та кількісного співвідношення компонентів поживного середовища і біосинтезу продуцентом цільового продукту. Результатом цих досліджень є запропоновані композиції поживного середовища наступного складу. *Варіант 1* включає наступне: 90 г декстрину, 30 г соєвого порошку, 3 г сульфату амонію, 0,03 г гідрофосфату калію, 4 г карбонату кальцію і об'єм питної води до 1 л. *Варіант 2* включає наступний склад: крохмаль, оброблений гліцерином при 190°C – 33,3 г, глюкоза 15 г, кукурудзяна паста 31,8 мл, сульфат амонію 8,7 г, хлорид натрію 0,6 г, гідрофосфат калію 0,8 г, сульфат магнію 0,2 г, карбонат кальцію 10 г, питна вода до 1 л.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

Зазначені середовища інокулювали 2% посівною культурою продуцента поліміксину *Paenibacillus polymyxa* та вирощували за температури 30°C протягом 40 годин. Використання середовища варіанту 1 дає можливість отримати 7500 Од/мл поліміксину В, в той час як варіант 2 – 2340 Од/мл поліміксину В [30]. Тобто є очевидним ефективність вибору та впровадження використання поживного середовища складу 1.

Для виділення та очищення антибіотиків застосовуються як рівноважні, так і кінетичні методи. Однак для виробничих завдань рівноважні методи виявилися більш економічно вигідними та ефективними. Найбільшого поширення набули сорбційні та екстракційні методи. Рівноважні методи можуть бути одностадійними та багатостадійними. При промисловому застосуванні, а також при вивченні властивостей антибіотиків, мають велике значення багатостадійні процеси, що дозволяють значно покращувати ступінь чистоти препарату, що виділяється.

При виділенні цільового продукту для поліміксинів стадія очищення є найбільш складною частиною, за допомогою якої необхідно не тільки звільнитися від неспецифічних домішок, але й обмежити кількість поліміксинів, що входять до його складу (поліміксину В-3 та В-1.1), які є найбільш токсичними. Зусилля дослідників в основному зосереджені на очищенні продукту, що виділяється.

Патент США № 2602041 розкриває технологію багаторазової очистки за допомогою активованого вугілля при певних значеннях рН і описує очищення поліміксину через утворення проміжного комплексу з амінами з подальшим утворенням поліміксину В сульфату шляхом обробки сірчаною кислотою. На такому принципі заснована технологія очищення, описана в патенті Великобританії № 647925.

Попередня обробка культуральної рідини та видалення біомаси є першою стадією перед виділенням та очищенням, оскільки великий вплив на подальший процес фільтрації чинять зокрема якість сировини та сировинний склад поживного середовища. Так, наприклад, застосування соєвого

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33

борошна, що входить до складу поживного середовища для виробничого культивування антибіотику поліміксину В, погіршує фільтрацію рідини. Неповне споживання поживних речовин, застосування жиромісних піногасників, яким є пропінол Б-400, на останніх етапах ферментації також призводять до погіршення фільтрації. Саме тому для поліпшення фільтрації часто застосовуються такі наповнювачі, як діатоміт, перліт і ін.

Сорбційні методи виділення та очищення антибіотиків знаходять широке поширення в промисловості. Вони мають цілу низку переваг у порівнянні з іншими методами і тому є виключно перспективними. Молекулярні сорбенти, такі як активоване вугілля, мають універсальну сорбційну здатність, тобто однаково добре сорбують речовину, що виділяється, і цілий ряд інших домішок. Молекулярні ж сорбенти в даний час знаходять застосування на останніх стадіях доочищення та видалення пігментних домішок.

Для сорбції антибіотиків застосовуються різноманітні іонообмінні смоли, наприклад катіоніти КБ-4П-2, КБ-2. Вони є слабозшитими крупнопористими іонообмінними смолами, що мають порівняно невелику механічну міцність. У набряклому стані вони, перебуваючи в товстому шарі, деформуються під дією сили тяжіння та тиску спадного потоку розчину. При цьому порізність насадки стає значно меншою порізності кулястих частинок, що не деформуються (рівною 0,4), внаслідок чого збільшується гідравлічний опір для потоку розчину і зменшується площа контакту зерен смоли з розчином [31]. У зв'язку з цим вітчизняні підприємства в останні роки перейшли до використання висхідного потоку розчину. Розчин подається з лінійними швидкостями (віднесеними до повного перерізу апарату), трохи більшими за критичну, при якій опір шару стає рівним зануреній вазі шару, і зерна переходять у зважений стан. Сорбція у такому псевдозрідженому шарі протікає швидше, збільшується сорбційна ємність смоли та чистота елюатів. Критична швидкість нативного розчину для шару сферичних частинок однакового діаметра визначається за рівнянням, що дає похибку $\pm 25\%$:

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

$$Re_{кр} = 0,0007 \times Ar.$$

Так, наприклад, описаний в патенті (SK) WO 2007142611 метод очищення поліміксину В за допомогою неіоногенних адсорбентів полістирольного типу з певними поверхневими параметрами. Нативний розчин обробляється на цьому сорбенті з подальшим елююванням поліміксину В водним розчином органічного розчинника та упарюванням з водного елюату за рН 8-12 і температури 60-80°C. Далі розчин фільтрують, розчиняють основу поліміксину В у воді, підкислюють отриманий розчин до рН 5-7.5, знебарвлюють активованим вугіллям та ліофільно висушують очищений розчин антибіотику. При цьому отримують препарат з виходом 48-50%, що містить від 72 до 81% суми поліміксинів В.

Відомий спосіб виділення поліміксину В шляхом очищення нативного розчину, одержуваного після відділення біомаси від культуральної рідини, з використанням неіоногенних адсорбентів полістирольного типу з певними поверхневими параметрами, з елююванням поліміксину В, осадженням поліміксину В сульфату, його фінішним очищенням і подальшим сушінням. При цьому нативний розчин поліміксину В очищають з використанням макропористого сильнокислотного катіоніту, а фінішний розчин поліміксину В сульфату перед сушінням обробляють сульфокислотним катіонітом [32].

Важливо зазначити, що у разі застосування іонообмінного методу виділення антибіотику з нативного розчину останній має бути максимально звільнений від конкуруючих іонів у разі сорбції на катіонітах іонів кальцію, магнію, заліза. Для видалення кальцію застосовується щавелева кислота, видалення магнію – фосфати, видалення заліза – жовта кров'яна сіль.

Сушіння розчину поліміксину В сульфату зазвичай проводять методом розпилювальної сушки (заявка на патент CN201210519331.7) або методом ліофілізації (заявка на патент CN201510775580.6) через складність його кристалізації.

З економічної точки зору обидва методи нині приблизно рівноцінні. Сублімаційне сушіння потребує у 2,7 рази більше виробничої площі та у 2,1

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

рази більші витрати електроенергії. Трудові витрати також вищі. Разом з тим, вихід антибіотиків при такому способі сушіння вищий (97-98%), ніж при розпилювальному сушінні (92-94%). Якщо ж врахувати втрати при фасуванні порошку антибіотиків, то зниження виходу нижче 90%, що спостерігається в практичній роботі підприємств, зводить нанівець економічні переваги розпилювального методу. Однак сублімаційне сушіння має переваги у більш важливому, ніж економічна доцільність, значенні для антибіотиків медичного парентерального застосування як препаратів. Сушіння при від'ємних значеннях температури під вакуумом забезпечує гарантію збереження якості – розчинності, безбарвності, апірогенності, відсутності опалесценції розчинів та ін. Відсутність подальшого фасування забезпечує збереження стерильності. При розпилювальному сушінні 7% антибіотику, що повертається з другого ступеня на перший, сушиться повторно. Цей та деякі інші технічні особливості процесу (наприклад, полідисперсність розпилу) знижують якість продукту [33].

На основі проведеного аналізу нами пропонується культивування продуценту поліміксину В – *Bacillus polymyxa* БС 153 з використанням середовища наступного складу:

декстрин – 90 г,
 соєве борошно – 30 г,
 сульфат амонію – 3 г,
 гідрофосфат калію – 0,03 г,
 крейда – 4 г,
 вода водопровідна – до 1 л.

Фракціонування культуральної рідини здійснюється з використанням фільтрування на ФПАКМ, а подальше очищення нативного розчину методом іонообмінної сорбції на катіоніті КБ-2 з подальшою нейтралізацією на аніоніті ЕДЭ-10 та знебарвлення товарного розчину активованим вугіллям, стерилізуюче фільтрування та ліофільне висушування препарату.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		36

Впровадження даної технології дозволяє отримати препарат з мінімальними економічними та енергозатратами, що відповідає вимогам і характеристикам, зазначеним у розділі 3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва.

3.5. Характеристика біологічного агенту

Посівний матеріал продуцента поліміксину В за своїми властивостями повинен відповідати нормам і вимогам Стандарту підприємства 64-02-12-70-81. Посівний матеріал продуцента поліміксину В, зазначених в нижченаведеній таблиці 1.

Таблиця 3.5.1.

Показник	Норма	Методи контролю	Хто контролює
Опис	На поверхні агаризованого середовища культура повинна мати характерний ріст у вигляді рівномірного нальоту сіруватого кольору	Візуально	Центральна заводська лабораторія (ЦЗЛ)
Активність в колбах на середовищі з 5% глюкози, Од/мл	Не менше 6000	Біологічний метод (методика 1.1)	ЦЗЛ
Стороння мікрофлора	Відсутня	За методикою 1.2	ЦЗЛ
Однорідність	100% типових колоній	За методикою 1.3	ЦЗЛ

Пробірки з посівним матеріалом *Bacillus polymyxa* БС-153 зберігають в холодильнику за температури $(+5 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ і використовують у виробництві із терміном зберігання не більше 1 місяця.

Методи контролю

1.1 Методика контролю активності посівного матеріалу в лабораторних умовах

Середовища та розчини, що застосовуються:

дистильована вода;

розчин натрію хлориду ізотонічний 0,9% для ін'єкцій;

Середовище №1:

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		37

м'ясо-пептонний бульйон (1:2)	1000 мл
агар-агар	20 г
рН після стерилізації	7,0-7,2
Середовище №9:	
бульйон Хотінгера з вмістом 130-140 мг% амінного азоту	1000 мл
агар-агар	10-15 г
калій фосфорнокислий однозаміщений	25 г
рН після стерилізації	6,0-6,2
Буфер №3 (фосфатний 1/15 мол):	
калій фосфорнокислий однозаміщений	7,72 г
натрій фосфорнокислий двозаміщений	1,78 г
вода дистильована	до 1000 мл
рН після стерилізації	6,0-6,2
Фосфатний буфер 4%:	
калій фосфорнокислий однозаміщений	32 г
калій фосфорнокислий двозаміщений	8 г
вода дистильована	1000 мл
рН після стерилізації	6,0-6,2

Активність посівного матеріалу визначають в культуральній рідині, вирощеній в пробірках, наступним чином: бактеріологічною петлею вирізають з поверхні агаризованого середовища в пробірці шматок агару (5мм×5мм) з культурою продуцента поліміксина В *Bacillus polymyxa* БС-153 і переносять в пробірку із ферментаційним середовищем. Культивування культури проводять на пробірочній качалці за температури (29±1)°С впродовж 48 годин. На 48 годині росту визначають активність поліміксина В в культуральній рідині біологічним методом – методом дифузії поліміксина В в агар з використанням тест-культури *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617 за стандартом поліміксина В сульфата, яку вирощують на середовищі №1 при температурі 37°С впродовж 30-36 год.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		38

Для визначення активності використовують середовище №9. Досліджуваний розчин культуральної рідини повинен містити близько 100 Од/мл.

1.2 Методика контролю відсутності сторонньої мікрофлори в посівному матеріалі продуцента поліміксину В

Кожну пробірку партії посівного матеріалу перевіряють на відсутність сторонньої мікрофлори шляхом висіву змиву культури зі скошеного агару на чашки Петрі з агаром, приготованому на переварі Хотінгера. Інкубують культуру при температурі 37°C впродовж 48 годин. Далі чашки оглядають. Висновок щодо відсутності сторонньої мікрофлори роблять на основі макроскопічного та мікроскопічного дослідження висівів.

1.3 Методика контролю морфологічної однорідності посівного матеріалу поліміксину В

Визначення морфологічної однорідності проводять шляхом розсіву 48 годинної культури, вирощеної на бульйоні з 1% глюкози, приготовленої на переварі Хотінгера, на чашки Петрі з агаризованим середовищем з 1% глюкози. Культуру в чашках Петрі вирощують за температури (29±1)°C впродовж 48-72 год, далі чашки переглядають, має бути переглянута не менше 20-30 колоній. Всі колонії (100%) повинні бути типовими – колонії плоскі, піднесені до центру, з зубчастими краями, сіруватого кольору.

Штам *Bacillus polymyxa* БС-153 був селекціонований під керівництвом Мацелюх Б.П. та депонований при Інституті мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України із отриманням авторського свідоцтва [34].

Raenibacillus – рід грампозитивних спороутворюючих паличкоподібних бактерій. Раніше представники цього роду входили в рРНК групу 3 роду *Bacillus*, у 1993 році Еш, Пріст і Коллінс запропонували вивести представників групи 3 в окремий рід *Raenibacillus* з типовим видом *Raenibacillus polymyxa* [35]. Назва роду походить від латинського слова «раене» («майже») - в назві роду відображена схожість з родом *Bacillus* (назву роду можна буквально перекласти як «майже бацили»).

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		39

Paenibacillus polymyxa – типовий вид роду *Paenibacillus*, грампозитивна спороутворююча паличкоподібна бактерія. Є продуцентом антибіотика поліміксина. Зустрічається в ризосфері рослин, де утворює біоплівки, і захищає рослину від фітопатогенів.

Морфологія. Паличкоподібна бактерія розміром $2-5 \times 0,6-0,8$ мкм, формує термостабільну овальну ендоспору, що перевищує розмір клітини (клітина має форму лимона). Синтезують леван з сахарози, формують слизову капсулу.

Культуральні властивості. Хемоорганогетеротроф, аероб, факультативний анаероб (здатний до нітратредукції). Росте на простих поживних середовищах. На щільних поживних середовищах формують безбарвні, плоскі або опуклі, гладкі і слизові колонії з зубчатим краєм. Утворює каталазу, реакція Фогеса-Проскауера позитивна (VP тест), гідролізує казеїн, желатин і крохмаль. Утилізує з утворенням кислоти і газу L-арабінозу, D-глюкозу, D-манітол і D-ксилозу. Не росте в присутності 5% NaCl, не утворює індол, не асимілює цитрат, не дезамінує фенілаланін, не розщеплює тирозин. Деякі штами здатні гідролізувати целюлозу. Здатні до фіксації газоподібного азоту [36].

Paenibacillus polymyxa є продуцентом групи антибіотиків-поліміксинів, також продукує і деякі інші антибіотики, що володіють бактерицидною і фунгіцидною активністю [37]. *Paenibacillus polymyxa* має складні специфічні взаємовідносини з рослиною-господарем на молекулярно-генетичному рівні, змінюючи профіль експресії генів рослини-господаря. Екзополісахариди *Paenibacillus polymyxa* можуть використовуватися для біосорбції важких металів і відповідно для очищення стічних вод і промислового видобутку важких металів [38].

Поліміксини представляють собою групу циклічних нерибосомних поліпептидів. Поліміксин В являє собою суміш близьких за своїми властивостями сполук - поліміксинів В1, В2, В3 і В1-1 – циклічних пептидів (табл. 3.5.2) [39].

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						40
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 3.5.2. [39]

Поліміксини	R	R'	X	Молекулярна формула	М, г/моль
B1	CH ₃	CH ₃	L-Leu	C ₅₆ H ₉₈ N ₁₆ O ₁₃	1204
B2	H	CH ₃	L-Leu	C ₅₆ H ₉₈ N ₁₆ O ₁₃	1190
B3	CH ₃	H	L-Leu	C ₅₆ H ₉₈ N ₁₆ O ₁₃	1190
B 1-1	CH ₃	CH ₃	L-Ile	C ₅₆ H ₉₈ N ₁₆ O ₁₃	1204

3.6. Характеристика сировини та матеріалів

Таблиця 3.6.1.

Характеристика сировини та матеріалів

Найменування	Категорія і номер НТД	Сорт, артикул тощо	Показники НТД обов'язкові для перевірки	Функціональне призначення
1	2	3	4	5
<u>Основна сировина</u>				
Агар харчовий та мікробіологічний	ГОСТ 16280-2002 ГОСТ 17206-96	вищий 1 сорт	Наявність сторонніх домішок (відсутні), запах та смак агару і гелю з масовою часткою сухого агару 0,85% (Без стороннього запаху і присмаку)	Компонент поживного середовища (ПС)
Амонію сульфат	ГОСТ 9097-82	вищий	Масова частка азоту в перерахунку на суху речовину, не менше 21%	Компонент ПС
Амоній фосфорнокислий двозаміщений	ГОСТ 8515-75	технічний харчовий марки А,Б	Масова частка основної речовини в сухому продукті, не менше: у перерахунку на сульфат амонію 99%, у перерахунку на азот 21%	Компонент ПС
Борошно соєве	ДСТУ 4543:2006	напівзнежи-рене вищий 1 сорт	Органолептичні та фізико-хімічні показники відповідно ДСТУ	Компонент ПС
Глюкоза	ДСТУ 4464:2005	кристалічна гідратна	Вміст основної речовини – не менше 91%	Компонент ПС
Декстрин	ДСТУ 4643:2006	вищий	Фізико-хімічні показники відповідно ДСТУ	Компонент ПС
Екстракт кукурудзяний	ОСТ 18-206-74	згущений	Вміст сухих речовин не менше 48,0%	Компонент ПС
Калій фосфорнокислий однозаміщений	ГОСТ 4198-75	хімічно чистий	Масова частка однозаміщеного фосфорнокислого калію, не менше 99,5%	Компонент ПС
Крейда	ГОСТ 8253-72	хімічно осаджена марки А,Б	Вміст основної речовини – 97.4-98.0%	Компонент ПС
Сіль поварена	ДСТУ 3583-97	харчова 1 сорт кам'яна	Органолептичні та фізико-хімічні показники відповідно ДСТУ	Компонент ПС
<u>Допоміжна сировина</u>				

Барію гідроокис	ГОСТ 4107-78	чистий	Вміст основної речовини – не менше 97 %	Компонент хімічної реакції
Вода питна	ДСТУ ISO 3696:2003 (ISO 3696:1987, IDT)		Чиста безкольорова рідина	Ополіскування обладнання, комунікацій, тари
			Електропровідність за 25 ⁰ С, максимальна, 0,01 мСм/м	
Водний розчин 25%-го аміаку	ГОСТ 9-92	марки А	Масова частка аміаку, не менше 25%	Коригування рН
Вугілля активоване	ГОСТ 4459-74	ОУ-А	Масова частка вологи – не більше 10%	Освітлення розчинів
Емульсія силіконова	ТУ 6-02-587-75	КЭ-10-16		Силіконування гумових пробок
Кислота сірчана	ГОСТ 4204-77	хімічно чиста	Масова частка сірчаної кислоти – не менше 93,6-95,6%	Компонент хімічної реакції
Кислота соляна	ДСТУ 2904-94	технічна	Хімічні показники відповідно до ДСТУ	Компонент хімічної реакції
Кислота щавелева	ГОСТ 22180-76	хімічно чистий	Масова частка щавлевої кислоти – не менше 99,5%	Компонент хімічної реакції
Мийно-дезінфікуючий розчин	ТУ 2383-018-52662802-2002 с изм. №1 ГОСТ Р 51696-2000			Стадії допоміжних робіт
Миючий засіб ОП-7, ОП-10	ГОСТ 8433-81		Масова частка основної речовини – не менше 88 і 80% відповідно	Стадії допоміжних робіт
Натр їдкий	ГОСТ Р 55064-2012	технічний РД-1	Масова частка гідроксиду натрію – не менше 44%	Компонент хімічної реакції
Пропінол Б технічний	ТУ 6-14-300-80	Б-400	Піногасна здатність не менше 0,8 мл/с	Піногасіння
<u>Матеріали</u>				
Бельтинг бавовняний	ГОСТ 332-91	марки БФ	Поверхнева щільність – 930±30 г/м	Операції фільтрування
Біологічні індикатори	ДСТУ EN ISO 11138-3:2019 Стерилизация изделий медицинского назначения. Биологические индикаторы. Часть 3. Биологические индикаторы для стерилизации влажным теплом (EN ISO 11138-3:2017, IDT; ISO 11138-3:2017, IDT)		Кількість живих організмів від -50% до +300% від встановленого значення	Перевірка стерилізаційних процедур
Смола іонообмінна аніонітна	ГОСТ 20301-74	ЭДЭ-10	Фізико-хімічні показники відповідно ГОСТу	Операції очищення цільового продукту
Смола іонообмінна катіонітна	ГОСТ 20298-74	КБ-2	Фізико-хімічні показники відповідно ГОСТу	

Хімічні індикатори	ДСТУ EN ISO 11140-1:2019 Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 1. Общие требования (EN ISO 11140-1:2014, IDT; ISO 11140-1:2014, IDT)		Стан індикатора після витримки в стерилізаційному режимі після видимого зміни повинно залишатися незмінним при зберіганні в умовах, зазначених виробником, протягом не менше 6 місяців після його використання.	Перевірка стерилізаційних процедур
--------------------	--	--	---	------------------------------------

3.7. Опис стадій технологічного процесу

Технологія виробництва препарату складається із наступних принципових стадій: підготовка посівного матеріалу, виробничий біосинтез, обробка та фільтрування культуральної рідини, отримання товарного розчину та його стерилізація фільтруванням, розлив препарату у флакони та його ліофільне сушіння. Технологічна схема виробництва Поліміксину В сульфату (ліофілізат для розчину для ін'єкцій) представлена на аркушах формату A1 та A2.

ДР 1 Санітарна підготовка виробництва

ДР 1.1 Підготовка персоналу

ДР 1.1.1 Медичний огляд працівників

Для працівників передбачене проходження медичних оглядів: попереднього – при прийнятті на роботу, та періодичного, що здійснюється протягом усієї трудової діяльності робітника. Регулярність останнього визначається планом-графіком проведення медичних оглядів, що затверджені закладами охорони здоров'я (ст. 26 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»). Інформація стосовно пройдених медоглядів фіксується у журналі контролю, заповнення та поточне ведення якого адресується до контролю Кт.

ДР 1.1.2 Переодягання персоналу

Однією із вимог до робочого персоналу є обов'язковий спецодяг, що слугує запобіжним фактором при збереженні якості проміжних продуктів та кінцевої продукції, а також захисті її від мікробіологічних і механічних

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

забруднень. Зміна, прання або утилізація спецодягу (у разі використання одноразового матеріалу) здійснюється по завершенню робочої зміни, або, за необхідністю, частіше. Забезпечення контролю виконання вимоги – на начальнику цеху та на самих працівниках підприємства.

ДР 1.2 Підготовка миючих та дезінфікуючих засобів

Безпосередньо перед необхідністю використання готують 0,5% розчин миючого засобу "Progress". Концентрат розводять у технічній воді (температура $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$). Завдяки помірному піноутворенню засіб може застосовуватися не тільки для ручного миття, але і в машинах для миття підлоги, миючих пілососах. Не потребує змивання, не залишає розводів, не руйнує захисний шар поверхні. Контролі, що проводяться: Кт, Кх.

ДР 1.3 Підготовка виробничих приміщень

ДР 1.3.1 Щоденне прибирання

Накопичені частки пилу та бруду на поверхнях виробничих приміщень видалять при щоденному прибиранні. Мийно-дезінфікуючі засоби, що застосовуються при цьому, змінюють через 2-3 місяці з метою запобігання розвитку резистентності у мікроорганізмів.

ДР 1.3.2 Генеральне прибирання

Час та регулярність проведення генеральних прибирань визначається підприємством (не рідше разу на місяць). Мийно-дезінфікуючі засоби, що застосовуються при цьому, змінюють кожні 4-5 прибирань.

ДР 1.4 Підготовка обладнання та комунікацій

ДР 1.4.1 Мийка обладнання

Залишки біомаси та культуральної рідини змивають з поверхні обладнання водою технічною впродовж близько 30 хвилин. Контролі Кт та Кх адресуються до контролю рН рідких відходів, що утворюються (стоків) на рівні 6,5-8,5 та температури води (80°C). Контролю здійснюється з використанням контрольно-вимірювальних приладів. Перед тим, як передати відпрацьовану воду у централізовану систему каналізації, вона проходить через збірник нейтралізації, де рН доводиться до значення близько 7.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

ДР 1.4.2 Дезінфекція обладнання

Дезінфекцію обладнання здійснюють з використанням розчину "Progress". Орієнтовна тривалість процесу – 30 хвилин, температура розчину складає $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Перед тим, як передати відпрацьований розчин у централізовану систему каналізації, він передається через місцевий трубопровід в збірник нейтралізації. Контроль, що проводиться: Кт.

ДР 1.4.3 Ополіскування обладнання

При ополіскуванні обладнання використовується вода питна температури 80°C , яка подається по магістральному, а далі місцевими трубопроводами. Тривалість операції – близько 30 хвилин. Контролі, що проводяться: Кт, Кх. Відпрацьована вода проходить через збірник нейтралізації, де рН доводиться до значення близько 7.

ДР 1.4.4 Технічний огляд і перевірка на герметичність

Через магістральний трубопровід, а далі по місцевому трубопроводу у герметично закриті обладнання подається тетрахлорметан до тиску 0,5 МПа. Далі, з використанням датчика-течешукача галогенопохідних, проводиться огляд. Тривалість процесу – близько 30 хв. Фланцеві з'єднання та ущільнення кришок є місцями особливої уваги. При виявленні нещільних з'єднань, що порушують герметичність обладнання, здійснюється розбирання і та профілактичне ущільнення обладнання та комунікації. При необхідності замінюються ущільнюючі прокладки люків і кришок. У випадку несправних з'єднань здійснюється їхнє підтягування та перепаковування, а для обладнання підтягування кришок. Контроль: Кт.

ДР 1.5 Стерилізація обладнання та комунікацій

ДР 1.5.1 Промивання гарячою водою

Перед операцією стерилізації обладнання і комунікації здійснюється промивання гарячою водою (температура близька до кипіння – $99,9^{\circ}\text{C}$). Воду подають через магістральний трубопровід, а далі по місцевому. Контроль, що проводиться: Кт. Відпрацьовану воду подають на стадію переробки відходів по місцевому трубопроводу.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

ДР 1.5.2 Стерилізація парою

Для операції стерилізації використовується гостра пара (температура пари 110°C, тиск 0,2 МПа). Пару подають упродовж близько 1,5 год всередину обладнання та прилеглі комунікації (на апаратурній схемі – термічні затвори). Утворення при стерилізації вторинну водяну пару та конденсат відводять з апарату через місцеві трубопроводи. Витратоміри на трубопроводах забезпечують контроль входу та виходу пари, а також виходу конденсату. Контролю підлягає також температура як вхідної, так і вихідної вторинної пари. Контролюється тиск у трубопроводах, який вони створюють. Контроль: Кт.

ДР 1.5.3 Охолодження

Охолодження обладнання та комунікацій до температури, що є оптимальною для початку культивування (30-35°C) після операції стерилізації гострою парою здійснюється впродовж 3,5 годин. З метою мікробіологічного контролю використовуються біологічні індикатори 3М™Attest™Rapid Readout та хімічні індикатори 3М™Comply™. Необхідним є валідація методу стерилізації, що проводиться не рідше одного разу на рік.

ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря

ДР 2.1 Забір повітря

Для забору атмосферного повітря використовуються трубчасті конструкції висотою 8-10 м. Бажаним є розташування труби у місці, що характеризується мінімальною запиленістю і загазованістю. Забір повітря повітрозабірником Пз-1 супроводжується контролем його кількості з використанням системи манометрів і витратомірів на трубопроводах.

ДР 2.2 Груба очистка повітря

Попередню очистку повітря від механічних контамінантів проводять для видалення аерозольних механічних часток, а також з метою попередження абразивного пошкодження компресійної апаратури, яка використовується на даній стадії. Використовуються фільтри попередньої

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		46

очистки Ф-2 (уніфіковані коміркові масляні фільтри типу Фя), які встановлюються на всмоктуючій лінії перед компресором. Повітря, що поступає з фільтра, позбавлене часток розміром більше 5 мкм, а також не містить пилу, крапель вологи та частково мікроорганізмів. Фільтри характеризуються коефіцієнтом проскоку від загального вмісту твердої фази (пилу) 10%. Манометри, що встановлені на вхід та вихід з фільтра, забезпечують контроль шляхом вимірювання різниці тисків.

ДР 2.3 Стиснення повітря

Частково очищене від механічних часток на фільтрі Ф-2 повітря стискають до потрібного тиску і направляють вентилятором В-3 у систему повітропостачання. В процесу транспортування повітря, що супроводжується його адіабатним стисканням до тиску 0,2 МПа відбувається збільшення температури повітря до 100-120°C.

ДР 2.4 Стабілізація термодинамічних показників повітря

Охолодження повітря відбувається у кондиціонері К-4. Контроль Кт, що проводить, адресується до контролю температури повітря на виході з апарату та його вологості.

ДР 2.5 Очищення повітря в головному фільтрі

Другий етап очищення повітря передбачає використання глибинного набивного фільтра тонкої очистки періодичної дії Ф-5, які забезпечують утримання часток більше 1 мкм, бактерій та спор. Ефективність очистки близько 99%. Контроль ефективності реалізується шляхом пробовідбору повітря до і після фільтра при проведенні валідаційних процедур. Валідація процесу очистки проводиться у випадку заміни фільтра або згідно інструкції на підприємстві. Двоступенево очищене повітря подається для вентиляції виробничих приміщень класів чистоти С, D.

ДР 2.6 Стерилізуюче фільтрування повітря

Для подачі вентиляційного повітря для зон класу А та приміщень класу чистоти В трьохступенева підготовка повітря передбачає стадію стерилізації очищеного повітря. З цією метою застосовуються блоки «фільтр-

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		47

вентилятор». Установка фільтрів HEPA/ULPA безпосередньо в стелі чистих приміщень спрямована звести до мінімуму або взагалі виключити можливість накопичення пилу на яких-небудь поверхнях (наприклад, на стінках повітроводів) по ходу повітря від фільтра до чистого приміщення. При стельовій установці фронтальна швидкість дорівнює 0,51 м/с, аеродинамічний опір – 125 Па.

У чистих приміщеннях класів А/В, як правило, використовується однонаправлений потік повітря. Це досягається установкою фільтрів HEPA/ULPA по всій площі стелі і фальшпідлоги (підлога з перфорацією). Повітря рухається вертикально від стелі до підлоги, видаляється через перфорацію у витяжну камеру під підлогою.

ДР 3 Підготовка стерильного аераційного повітря

ДР 3.1 Забір повітря

Для забору атмосферного повітря використовуються трубчасті конструкції висотою 8-10 м. Бажаним є розташування труби у місці, що характеризується мінімальною запиленістю і загазованістю. Забір повітря повітрозабірником Пз-7 супроводжується контролем його кількості з використанням системи манометрів і витратомірів на трубопроводах.

ДР 3.2 Груба очистка повітря

Попередню очистку повітря від механічних контамінантів проводять для видалення аерозольних механічних часток, а також з метою попередження абразивного пошкодження компресійної апаратури, яка використовується на даній стадії. Використовуються фільтри попередньої очистки Ф-8 (уніфіковані коміркові масляні фільтри типу Фя), які встановлюються на всмоктуючій лінії перед компресором. Повітря, що поступає з фільтра, позбавлене часток розміром більше 5 мкм, а також не містить пилу, крапель вологи та частково мікроорганізмів. Фільтри характеризуються коефіцієнтом проскоку від загального вмісту твердої фази (пилу) 10%. Манометри, що встановлені на вхід та вихід з фільтра, забезпечують контроль шляхом вимірювання різниці тисків.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		48

ДР 3.3 Компресування повітря

Частково очищене від механічних часток на фільтрі Ф-8 повітря стискають до потрібного тиску і направляють компресором К-9 у систему повітропостачання. В процесу транспортування повітря, що супроводжується його адіабатним стисканням до тиску 0, МПа відбувається збільшення температури повітря до 120-200°C.

ДР 3.4 Стабілізація термодинамічних показників повітря

Охолодження повітря відбувається у теплообміннику Т-10. Необхідність стадії обумовлена специфікою технологічного процесу: ферментація передбачає подачу повітря з температурою не більше 45°C. Контроль Кт, що проводить, адресується до контролю температури повітря на виході з апарату та його вологості.

ДР 3.5 Відділення вологи

При охолодженні повітря з нього видаляється частина вологи у ресивері Рс-11 до залишкової вологості 60%. Конденсат, що утворюється при цьому, відводять на стадію переробки відходів.

ДР 3.5 Очищення повітря в головному фільтрі

Другий етап очищення повітря передбачає використання глибинного набивного фільтру тонкої очистки періодичної дії Ф-12, які забезпечують утримання часток більше 1 мкм, бактерій та спор. Ефективність очистки близько 99%. Контроль ефективності реалізується шляхом пробовідбору повітря до і після фільтру при проведенні валідаційних процедур. Валідація процесу очистки проводиться у випадку заміни фільтра або згідно інструкції на підприємстві. Фільтруючий матеріал – скловолокно з діаметром 7 – 21 мкм.

ДР 3.6 Стерилізуюче фільтрування повітря

Стерилізація повітря здійснюється у фільтрах Ф-42, Ф-46, в яких використовуються змінні готові стандартні фільтруючі матеріали. Ефективність очистки фільтрів тонкої очистки складає 99,999%. Стерилізація фільтрів здійснюється гострою парою в технологічній обв'язці з

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		49

ферментером без видалення фільтруючих елементів з корпусу фільтра. Аналізатор запиленості відфільтрованого повітря забезпечує проведення контролю ефективності дії фільтрів.

ДР 4 Підготовка та стерилізація поживного середовища

ДР 4.1 Підготовка та стерилізація поживного середовища для музейної культури

Вирощування посівного матеріалу в колбах проводять на середовищі того ж складу, що і перевірку на активність. Склад середовища у %:

амоній сірчаноокислий 0,4
глюкоза кристалічна 5,0 (100%)
кукурудзяний екстракт 2,0
крейда хімічно осаджена 0,3
сіль поварена харчова 0,1

рН середовища доводять 20% розчином NaOH до значення (7,5±0,1).

Середовище стерилізують в автоклаві при температурі 118°C впродовж 30 хв при тиску 0,08 МПа. Після стерилізації середовище має містити:

вуглеводів 4,5-5,0%
азоту амонійного 65-80 мг%
рН середовища 6,8-7,2

Колби із середовищем після стерилізації впродовж 5 діб витримують в термостаті при температурі (37±1)°C з метою перевірки стерильності.

ДР 4.2 Підготовка та стерилізація поживного середовища для напрацювання культури

Для вирощування посівного матеріалу в посівних апаратах (інокуляторах) використовують середовище наступного складу, кількість у % об'єму:

глюкоза – 2,0;
кукурудзяний екстракт – 1,0;
крейда хімічно осаджена – 1,0;
диамоній фосфат – 0,3;

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

піногасник – 0,1.

Поживне середовище готують безпосередньо в посівному апараті.

В апарат заливають до 500 л водопровідної води і при працюючій мішалці висипають сировину: глюкозу, кукурудзяний екстракт, діамоній фосфат і встановлюють рН від 7,0 до 7,2 водним розчином NaOH (20%).

Після встановлення рН завантажують крейду. Закривають люк та всі вентиля на апараті. В апараті створюють тиск від 0,12 до 0,15 МПа, витримують 10 хв, перевіряють герметичність прокладки кришки люка. По досягненню герметичності переходять до стерилізації середовища.

Стерилізацію поживного середовища проводять за температури $(122 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ і тиску $(0,13 \pm 0,01)$ МПа впродовж 45 хв.

Під час нагрівання і стерилізації середовища мішалка має працювати безперервно. Після закінчення стерилізації середовища починають її охолодження, подаючи воду в сорочку апарата. Посівну лінію, пробовідбірник ставлять під пар.

Тиск в апараті підтримують стерильним стисненим повітрям в межах від 0,03 до 0,08 МПа. Встановлюють барботаж повітрям в апараті для перемішування середовища від 200 до 300 л/хв. Одночасно природним шляхом охолоджують пристрій для передачі посівного матеріалу в апарат.

При досягненні температури середовища від 30 до 35°C з посівного апарату відбирають пробу для дослідження середовища на стерильність, рН і біохімічний склад.

Середовище після стерилізації повинне містити:

- вуглеводів від 1,8 до 2,3%;
- азота амонійного від 60 до 75 мг%;
- рН $(7,2 \pm 0,2)$.

ДР 4.3 Підготовка та стерилізація поживного середовища для виробничого культивування

Для процесу культивування використовується середовище наступного складу:

					<i>МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

декстрин – 90 г,
соєве борошно – 30 г,
сульфат амонію – 3 г,
гідрофосфат калію – 0,03 г,
крейда – 4 г,
вода водопровідна – до 1 л.

Розрахунок компонентів проводять на 12 м³ середовища. У даному випадку, при проведенні безперервного процесу стерилізації, компоненти середовища вуглеводного складу готують окремо від компонентів середовища, що містять азотисті речовини.

Приготування середовища відбувається в двох змішувачах (3,2 м³ та 4 м³) Р-17 та Р-18 відповідно.

Середовище готують у вигляді концентрату. Компоненти середовища у кількостях, розрахованих на заданий об'єм середовища, зважують і завантажують у відповідності із листом завантаження у наступному порядку.

ДР 4.3.1 Підготовка та стерилізація нерозчинних компонентів

В один реактор-змішувач Р-17 заливають 500 л водопровідної води, нагрівають до 40°C і при працюючій мішалці повільно через дозатор Д-16 засипають соєве борошно і подають у змішувач крейду.

При працюючій мішалці суміш нагрівають гострою парою до (95±5)°C і витримують (25±5) хв, далі продувають повітрям впродовж (50±10) хв. Об'єм до 3,0 м³ доводять водою.

ДР 4.3.2 Підготовка та стерилізація термолабільних компонентів

У другий реактор-змішувач Р-18 заливають 1000 л води і при працюючій мішалці через дозатор Д-19 завантажують декстрин, гідрофосфат калію і амоній сірчаноокислий. Об'єм у змішувачі доводять водопровідною водою до 3 м³ і нагрівають суміш до 70°C.

Об'єм концентрату поживного середовища в двох змішувачах складає 6000 л. Значення рН має бути від 6,8 до 7,0. Коригування рН здійснюють додаванням 20% гідроксиду натрію або 40% сірчаної кислоти.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

Стерилізацію поживного середовища проводять в системі безперервної стерилізації, яка складається із колонки швидкісного нагріву К-21, витримувача Т-22 і теплообмінників пластинчастих Т-23, Т-24.

Систему безперервної стерилізації, матеріальну лінію і відводи до ферментера завантаження стерилізують гострою парою за температури від 130 до 150°C не менше 1 год.

Температуру стерилізації системи реєструють за допомогою набору приладів КП 23.1, КП 24.1, підключених до витримувача і в лінію на виході з теплообмінника. Тиск пари в системі реєструється по манометру, встановленому на витримувачі.

По завершенню стерилізації системи поживне середовище (концентрат) із реакторів-змішувачів при безперервно працюючій мішалці насосом Н-20 подають в стерилізаційну колонку, куди подається гостра пара з тиском від 0,4 до 0,45 МПа. Температура поживного середовища в стерилізаційній колонці $(130 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Після колонки середовище поступає у витримувач. Швидкість подачі середовища і витрати пари регулюються вручну таким чином, щоб температура середовища у витримувачі трималась на рівні $(130 \pm 2)^\circ\text{C}$, а час її перебування у витримувачі не перевищував 7 хв.

Температуру стерилізації середовища у витримувачі реєструють за допомогою електронного моста, а тиск по манометру на витримувачі, який має становити від 0,15 до 0,18 МПа. З витримувача стерильне середовище поступає у теплообмінники пластинчасті Т-23, Т-24, де воно охолоджується водою водопровідною, яка поступає в міжтрубний простір сорочку.

На виході з теплообмінників поживне середовище повинне мати температуру від 35° до 40°C. Процес охолодження середовища в теплообміннику регулюється вручну, температуру реєструють за допомогою електронного моста.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		53

З теплообмінників Т-23, Т-24 середовище поступає у попередньо простерилізований ферментер Фр-44, в якому підтримується тиск стисненим повітрям від 0,03 до 0,04 МПа.

По завершенню забору поживного середовища (концентрату) із змішувачів Р-17 та Р-18 на стерилізаційну колонку подають воду водопровідну на стерилізацію для доповнення об'єму середовища в ферментері до 12 м³. Тривалість передачі середовища від 2,5 до 3 годин.

Під час прийому середовища у ферментер подають від 2 до 3 м³ повітря, мішалка не працює або працює періодично.

У випадку необхідності поживне середовище в ферментері додатково охолоджують до температури (29±1)°С шляхом подачі води у змішувач ферментера.

По завершенню прийому середовища у ферментер, перекривають вентиль на лінії завантаження ферментера, припиняють подачу пари в стерилізаційну колонку, припиняють подачу води на колонку, звільнюють всю систему від вмісту на каналізацію, перекривають подачу води у сорочку теплообмінника і зливають її на каналізацію.

По завершенню прийому середовища і доведення температури до 35°С із ферментера відбирають пробу із дотриманням правил асептики для визначення стерильності, рН і проведення біохімічного аналізу.

Значення рН до засіву має становити від 6,5 до 7,0.

Середовище після стерилізації перед засівом повинне мати наступний склад.

- 1) Вуглеводи – від 4,8 до 5,2%
- 2) Азот амонійний від 75 до 90 мг%.

Якщо у стерильному середовищі виявляють нестачу деяких поживних речовин, то їх у вигляді концентрованого розчину, попередньо простерилізованого, додають стерильно у ферментер.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

ДР 5 Підготовка стерильного піногасника

Для гасіння піни, яка утворюється в процесі біосинтезу антибіотику, використовують в якості піногасника пропінол Б-400. Піногасник зі складу в цех поступає в автоцистерні і з неї з допомогою вакууму передається у реактор-збірник Р-25 для стерилізації.

Піногасник стерилізують при температурі $(135 \pm 5)^{\circ}\text{C}$ і тиску від 0,24 до 0,25 МПа (від 2,4 до 2,5 кгс/см²) впродовж 2 годин.

Підігрів піногасника до температури стерилізації здійснюється глухою парою, яка подається в сорочку та гострою парою, яка подається через нижній штуцер. По завершенню стерилізації піногасник охолоджують водою, яка подається у сорочку, до температури $(50 \pm 10)^{\circ}\text{C}$.

При охолодженні піногасника в стерилізаторі підтримують тиск від 0,13 до 0,2 МПа шляхом подачі стерильного стисненого повітря.

Стерильний піногасник із реактора-збірника з допомогою насоса Н-26 передають по мірі необхідності по головним магістралям до ферментеру.

ДР 6 Приготування оксалату натрію

У реактор Р-27 подається 200 л 20% розчину гідроксиду натрію, приготованого на ділянці приготування розчинів. При працюючій мішалці в апараті завантажують через дозатор Д-28 60 кг щавелевої кислоти. рН суспензії утвореного оксалату натрію повинен бути в межах від 8,0 до 8,5. Доведення величини рН здійснюють додаванням щавелевої кислоти або розчином гідроксиду натрію.

ДР 7 Підготовка флаконів

ДР 7.1 Миття флаконів

Флакони у картонних ящиках подають на установку ГФ-30, переглядаючи і відбираючи бій флаконів, флакони з грубими візуальними відхиленнями від лінійних розмірів, і передають на миття.

Миття внутрішньої і зовнішньої поверхонь флаконів здійснюється із застосуванням ультразвукового методу у апараті ГФ-31. Флакони після обробки ультразвуком поступають на форсунки для ополіскування водою

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		55

очищеною. Останнє ополіскування здійснюється водою для ін'єкцій. Вимиті флакони передають на сушіння та стерилізацію.

ДР 7.2 Сушіння та стерилізація флаконів

Сушіння та стерилізацію флаконів здійснюють стерильним повітрям в тунельних сушильно-стерилізаційних установках ГФ-32, підігрів здійснюють інфрачервоним випромінюванням. Сушіння здійснюють при температурі від 200 до 300°C впродовж 20 хвилин, стерилізацію при температурі від 200 до 300°C впродовж 45 хвилин.

Охолоджені стерильні флакони поступають на дозувальний автомат.

Контроль чистоти тари. Від кожної партії тари (партією вважати кількість тари, обробленої в зміну) відбирають по 5 штук. В 5 колб Ерленмейера наливають по 100 мл води, що попередньо була перевірена на відсутність механічних включень. Водою з кожної колби ополіскують спочатку дно, потім кришку, змиви зливають в цю ж колбу. Колби зі змивами закривають пробками і переносять в зону огляду, де переглядають 30 секунд. У змивах не має бути видимих механічних включень.

Мікробіологічний контроль на стерильність здійснюють шляхом висіву змивів на м'ясопетонний бульйон.

Час зберігання стерильних флаконів – не більше 24 год.

ДР 8 Підготовка гумових пробок

ДР 8.1 Миття гумових пробок

Процес підготовки дає можливість отримати стерильні пробки, що не містять видимих механічних включень.

В апараті ГФ-33 здійснюють промивання пробок із застосуванням миючих розчинів ОП-7 або ОП-10 та 20% гідроксиду натрію, а потім виполіскування пробок. Пробки завантажують в апарат первинного миття ГФ-33, заливають водопровідною водою з температурою $(30 \pm 10)^{\circ}\text{C}$ і відмивають від гумової стружки і інших механічних домішок впродовж 30 хвилин методом декантації.

					<i>МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						56
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Промивні води зливають через нижній штуцер, а в апарат ГФ-33 заливають 600 л води очищеної з температурою від 40 до 50°C, додають 150 г миючого засобу ОП-10, попередньо розчиненого в 10 л знесоленої води. Перемішують пробки впродовж 15 хвилин, воду зливають та здійснюють чотирикратне ополіскування пробок водопровідною водою по 5 хвилин кожне при температурі $(30 \pm 10)^{\circ}\text{C}$. Контроль і регулювання температури здійснюється по приладу КП-33.1.

Після завершення ополіскування воду зливають і додають 600 л води очищеної і 1 л 20% розчину гідроксиду натрію, суміш витримують впродовж 20 хвилин.

Після обробки лугом здійснюють шестикратне ополіскування водою для ін'єкцій по 5 хвилин при температурі $(25 \pm 5)^{\circ}\text{C}$.

Після завершення промивання перевіряють рН промивних вод і пробки на наявність механічних включень.

Після виполіскування пробки з водою перекачують у апарат ГФ-34 для силіконування, воду далі зливають.

ДР 8.2 Силіконування та сушіння пробок

Силіконування пробок здійснюють у горизонтальному апараті з сферичними кришками і днищем. В середині апарата змієвик і барабан, що обертається, з перфорованою поверхнею. Місткість апарату ГФ-34 1,75 м³.

У апарат ГФ-34 подають 200 л води питної з температурою $(55 \pm 10)^{\circ}\text{C}$. Подають в апарат 35 ± 10 мл емульсії КЭ-10-16. Розчин перемішують впродовж $(1,25 \pm 0,25)$ годин при температурі $(55 \pm 10)^{\circ}\text{C}$. У апарат ГФ-34 приймають пробки, здійснюють перемішування впродовж (15 ± 5) хвилин, підтримуючи температуру $(70 \pm 10)^{\circ}\text{C}$ шляхом подачі пари у змієвики. Далі розчин зливається через нижній штуцер апарата. Впродовж $(1,5 \pm 0,1)$ год при температурі $(100 \pm 5)^{\circ}\text{C}$ пробки сушать, обертаючи барабан. Контроль ступені сухості пробок – візуальний. Пробки вивантажують і подають на стадію стерилізації.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		57

ДР 8.3 Стерилізація гумових пробок

Стерилізують пробки в апараті ГФ-35 парою під тиском від 0,11 до 0,15 МПа. Стерилізацію здійснюють при температурі $(120 \pm 1)^\circ\text{C}$ впродовж 0,5 год. Контроль процесу здійснюється з допомогою електронного автоматичного моста КП-35.1.

Здійснюють візуальний контроль змивів з пробок на відсутність видимих механічних включень. Мікробіологічний контроль на стерильність здійснюють шляхом висіву змивів на м'ясопетонний бульйон. Вологість пробок визначається ваговим способом. Вологість не має перевищувати 0,2%.

Час зберігання стерильних пробок – не більше 24 год.

ДР 9 Підготовка алюмінієвих ковпачків

ДР 9.1 Миття ковпачків

Алюмінієві ковпачки подають на установку ГФ-36, переглядаючи і відбираючи ковпачки з порушеною формою, темні або з п'ятнами, такі, що мають вм'ятини або інші дефекти.

В апараті ГФ-37 здійснюють промивання ковпачків із застосуванням миючого засобу ОП-10 впродовж 10-15 хв. Відходи рідкі зливають через нижній штуцер, а в апарат заливають воду питну з температурою від 40 до 50°C . Перемішують пробки впродовж 15 хвилин, воду зливають та здійснюють чотирикратне ополіскування ковпачків водою для ін'єкцій по 5 хвилин кожне при температурі $(30 \pm 10)^\circ\text{C}$. Контроль і регулювання температури здійснюється по приладу КП-37.1.

ДР 9.2 Сушіння та стерилізація ковпачків

Вимиті ковпачки висушують стерильним повітрям при температурі $85 \pm 5^\circ\text{C}$ впродовж $(1,2 \pm 0,2)$ год у апараті ГФ-38.

Стерилізують ковпачки при температурі 180°C впродовж 0,5 год. Контроль здійснюється з використанням моста автоматичного КП 38.1.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

Стерильність ковпачків визначають мікробіологічним методом – шляхом висіву змивів на м'ясопетонний бульйон від кожної партії. Термін зберігання стерильних алюмінієвих ковпачків – не більше 24 год.

ТП 10 Підготовка посівного матеріалу

ТП 10.1 Приготування спорового посівного матеріалу

Біосинтез поліміксина В проводять з використанням культури *Bacillus polymyxa* БС-153, активність якого не повинна бути нижче 6 000 Од/мл.

Штам БС-153 вирощують і зберігають на МПА з 1% глюкози. З метою підтримання антибіотичної активності штаму щомісячно проводять природний відбір культури. Для цього роблять моноспоровий розсів культури, яку змивають з поверхні агару вихідного «косяка» II генерації 0,85% розчином NaCl, на чашки Петрі з МПА. Засіяну культуру вирощують в термостаті при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$ впродовж 48-72 годин. Утворені колонії в кількості 25-30 шт. пересівають на скошений агар з 1% глюкози у пробірки (I генерація) та інкубують в термостаті при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$ впродовж 24-36 годин, після чого перевіряють на здатність до антибіотикоутворення.

Для цього з кожної пробірки стерильною петлею вирізають шматок агару розміром 5×5 мм з культурою I генерації і переносять у колби Ерленмеєра місткістю 750 мл із 100 мл поживного середовища. Посівний матеріал вирощують впродовж 48-60 годин на качалках з кількістю обертів 220-240 об/хв. при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$.

Концентрацію поліміксина В в культуральній рідині визначають біологічним методом з тест-культурою *Bordetella bronchiseptica* (АТ 4617). Максимальна активність зазвичай спостерігається на 40-60 годину росту, далі помітно падає.

Культуру «косячків» I генерації, які мають активність не нижче 6000 Од/мл і не нижче культури, яка контролюється (контроль – «косячки» II генерації, які використовувалися для моно спорового розсіву), використовують для приготування посівного матеріалу, призначеного для засіву посівних партій у колбах.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						59
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Культуру одного із відібраних «косяків» І генерації пересівають на 10-15 пробірок з МПА з 1% глюкози – «косячки» ІІ генерації або робочі «косячки».

Культуру 2 генерації вирощують 24 години при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$, а далі зберігають при температурі від 4 до 6°C , але не більше 2 тижнів, використовуючи для приготування «косяків» 3 генерації.

Робочі «косячки» (культура ІІ генерації) повинні відповідати наступним вимогам:

- зовнішній вигляд – на поверхні МПА культура повинна мати характерний ріст у вигляді рівного нальоту сіруватого кольору,
- активність культуральної рідини в колбах при перевірці повинна бути не нижче 6000 Од/мл,
- культура не повинна містити сторонньої мікрофлори,
- культура повинна бути однорідною: в мазку культури, пофарбованої метиленовим синім, довгі, вільно розташовані клітини.

За добу до засіву посівних колб культуру одного з посівів ІІ генерації стерильною мікробіологічною петлею пересівають на 1-2 пробірки з МПА з 1% глюкози – культура 3 генерації.

Посівний матеріал в пробірках вирощують в термостаті при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$ впродовж 24 годин, а далі використовують для приготування посівного матеріалу в колбах.

ТП 10.2 Вирощування посівного матеріалу в колбах

Для засіву кожної партії беруть одну пробірку добової культури ІІІ генерації, яку змивають з поверхні агару 5-7 мл стерильного 0,85% розчину NaCl. Одночасно засівають 6 колб К-39 (по 200 мл стерильного поживного середовища 1 від ДР 4.1) і одну 100 мл для визначення продуктивності посівної партії. Посівний матеріал вирощують від 16 до 24 год.

Колба для визначення активності посівної партії залишається на качалці до 48-60 год. Вирощують посівний матеріал в колбах К-39 на

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						60
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

качалках з 220-240 об/хв при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$. Засів посівних апаратів (інокуляторів) проводять із посівних колб, безпосередньо знятих з качалки.

В культуральній рідині контрольної проби (зі 100 мл середовища) визначають активність біологічним методом на 48-60 год ферментації.

Вимоги до посівного матеріалу у колбах:

- зовнішній вигляд культури – посівний матеріал 18-24 год віку мають вигляд гомогенної каламутної рідини сірого кольору;
- мікроскопічне дослідження культури проводять як в препараті живих клітин, так і в фіксованому мазку, пофарбованому метиленовим синім; в препараті живих клітин – клітини в масовій кількості переважно рухомі, добре заломлюють світло. В пофарбованому препараті – протоплазма клітин базофільна, рівномірно пофарбована.
- посівний матеріал не повинен містити сторонньої мікрофлори. Контроль відсутності сторонньої мікрофлори проводять шляхом висіву посівного матеріалу, розведеного в 100 раз на стерильні чашки Петрі з МПА.
- активність при визначенні біологічним методом повинна бути не нижче 6000 Од/мл.

ТП 10.3 Напрацювання посівного матеріалу в інокуляторі

Засів проводять посівним матеріалом в кількості (700 ± 100) мл, вирощеним на качалках.

Засів проводять з шести колб по 200 мл з посівним матеріалом, отриманим на попередній стадії процесу. Надходження посівного матеріалу в апарат Фр-40 контролюють візуально через оглядове скло на апараті.

Тривалість вирощування посівного матеріалу в інокуляторі Фр-40 від 14 до 20 год залежно від партії поживного середовища, що містить компоненти невизначеного складу. Вирощування посівного матеріалу проводять при наступному режимі.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

1) В апарат безперервно подають стерильне повітря в кількості від 0,3 до 0,8 об'єму/об'єм за хв, підтримуючи тиск в апараті від 0,03 до 0,08 МПа вентиллями на лініях входу і виходу повітря.

Під час росту посівного матеріалу не допускається зниження тиску в апараті нижче 0,02 МПа. Кількість повітря, що подається, вимірюється і реєструється витратоміром типу КСД. Температура повітря, що подається, має становити від 45 до 60°C.

2) Підтримують температуру в апараті на рівні $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$. При перегріві охолоджують водою, яка автоматично подається в сорочку апарата, а при переохолодженні підігрівають дуже обережно теплою водою $(40-50)^\circ\text{C}$, яка подається в сорочку.

3) Впродовж всього процесу культивування масу перемішують лопатевою мішалкою з кутовою швидкістю 200 об/хв. Допускається короткочасна зупинка мішалки при сильному вспінюванні і підвищенні тиску до 0,1 МПа.

4) Три рази на добу проводять пробовідбір для контролю розвитку продуцента, рН, відсутності сторонньої мікрофлори. Штуцер до і після відбору проб пропарюють впродовж 30 хвилин.

Посівний матеріал, вирощений в інокуляторі, можна використовувати для засіву середовища в ферментері в тому випадку, якщо він відповідає наступним вимогам:

1) посівний матеріал за зовнішній виглядом повинен являти собою каламутну рідину сірого кольору;

2) на момент засіву в свіжевідібраному мазку відсутня стороння мікрофлора. Мікроскопічне дослідження культури проводять як в непофарбованому препараті живих клітин, так і в фіксованому препараті, пофарбованому метиленовим синім (розведення 1:1000).

У препараті живих клітин виявляються великі $(3,1 \times 0,8 \text{ мкм})$ рухомі і нерухомі палички у великій кількості.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		62

При фарбуванні метиленовим синім протоплазма клітин добре і рівномірно зафарбовується, у деяких клітин спостерігається слабка диференціація протоплазми.

У випадку непридатності посівного матеріалу для засіву, його знищують шляхом автоклавування за 1 атм. протягом 30 хвилин.

Стерилізацію повітряного фільтра тонкої очистки Ф-42 здійснюють через кожні 5-7 операцій. Після стерилізації фільтр сушать повітрям впродовж (5 ± 1) год.

Кількість повітря для продування повітряного фільтра не повинна перевищувати регламентної кількості повітря, необхідної для вирощування посівного матеріалу (від 800 до 600 л/хв).

Фільтрувальний матеріал змінюють не рідше 1 разу на рік.

ТП 11 Виробниче культивування

Біосинтез поліміксина В здійснюють в ферментері Фр-44 об'ємом 19 м^3 з коефіцієнтом заповнення 0,7. Технологічний процес ферментації наступний. Засів середовища здійснюють при температурі $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$ бактеріальною культурою з інокулятора. Процес біосинтезу полягає у культивуванні продуценту поліміксина і утворенні ним антибіотика в результаті його життєдіяльності. Процес біосинтезу триває від 35 до 45 год.

Режим культивування наступний. Температуру культуральної рідини підтримують $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$. Регулювання температури культуральної рідини здійснюється шляхом подачі води у сорочку ферментера. Температура реєструється самописним приладом типу електронний міст.

У ферментер безперервно подають стерильне повітря у кількості від 0,3 до 0,8 об'єму на 1 об'єм середовища за хвилину і підтримують при цьому тиск в ферментері від 0,03 до 0,08 МПа, регулюючи подачу і вихід повітря з допомогою вентилів на лінії входу і виходу повітря. У випадку сильного спінювання культуральної рідини допускається короточасне підвищення тиску до 0,1 МПа. Кількість повітря, що подається, вимірюється і реєструється витратоміром типу ЕПІД. Тиск на лінії подачі повітря має

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		63

становити від 0,13 до 0,2 МПа, температура аераційного повітря від 60 до 75°C.

Під час процесу культивування режим роботи мішалки встановлюється інженером з обслуговування обладнання (як правило, з 12 до 40 год безперервно чи періодично 180 об/хв).

Для гасіння піни, яка утворюється в процесі ферментації, періодично в культуральну рідину додається піногасник. Загальні витрати піногасника під час процесу біосинтезу не повинні перевищувати 2-3 кг (пропінол Б-400).

Під час процесу біосинтезу через кожні 8 год відбирають пробу культуральної рідини для дослідження:

- розвитку продуценту, його морфологічного стану;
- асептичності;
- рН;
- споживання поживних речовин;
- після 24 годин біосинтезу – активність.

Морфологічна картина культури в процесі культивування змінюється наступним чином: до 24 год культура однорідна, палички добре рухомі. Рухомість клітин після 24-30 год культивування практично припиняється і приблизно у той же час починається автоліз клітин, який сягає 60-80% до 45 год культивування. Початкове рН середовища для культивування від 6,5 до 7,0 поступово знижується до 5,8-5,6 і далі до кінця культивування (приблизно після 36 год) підвищується до 6,2-6,5. Автоліз клітин, що настає в процесі культивування, різко підвищує рН. Якщо величина рН піднімається вище 6,5, спостерігається інактивація.

До 24 год культивування активність досягає 1500-2000 Од/мл, до 35 год – 3000-4200 Од/мл, до 45 – 6500-7500 Од/мл.

Про завершення процесу судять по наступним показникам:

- уповільнення або припинення накопичення поліміксина в культуральній рідині;

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

- вміст вуглеводів в культуральній рідині не більше 0,5% і не відбувається подальшого споживання;
- рН культуральної рідини від 5,8 до 6,5;
- при мікроскопіюванні виявляються нерухомі палички в малих кількостях;
- активність культуральної рідини не нижча 2000 Од/мл, об'єм від 10 до 13 м³.

По завершенню процесу культивування культуральну рідину передають за допомогою насоса Н-47 по заздалегідь простерилізованій лінії в реактор-коагулятор Р-48.

ТП 12 Обробка культуральної рідини поліміксина В

При перемішуванні в культуральну рідину через дозатор Д-49 завантажуються щавелева кислота. Витрати щавелевої кислоти складають 60 кг., рН доводиться до значення від 3,8 до 4,0.

Підкислена культуральна рідина підігрівається гострою парою до температури від 49 до 50°C. При даній температурі культуральна рідина витримується 20 хвилин, після чого у сорочку апарату подається вода для охолодження культуральної рідини до 25°C.

Для осадження іонів Ca^{2+} в культуральну рідину завантажуються самопливом приготовлений розчин щавлевокислого натрію, рН культуральної рідини має бути в межах від 4,5 до 5,0. Після 15-хвилинного перемішування відбирається проба для перевірки повноти осадження іонів Ca^{2+} . Іони кальцію в розчині мають бути відсутні. Наявність іонів Mg^{2+} – не регламентується.

При перемішуванні в культуральну рідину завантажуються фільтроперліт в кількості від 3 до 4 кг/м³ культуральної рідини. В процесі осадження іонів Ca^{2+} відбувається подальше охолодження водою до досягнення температури 18°C.

Перемішування культуральної рідини повинне здійснюватись до закінчення фільтрування.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		65

ТП 13 Фільтрування культуральної рідини

Підготовлена до фільтрування культуральна рідина насосом Н-50 подається на фільтр-прес Ф-51. Каламутний нативний розчин повертається в апарат, нативний розчин, що відповідає еталону прозорості, подається насосом Н-52 у збірник для нативного розчину 3-53.

При необхідності миття фільтр-преса в процесі фільтрації, а також після завершення фільтрування для витиснення нативного розчину на фільтр-прес подається вода в кількості 1500 л.

Активність нативного розчину (середня) 5200 Од/мл. Об'єм нативного розчину 12 000 л. Вихід на стадії фільтрування 90%.

По завершенню кожної операції здійснюється мийка преса Ф-51 і фільтрувального матеріалу водою при тиску від 0,4 до 0,6 МПа.

Витрати води на операцію мийки – 1000 л. В якості фільтрувального матеріалу використовується бельтинг, бязь і фільтроперліт.

Заміна фільтрувального матеріалу: бязі і бельтингу відбувається через кожні 10 операцій.

Після промивання фільтрпрес збирають і затискають. Зібраний фільтр-прес пропарюється гострою парою впродовж 1 год і охолоджується до температури $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ шляхом подачі в фільтр-прес води питної і зрошенням зверху.

Прес розтискується для зливу води після чого затискається і відбувається процес фільтрування культуральної рідини поліміксина В.

Витрати води на охолодження фільтр-преса – 2000 л.

ТП 14 Отримання технічного елюату

Вихід продукту на стадії 72%. Вихід технічного елюата від культуральної рідини 57,6%.

ТП 14.1 Нейтралізація нативного розчину

Нативний розчин завантажують в апарат 3-53, розводять водою питною на 20% об'єму від вихідного нативного розчину. Коригування рН до значення $(6,6 \pm 0,1)$ здійснюють 3-4% розчином гідроксиду натрію.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

ТП 14.2 Сорбція поліміксина В з нативного розчину

Сорбцію поліміксина В з нативного розчину ведуть на трьох послідовно підключених колонках ІО-55, ІО-58, ІО-61 зі швидкістю $(0,5 \pm 0,1)$ м³/год.

Нативний розчин зі збірника З-53 насосом Н-54 знизу вверх подають в колонку ІО-55, заповнену катіонітом КБ-2. Збіднену культуральну рідину, що витікає з першої колонки, насосом Н-57 знизу вверх зі швидкістю від 400 до 600 л/год подають у другу колону ІО-58, що підключена послідовно. Двічі збіднену культуральну рідину, що витікає з другої колонки, насосом Н-60 подають знизу вверх зі швидкістю від 400 до 600 л/год в третю колонку ІО-61, яка підключена послідовно.

Маточний розчин, що витікає з третьої колонки, з активністю до 1000 Од/мл передають на стадію знешкодження відходів і викидів. При виявленні у маточному розчині активності вище 1000 Од/мл дану колонку з технологічного ланцюга відключають, а на її місце підключають колонку з регенованим катіонітом. Процес сорбції на першу колонку зі свіжого нативного розчину продовжують від 30 до 50 год.

Після завершення сорбції, насичений в першій колонці катіоніт промивають очищеною водою зі швидкістю від 500 до 1000 л/год впродовж 3-4 год.

Кількість смоли в одній колонці 15 кг (в сухій масі). Кількість колонок – 15. Тривалість процесу сорбції однієї колонки (110 ± 10) год.

ТП 14.3 Десорбція поліміксина В

Десорбцію проводять $3 \pm 1\%$ розчином соляної кислоти. В колонку з катіонітом, насиченим поліміксином, подають зверху вниз зі швидкістю $0,1 \pm 0,01$ м³/год розчин соляної кислоти. Розчин поліміксина – елюат, що виходить з колонки, збирають у збірник З-63.

Коли рН елюата на виході з колонки досягає значення 1,0, подачу кислоти в колонку припиняють, а зверху вниз зі швидкістю від 70 до 80 л/год подають воду очищену до значення рН не менше 3,5.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		67

В процесу десорбції отримують наступні фракції:

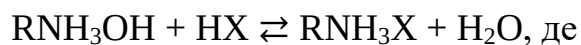
- 1) на початку процесу десорбції отримують слабкі нейтральні елюати з активністю до 10 000 Од/мл, рН від 6,5 до 6,0;
- 2) нейтральні елюати з активністю вище 10 000 Од/мл, середньою активністю не нижче 50 000 Од/мл, рН від 6,0 до 3,0;
- 3) кислі елюати з активністю не нижче 10 000 Од/мл, середньою активністю не нижче 50 000 Од/мл, рН від 3,0 до 1,0;
- 4) слабкі кислі елюати з активністю нижче 10 000 Од/мл, рН від 1,0 до 0,7.

Кислі фракції збирають в апараті 3-65. Високоактивні нейтральні елюати передають в збірник 3-63.

Вихід на стадії десорбції від нативного розчиу – 70%.

ТП 14.4 Нейтралізація кислих розчинів поліміксина В

Процес нейтралізації схематично може бути представлений наступним чином:



X – іон кислотного залишку.

Кислі фракції з активністю 1000 Од/мл на початку і до активності 1000 Од/мл на виході з колонки в процесі нейтралізації із середньою активністю не нижче 8000 Од/мл збирають у збірник 3-65. Розчин поліміксина зі збірника стисненим повітрям подають зверху вниз зі швидкістю від 200 до 300 л/год в колонку з аніонітом ЭДЭ-10 Ю-66. Нейтралізований до значення рН від 3,0 до 6,0 розчин поліміксина збирають в у збірник 3-63. По завершенню нейтралізації аніоніт в колонці продувають стисненим повітрям для витиснення залишків розчину поліміксина і промивають водою очищеною до отримання на виході з колонки розчину з активністю не більше 1000 Од/мл. рН нейтралізованого елюата від 3,0 до 7,0. Час нейтралізації від 100 до 120 л/год.

ТП 15 Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		68

Вихід продукту на стадії 45%. Вихід товарного розчину від культуральної рідини 25,9%

ТП 15.1 Осадження домішок елюатів

Технічний елюат поліміксина В однієї десорбції завантажують у реактор Р-67.

При працюючій мішалці завантажують 6-8% розчин лугу і здійснюють коригування рН до значення від 7,9 до 8,0. Витримують 10 хвилин.

ТП 15.2 Фільтрування технічного елюату

Передають елюат з допомогою стисненого повітря на нутч-фільтр НФ-68 для фільтрування від осажденного осаду гідроксидів. Фільтруючим елементом служить: бельтинг, папір, бязь, фільтрувальна поверхня – 0,80 м². Відфільтрований елюат збирають у реакторі Р-69.

В процесі фільтрування здійснюють коригування рН фільтрату в реакторі Р-69 до значення від 4,0 до 4,5 розчином від 4,6 до 6,0% сірчаної кислоти.

ТП 15.3 Знебарвлення технічного елюату поліміксину В

Прозорий фільтрат збирають у реакторі Р-69. При працюючій мішалці здійснюють завантаження 2,2-2,5% розчину перманганату калію до появи рожевого забарвлення. Надлишок перманганату калію руйнують, додаючи в елюат 30% розчин перекису водню до зникнення рожевого забарвлення. Значення рН має становити від 4,0 до 4,5.

Далі в реактор Р-69 завантажують 1,5-2% від об'єму вологе вугілля марки ОУ-А. Перемішування здійснюють впродовж 30 хв. Далі розчин подають на стадію фільтрування.

ТП 15.4 Фільтрування знебарвленого елюату

Фільтрування вугільної суспензії здійснюють на нутч-фільтрі НФ-71. Відфільтрований розчин поліміксина, що має бути прозорим, передають у реактор Р-72.

ТП 15.5 Зв'язування полівалентних іонів і осадження основ поліміксина В

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		69

В апарат Р-72 для осадження основи поліміксина В при працюючій мішалці завантажують розраховану кількість трилону Б, необхідного для зв'язування іонів кальцію і магнію. Кількість трилону Б розраховується за формулою:

$$A = 1,2 \times 186 \times a \times y,$$

де: А – маса трилону Б у грамах;

а – вміст в елюаті іонів кальцію і магнію в гекв/л;

у – об'єм елюату поліміксину В у літрах;

1,2 – сталий коефіцієнт;

186 – еквівалент трилону Б.

Нагрівають елюат до температури $(75 \pm 5)^\circ\text{C}$, завантажують через дозатор Д-73 25% водний розчин аміаку до рН $(10,5 \pm 0,2)$. Завантаження аміаку здійснюють невеликими порціями, фіксуючи зміну рН. При працюючій мішалці здійснюють витримку від 10 до 15 хвилин.

ТП 15.6 Фільтрування суспензії поліміксина В

Відфільтровують утворену суспензію основи поліміксина В на друк-фільтрі ДФ-74. Фільтруючий матеріал – бельтинг, фільтрувальний папір і бязеве полотно; фільтрувальна поверхня – $0,8 \text{ м}^2$.

По завершенню фільтрування промивають осад на друк-фільтрі гарячою очищеною водою з температурою $(75 \pm 5)^\circ\text{C}$. Промивання дистильованою водою здійснюють до рН промивної води від 7,5 до 8,0. Продувають осад на друк-фільтрі стисненим повітрям. Осад основи поліміксина В перевантажують в апарат Р-75.

ТП 15.7 Розчинення основи поліміксина В

Перед додаванням розчину сірчаної кислоти завантажують в апарат Р-75 від 5 до 15 л води очищеної. Через дозатор Д-76 в апарат Р-75 завантажують невеликими порціями розчин сірчаної кислоти $(12,5 \pm 2,5)\%$, ретельно перемішуючи з допомогою мішалки. рН отриманого концентрату має бути не нижче 4,5. Отриманий концентрат подається на колонку ІО-77 зі смолою КУ-2-20 для видалення катіонних домішок.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		70

ТП 15.8 Знезольовання концентрату поліміксина В сульфату

Видаляють зольні домішки з концентрату на колонці ІО-77 зі смолою КУ-2-20, подаючи його зі швидкістю від 2 до 3 л/год на 1 кг смоли. Процес ведуть до залишкової зольності концентрату не більше 0,6% до сухого залишку. Промивають смолу водою очищеною. Активні «промивки» (більше 50 000 Од/мл) збирають у реакторі Р-78, слабкі використовують для витиснення елюата при знезольованні наступної операції.

ТП 15.9 Нейтралізація та освітлення концентрату поліміксина В сульфату

Знезолений концентрат у реакторі Р-78 нейтралізують насиченим розчином гідроксиду барію до значення рН від 6,5 до 6,8.

Далі у апарат додають 10% вологого вугілля у кількості 50% від об'єму знезоленого концентрату поліміксину В.

Здійснюють коригування рН до значення 6,0-6,3 насиченим водним розчином гідроксиду барію або сірчаною кислотою хімічно чистою. Розмішують впродовж 30-40 хвилин. Колір концентрату має відповідати еталону 5.

ТП 15.10 Фільтрування товарного розчину поліміксина В сульфату

Відфільтровують концентрат поліміксину В сульфату від вугілля і осаду сульфату барію на друк-фільтрі ДФ-80.

Концентрат поліміксину В має відповідати наступним вимогам:

- 1) кольоровість, при активності від 50 000 до 80 000 Од/мл, відповідає еталону 5, а розведеному вдвічі, при активності від 10 000 до 16 000 Од/мл еталону 5а;
- 2) прозорість – прозорий;
- 3) сульфатна зола – не більше 0,8%;
- 4) рН – 5,2-6,5;
- 5) сухий залишок не регламентується;
- 6) активність не менше 7200 Од/мг.

ТП 16 Сушіння товарного розчину методом ліофілізації

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		71

ТП 16.1 Стерилізація товарного розчину поліміксина В сульфату

Стерилізацію товарного розчину здійснюють шляхом фільтрування через мембранний фільтр Millipore Ф-82. Відфільтрований стерильний розчин збирають в проміжну ємність – стерильний збірник З-83 із сорочкою для охолодження. Операції фільтрування і розливу концентрату у флакони здійснюють одночасно. Температуру розчину у збірнику в процесі фільтрування і зберігання розчинів підтримують $(4\pm 2)^{\circ}\text{C}$ шляхом циркуляції у сорочці охолодженої води (контроль КП-83.1).

Подачу розчину на фільтрування здійснюють стисненим повітрям при тиску до 0,16 МПа.

ТП 16.2 Розлив товарного розчину у флакони

Дозування товарного розчину у флакони здійснюють на апараті ГФ-84. Розрахунок дози здійснюють виходячи із даної активності антибіотику в готовій продукції і вміст антибіотику в товарному розчині. Контроль дозування здійснюється шляхом зважування на аналітичних вагах кожні 20-25 хвилин. Допустимі відхилення $\pm 5\%$. Гумові стерильні пробки подають зі стадії ДР 8.3. Предукупорені флакони поступають на стадію ліофільного висушування. Контроль стерильності концентрату здійснюється мікробіологом.

ТП 16.3 Ліофільна сушка розчину

Заморожування розчину здійснюють до температури $-45\pm 5^{\circ}\text{C}$ впродовж 4 ± 2 год в залежності від об'єму і дози у флаконі.

На початку сушіння встановлюється вакуум від 53 до 67 Па (400 мкм-500 мкм). Температуру в камері знижують до $65-70^{\circ}\text{C}$. При досягненні температури в продукті від -65 до -68°C знижують остаточний тиск до 13 Па (100 мкм) і витримують при кінцевій температурі продукт в дозі по 250 000 Од – від 2 до 3 год, по 500 000 Од – від 3 до 4 год. Загальний час сушіння поліміксину В в дозі 250 000 Од від 20 до 24 год, в дозі 500 000 Од від 25 до 26 год.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		72

Температурний режим, стан вакууму в процесі сушіння контролюють за приладами КП 85.1, КП 85.2.

Завантаження в одну шафу 23 400 флаконів.

ТП 17 Укупорка флаконів гумовими пробками

Флакони з висушеним препаратом закупорюють гумовими пробками в апараті ГФ-86 і передають через передаточні шафи в кімнату закатки алюмінієвими ковпачками.

ТП 18 Закатування флаконів алюмінієвими ковпачками

Закатування стерильними алюмінієвими ковпачками, що поступають зі стадії ДР 9.2, відбувається на апараті ГФ-87.

Закатані флакони передають на маркування.

ПМВ 19 Маркування і пакування готової продукції

На флакони з готовою продукцією на маркувальній машині ГФ-88 наносять етикетки.

На флаконі має бути зазначено: найменування препарату на українській та англійській мовах, завод-виробник, вміст Од у флаконі, «стерильно», «внутрішньом'язово» або «внутрішньовенно» і «внутрішньом'язово» в залежності від інструкції, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін зберігання.

Некондиційна продукція передається на стадію знешкодження відходів.

Промаркована готова продукція у флаконах по 5 флаконів з препаратом упаковується в контурні коміркові упаковки з полівінілхлоридної плівки. Одну контурну упаковку з препаратом та інструкцію із застосування вкладають в пачку з картону. Здійснюється групове пакування в картонну упаковку по 10 коробок.

Вихід на стадії огляду, маркування і пакування готової продукції 92%.

ЗВ 20 Знешкодження відходів та викидів

Знешкодження відходів та викидів включає в себе знешкодження повітряних викидів, твердих та рідких відходів; знешкодження некондиційної або готової продукції, що не пройшла контроль.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		73

Виробничі води не повинні містити:

- зважених і спливаючих речовин в кількості більше 500 мг/л;
- речовин, здатних засмічувати труби каналізаційною мережі або відкладатися на стінках труб;
- речовин, що мають руйнуючу дію на матеріал труб і елементи споруд каналізації;
- шкідливих речовин в концентраціях, що перешкоджають біологічному очищенню стічних вод або скиданню їх у водоймище (з урахуванням ефекту очищення).

Температура цих вод не повинна перевищувати 40°C.

ПВ 21 Переробка відходів і викидів

Переробка відходів і викидів включає в себе регенерацію реагентів, регенерацію змінних елементів.

3.8. Матеріальний баланс

За складеним балансом виробництва поліміксину В сульфату виробнича серія складає 74 400 флаконів по 5 флаконів у індивідуальній упаковці.

Таблиця 3.8.1

Матеріальний баланс виробництва однієї серії поліміксину В сульфату
ліофілізованого

Використано				Отримано			
Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів	Кількість			Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та втрат	Кількість		
	кг	шт	л		кг	шт	л
2	3	4	5	7	8	9	10
Посівний матеріал			12	Посівний матеріал в інокуляторі			1150
Поживне середовище			1200	Втрати з виносом повітря			30
				Втрати: відбір проб на аналізи			10
				Втрати механічні (на стінках посівного			22

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		74

				апарату, в посівній лінії)			
Всього:	1212			Всього:	1212		
Культуральна рідина з посівним матеріалом			1150	Культуральна рідина поліміксина В			12400
Поживне середовище			12000	Втрати з виносом повітря			580
				Втрати: відбір проб на аналізи			65
				Втрати механічні (на стінках посівного апарату, зливній лінії)			105
Всього:	13 150			Всього:	13 150		
Культуральна рідина поліміксина В			12400	Нативний розчин			12000
Фільтроперліт	48			Втрати при фільтруванні			748
Суспензія оксалату натрію			300				
Всього:	12748			Всього:	12748		
Нативний розчин			12000	Технічний елюат			300
Розчин гідроксиду натрію 4,0%			1800	Відходи: маточний розчин			14900
Розчин соляної кислоти 3,5%			1800	Втрати: механічні втрати			350
Смола КБ-2	100			Втрати: інактивація при сорбції-десорбції			150
Всього:	15700			Всього:	15700		
Технічний елюат			300	Товарний розчин поліміксина В сульфата			200
Розчин гідроксиду натрію 8%			5	Відходи: маточний розчин			216
Розчин калію перманганату 2,5%			10	Втрати: механічні втрати			25
Розчин сірчаної кислоти 96%			8				
Розчин аміаку 25%			90				
Барію гідроксид			1				
Перекис водню			2				
Вугілля	25						

Всього:	441			Всього:	441		
Товарний розчин поліміксина В сульфата			200	Дозований препарат у флаконах з преукупореними пробками		74400	186
Флакони з пробками		74400		Втрати: відбір проб на аналізи			4
				Втрати при стерилізуючій фільтрації та розливі			10
Всього:	74600			Всього:	74600		
Готовий препарат поліміксина В сульфата, у тому числі препарату у флаконі з пробками і кришками	1860 г (по 25 мг)	74400		Запаяні флакони препарату поліміксина В сульфату	1860 г (по 25 мг)	74400	
Етикетки		74400		Етикетки на флаконах		74400	
Інструкції		14880		Інструкції вкладені в індивідуальну упаковку		14880	
Коробка з картону для індивідуального упакування		14880		Коробка з картону для індивідуального упакування з флаконами		14880	
Коробка з картону для групового упакування		1488		Коробка з картону для групового пакування з флаконами індивідуального пакування		1488	
Всього:	181 908			Всього:	181 908		

3.9. Контроль виробництва

Таблиця 3.9.1.

Перелік контрольних точок

Назва стадії та номер контрольної точки	Об'єкт контролю та показник, що контролюється	Метод контролю	Періодичність перевірки	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5
ДР 1.2. Підготовка миючих та дезінфікуючих засобів ДР 1.2. Кх, Кт	Розчин Прогрес: кількість концентрату, Температура розчину Прогресу	Ваги, мірний посуд, візуально термометр, візуально	Кожну операцію	0,5% 50±5°C
ДР 1.4. Підготовка обладнання та комунікацій ДР 1.4.1. Кх, Кт	Режим мийки: рН відходів рідких, тиск струменя води, температура води, тривалість миття	Контрольно-вимірювальні прилади (КВП): рН-метр, манометр, термометр, реле часу	Кожну операцію	6,5-8,5 0,6 Мпа 80°C 0,5 год
ДР 1.4. Підготовка обладнання та комунікацій ДР 1.4.2. Кт	Режим дезінфекції: температура мийно-дезінфікуючого розчину, тривалість дезінфекції	КВП: термометр, реле часу	Кожну операцію	40±5°C 0,5 год
ДР 1.4. Підготовка обладнання та комунікацій ДР 1.4.3. Кх, Кт	Режим ополіскування: рН відходів рідких, температура води, тривалість ополіскування	КВП: рН-метр, термометр, реле часу	Кожну операцію	~7 80°C 0,5 год
ДР 1.4. Підготовка обладнання та комунікацій ДР 1.4.4. Кт	Режим технічного огляду; тиск газу, тривалість процесу	КВП: манометр, реле часу	Кожну операцію	0,5 МПа 0,5 год
ДР 1.5. Стерилізація обладнання та комунікацій ДР 1.5.1. Кт	Режим промивання: температура промивної води	Термометр	Кожну операцію	97±2°C
ДР 1.5. Стерилізація обладнання та комунікацій ДР 1.5.2. Кт	Режим стерилізації: температура пари, тиск пари, тривалість стерилізації	КВП: термометр, манометр, реле часу.	Кожну операцію	110°C 0,2 МПа 1,5 год

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		77

ДР 1.5. Стерилізація обладнання та комунікацій ДР 1.5.3. Кт, Кмб	Режим охолодження: температура обладнання і комунікацій, тривалість охолодження Ефективність стерилізації;	КВП: термометр, реле часу Хімічні та біологічні індикатори	Кожну операцію	35°C 3.5 год N<1 КУО
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.1 Кт	Кількість повітря	Витратомір	Кожну операцію	Відповідно до інструкції на виробництві
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.2 Кт	Різниця тисків на вході та виході з фільтра	Манометр на вході і виході з фільтра	При заміні фільтра або відповідно до інструкції на підприємстві	Не перевищує встановлену норму
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.3 Кт	Параметри процесу: температура тиск	КВП: термометр, манометр	Кожну операцію	120-200°C 0,3 МПа
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.4 Кт	Параметри процесу: температура вологість	КВП: термометр, гігрометр	Кожну операцію	20-30°C 40-60%
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.5 Кт	Параметри процесу: температура вологість	КВП: термометр, гігрометр	Кожну операцію	30-35°C 40%
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.6 Кт	Ефективність очистки повітря	Пробовідбір повітря	При заміні фільтра або відповідно до інструкції на підприємстві	99%
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря ДР 2.7 Кт	Ефективність очистки повітря	Аналізатор запиленості очищеного повітря	При заміні фільтра або відповідно до інструкції на підприємстві	99,999%

ДР 3 Підготовка стерильного аераційного повітря ДР 3 Кт	Ефективність очистки повітря	Аналізатор запиленості очищеного повітря	При заміні фільтра або відповідно до інструкції на підприємстві	99,999%
ДР 4. Підготовка та стерилізація поживного середовища ДР 4.1. Кт, Кмб	Режим процесу: температура пари, тиск пари, тривалість стерилізації, рН середовища. Ефективність стерилізації; Поживне середовище, кількість	КВП: термометр, манометр, реле часу рН-метр, тест-смужки Ваги, мірний посуд, візуально	Кожну операцію	135°C 0,35 МПа 30 хв 6.8-7.2 Відповідний колір смужки Відповідно до інструкції
ДР 4. Підготовка та стерилізація поживного середовища ДР 4.2. Кт, Кмб	Режим процесу: температура пари, тиск пари, тривалість стерилізації, рН середовища. Ефективність стерилізації; Поживне середовище, кількість	КВП: термометр, манометр, реле часу рН-метр, тест-смужки Ваги, мірний посуд, візуально	Кожну операцію	135°C 0,35 Мпа, 45 хв 7.2±0.2 Відповідний колір смужки Відповідно до інструкції
ДР 4. Підготовка та стерилізація поживного середовища ДР 4.3.1 Кт, Кмб	Режим процесу: температура пари, тиск пари, тривалість стерилізації. Ефективність стерилізації;	КВП: термометр, манометр, реле часу тест-смужки	Кожну операцію	135°C 0,35 МПа 12-15 хв Відповідний колір смужки
ДР 4. Підготовка та стерилізація поживного середовища ДР 4.3.2 Кт, Кмб	Режим процесу: температура пари, тиск пари, тривалість стерилізації. Ефективність стерилізації;	КВП: термометр, манометр, реле часу тест-смужки	Кожну операцію	135°C 0,35 МПа 7 хв Відповідний колір смужки

ДР 5. Підготовка стерильного піногасника ДР 5 Кт, Кмб	Режим процесу: температура пари, тиск пари, тривалість стерилізації. Ефективність стерилізації;	КВП: термометр, манометр, реле часу тест-смужки	Кожну операцію	135°C 0,25 МПа 120 хв Відповідний колір смужки
ДР 6. Приготування оксалату натрію ДР 6. Кт, Кмб	20% розчин гідроксиду натрію, кількість. Щавелева кислота, кількість. Суспензія оксалату натрію, рН	Мірний посуд, візуально Ваги, мірний посуд, візуально Потенціометр	Кожну операцію	200 л 60 кг 8,0-8,5
ДР 7. Підготовка флаконів ДР 7.1 Кт	Змиви з флаконів, механічні включення	Візуально	Кожну операцію	Механічні включення відсутні
ДР 7. Підготовка флаконів ДР 7.2 Кт, Кмб	Режим процесу: температура процесу, тривалість сушіння і стерилізації. Стерильність флаконів	КВП: термометр, реле часу Мікробіологічно	Кожну операцію	200-300°C 20 хв; 45 хв Відсутність КУО
ДР 8. Підготовка гумових пробок ДР 8.1 Кт	Змиви з пробок, механічні включення	Візуально	Кожну операцію	Механічні включення відсутні
ДР 8. Підготовка гумових пробок ДР 8.2 Кт	Режим процесу: температура силіконування, температура сушіння, тривалість процесу.	КВП: термометр, реле часу	Кожну операцію	70±10°C, 100±5°C 15±5 хв
ДР 8. Підготовка гумових пробок ДР 8.3 Кт, Кмб	Режим процесу: температура процесу, тривалість стерилізації Стерильність пробок	КВП: термометр, реле часу Мікробіологічно	Кожну операцію	120±1°C 30 хв Відсутність КУО
ДР 9. Підготовка алюмінієвих ковпачків ДР 9.1 Кт	Змиви з ковпачків, механічні включення	Візуально	Кожну операцію	Механічні включення відсутні
ДР 9. Підготовка алюмінієвих ковпачків ДР 9.2 Кт, Кмб	Режим процесу: температура сушіння, температура	КВП: термометр,	Кожну операцію	85±5°C, 180°C

	стерилізації, тривалість сушіння, тривалість стерилізації. Стерильність пробок	реле часу Мікробіологічно		1,2±0,2 год 0,5 год Відсутність КУО
ТП 10. Підготовка посівного матеріалу ТП 10.1. Кт, Кмб	Режим процесу: температура, тривалість, активність, асептика, ідентичність	КВП: термометр, реле часу; біологічно, мікробіологічно, герметичність обладнання	Кожну операцію	29±1°C 24 год не нижче 6000 Од/мл відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 10. Підготовка посівного матеріалу ТП 10.2. Кт, Кмб	Режим процесу: температура, тривалість, кількість обертів, асептика	КВП: термометр, реле часу мікробіологом мікробіологічно, герметичність обладнання	Кожну операцію	29±1°C 16-24 год 220-240 об/хв відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 10. Підготовка посівного матеріалу ТП 10.3. Кт, Кмб	Режим процесу: температура, тривалість, інтенсивність перемішування, витрати повітря, надлишковий тиск асептика	КВП: термометр, реле часу, тахометр, витратомір манометр герметичність обладнання	Кожну операцію	29±1°C 14-20 год 200 об/хв 0,3-0,8 об/об·хв 0,02 МПа відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 11. Виробниче культивування ТП 11. Кт, Кмб	Режим процесу: температура, тривалість, інтенсивність перемішування, витрати повітря, надлишковий тиск асептика	КВП: термометр, реле часу, тахометр, витратомір манометр герметичність обладнання	Кожну операцію	29±1°C 35-45 год 180 об/хв 0,3-0,8 об/об·хв 0,03-0,08 МПа відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 12. Обробка культуральної рідини поліміксина В ТП 12. Кт, Кмб	рН культуральної рідини, температура культуральної рідини, фільтроперліт, маса.	Потенціометр, термометр, ваги.	Кожну операцію	3,8-4,2 4,5-5,0 18°C 3-4 кг/м ³

ТП 13. Фільтрування культуральної рідини ТП 13. Кт, Кмб	Прозорість і колір фільтрату, активність.	Візуально, біологічним методом.	Кожну операцію	Відповідніст ь еталону, не нижче 5200Од/мл
ТП 14. Отримання технічного елюату ТП 14.1 Кт,Кмб	рН нативного розчину, асептичність.	Потенціометр, герметичність обладнання.	Кожну операцію	6,6±0,1 асептично
ТП 14. Отримання технічного елюату ТП 14.2 Кт	Режим процесу: швидкість подачі розчину, тривалість процесу	КВП: ротаметр реле часу	Кожну операцію	(0,5±0,1) м ³ /год (110±10) год
ТП 14. Отримання технічного елюату ТП 14.3 Кт	Режим процесу: швидкість подачі розчину, тривалість процесу, вміст поліміксина В I фракції, рН I фракції, вміст поліміксина В II фракції, рН II фракції, вміст поліміксина В III фракції, рН III фракції, вміст поліміксина В IV фракції, рН IV фракції.	КВП: ротаметр, реле часу, біологічно, потенціометрично	Кожну операцію	(0,1±0,01) м ³ /год (110±10) год до 10000 Од/мл 6,5-6,0 не нижче 50000 Од/мл 6,0-3,0 не нижче 50000 Од/мл 3,0-1,0 нижче 10 000 Од/мл 1,0-0,7
ТП 14. Отримання технічного елюату ТП 14.4 Кт	Режим процесу: швидкість подачі розчину, рН елюатів	КВП: ротаметр потенціометр	Кожну операцію	(0,2-0,3) м ³ /год 6,0-7,0
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.1 Кт	рН технічного елюату, тривалість витримки	КВП: Потенціометр, реле часу	Кожну операцію	7,9-8,0 10 хв
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.2 Кт	Прозорість і колір фільтрату.	Візуальною	Кожну операцію	Відповідніст ь еталону.

ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.3 Кт	рН технічного елюату, тривалість витримки, маса вугілля	КВП: Потенціометр, реле часу, ваги	Кожну операцію	4,0-4,5 30 хв 1,5-2% від об'єму елюату
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.4 Кт	Прозорість і колір фільтрату.	Візуальною	Кожну операцію	Відповідніст ь еталону.
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.5 Кт	Температура розчину, рН розчину, тривалість процесу, кількість трилону Б	КВП: термометр, потенціометр, реле часу, ваги	Кожну операцію	(75±5)°C (10,5±0,2) 10-15 хв розраховуєт ься по пробному титруванню
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.6 Кт	рН фільтрату	Потенціометр	Кожну операцію	7,5-8,0
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.7 Кт	рН концентрату	Потенціометр	Кожну операцію	не нижче 4,5
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.8 Кт	Швидкість подачі концентрату, вміст золи.	Ротаметр, фізико-хімічний аналіз.	Кожну операцію	2-3 л/год на 1 кг смоли не більше 0,6%
ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.9 Кт	рН нейтралізованого концентрату, маса вугілля, тривалість перемішування	Потенціометр, ваги, реле часу,	Кожну операцію	6,0-6,3 10% вологості від об'єму концентрату 30-40 хв

ТП 15. Отримання товарного розчину поліміксина В сульфата ТП 15.10 Кт	Прозорість і колір фільтрату, сульфатна зола.	Візуальною, фізико-хімічний аналіз.	Кожну операцію	Відповідніст ь еталону, не більше 0,8%
ТП 16. Сушіння товарного розчину методом ліофілізації ТП16.1 Кт, Кмб	Температура стерильного розчину, режим подачі товарного розчину на фільтр, стерильність концентрату.	Термометр, манометр, мікробіологічно.	Кожну операцію	(4±2)°С, до 1,6 кгс/см ² стерильно
ТП 16. Сушіння товарного розчину методом ліофілізації ТП16.2 Кт, Кмб	Точність дозування, стерильність концентрату	Ваги аналітичні, мікробіологічно	Кожну операцію	допустимі ±5% відхилення від дози, стерильно
ТП 16. Сушіння товарного розчину методом ліофілізації ТП16.3 Кт, Кмб	Режим процесу: температура заморожування, тривалість заморожування, температура сушіння, тривалість сушіння, величина вакууму, асептика	КВП: термометр, реле часу, термометр, реле часу, вакуумметр, герметичність обладнання	Кожну операцію	- (45±5)°С 4±2 год -65-68°С 20-24 год при дозі 250000 Од, 25-26 год при дозі 500000 Од 13 Па асептично
ТП 17. Укупорка флаконів гумовими пробками ТП 17 Кт, Кмб	Цілісність, стерильність	Візуально, мембранне фільтрування	Кожну операцію	Цілісність, стерильно
ТП 18. Закатування флаконів алюмінієвими ковпачками ТП 18 Кт, Кмб	Цілісність, стерильність	Візуально, мембранне фільтрування	Кожну операцію	Цілісність, стерильно
ПМВ 19.Маркування і пакування готової продукції ПМВ 19 Кт	Готовий препарат, повнота комплектації	Фасувальна машина, візуально	Кожну операцію	по 5 флаконів у коробці, 10 коробок/ групова тара

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		84

3.10. Стандартизація і фасування продукції

Стандартизація технологічного процесу полягає, у першу чергу, у використанні стандартизованої сировини та відповідних матеріалів, вимоги до яких наведено у розділі 3.6. Характеристика сировини та матеріалів.

Стандартизація продукту забезпечується вибіркоvim аналізом (1 з 10 флаконів) кількісного вмісту лікарського засобу, що визначається відповідно нормативно-технічної документації. При аналізі біологічним методом активний інгредієнт повинен міститись у межах, що відповідають НТД. Контроль якості та стандартизацію субстанції антибіотику здійснюють по показникам, характерним для синтетичних лікарських речовин, які наведені у таблиці 3.10.1 [40].

Таблиця 3.10.1

Показники якості сухої ін'єкційної форми антибіотиків

Опис	Як правило, порошок від білого до окремих відтінків кольору. Визначається візуально.
Розчинність	Вміст флакону має легко розчинятися у воді, 0,9% ізотонічному розчині натрію хлориду чи в 5% розчині глюкози.
Ідентифікація	Встановлюється фізико-хімічними методами, найчастіше – ВЕРХ, а також деякими специфічними реакціями, УФ- і ІЧ-спектри.
Середня маса вмісту флакону	Розрахунковим шляхом визначають середню масу при зважуванні вмісту 20 флаконів.
Однорідність по масі	Визначають зважуванням. Для вмісту двох флаконів відхилення має становити не більше $\pm 10\%$ від середньої маси.
Прозорість розчину	Визначають спектрофотометрично при заданій довжині хвилі і концентрації препарату у воді. Оцінюється світлопропускання розчину і встановлюється норма, але не менше 98%, або по відношенню до води і еталонам.
Кольоровість розчину	Визначають спектрофотометрично, як правило, при довжині хвилі від 430 до 550 нм і встановлюється допустима норма оптичної густини розчину (не більше...), або по шкалі кольоровості.
pH	Визначається потенціометрично в розчині препарату у воді; як правило, pH розчинів антибіотиків від 4,9 до 7,5.
Механічні включення	Мають бути відсутні при визначенні у розчині.
Втрати в масі при висушуванні	Визначають по методу К. Фішера. Встановлюється норма вмісту води (не більше..).
Сторонні домішки	Визначаються методом ВЕРХ, спектрофотометрично або титруванням. Встановлюються допустимі значення вмісту однієї домішки або суми домішок (не більше..).

Токсичність	Визначають при конкретній тест-дозі водного розчину препарату, вводять дозу внутрішньовенно.
Пірогенність	Визначають для конкретної тест-дозы на 1 кг маси тварини або з використанням бактеріальних ендотоксинів.
Бактеріальні ендотоксини	Визначається з використанням LAL-тесту, при цьому бактеріальні ендотоксини не повинні перевищувати в препараті зазвичай 0,15 Од на 1 мг препарату.
Стерильність	Використовують метод мембранної фільтрації, препарат має бути стерильним.
Кількісне визначення	Використовують ВЕРХ, мікробіологічний метод або спектрофотометрію. Встановлюється вміст антибіотику в мкг/мг у перерахунку на суху речовину.
Упаковка	Препарат упаковують у скляні флакони з безбарвного скла різної місткості (~15мл), ліофілізують, а далі герметично укупорюють гумовою пробкою і обтирають алюмінієвим ковпачком. Флакони разом з інструкцією вкладаються в упаковку з картону коробкового.
Маркування	Основне маркування має бути на флаконі або етикетці, а більш повне на коробці із зазначенням штрих-коду, адреси виробника і т.д.
Зберігання	Зберігають препарати у сухому захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

Для сухих форм визначають також проходження через голку. Готова продукція має відповідати вимогам, зазначеним у розділі 3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва.

РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА

Апаратурна схема виробництва антибіотику поліміксину В сульфату представлена на трьох аркушах формату А1 у графічній частині магістерської дисертації. Відомість специфікації обладнання наведена у додатку 1. Питома потужність обладнання обумовлена матеріальним балансом виробництва, представленим у розділі 3.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розробив		Іванова А.О.				Д	87	138
Консульт.		Шидецький В.Ю.						
Керівник		Дуган О.М.						
Затвер.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Архітектурно-планувальні рішення

У сучасній світовій практиці основним завданням проектування фармацевтичних заводів є створення концепції виробництва, що відповідає вимогам і регламентам GMP. Дотримання всіх вимог розміщення виробничих приміщень відповідно до послідовності технологічних процесів є ключовим аспектом.

Передбачені заходи щодо запобігання перехресній контамінації, серед яких: ізолювані приміщення на кожен виробничий процес, перепади тиску між коридором і виробничими приміщеннями, очищення повітря, що надходить у кожне приміщення, відсутність рециркуляції повітря, де це неприпустимо тощо [41].

Найбільш розповсюдженим принципом організації фармацевтичного виробництва, що планується для проектного підприємства, є цехова організація. Фармацевтичне підприємство відноситься до промислових будівель, що включає кілька зон: основний цех, де відбувається виробничий процес; допоміжні цехи, що приймають участь, обслуговують основні – підготовка води, повітря і ін., а також це лабораторії підприємства; та підсобні цехи, що опосередковано пов'язані з виробництвом. До підсобних цехів і відділень відносяться котельня, ремонтна майстерня, заводський транспорт, складське господарство і т.д. Всі ці підсобні цехи обслуговують і забезпечують нормальну роботу основних цехів. Необхідністю постійної модернізації та потребою у перспективному розширенні викликана доцільність розташування фармацевтичних підприємств на досить великій площадці.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА		
Розробив		Іванова А.О.					
Консульт.							
Керівник		Дуган О.М.					
Затвер.							
					Стадія	Аркуш	Аркушів
					Д	88	138
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

На даному фармацевтичному підприємстві передбачений відділ технічного контролю або відділ контролю якості. Основною задачею відділу контролю якості є контроль за дотриманням регламенту виробництва, перевірка якості готової продукції і санкціонування її випуску.

Правильна організація виробництва потребує певного розташування машин і апаратів технологічного процесу. При правильному розміщенні обладнання напівпродукт рухається в процесі виробництва одному напрямку без зустрічних потоків.

Типовим є розташування обладнання за змішаним типом, при якому апарати розташовані по ходу технологічного процесу, але розділені на виробничі кімнати, з'єднані широким коридором.

Підлога виробничих приміщень представляє собою полімерну синтетичну поверхню без щілин і впадин для попередження зосередження в них контамінуючих агентів, тобто абсолютно гладка [42].

При виборі місця будівель фармацевтичного виробництва враховані такі критерії: техніко-економічні показники обраної місцевості; розташування підприємства поблизу джерела сировини та скорочення шляхів вивезення готової продукції; питання санітарно-гігієнічних умов та екології [43].

Відповідно до вимог концепції стерильного виробництва, будівлі розташовані у навколишньому середовищі, що гарантує мінімальний ризик перехресного забруднення. Освітлення, температура та вологість приміщень повинні відповідати функціональному призначенню приміщення для виробництва, зберігання або лабораторних досліджень. Усі гігієнічні зони для критичних та інших технологічних операцій діляться за класами чистоти на зони А, В, С та D, залежно від допустимого вмісту аерозольних частинок.

Розташовуються зони основного «чистого» виробництва та допоміжних інженерних систем за принципом вбудованих один в одного просторів-оболонки зі зниженням класу чистоти для зовнішньої зони щодо внутрішньої: чиста зона; чисте приміщення; буферна зона, що захищає

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		89

конструкції будівлі впливів довкілля. Специфічні особливості фармацевтичного виробництва становлять основу архітектурно-планувального рішення: визначення основних виробничих зон, організація потоків матеріалів та персоналу, інженерно-технічного оснащення [44].

Особливі вимоги при проектуванні фармацевтичних підприємств пред'являються до дотримання екологічних умов: для зменшення впливу на навколишнє середовище необхідне правильне розташування промислових підприємств по відношенню до житлових масивів, громадських будівель та споруд, рекреаційних зон з урахуванням переважного напрямку вітрів.

Розташування будівлі фармацевтичного виробництва вздовж або під кутом 45° до переважаючого напрямку вітрів забезпечить відведення потоку повітряних мас з домішками виробничих викидів від громадських зон населеного пункту. Розташування об'єкта фармацевтичного виробництва на більш пологому схилі також сприяє кращій продувності території. Екологія фармацевтичних підприємств вимагає як захисту промислового об'єкта від впливу довкілля, так і захисту довкілля від фармацевтичного виробництва. Захист повітря від викидів, запахів та шумів фармацевтичного підприємства забезпечує обов'язкова санітарно-захисна смуга навколо території виробничого підприємства [45].

Розріз виробничих приміщень виробництва антибіотику поліміксину В сульфату ліофілізованого для розчину для ін'єкцій представлений на аркуші формату А1.

5.1. Теплопостачання

За призначенням та характером використання тепла розрізняють такі п'ять видів теплоспоживання:

- 1) опалення;
- 2) вентиляція;
- 3) кондиціювання повітря;
- 4) гаряче водопостачання для санітарно-побутових потреб;

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						90
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5) технологічні процеси виробництва – теплоспоживання для забезпечення виробництва фармацевтичного продукту.

Кожному з названих видів теплопостачання властиві свій особливий режим та параметри. У сучасних умовах теплопостачання підприємства забезпечується зазвичай такими теплоносіями: 1) гарячим повітрям; 2) гарячою водою; 3) водяною парою; 4) за допомогою електроенергії.

Системи опалення повинні забезпечувати рівномірне нагрівання повітря в приміщеннях протягом усього опалювального періоду, унеможливлувати попадання шкідливих речовин і запахів, не створювати шуму, що перевищує допустимі рівні. Система опалення забезпечує температуру повітря не нижче 16 °С, у виробничих та адміністративних приміщеннях 18–20 °С при відносній вологості 40–65 % та швидкості руху повітря 0,1–0,2 м/с.

На території проектного підприємства для забезпечення зазначеними видами теплоносіїв планується розташування власної котельні.

5.2. Вентиляція

Основним завданням кліматичних систем на фармацевтичних підприємствах є не лише підтримання заданих температурних режимів та вологості, але також забезпечення заданого ступеня чистоти повітря залежно від вимог до якості та стерильності лікарських засобів.

Чисті приміщення є головним споживачем та складовою системи підготовки повітря.

Повітря є одним із джерел та причин забруднення продукту, тобто погіршення його якості. Для запобігання мікробної контамінації використано кілька технологічних прийомів, таких як фільтрування повітря, кондиціювання, припливна вентиляція і створення надлишкового тиску в чистих приміщеннях, поділ їх на зони з різним ступенем чистоти. Пропонується використання фільтрів грубої, тонкої та фінішної очистки, ефективність яких змінюється від 35% по атмосферному пилю до 99,9995%

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		91

по частках 0,15 мкм та опору від 50 до 500 Па. Очищення припливного повітря, що подається в приміщення класів чистоти В і зон класу А, має бути не менше ніж у три етапи. Очищення повітря, що подається в приміщення чистоти класу С, D може бути двоступінчастим. За вимогами GMP у виробничих приміщеннях підтримуються надлишкові перепади тиску 10–15 Па відносно навколишнього середовища.

Запобігання попаданню пилу антибіотиків у довкілля вирішується наступними прийомами: створення повітряних шлюзів з підпором повітря навколо виробничого приміщення, де мають місце порошки препаратів-антибіотиків; вихід персоналу та готового продукту через обдувні шлюзи; вихід персоналу із виробничих приміщень через душову кабінку; прання технологічного одягу у виробничих приміщеннях; очищення повітря, що виходить з виробничих приміщень за допомогою HEPA-фільтрів; герметичність конструкцій чистих виробничих приміщень.

Система вентиляції всіх приміщень чистих кімнат організовано таким чином, щоб об'єм повітря, що видаляється, становив 80-90% від об'єму припливного повітря. Це використовується для того, щоб створити підпор повітря в таких приміщеннях, щоб уникнути перетікання повітряних мас з більш брудних приміщень у чисті.

Рекомендації щодо кратності повітрообміну в чистих приміщеннях наведено в стандарті ISO 14 644 «Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища». Частина 4. «Проектування, будівництво та введення в експлуатацію». Якщо зіставити стандарти ISO 14 644 та правила GMP за вмістом в одному кубічному метрі повітря, можна зробити висновок, що класи чистоти А і В відповідають ISO 5, клас чистоти С відповідає ISO 7, а клас чистоти D відповідає ISO 8. Тому при проектуванні чистих приміщень розрахунок кратності повітрообміну для класів чистоти А і В: межах 50-150; для класу чистоти С –20-40, для класу чистоти D – 10-20.

Регулярно проводиться оцінка ефективності роботи повітряних фільтрів за допомогою контролю запиленості повітря та DOP-тесту

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		92

(випробування на герметичність та витік). Очищення витяжного повітря здійснюється через фільтри тонкого очищення для захисту навколишнього середовища від можливих шкідливих викидів із виробничих приміщень [46].

У розділі контроль виробництва та опис технологічного процесу вказані прилади, методи та періодичність контролю.

5.3. Водопостачання

Вода є одним з основних продуктів, що використовуються у фармацевтичній промисловості, і використовується для підготовки лікарських препаратів до застосування, у процесі синтезу, в ході виробництва готової продукції, а також як очищувальний засіб для миття ємностей, обладнання, первинних пакувальних матеріалів та т.д. Окрім виробничих потреб, вода використовується також з господарсько-побутовою та протипожежною метою.

Залежно від різного фармацевтичного застосування, потрібна вода різних категорій.

Вимоги до всіх видів води, що використовуються у фармацевтичному та біотехнологічному виробництві регламентовані НТД. На підприємстві здійснюється підготовка та використання води очищеної та води для ін'єкцій, показники якості якої відповідають вимогам СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації, ДФУ Додаток 1. Монографії: «Вода очищена», «Вода для ін'єкцій».

Вода питна постачається з міської мережі водопостачання ПРАТ «Київоблводоканал». Якість питної води відповідає вимогам ДСанПіН №136/19400 «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості господарсько-питного водопостачання».

Параметри системи водопостачання, що контролюються: температура, тиск, провідність, витрата, загальний органічний вуглець.

Проектування елементів системи розподілу води для фармацевтичних цілей включає в себе наступні положення: труби повинні мати нахил, щоб

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		93

вода не застоювалася в них і щоб їх можна було легко висушити; використовуються відповідні матеріали, такі як нержавіюча сталь або спеціальні пластмаси (PP або PVDF) для виконання водних комунікацій; забезпечується постійна циркуляція води (1,5 – 3 м/с).

Підприємство скорочує водоспоживання та водовідведення шляхом максимального використання очисних стічних вод у системах оборотного та повторного водопостачання промводопроводів. У загальнозаводську градирню здійснюється відведення відпрацьованої технічної оборотної води.

5.4. Каналізація

У складі інженерних комунікацій підприємства є комплекс водовідвідних мереж і споруд, за допомогою яких здійснюється відведення з території підприємства відпрацьованих вод (якщо подальше використання їх неможливе за технічними умовами або недоцільно за техніко-економічними показниками).

Стічні води фармацевтичного підприємства можуть бути поділені на 2 групи:

1) стічні води, утворені в технологічному процесі виробництва препаратів (промивання сировини, обладнання, середовищ, що фільтруються, смол тощо);

2) стоки, що утворюються від різних енергетичних об'єктів, складських комплексів, лабораторій, а також стоки побутової каналізації та інших компонентів.

Стічні води підприємства підлягають локальній обробці – нейтралізації та розбавленню забруднених стоків. При неможливості вилучення забруднень стічні води, що їх містять, піддають термічній обробці. Стічні води підприємств, що характеризуються постійним мікробним забрудненням, підлягають обов'язковому знезараженню. Далі стічні води направляють у міську каналізацію.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		94

Норма водовідведення стічних вод, які не будуть негативно впливати на очисні споруди, навколишнє середовище такі: вміст зважених речовин не повинен перевищувати 0,75 мг/л, вода не повинна мати запахів і присмаків інтенсивністю більше 2-х балів, значення рН не повинно виходити за межі 6,5-8,5, БПК_п не повинна перевищувати 6 мг/л, загальний солевміст не повинен бути >1000 мг/л, для хлоридів – 300 мг/л, сульфатів – 100 мг/л. На поверхні води не повинно бути плівок, що плавають, плям масел і скупчень інших домішок.

Специфіка виробництва лікарських препаратів не дозволяє суворо регламентувати кількість і склад стічних вод, що утворюються на одиницю готового продукту. Це пояснюється зміною процесу виробництва та номенклатури сировини та напівпродуктів, що використовуються у виробництві, а також винятковим різноманіттям оформлення технологічних схем.

Забезпечення системи з мінімальним скиданням стічних вод здійснюється наступними чином: функціонування для охолоджувальної води оборотної системи водопостачання, яка включає в себе роботу градирні; використання конденсатів у промислових потребах, наприклад, для нагрівання апаратів.

5.5. Енергопостачання

Підприємство використовує електроенергію як для безпосереднього забезпечення технологічного процесу, так і для допоміжних процесів. Фармацевтична галузь є галуззю, яка має порівняно низьку енергоємність.

Специфіка функціонування виробничих ділянок передбачає необхідність у постійній підтримці їх у потрібних заданих параметрах у зв'язку з використанням "чистих приміщень", забезпеченням їх прецизійними системами кондиціонування, що включають використання гарячої води або пари. Навіть за відсутності випуску продукції підприємством, його ділянки все одно мають підтримувати встановлені параметри – температурний

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		95

режим, перепади тиску, чистоту повітря. Оскільки інакше відновлення роботи після простою займає від п'яти до семи днів, зокрема, для підтвердження мікробіологічної чистоти приміщень, особливо тих, у яких підтримуються стерильні умови виробництва.

З метою забезпечення безперебійної роботи виробничого та допоміжного обладнання, а також гарантії виробництва продукції належної якості та уникнення впливу на неї аварійних непередбачуваних ситуацій на підприємстві функціонує діляниця енергозабезпечення, яка входить до складу служби сервісного обслуговування та енергетичного забезпечення підприємства.

Основними споживачами електроенергії на підприємстві є обладнання, що забезпечує технологічний процес: ферментер, сублимаційна шафа, насоси і ін. з потужністю, що споживається, у 10 кВт. Цехові трансформатори забезпечують струмом також і інше устаткування з напругою у 380 В та системи освітлення — 380/220, 36 й 12 В (трифазний струм частотою 50 Гц).

Випуск одиниці продукції антибіотику супроводжується орієнтовними питомими витратами електроенергії у 85 кВт·год/кг, звідки загальні витрати на виробництво серії препарату (1,86 кг) становлять: $85 \text{ (кВт·год/кг)} \times 1,86 \text{ (кг)} = 158,1 \text{ (кВт·год)}$.

Освітлення приміщень виробничого та невиробничого характеру забезпечується природним та штучним освітленнями. Останнє представлене у вигляді газорозрядних ламп. Для «чистих» приміщень використовуються закриті лампи, що зручні з точки зору уникнення накопичення в них пилу.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
						96
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 6. СТАРТАП ПРОЕКТ

6.1. Резюме стартап-проекту

Темою економічної частини є «Розробка технологічного стартап-проекту виробництва антибіотику поліміксину В сульфату ліофілізованого». Систематизація матеріалів розробки стартапу подана у вигляді резюме у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Резюме стартап-проекту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	Розробка повного циклу виробництва антибіотику медичного призначення поліміксину В сульфату (ліофілізат для розчину для ін'єкцій), отриманого шляхом мікробіологічного синтезу, для подальшого промислового впровадження, оптимізація складу поживного середовища на стадії виробничого культивування з метою підвищення рівня цільового продукту.
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	Не існує аналогів в Україні, наявність аналогів за кордоном
3. Основна проблема, яку задовольнить стартап	Забезпеченість населення якісним, безпечним та ефективним доступним лікарським засобом для лікування інфекцій, викликаних множинно- і високорезистентними штамами грамнегативних мікроорганізмів, для лікування яких немає інших альтернатив.
4. Ступінь розробленості технології реалізації	Розроблена та описана науково обґрунтована технологія для промислового впровадження
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Клас 5 — Фармацевтичні та ветеринарні препарати
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	Клас 21.20 Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів.
7. Очікувана потужність стартапу	Середнє підприємство.
8. За масштабом виробництва	Серійне.
9. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільне.
10. За ресурсами, що споживатимуться	Матеріаломістке, капіталомістке.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 6. СТАРТАП ПРОЕКТ		
Розробив	Іванова А.О.						
Консульт.	Ткаченко Т.П.						
Керівник	Дуган О.М.						
Затвер.							
					Стадія	Аркуш	Аркушів
					Д	97	138
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

11. За чисельністю персоналу	Мале.
12. Органи управління при реалізації стартапу	Національні.
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу, - офісу стартапу, - збутової мережі - постачальників комплектуючих	- Київська область Броварський район, - Київська область Броварський район, - територія України, - територія України, з-за кордону.
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	Розробка ідеї
15. Гранична корисність ідеї стартапу	Забезпечення і підтримка здоров'я населення України завдяки товару вітчизняного виробництва за доступною ціною і відповідної якості, імпортонезалежність та наявність необхідної кількості лікарського засобу у важкі часи пандемії.
16. Бізнес-модель стартапу	B2B2C.
17. Конкуренти вітчизняні	Відсутні.
18. Конкуренти іноземні	1) Bharat Serums & Vaccines Ltd, Індія - ПОЛІ-мікс В, 984.50 грн; впроваджено у виробництво. 2) Jodas Exproim, Pvt. Ltd., Індія – Поліміксин В, 795 грн; впроваджено у виробництво. 3) ПФК ТОВ Пребенд, Росія – Віліміксин, 716 грн; впроваджено у виробництво. 4) ПАТ Красфарма, Росія – Сабвіксин, 579 грн; впроваджено у виробництво.
19. Ключові фактори успіху стартапу	Відсутність вітчизняних конкурентів, доступна ціна та якість, гарантована відповідними сертифікатами.
20. Споживачі	Пацієнти, хворі на інфекції, викликані чутливими до поліміксину В грамнегативними мікроорганізмами з множинною стійкістю до інших антибіотиків: сепсис, менінгіт, пневмонія, інфекції шкіри та м'яких тканин.
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	1 200 000 флаконів/рік (100 000 флаконів/місяць)
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	27 336 флаконів
23. Споживачі на етапі розвитку	Пацієнти, хворі на інфекції, викликані чутливими до поліміксину В грамнегативними мікроорганізмами з множинною стійкістю до інших антибіотиків: сепсис, менінгіт, пневмонія, інфекції шкіри та м'яких тканин.
24. Споживачі на етапі зрілості	Пацієнти, хворі на інфекції, викликані чутливими до поліміксину В грамнегативними мікроорганізмами з множинною стійкістю до інших антибіотиків: сепсис, менінгіт, пневмонія,

	інфекції шкіри та м'яких тканин.
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	470 грн
26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	50%
27. Капіталовкладення в проект	231 121 036 грн
28. Період повернення капіталовкладень у проект	2,07
29. Джерела фінансування	Внутрішні
30. Основні компоненти продукції стартапу	Поліміксину В сульфат ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 25 мг (250 000 Од), 50 мг (500 000 Од) у флаконах місткістю 9 мл або 10 мл.
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки	«OMAS Tecnosistemi» (Італія), ТОВ «Синофармтех» (Китай), «Pharma Union» (Німеччина), «Merck» (Millipore, Німеччина), «ВИМАЛ» (м. Чернігів)
32. Планове місце реалізації результату розробки	Вітчизняний ринок фармпродукції
33. Наявність посередників при реалізації	Наявність постачальників (дистриб'юторів) продукції до мережі аптек.
34. Методи просування результатів розробки на ринок	Реклама

6.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Хоча вплив зовнішнього середовища на підприємство є опосередкованим, нехтування такими факторами, як економіка та політика, науково-технічний прогрес та соціально-демографічні фактори буде означати відсутність аналізу загроз і можливостей, які вони тим чи іншим чином формують для підприємства. Таблиця 6.2 узагальнює та підсумовує вплив зазначених факторів на проект стартапу.

Таблиця 6.2

Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища

	Загрози	Можливості
Економіка		
Високі темпи інфляції	Постійний ріст цін у доларовому еквіваленті обладнання, що закуповується закордоном	Більший попит на вітчизняну продукцію у зв'язку із нижчою вартістю, ніж іноземні аналоги
Політика		
Розширення ринку збуту у країни Європи шляхом укладання відповідних договорів	Висока конкуренція серед виробників товарів високої якості	Отримання додаткового прибутку та збільшення потужностей виробництва за рахунок збільшення попиту
Науково-технічний прогрес		

Зростання залежності від інновацій	Необхідність постійного освоєння нових знань та підвищення кваліфікації, що супроводжується додатковими витратами	Можливість автоматизації більшої кількості процесів, використання високоякісного обладнання та матеріалів
Соціально-демографічні фактори		
Еміграція працездатного населення, відтік кваліфікованих кадрів закордон	Нестача кваліфікованого персоналу на ринку праці	Укладання довгострокових договорів з наявними працівниками із системами заохочень

Конкуренти, постачальник, посередники і споживачі формують фактори зовнішнього оперативного середовища, аналіз яких представлений у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Конкуренти	Відсутність аналогів вітчизняного виробництва на ринку. Можливість вдосконалення продукції. Продукція є економічно вигіднішою, ніж імпортна.	Наявність конкуренції серед продукцією іноземного виробництва, витрати на рекламу нового товару при впровадженні у виробництво.
Постачальники	Нижча вартість сировини та матеріалів через оптову закупівлю, впевненість у якості сировини.	Різні рівні потужності постачальника і виробника, збої в доставці через обмеження пандемією.
Посередники	Розширення ринку збуту за рахунок роботи посередників.	Збільшення вартості готової продукції.
Споживачі	Зростання потреби у товарі внаслідок пандемії.	Зниження платоспроможності населення, тенденція до самоізолювання.

Наведений аналіз зазначених факторів дозволяє сформулювати перелік зацікавлених сторін, що є дуже важливим при визначенні потенційних загроз при впровадженні розробки. Дані узагальнені у таблиці 6.4.

Аналіз зацікавлених сторін

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Суб'єкти зовнішнього оперативного середовища			
Виробник	Реалізація виробництва, впровадження технології (ідеї стартапу) у виробництво	Отримання прибутку при виробництві конкурентоздатної продукції, яка забезпечить потреби населення	5
Постачальник	Забезпечення безперебійного ведення технологічного процесу	Збільшення потужності підприємства збільшує попит на сировину та матеріали, модернізоване нове обладнання	1
Споживачі	Формування попиту на продукцію	Отримання якісної продукції за доступними цінами	1
Посередники	Формування та розширення ринку збуту продукції	Отримання прибутку за надані послуги	0,8
Зовнішнє середовище			
Політичні структури	Регулювання, обмеження та стимулювання діяльності виробництва	Розвиток вітчизняного виробництва	0,4
Суб'єкти економічного середовища	Забезпечення і контроль фінансів підприємства	Оплата податків з підприємства	0,6
Власники географічних об'єктів	Можливість впровадження технології в обраній місцевості	Розвиток об'єкту знаходження виробництва	0,2
Суб'єкти демографії	Забезпечення виробництва робочою силою, кваліфікованими кадрами	Нові робочі місця	0,5
Суб'єкти НТП	Сучасні розробки забезпечують отримання більш якісного і економічно вигідного товару	Отримання прибутку з впровадження нових розробок і технологій у виробництво	0,5

Є очевидним, що найбільший вплив на реалізацію проекту, а також найбільшу зацікавленість в ньому має безпосередньо сам виробник. Однак

врахування всіх можливих зацікавлених сторін та їхній аналіз дозволяє отримати більш повну картину.

Необхідним також є аналіз внутрішнього середовища підприємства, що узагальнено у таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Переваги і недоліки внутрішнього середовища

	Переваги	Недоліки
Організація, техніко-технологічні особливості діяльності	Висока автоматизація виробництва	Необхідність цілодобового обслуговування обладнання при веденні технологічного процесу
Кадри	Наявність великої кількості ВНЗ, що готують висококваліфікованих спеціалістів	Необхідність постійного підвищення кваліфікації, що обумовлене специфікою галузі
Забезпеченість основними та оборотними засобами	Доступність сировини та матеріалів сертифікованої якості	Залежність від розміру та умов інвестицій
Стан основних засобів	Нове сучасне обладнання із гарантією від виробника	Дороговартісний ремонт у разі поломки, складність переналаштування технологічної лінії

Отже, до розгляду потенційним інвесторам буде запропонована наступна ідея: розробка технології повного циклу виробництва антибіотику медичного призначення поліміксину В сульфату (ліофілізат для розчину для ін'єкцій), отриманого шляхом мікробіологічного синтезу, для подальшого промислового впровадження, оптимізація складу поживного середовища на стадії виробничого культивування з метою підвищення рівня цільового продукту.

6.3. Визначення ключових факторів успіху проекту

Ключовими характеристиками планованої продукції – антибіотику медичного призначення, що формують фактори успіху стартап-проекту, визначено наступні:

1. Ціна
2. Упаковка

3. Дотримання вимог нормативної документації (НД)

Виділені фактори подано у вигляді діаграми Шонфільда (рис.6.1), якій передують розрахунки, подані у таблицях 6.6.1 та 6.6.2.

Таблиця 6.6.1

Оцінка характеристик за методом Шонфільда

Характеристика	Коефіцієнт вагомості характеристики	Оцінка характеристик			
		Наша продукція	ПОЛІ-мікс В	Поліміксин В	Сабвіксин
Ціна	0,4	5	2	3	5
Упаковка	0,2	4	5	4	4,5
Дотримання вимог НД	0,4	4,5	4	5	4

Таблиця 6.6.2

Бальна оцінка кожної характеристики

Показники	Бальна оцінка характеристик			
	Наша продукція	ПОЛІ-мікс В	Поліміксин В	Сабвіксин
Ціна	$0,4 \times 5 = 2$	$0,4 \times 2 = 0,8$	$0,4 \times 3 = 1,2$	$0,4 \times 5 = 2$
Упаковка	$0,2 \times 4 = 0,8$	$0,2 \times 5 = 1$	$0,2 \times 4 = 0,8$	$0,2 \times 4,5 = 0,9$
Дотримання вимог НД	$0,4 \times 4,5 = 1,8$	$0,4 \times 4 = 1,6$	$0,4 \times 5 = 2$	$0,4 \times 4 = 1,6$

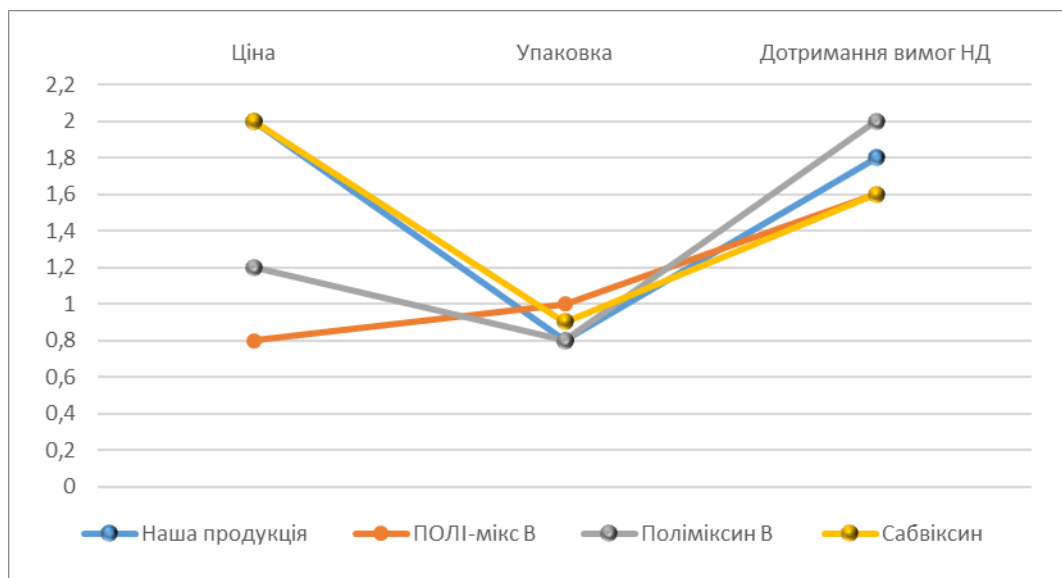


Рис. 6.1. Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами (діаграма Шонфільда)

Аналіз ключових факторів успіху стартап-проекту дозволяє сформулювати можливі подальші варіанти розвитку ідеї та визначити перспективний напрям її розвитку (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Варіанти розвитку ідеї стартап

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
Підвищення науково-дослідного потенціалу проекту	Формування відділу дослідження і розвитку при виробництві. Фінансування розробки нових форм препарату, дослідження з модифікації структури антибіотику з метою зниження головного побічного ефекту – нефротоксичності, як наслідок розширення кола споживачів серед різних груп населення.
Збільшення потужності підприємства	Збільшення щомісячного випуску продукту внаслідок підвищеного попиту на нього, розширення ринку збуту, в т.ч. імпорту продукції за кордон. Закупівля більшої кількості обладнання, масштабування ідеї стартапу.
Продаж ідеї закордонним власникам	Функціонування підприємства іноземної форми власності на території України.

6.4. Визначення потенціальних споживачів

Таблиця 6.8

Класифікація потенційних споживачів

1. Юридична особа	
Критерій	Значення
1. Форма власності	Державні, приватні
2. КВЕД	47.73 Роздрібна торгівля фармацевтичними товарами в спеціалізованих магазинах
3. За потужністю	Малі, середні, великі
4. За масштабом виробництва	Серійні
5. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільні
6. За ресурсами, що споживаються	Працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі.
7. За чисельністю персоналу	Малі, середні, великі
8. За сферою діяльності	Комерційні, фінансові, посередницькі
9. За приналежністю капіталу і контролю	Національні, іноземні
10. За географічним розташуванням	В Україні
11. За віддаленістю органів управління	Національні
12. За характером господарської діяльності	Промислові

13. За рівнем технологічної цілісності	Провідні, дочірні
14. За долею іноземного капіталу	З іноземними інвестиціями
15. За формуванням статутного капіталу	Унітарні, корпоративні
16. За організацією виробничих процесів	Безперервні
17. За роботою протягом року	Позасезонні
18. За географічним розташуванням на території України	Територія України
19. За наявністю вільних ОБЗ (коштів)	Наявні
20. За динамікою розвитку регіону розташування юридичної особи: Регіон Чисельність населення Динаміка росту регіону Структура регіону Правові обмеження торгівлі	Територія України 44 млн Близько 1% щорічної еміграції Області з обласними центрами Державна сертифікація
2. Фізична особа	
Критерій	Категорії
1. Вік	Від народження
2. За платоспроможністю	Платоспроможне населення, що працює, або перебуває на утриманні.
3. За соціальним рівнем споживачів	Мають власне майно/оренда майна, від мінімальної заробітної плати і вище, доступ до медичних закладів
4. За способом життя	Турбота про здоров'я, свідоме звернення до лікаря за потреби в цьому, довіра до закладів охорони здоров'я.
5. Тип особистості споживачів	Реаліст
6. За ставленням до товару	Мотивація придбання – збереження здоров'я і власного життя.
7. За сімейними цінностями	Будь-які
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі	Бажання придбати диктується необхідністю лікування.
9. За інтенсивністю споживання товару	Періодичне придбання
10. За інформованістю	За рецептом лікаря

На основі проведення спостереження та аналізу потенційних споживачів стартап-проекту були сформовані основні потенційні клієнти (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Основні групи потенційних споживачів і їх потреб

Категорія (група) клієнтів	Потреби, яку він задовольняє за допомогою Вашого продукту
Пацієнти віком від народження, хворі на інфекції, викликані чутливими до поліміксину В грамнегативними мікроорганізмами з множинною стійкістю до інших антибіотиків.	Лікування інфекцій, збереження здоров'я та життя.

6.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку

Визначення ціни технології для отримання продукту необхідне після визначення потенційних клієнтів та їхніх особливостей (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Проектні ціни продажу технології

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналоги, прототипи	
	Кількість, од.	Ціна, грн/од	Кількість, од.	Ціна, грн/од
Антибіотик поліміксину В сульфат ліофілізований для розчину для ін'єкцій	100 000	470	180 000	795

Для визначення ринкової ціни використаємо наступні методи ціноутворення, які на думку автора є найбільш придатними для даного стартап-проекту.

1. Витратний метод

$$Ц = С + \text{фіксований відсоток прибутку (від собівартості)} \text{ [грн/од]}$$

Для визначення прогнозованої ціни враховуємо середню норму прибутку по даному виду товару (25%) та витрати на реалізацію товару (25%):

$$Ц = 235 + 235 = 470 \text{ грн/од,}$$

де Ц – прогнозована ціна товару, грн/од;

С – розрахована очікувана вартість товару, грн/од.

2. Конкурентний метод

Ціна формується на основі цін виробників-конкурентів:

$$Ц = \frac{Ц_1 + Ц_2 + Ц_3 + Ц_4}{4} = \frac{984,50 + 795 + 716 + 579}{4} = 768,63$$

Метод знаходить своє застосування у випадках, коли на ринок впроваджується інноваційний товар, що не має аналогів. Хоча препарат антибіотику поліміксину В сульфату не має вітчизняних аналогів, проте має іноземні, які також варто враховувати при розрахунках, тому метод не є найбільш оптимальним.

3. Метод точки беззбитковості

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		107

Метод є другим обов'язковим при ціноутворенні, оскільки дозволяє обрати найоптимальніший обсяг виробництва. За такого методу прибуток (П) рівний 0, тобто ціна (Ц) рівна собівартості (С):

$$Ц = С = 235 \text{ грн/од}$$

На основі визначеної ціни визначаємо верхню межу собівартості відповідно законодавства України.

Оптова закупівельна ціна продукції без врахування торгової надбавки (має становити не більше 15%) становить:

$$Ц = 470 - (470 \cdot 0,15) = 399,5 \text{ грн/од}$$

Ціна без врахування ПДВ торгівлі (7%):

$$Ц = 399,5 - (399,5 \cdot 0,07) = 371,54 \text{ грн/од}$$

Ціна без врахування посередницької надбавки (11%):

$$Ц = 371,54 - (371,54 \cdot 0,11) = 330,67 \text{ грн/од}$$

Собівартість без врахування прибутку підприємства (30%) становить:

$$Ц = 330,67 - (330,67 \cdot 0,3) = 231,47 \text{ грн/од}$$

Планований обсяг випуску продукції за рік становить 1 200 000 флаконів, а тому верхня межа собівартості виробництва продукції за рік:

$$С = 231,47 \cdot 1\,200\,000 = 277\,759\,566 \text{ грн}$$

При складанні калькуляції необхідним є врахування етапів розробки, впровадження та реалізації стартап-проекту:

1) Розробка ідеї (5% від кінцевої собівартості): $277\,759\,566 \cdot 0,05 = 13\,887\,978 \text{ грн}$

2) Впровадження стартап-проекту (85% від собівартості):
 $236\,095\,631 \text{ грн}$

3) Реалізація проекту – логістика, розповсюдження і збут (10% собівартості): $27\,775\,957 \text{ грн}$

Визначаємо вартісні показники основних і оборотних засобів проекту (таблиці 6.13 – 6.18).

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		108

Таблиця 6.13

Забезпеченість проекту основними засобами

Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ, грн	Плановий період експлуатації ОЗ	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування придбання
Виробничий ферментер	110 000	5 років	Синофармтех, Китай	Фінансові інвестиції
Ємнісне обладнання	12 500 (4 шт.)	5 років	Синофармтех, Китай	Фінансові інвестиції
Реактори	17 500 (10 шт.)	5 років	Синофармтех, Китай	Фінансові інвестиції
Сушильна шафа	410 000	5 років	OMAS Tecnosistemi, Італія	Фінансові інвестиції
Фільтри	85 000 (20 шт.)	5 років	Millipore, Німеччина	Фінансові інвестиції
Машини для миття флаконів, пробок та ковпачків	89 000	5 років	Pharma Union, Німеччина	Фінансові інвестиції
Насоси	9 500 (12 шт.)	5 років	LEO GROUP Co, Китай	Фінансові інвестиції
Іонообмінна колона	75 000 (5 шт.)	5 років	OMAS Tecnosistemi, Італія	Фінансові інвестиції
Апарат для дозування розчину	595 000	5 років	Синофармтех, Китай	Фінансові інвестиції
Апарат для закатування флаконів та маркування	305 000	5 років	Rolstech, Росія	Фінансові інвестиції
Всього	3 923 000	Амортизаційні відрахування/рік		784 600

Таблиця 6.14

Основні фонди підприємства

Назва ОФ	Повна початкова вартість ОФ, грн	Плановий період експлуатації ОФ	Амортизація
Будівля	2 540 000	20 років	127 000
Меблі	210 000	4 роки	52 500
Обладнання лабораторії	250 000	5 років	50 000
Обладнання виробничого цеху (КПВ і ін.)	2 250 540	5 років	450 108
Місцеві та магістральні комунікації	450 000	10 років	45 000
Сертифікація виробництва	380 100		380 100
Всього			1 104 708

Таблиця 6.15

Забезпечення проекту оборотними фондами

Назва ОбФ	Норма витрат на рік, грн	Ціна, грн/міс.	Очікувальний постачальник	Джерело фінансування
Сировина і матеріали	216 444 024	1 8037 002	«ВИМАЛ», Україна; Millipore, Німеччина; Ecosoft, Україна та ін.	Фінансові інвестиції, прибуток підприємства
Електроенергія	2 467 584	205 632	ПАТ «КИЇВОБЛЕНЕРГО»	
Водопостачання	1 861 200	155 100	ПрАТ «КИЇВВОДОКАНАЛ»	
Теплоенергія	1 448 280	120 690	КП «КИЇВТЕПЛОЕНЕРГО»	
Транспорт	1 140 000	95 000		
Всього	223 361 088 грн/рік			

Таблиця 6.16

Забезпеченість проекту трудовими ресурсами

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати, грн	Джерело фінансування ФОП
Робочі основні	Апаратник	6	Повна або базова вища освіта відповідного напрямку підготовки (спеціаліст, бакалавр).	9 500	Фінансові інвестиції, прибуток підприємства
	Слюсар-ремонтник	1		9 000	
	Інженер-мікробіолог	3		13 500	
	Технік-технолог	3		13 000	
	Оператор біотехнологічного виробництва	5		13 000	
Спеціалісти	Інженер-біотехнолог	2	Повна вища освіта відповідного напрямку підготовки (магістр). Стаж роботи за спеціальністю не менше 3 років.	15 500 грн	Фінансові інвестиції, прибуток підприємства
Молодий персонал обслуговування	Лаборант	2	Повна або базова вища освіта відповідного напрямку	9 000	Фінансові інвестиції, прибуток підприємства

			підготовки (спеціаліст, бакалавр).		а
	Охоронець	2	Повна або базова середня освіта.	8 500	
	Прибиральник	2		8 500	
	Різноробочий	3		8 500	
Керівний та адміністративний персонал	Головний бухгалтер	1	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр). Стаж роботи за спеціальністю не менше 3 років.	18 000	Фінансові інвестиції, прибуток підприємств а
	Менеджер з закупівлі та продажу	1		15 000	
	Завідувач лабораторії	1		16 000	
	Інженер з охорони праці	1		16 000	
	Начальник цеху	1		17 000	
Всього				401 000 грн/міс	
				4 812 000 грн/рік	
Єдиний соціальний внесок (22%)				1 058 640 грн	
Сумарно з ЄСВ (З/П _{ЄСВ})				5 870 640 грн	

Таблиця 6.17

Калькуляція річної собівартості

Показник	Витрати, грн/рік
Оборотні фонди	223 361 088
Амортизаційні відрахування	784 600 + 1 104 708
З/ПЄСВ	5 870 640
Собівартість виробництва продукції	231 121 036

Таблиця 6.18

Калькуляція річної собівартості за статтями

Постійні витрати, грн/рік		Змінні витрати, грн/рік	
Амортизаційні відрахування	1 889 308	Сировина і матеріали	216 444 024
З/ПЄСВ	5 870 640	Електроенергія	2 467 584
		Водопостачання	1 861 200
		Теплоенергія	1 448 280
		Транспорт	1 140 000
Всього	7 759 948	Всього	223 361 088

Для розрахунку питомих змінних витрат використовуємо формулу:

$$T_6 = \frac{FC}{P - AVC}; \quad \text{звідки} \quad AVC = \frac{VC}{T_6} = \frac{223\,361\,088}{1\,200\,000} = 186,13 \text{ грн/од};$$

де FC (fixed cost) – постійні витрати, грн;

VC (variable cost) – змінні витрати, грн;

P (price) – ціна продукту, грн;

AVC (average variable) – змінні витрати на одиницю продукції, грн/од;

T_6 – мінімальний обсяг випуску продукції, од.

Точка беззбитковості проектного підприємства:

$$T_6 = \frac{7\,759\,948}{470 - 186,13} = 27\,336 \text{ од.}$$

З урахуванням зазначених показників коригуємо дані відповідно до верхньої межі собівартості, формуючи нову ціну витратним методом із фіксованим відсотком прибутку 50%:

$$Ц = C + 50\%C = 186,13 + 186,13 \cdot 0,5 = 279,2$$

Нова ціна забезпечить виробництву конкурентну перевагу та дозволить отримати значний прибуток.

Техніко-економічні показники проекту представлені в таблиці 6.19

Таблиця 6.19

Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення, формула розрахунку
1. Річний обсяг реалізації ідеї	Од.	$B = 1\,200\,000$
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком	Осіб	$\text{Ч}_{\text{сп}} = 34$
3. Середньорічний виробіток робітника	Од./особу	$\text{ПП}_{\text{с.р.}} = B/\text{Ч}_{\text{сп}} = 35\,294$
4. Капіталовкладення у проект: - всього - на одиницю продукції	Грн Грн/од	$K = \text{ОФ} + \text{ОБК}$ 231 121 036 192,6
5. Повна собівартість: - всього - на одиницю продукції	Грн Грн/од	$C = A + \text{ОБК}$ 231 121 036 186,13
6. Відносний прибуток	Грн/од	$\Pi = Ц - C = 279,20 - 186,13 = 93,07$
7. Рентабельність	%	$P = (\Pi/C) \cdot 100 = 50$
8. Період повернення капіталовкладень	Років	$T_{\text{пов}} = K/\Pi = 2,07$
9. Фондовіддачі виробничих фондів	Грн/грн	$\Phi B = (\Pi \cdot B)/\text{ОФ} = 33,49$
10. Фондоємність	Грн/грн	$\Phi C = 1/\Phi B = 0,03$
11. Коефіцієнт економічної ефективності:		$E = \Pi/K = 0,48$

6.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту

Для реалізації проекту виробництва лікарського засобу – антибіотику поліміксину В сульфату, обрана найбільш оптимальна та типова для фармацевтичного ринку бізнес-модель підприємства: B2B2C (business to business to consumer). Таким чином, передбачається додаткова ланка – посередник, для забезпечення лікарським засобом кінцевого споживача у спеціалізованих магазинах – мережі аптек.

Розроблена карта бізнес-процесів представлена у таблиці 6.20.

Таблиця 6.20

Карта бізнес-процесів виконання стратап-проекту

Стадія реалізації	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу, місяці	Верхня межа фінансових витрат, грн
Розробка ідеї стартапу (Перелінвестиційна)	Співставлення потреб споживачів та наявних товарів на фармацевтичному ринку України, аналіз патентної бази та існуючих регламентів, наукової літератури. Формування та опис технології виробництва, оптимізація параметрів. Визначення ідеї стартапу та опис проекту. Пошук та залучення інвесторів.	Витрати часу, трудові ресурси, підприємницькі здібності, фінансові ресурси	1,5	13 887 978
Реалізація ідеї (Інвестиційна)	Забезпечення надійної сировинної бази та пошук постачальників. Придбання усіх необхідних витратних матеріалів. Заключення договорів з робітниками. Закупівля обладнання, налаштування апаратури та комунікацій. Облаштування виробничих та невикробничих приміщень.	Фінансові ресурси, витрати часу, трудові ресурси	1	165 266 942
Впровадження у	Впровадження технології, контроль ведення процесу, перевірка якості отриманого продукту, забезпечення серійного випуску продукції, поповнення сировинної бази підприємства.	Витрати часу, трудові ресурси, фінансові ресурси	4	70 828 689

Масова реалізація	Представлення ринку готового продукту з метою продажу. Розширення каналів збуту продукції та її маркетинг. Статистичний аналіз зібраних даних від споживачів.			27 775 957
-------------------	---	--	--	------------

Таблиця 6.21

Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції	Елементи											
	Інженер-мікробіолог	Технік-технолог	Оператор біотехнологічного виробництва	Апаратник	Слюсар-ремонтник	Інженер-біотехнолог	Молодший персонал обслуговування	Головний бухгалтер	Менеджер з закупівлі і продажу	Завідувач ..	Інженер з охорони праці	Начальник цеху
Формування та викладення технологічного процесу		+				+						
Оптимізація складу поживного середовища	+					+						
Контроль ведення технологічних стадій		+	+	+			+					
Забезпечення постачальників сировини, матеріалів та обладнання									+			
Ремонт та обслуговування обладнання					+							
Укладання договорів з постачальниками та робітниками									+			
Забезпечення контролю виробництва та готової продукції, сировини	+											
Облік фінансово-господарської діяльності підприємства								+				
Пошук каналів збуту, статистичний аналіз продажів									+			
Сертифікація робочих місць, організація їхньої безпечної експлуатації											+	
Забезпечення безперебійного ведення										+		+

процесу, вирішення поточних проблемних питань												
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

6.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними

Таблиця 6.22

Ризики інноваційної розробки

Назва процесу/ стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Розробка ідеї стартапу	Співставлення потреб споживачів та наявних товарів на фармацевтичному ринку України, аналіз патентної бази та існуючих регламентів, наукової літератури. Формування та опис технології виробництва, оптимізація параметрів. Визначення ідеї стартапу та опис проекту. Пошук та залучення інвесторів.	Зниження кількості споживачів в Україні за рахунок активної еміграції; зниження платоспроможності населення. Можливість негативної відповіді від інвесторів.	Непередбачені витрати на вдосконалення запланованого продукту. Ризик витоку конфіденційної інформації.
Реалізація ідеї	Забезпечення надійної сировинної бази та пошук постачальників. Придбання усіх необхідних витратних матеріалів. Заклучення договорів з робітниками. Закупівля обладнання, налаштування апаратури та комунікацій. Облаштування виробничих та не виробничих приміщень.	Ризик збільшення строків доставки сировини, матеріалів та обладнання внаслідок пандемії. Неналежна якість закупованих ресурсів.	Нестача робочих кваліфікованих кадрів. Різка підвищення цін на сировину, матеріали та обладнання внаслідок високих темпів інфляції.
Впровадження у виробництво	Впровадження технології, контроль ведення процесу, перевірка якості отриманого продукту, забезпечення серійного випуску продукції, поповнення сировинної бази підприємства.	Неналежна якість сировини, збільшення строків доставки.	Зниження виходу продукту та його якості. Зниження активності продуцента. Збої в роботі обладнання.

Масова реалізація	Представлення ринку готового продукту з метою продажу. Розширення каналів збуту продукції та її маркетинг. Статистичний аналіз зібраних даних від споживачів.	Зниження купівельної спроможності споживачів внаслідок економічної кризи, викликані обмеженнями пандемії	Відставання впроваджені технології від науково-технічного прогресу.
-------------------	---	--	---

Таблиця 6.23

Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання

Види ризиків	Назва ризику	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
Зовнішні ризики			
Демографічний ризик, макроекономічний ризик	Зниження кількості споживачів в Україні за рахунок активної еміграції; зниження платоспроможності населення.	2	1
	Кадрові проблеми, пов'язані з нестачею кваліфікованого персоналу для реалізації проекту.	1	2
Культурно-соціальний ризик	Тенденція до самолікування, самопризначення дешевих аналогів з широким спектром побічних ефектів.	2	1
Ринковий ризик	Поява нових конкурентів на ринку з ефективнішими факторами успіху.	1	2
Інвестиційний ризик; ризик бізнес-події	Форс-мажорні обставини при роботі з постачальниками; невиконання договорів через обмеження пандемії.	2	3
Ринковий ризик: інфляційний ризик	Збільшення вартості сировини, матеріалів і обладнання, залежність вартості обладнання від курсу долара, що зростає.	3	2
	Збільшення вартості товару у зв'язку з негативною динамікою курсу національної валюти.	2	1
Природно-екологічний ризик	Надзвичайні ситуації природного характеру.	1	3
Внутрішні ризики			

Інформаційний ризик	Ризик витоку конфіденційної інформації	1	2
Ризик персоналу	Непрацездатність співробітників у зв'язку з інфекційними захворюваннями (умови пандемії)	2	2
Техніко-технологічний ризик	Відставання впровадженої технології від науково-технічного прогресу.	2	2
	Збої в роботі обладнання	2	2

На основі проведеної оцінки ризиків користуючись матрицею оцінки ризиків у червоній та жовтій зонах опинились наступні:

- Форс-мажорні обставини при роботі з постачальниками; невиконання договорів через обмеження пандемії.
- Збільшення вартості сировини, матеріалів і обладнання, залежність вартості обладнання від курсу долара, що зростає.
- Надзвичайні ситуації природного характеру.
- Непрацездатність співробітників у зв'язку з інфекційними захворюваннями (умови пандемії).
- Відставання впровадженої технології від науково-технічного прогресу.
- Збої в роботі обладнання.

Таблиця 6.24 відображає методи управління зазначеними ризиками

Таблиця 6.24

План заходів управління ризиками

Назва ризику	Назва методу управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання/ застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління
Форс-мажорні обставини при роботі з постачальниками; невиконання договорів через обмеження пандемії.	Ухилення від ризику: відмова від ненадійних партнерів	Керівний та адміністративний персонал	Період розробки ідеї старту, період реалізації та впровадження ідеї	Напрацювання бази постачальників, що гарантують своєчасне виконання зобов'язань та належну якість.

Збільшення вартості сировини, матеріалів і обладнання, залежність вартості обладнання від курсу долара, що зростає.	Прийняття ризику: самострахування, покриття збитку з поточного доходу.	Керівний та адміністративний персонал		Зниження збитків за рахунок прибутку, отриманого від реалізації ідеї.
Надзвичайні ситуації природного характеру.	Передача ризику: страхування.	Керівний та адміністративний персонал	Період реалізації та впровадження ідеї, масової реалізації.	Компенсація збитків, відновлення виробництва у мінімальні строки.
Непрацездатність співробітників у зв'язку з інфекційними захворюваннями (умови пандемії).	Попередження (скорочення) ризику: зниження частоти збитку.	Керівний та адміністративний персонал		Запобігання простою на виробництві.
Відставання впровадженної технології від науково-технічного прогресу.	Попередження (скорочення) ризику: здобуття додаткової інформації.	Інженер-біотехнолог, технік-технолог.	Період реалізації та впровадження ідеї, масової реалізації.	Моніторинг досягнень у даній сфері і ефективне впровадження у виробництво.
Збої в роботі обладнання.	Попередження (скорочення) ризику: прогнозування ситуації.	Слюсар-ремонтник.		Забезпечення безперебійного протікання процесу.

ВИСНОВКИ

1. Враховуючи фізіолого-біохімічні особливості продуценту антибіотику поліміксину В *Bacillus polymyxa* БС-153, нами обрано склад поживного середовища для виробничого біосинтезу на основі декстрину, соєвого борошна та мінеральних солей, а також визначені раціональні параметри культивування: температура $29 \pm 1^\circ\text{C}$, перемішування при 180 об/хв, тривалість біосинтезу - 45 год, аерація $0,3-0,8 V_{\text{пов}}/V_{\text{ПС}} \times \text{хв}$.

2. Використання запропонованого поживного середовища дозволяє оптимізувати процес виробничого культивування обумовлюючи підвищення активності цільового продукту – 7500 Од/мл поліміксина В.

3. Розглянуто особливості кінцевого готового препарату і методи його одержання, на основі чого складено технологічну схему виробництва лікарського препарату антибіотику Поліміксину В сульфату у флаконах ліофілізованого для ін'єкцій. У відповідності до вимог до готової форми та якості продукту, розроблено апаратурну схему виробництва у флаконах по 25 мг (250 000 Од) та 50 мг (500 000 Од).

4. На основі загальних принципів проектування розроблено креслення розрізу виробничих приміщень для виготовлення поліміксину В сульфату у формі ліофілізованого порошку.

5. Розраховані техніко-економічні показники розробленого стартап-проекту, що підтверджують його економічну доцільність та життєздатність.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Іванова А.О.			ВИСНОВКИ	Стадія	Аркуш
Консульт.						Д	119
						КПІ ім. Ігоря Сікорського	
Керівник		Дуган О.М.				ФБТ	
Затвер.							

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. L. Katz, R.H. Baltz. Natural product discovery: past, present, and future. J Ind Microbiol Biotechnol. 2016. №43. Pp. 155-176.
2. J.F. Prescott. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. Vet Microbiol. 2014. №171, pp. 273-278.
3. Matthew I Hutchings, Andrew W Truman, Barrie Wilkinson. Antibiotics: past, present and future. Current Opinion in Microbiology. 2019. Volume 51, Pages 72-80.
4. Koulenti, D., Song, A., Ellingboe, A., Abdul-Aziz, M. H., Harris, P., Gavey, E., et al. (2019). Infections by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: what's new in our arsenal and what's in the pipeline? Int. J. Antimicrob. Agents 53, 211–224. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00114
5. Щетинин Е. В. Полимиксины — новый взгляд на известные антибиотики. Обзор, журнал «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Том 2, N 3, 2000 стр. 68-73.
6. Matthew E Falagas, Alexandros P Grammatikos & Argyris Michalopoulos. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2008. № 6 (5), pp. 593-600.
7. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д. Полимиксин в клинической практике онколога. Сибирский онкологический журнал. 2018. №17 (3). С. 88–93.
8. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>, 2017 (дата звернення: 05.10.2021)
9. Vaara M. Polymyxins and Their Potential Next Generation as Therapeutic Antibiotics. Frontiers in Microbiology. 2019. №10. P. 1689.

					<i>МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ</i>		
<i>Зм.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>			
<i>Розробив</i>		<i>Іванова А.О.</i>			<i>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</i>		
<i>Консульт.</i>							
<i>Керівник</i>		<i>Дуган О.М.</i>					
<i>Затвер.</i>							
						<i>Стадія</i>	<i>Аркуш</i>
						<i>Д</i>	<i>120</i>
							<i>138</i>
						<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського</i>	
						<i>ФБТ</i>	

10. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Li J., Nation R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. J Antimicrob Chemother. 2007. № 60. Pp. 1206–121.
11. Polymixin Comprehensive Study. Global Market Outlook to 2026. URL: <https://www.advancemarketanalytics.com/reports/74204-global-polymixin-market> (дата звернення: 05.10.2021)
12. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; За ред.. В.І.Чуєшова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
13. Polymixin Comprehensive Study. Global Market Outlook to 2026. URL: <https://www.advancemarketanalytics.com/reports/74204-global-polymixin-market> (дата звернення: 05.10.2021)
14. Корпорація «Артеріум». Історія. URL: <https://www.arterium.ua/history/2> (дата звернення: 05.10.2021)
15. О.Собкевич, А. Шевченко. "Механізми забезпечення розвитку високотехнологічних та наукоємних виробництв у фармацевтичній галузі України". Аналітична записка. 14.06.2012
16. Antibacterial Drugs: World Market Prospects 2012-2022. Visiongain, November 2011 / URL: http://www.visiongain.com/Press_Release/113/%27Report-predicts-world-a (дата звернення: 05.10.2021)
17. Тодосійчук Т. С., Іздебська Т. І., Громико О. М., Федоренко В. О. Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків / Біологічні студії. – 2011. – Том 5/№ 1. – С. 159-172
18. УКРІНФАРМ. Мультимедійна платформа іномовлення України. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3131158-spozivanna-antibiotikiv-v-ukraini-zroslo-v-35-raza-stepanov.html> (дата звернення: 05.10.2021)

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		121

19. Патент РФ № 2017127011, 15.01.2016. Производные полимиксина и их применение // Патент России № 2 675 819. 25.12.2018 Бюл. № 36 / Ваара Мартти, Ваара Тимо.
20. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Высшая школа, 1989 – 456 с.
21. Апарати мікробіологічної промисловості: навч. посібник / І.П. Данилов, С.І. Самійленко. – Харків : НТУ «ХПІ», 2008. 272 с.
22. Малиновская Т.А. Разделение суспензий в промышленности органического синтеза. – М.: Химия, 1971. – 318 с.
23. Волова Т.Г. Биотехнология: монография / Т.Г. Волова. - Новосибирск: изд. Сибирского отделения Российской Академии Наук, 1999.- 252с.
24. Патент РФ № 2011149592/10, 10.09.2013. Способ получения фармацевтической субстанции полимиксина В // Патент России № 2492180. 07.12.2011 Бюл. № 25 / Скрыбин К.Г., Джавахия В.В., Глаголева Е.В. [и др.].
25. Vidal. Справочник лекарственных средств. Полимиксин В URL: <https://www.vidal.ru/drugs/polymyxin-b> (дата звернення 17.09.2021)
26. Shaheen M., Li J., Ross A. C., Vederas J. C., Jensen S. E. Chem. Biol. 2011. №18, pp.. 1640–1648.
27. Polymyxins. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Polymyxin> (дата звернення 17.09.2021)
28. Kopp F, Marahiel MA. "Macrocyclization strategies in polyketide and nonribosomal peptide biosynthesis". Nat Prod Rep. 2007. №24 (4). Pp. 735–49.
29. Milton A Petty, inventor; Wyeth Holdings LLC, assignee. Method of producing polymyxin. United States patent US2595605A.1969 May 06.
30. Guo Yaoguang Zheng, Wangjing Yang, Cajie, inventors; HEBEI SHENGXUE DACHENG PHARMACEUTICAL CO Ltd, assignee. A kind of method of fermentative production polymyxin B. Chinese patent CN103540633B. 2016 Jan 20.
31. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. – 528 с.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		122

32. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ПОЛИМИКСИНА В: пат. 2492180 РФ: С07К 7/62/ Скрыбин К. Г., Джавахия В.В, Глаголева Е. В., Петухов Д. В., Овчинников А.И. – 2011149592/10; заявл. 07.12.2011; опубл. 10.09.2013, Бюл. № 25 – 6 с.
33. Выделение и очистка продуктов биотехнологии. Методическое пособие / авт.:Д.А. Новиков –Минск.: БГУ, 2014. –256 с.
34. Штамм *Bacillus polymyxa* БС 153 — продуцент полимиксина В. — А.с. 507059 СССР, МКИ 4 С 12Д 19/20 от 21.11.1975. Мацелюх Б. П., Коваль А. М., Мацелюх Д. Я., Преображенский Л. Н., Евсеева Р. Н., Богацкий М. А.
35. Ash C., Priest F. G. & Collins M. D. 1993. Molecular identification of rRNA group 3 bacilli (Ash, Farrow, Wallbanks and Collins) using a PCR probe test. Proposal for the creation of a new genus *Paenibacillus*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 64: 253—260.
36. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т.: Пер. с англ./ Под ред. Дж.Хоулта, Н.Крена, П.Снита и др. – М: Мир, 1997..
37. Beatty P.H., Jensen S.E. *Paenibacillus polymyxa* produces fusaricidin-type antifungal antibiotics active against *Leptosphaeria maculans*, the causative agent of blackleg disease of canola // *Can. J. Microbiol.*, 2002. № 48 P. 159—169.
38. *Paenibacillus polymyxa* URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Paenibacillus_polymyxa (дата звернения 18.09.2021)
39. Патент РФ № 2011149592/10, 10.09.2013. Способ получения фармацевтической субстанции полимиксина В // Патент России № 2492180. 07.12.2011 Бюл. № 25 / Скрыбин К.Г., Джавахия В.В., Глаголева Е.В. [и др.].
40. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. Р. У. Хабриев. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2004. – 944 с. – ISBN 5-225-04072-1.
41. Баракова А.Ш., Мурзагалиева Э.Т., Остапенко И.И. Особенности при проектировании чистых помещений на примере фармацевтических

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Эм.	Арк.	№ докум.	Подпис	Дата		123

предприятий//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 7-1. – С. 7-10.

42. Ищенко, В. И. Промышленная технология лекарственных средств: [учебное пособие] / В. И. Ищенко; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Витебский государственный медицинский университет. - 2-е изд. - Витебск : [ВГМУ], 2012. - 567 с.

43. Основы проектирования химических производств: Учеб. пособие / Дворецкий С.И., Кормильцин Г.С., Калинин В.Ф. – М.: Издательство «Машиностроение-1», 2005. – 280 с.

44. Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации / В. Уайт. – Изд-во «Клинрум», 2008.

45. Ковтун О.В. Принципы формирования архитектуры производственных зданий с чистыми помещениями: на примерах зданий для фармацевтической промышленности: дис. к. арх: / О.В. Ковтун. М., с.

46. Охрана труда в фармацевтической отрасли : учеб. пособие для преподавателей и студентов V курса фармац. факультетов специальностей «Фармация» и «ТПКС» / сост. : А. И. Панасенко, В. П. Буряк, А. А. Кремзер [и др]. – Запорожье: [ЗГМУ], 2015. – 102 с.

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		124

ДОДАТОК А

ВІДОМІСТЬ СПЕЦИФІКАЦІЇ ОБЛАДНАННЯ

Специфікація обладнання, контрольно-вимірювальних приладів виробництва
Поліміксину В сульфату (ліофілізат для розчину для ін'єкцій)

Таблиця 1. Специфікація обладнання, КВП

Позиція	Позначення	Найменування	Кількість	Маса	Примітка
1	2	3	4	5	6
Пз-1, Пз-7		Повітрозабірник, висота труби 10 м, діаметр труби 300 мм	2		За власним кресленням
Ф-2, Ф-8	ФЯР тип Рекка	Фільтр попереднього очищення повітря запиленістю до 5 мг/м ³ Неперервної дії коміркового типу заповнений 12 металічними гофрованими сітками, що змащені маслом. Пилоємність фільтру 200г/м ² . Ефективність очистки 90%. Питома продуктивність 3000 м ³ / м ² ·год. Гідравлічний опір –40 Па. Цикл роботи до регенерації –70 год.	4		Збірний
В-3		Вентилятор. Продуктивність – 5 м ³ /хв, максимальний тиск – 0,4 МПа	2		Збірний
К-4		Кондиціонер повітряний. Тиск на виході 0,34 МПа. Потужність електродвигуна 3500 кВт.	2		Збірний
Ф-5		Повітряний фільтр тонкої очистки. Ефективність очистки – 99%, питома продуктивність – 2800 м ³ /м ² год	2		Збірний
Ф-6		Фільтр НЕРА Номінальна пропускна здатність – 1450 м ³ , ефективність – 99,999%	2		Збірний

К-9	900-31-2	Компресор повітряний. Продуктивність 970 м ³ повітря/хв. Тиск на виході 0,34МПа. Потужність електродвигуна 3500кВт. Температура повітря на виході до 200°С.	2	1570	Збірний
Т-10		Теплообмінник охолоджувач трубчатого типу. Загальна поверхня теплообміну 100 м ² . Максимальна робоча температура 203-205 °С.	2		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Рс-11		Ресивер повітря, об'єм 5 м ³ . Всередині змонтовані відбійні пластини. Видалення конденсату та масляної емульсії через нижній злив. Стерилізація парою з відведенням конденсату через конденсатовідвідник	2		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Ф-12		Головний фільтр глибинного типу з сорочкою. Стерилізація парою. Об'єм 5 м ³ . Фільтруючий матеріал скловата з діаметром волокна 7-21 мкм. Діаметр пор 21 мкм. Щільність пакування фільтрувального матеріалу 1кг/м ³ , Термостійкість 450°С, швидкість руху повітря 0,01м/с. Гідравлічний опір 7 Па, ефективність очищення –99%.	2		Збірний
Ф-13	HST0110	Фільтр фланцевий для стерилізації повітря. Фільтруючий матеріал - базальтове супертонке волокно з щільністю упаковки 100 кг/м ³ . Ефективність очистки 99,999%. Стерилізація гострою парою разом з усім обладнанням технологічної лінії.	2		Неірж. сталь 12Х18Н10Т

З-14		Збірник для приготування мийно-дезінфікуючих. Місткість 1,0 м ³	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Д-15, Д-16, Д-19, Д-28		Об'ємно-ваговий дозатор для рідких та сипких речовин	4		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Р-17		Реактор для змішування нерозчинних компонентів поживного середовища, з еліптичними кришкою та днищем, з суцільною сорочкою, місткість 3,2 м ³ , коефіцієнт заповнення до 0,8 від номінального об'єму, нижній злив, механічне перемішування лопатевою мішалкою, потужність електродвигуна з редуктором 10 кВт, частота обертання вала мішалки 1с ⁻¹ . Пароводяна суцільна сорочка.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Р-18		Реактор для приготування розчину термолабільних компонентів поживного середовища, з еліптичними кришкою та днищем, з суцільною сорочкою, місткість 4 м ³ , коефіцієнт заповнення до 0,8 від номінального об'єму, нижній злив, механічне перемішуванням лопатевою мішалкою, потужність електродвигуна з редуктором 10 кВт, частота обертання вала мішалки 1с ⁻¹ . Пароводяна суцільна сорочка.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Н-20		Відцентровий насос постійного тиску для установки безперервної стерилізації.	2		Збірний

К-21		Підігрівач поживного середовища з вприском гострої насиченої пари (колонка швидкісного нагріву). Продуктивність 5 м ³ /год. Місткість 0,1 м ³ , введення пари через сопло тангенціально розташованого штуцера, тиск пари- 0,45МПа, температура 130-135°C, утворення конденсату 0,5 м ³ /год.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Т-22		Теплообмінник-витримувач 3-х корпусний для нагрітого поживного середовища. Витримувач об'ємом 0,63 м ³ , має еліптичні кришки, всередині розташовані секції, що утворюють ряд циліндричних камер. Витримувач має совелітову теплоізоляцію товщиною 35мм.	3		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Т-23		Теплообмінник рекуператор розбірний пластинчатого типу на консольній рамі. Загальна поверхня теплообміну 100 м ² . Поверхня одної пластини 0,5м ²	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Т-24		Теплообмінник охолоджувач розбірний пластинчатого типу на консольній рамі. Загальна поверхня теплообміну 100 м ² . Поверхня одної пластини 0,5м ²	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Р-25		Реактор для приготування емульсії піногасника пропінолу Б-400. З еліптичними кришкою та	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		128

		днищем, з суцільною сорочкою, місткість 1,0 м ³ , коефіцієнт заповнення до 0,9 від номінального об'єму, D = 1200, завантаження по трубопроводу або вручну через люк, нижній злив, механічне перемішуванням лопатевою мішалкою, потужність електродвигуна з редуктором 10 кВт, частота обертання вала мішалки 1с ⁻¹			
Н-26	СМ	Насос для транспортування стерильного піногасника, відцентровий горизонтальний консольний одноступеневий з робочим колесом закритого типу.	1		Збірний
Р-27		Реактор для приготування розчину оксалату натрію місткістю 1,0 м ³ , завантаження компонентів через дозатор, нижній злив, механічне перемішуванням якірною мішалкою, кутова швидкість 53 об/хв. Працює при атмосферному тиску.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Н-29	СМ	Насос для транспортування розчину оксалату натрію, відцентровий горизонтальний консольний одноступеневий з робочим колесом закритого типу.	1		Збірний
ГФ-30		Транспортер стрічковий зі столом для завантаження, довжина стрічки: 15000 мм, ширина 500 мм, швидкість руху 0,5 м/с.	1		Збірний
ГФ-31	УЗМ-АМФ	Апарат ультразвукової мийки флаконів. Потужність: 10 кВт. Продуктивність: 5400 флаконів за годину.	1		Збірний

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		129

ГФ-32		Шафа для сушіння та стерилізації флаконів, прямокутної форми, прохідна. Містить полиці із вмонтованими інфрачервоними випромінювачами. Потужність, що споживається: 96 кВт.	1		Збірний
ГФ-33		Апарат для мийки гумових пробок циліндричний з конусним днищем, сферичною кришкою, рамною мішалкою 30 об/хв, має сепаруючий пристрій. Місткість 1 м ³ .	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
ГФ-34		Апарат для силіконування гумових пробок горизонтальний зі сферичними кришками і днищем, всередині розташований змішувач і барабан з перфорованою поверхнею, що обертається. Місткість 1,75 м ³ .	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
ГФ-35		Шафа для сушіння та стерилізації пробок, прямокутної форми, із полицями. Підігрів здійснюється парою через змішувачи.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
ГФ-36		Транспортер зі столом для завантаження, габарити: 1200×900 мм, із підвісними лампами, швидкість руху 0,5 м/с.	1		Збірний
ГФ-37		Прямокутна ємність з нижнім спуском для миття алюмінієвих ковпачків. Завантаження та розвантаження ручне.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т

ГФ-38		Шафа для сушіння та стерилізації ковпачків стерильним повітрям температури 180°C.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
КП-2.1 КП-8.1	ЕЕ741	Витратомір для повітря. Вих.сигнал:0...20мА/4...20А. Ступінь захисту: IP65 Робоча температура: С°:-20...+60. Діапазон вимірювань: RH:0...100%	2		Матеріал корпусу полікарбоната – АБС
КП-2.2 КП-2.3 КП-8.2 КП-8.3	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань +0,2%.	4	376 г	Збірний
КП-3.1 КП-9.1	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань +0,2%.	2	376 г	Збірний
КП-4.1 КП-10.1 КП-11.1	TR57- М	Датчик температури. Діапазон вимірювань: (-20) – 100°C. Похибка: 2,5% від повної шкали. Вихідний сигнал 4 –20 мА	3		Збірний
КП-6.1 КП-13.1	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань +0,2%.	2	376 г	Збірний
КП-17.1 КП-18.1	GM90 0	Прилад для вимірювання температури в ферментері. Пірометр з діапазоном вимірювань від 0 до 100°C.	2	210 г	Збірний
КП-17.2 КП-18.2	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, спеціалізований для фармацевтичної промисловості із діапазоном вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань +0,2%.	2	376 г	Збірний
КП-23.1 КП-24.1		Цифровий термометр. Діапазон вимірюваної температури: -50°C до 270°C. Точність ±1°C	2		Матеріал захисту датчика - кислотостійка сталь 1H18N9T

КП-27.1	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань складає +0,2%.	1	376 г	Збірний
КП-32.1 КП-33.1 КП-34.1 КП-35.1 КП-37.1 КП-38.1	TR40	Термометр опору. Діапазон вимірювання від –200 до +600 °С. Чутливий елемент: Pt100. Приєднання: вставний або вкручуваний.	6		Збірний
К-39		Колба для рідкофазного культивування посівного матеріалу об'єм - 0,25 л.	6		Термічно стійке скло ТС
Фр-40		Посівний ферментер (інокулятор) об'єм 2,0 м ³ з нижнім зливом. Циліндричний апарат з еліптичними кришкою та днищем, коефіцієнт заповнення до 0,8 від номінального об'єму, завантаження по трубопроводу або вручну через люк. Перемішування комбіноване – механічною лопатевою мішалкою з кутовою швидкістю 252 об/хв. та повітрям через барботер, потужність електродвигуна з редуктором 10 кВт. Пароводяна суцільна сорочка.	2		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Ф-41	HST0 110	Фільтр фланцевий для стерилізації повітря. Фільтруючий матеріал - базальтове супертонке волокно з щільністю упаковки 100 кг/м ³ . Ефективність очистки 99,999%. Стерилізація гострою парою разом з усім обладнанням технологічної лінії.	2		Неірж. сталь 12Х18Н10Т

Ф-42		Фільтр-вловлювач фланцевий для відпрацьованого повітря.	2		Збірний
Н-43	СМ	Насос для асептичного транспортування культуральної рідини, відцентровий горизонтальний консольний одноступеневий з робочим колесом закритого типу.	1		Збірний
Фр-44		Виробничий ферментер об'єм 19,0 м ³ з нижнім зливом. Циліндричний апарат з еліптичними кришкою та днищем, коефіцієнт заповнення до 0,8 від номінального об'єму, завантаження по трубопроводу або вручну через люк. Перемішування комбіноване – механічною лопатевою триярусною мішалкою з кутовою швидкістю 180 об/хв. та повітрям через барботер, потужність електродвигуна з редуктором до 32 кВт. Пароводяна суцільна сорочка.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Ф-45	HST0 110	Фільтр фланцевий для стерилізації повітря. Фільтруючий матеріал - базальтове супертонке волокно з щільністю упаковки 100 кг/м ³ . Ефективність очистки 99,999%. Стерилізація гострою парою разом з усім обладнанням технологічної лінії.	2		Неірж. сталь 12Х18Н10Т
Ф-46		Фільтр-вловлювач фланцевий для відпрацьованого повітря.	2		Збірний
Н-47	СМ	Насос для асептичного транспортування	1		Збірний

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		133

		культуральної рідини, відцентровий горизонтальний консольний одноступеневий з робочим колесом закритого типу.			
P-48		Реактор для обробки культуральної рідини об'єм 15 м ³ з нижнім зливом. З еліптичними кришкою та днищем, із суцільною сорочкою, барботером та рамною мішалкою з кутовою швидкістю 16 об/хв.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
Д-49 Д-56 Д-59 Д-62		Об'ємно-ваговий дозатор для рідких та сипких речовин	4		Неірж. сталь 12X18H10T
Н-50 Н-52 Н-54 Н-57 Н-60 Н-64		Відцентрові насоси	6		Збірний
Ф-51	ФПА КМ 25-45	Автоматичний фільтр-прес, що працює під тиском 1,2 МПа з габаритними розмірами 3780×1250×4240	1		Неірж. сталь 12X18H10T
З-53		Збірник для накопичення фільтрату перед подачею рідини у іонообмінну колону. Місткість 4,0 м ³ .	2		Неірж. сталь 12X18H10T
ІО-55 ІО-58 ІО-61		Катіонітна іонообмінна колона зі смолою КБ-2. Відкрита з нижньою подачею рідини.	6		Неірж. сталь 12X18H10T
З-63		Збірник для високоактивних нейтральних елюатів з нижнім спуском. Місткість 1,0 м ³ .	1		Неірж. сталь 12X18H10T
З-65		Збірник для кислих фракцій елюатів з нижнім спуском. Місткість 1,0 м ³ .	1		Неірж. сталь 12X18H10T
ІО-66		Аніонітна іонообмінна	1		Неірж.

		колона з смолою ЭДЭ-10. Відкрита з верхньою подачею рідини.			сталь 12X18H10T
КП-39.1		Цифровий термометр. Діапазон вимірюваної температури: -50°C до 270°C. Точність $\pm 1^{\circ}\text{C}$	1		Матеріал захисту датчика - кислотостій ка сталь 1H18N9T
КП-40.1 КП-44.2 КП-48.3	GM90 0	Прилад для вимірювання температури в ферментері. Пірометр з діапазоном вимірювань від 0 до 100°C.	3	210 г	Збірний
КП-40.2 КП-44.1 КП-48.2	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, спеціалізований для фармацевтичної промисловості із діапазоном вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань +0,2%.	3	376 г	Збірний
КП-40.3 КП-44.3 КП-48.4		Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань складає +0,2%.	3		Збірний
КП-48.1 КП-53.1 КП-63.1 КП-65.1	pH101 П	Датчик для вимірювання рН. Вих. Сигнал 4 –20 мА. Діапазон вимірювання рН – 0...14. Допустима похибка абсолютного вимірювання ЕРС = +0,4мВ	4	1000 г	Збірний
КП-51.1		Цифровий термометр. Діапазон вимірюваної температури: -50°C до 270°C. Точність $\pm 1^{\circ}\text{C}$	1		Матеріал захисту датчика - кислотостій ка сталь 1H18N9T
КП-51.2	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань складає +0,2%.	1	376 г	Збірний
P-67		Реактор для осадження гідроокисів вертикальний циліндричний зі сферичним днищем і кришкою. Місткість 1,25м ³ . Мішалка рамного	1		Неірж. сталь 12X18H10T

		типу 46 об/хв. Потужність, що споживається 2,8 кВт.			
НФ-68		Нутч-фільтр. Місткість 0,63м³. Вертикальний, циліндричний з нижнім спуском. Фільтр працює під розрідженням. D=1000 мм, H=1480 мм.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
P-69		Реактор для накопичення і обробки фільтрату. Місткість 1,6 м³. Мішалка рамного типу 48 об/хв.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
Д-70 Д-73 Д-76 Д-79		Об'ємно-ваговий дозатор для рідких та сипких речовин	4		Неірж. сталь 12X18H10T
НФ-71		Нутч-фільтр. Місткість 0,63м³. Вертикальний, циліндричний з нижнім спуском. Фільтр працює під розрідженням. D=1000 мм, H=1480 мм.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
P-72		Реактор для накопичення і осадження фільтрату, із суцільною сорочкою для охолодження. Місткість 1,25 м³. Мішалка рамного типу 48 об/хв.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
ДФ-74		Друк-фільтр для фільтрування осаду об'єм 0,6 м³. D=1000 мм, H=1200 мм. Циліндричний вертикальний з нижнім спуском.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
P-75		Реактор для розчинення основи вертикальний циліндричний. Місткість 0,1м³. Оснащений мішалкою 75 об/хв. Потужність, що споживається 0,8 кВт.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
ІО-77		Катіонітна іонообмінна колона з смолою КУ-2-20. Відкрита з верхньою подачею рідини.	2		Неірж. сталь 12X18H10T
P-78		Реактор для знезоленого	1		Неірж.

		концентрату вертикальний циліндричний. Місткість 0,1м³. Оснащений мішалкою 75 об/хв. Потужність, що споживається 0,8 кВт.			сталь 12X18H10T
ДФ-80		Друк-фільтр для фільтрування осаду об'єм 0,6 м³. D=1000 мм, H=1200 мм. Циліндричний вертикальний з нижнім спуском.			
Н-81		Відцентровий насос	1		Збірний
Ф-82		Стерилізуючий фільтр Millipore з розміром пор не більше 0,45 мкм.	2		Збірний
З-83		Збірник стерильного розчину із сорочкою для охолодження. Місткість 0,02 м³.	1		Неірж. сталь 12X18H10T
ГФ-84		Апарат для дозування розчину у флакони шприцевого типу. Величину дози регулюють величиною ходу поршня шприца.	1		Збірний
Сш-85	IVF 650/2 D	Сушильна шафа вакуумна. Вивантаження та завантаження ручне. Місткість камери льодового конденсатора 8 кг, продуктивність льодового конденсатора 6 кг/доба	1		Неірж. сталь 12X18H10T
ГФ-86		Апарат для закупорювання флаконів гумовими пробками.	1		Збірний
ГФ-87		Апарат для закатування флаконів алюмінієвими ковпачками. Продуктивність 2850 флаконів/год.	1		Збірний
ГФ-88	СК-010	Машина для нанесення самоклеючих етикеток на суху бічну вертикальну поверхню флакона, продуктивність 8000 шт/год	1	125 кг	Збірний
КП-67.1 КП-69.1	pH101 П	Датчик для вимірювання рН. Вих. Сигнал 4 –20 мА.	5	1000 г	Збірний

					МД 162. БТ-6108. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		137

КП-72.1 КП-75.1 КП-78.1		Діапазон вимірювання рН – 0...14. Допустима похибка абсолютного вимірювання ЕРС = +0,4мВ			
КП-68.1 КП-69.2 КП-71.1 КП-74.2 КП-80.2	PI289 4	Датчик для вимірювання тиску, діапазон вимірювань (-1) –10 бар; похибка вимірювань складає +0,2%.	5	376 г	Збірний
КП-74.1 КП-80.1	TR40	Термометр опору. Діапазон вимірювання від –200 до +600 °С. Чутливий елемент: Pt100. Приєднання: вставний або вкручуваний.	2		Збірний
КП-83.1		Цифровий термометр. Діапазон вимірюваної температури: -50°С до 270°С. Точність ±1°С	1		Матеріал захисту датчика - кислотостійка сталь 1Н18N9Т
КП-85.1	ВПЗ-У	Вакуумметр. Діапазон вимірювань від 0 до 160 кПа. Діапазон робочих температур від -50 до +60 °С	1		Збірний
КП-85.2	TR40	Термометр опору. Діапазон вимірювання від –200 до +600 °С. Чутливий елемент: Pt100. Приєднання: вставний або вкручуваний.	1		Збірний