

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ  
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Факультет біотехнології та біоінженерії**

**Кафедра біотехніки та інженерії**

До захисту допущено:

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ Вікторія МЕЛЬНИК

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**Дипломний проєкт**

**на здобуття ступеня бакалавра**

**за освітньо-професійною програмою «Біотехнології»**

**спеціальності 162 «Біотехнологія та біоінженерія»**

**на тему: «Лінія виробництва ін'єкційного розчину на основі L-аргініну.  
Стадія підготовки поживного середовища»**

Виконала:

студентка IV курсу, групи БІ-21

Козидуб Олександра Ростиславівна \_\_\_\_\_

Керівник:

Старший викладач, кандидат технічних наук

Фесенко Сергій Вікторович \_\_\_\_\_

Консультант з Розділу 3. Технологічна схема:

Старший викладач, кандидат технічних наук

Тітова Лариса Олександрівна \_\_\_\_\_

Рецензент:

Посада, науковий ступінь, вчене звання,

Прізвище, ім'я, по батькові \_\_\_\_\_

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

Студентка \_\_\_\_\_

Київ – 2026 року

## ВІДОМІСТЬ ДИПЛОМНОГО ПРОЄКТУ

| № з/п | Формат | Позначення         | Найменування                 | Кількість листів | Примітка |
|-------|--------|--------------------|------------------------------|------------------|----------|
| 1     | A4     |                    | Завдання на дипломний проєкт | 1                |          |
| 2     | A4     | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Пояснювальна записка         | 118              |          |
| 3     | A1     | ДП БІ21. 04.001 ТС | Технологічна схема           | 2                |          |
| 4     | A1     | ДП БІ21. 04.002 АС | Апаратурна схема             | 1                |          |
| 5     | A1     | ДП БІ21. 04.003 КА | Креслення апарату            | 2                |          |
| 6     | A4     | ДП БІ21. 04.004 СП | Специфікація обладнання      | 2                |          |
| 7     | A4     |                    | Список творчих досягнень     | 1                |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |
|       |        |                    |                              |                  |          |

|           |               |       |      |                                 |                                                       |        |
|-----------|---------------|-------|------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|
|           |               |       |      | <b>ДП БІ21. 04.000 ВДП</b>      |                                                       |        |
|           | ПІБ           | Підп. | Дата | Відомість<br>дипломного проєкту | Лист                                                  | Листів |
| Розробн.  | Козидуб О. Р. |       |      |                                 | 1                                                     | 1      |
| Керівн.   | Фесенко С. В. |       |      |                                 | КПІ ім. Ігоря<br>Сікорського<br>Каф. БТІ<br>Гр. БІ-21 |        |
| Консульт. | Тітова Л. О.  |       |      |                                 |                                                       |        |
| Н/контр.  |               |       |      |                                 |                                                       |        |
| Зав.каф.  | Мельник В. М. |       |      |                                 |                                                       |        |

**Пояснювальна записка**  
**до дипломного проєкту**  
**на тему: «Лінія виробництва ін'єкційного розчину на основі L-**  
**аргініну. Стадія підготовки поживного середовища»**

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

**Факультет біотехнології і біотехніки**

**Кафедра промислової біотехнології та біотехніки**

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»

Освітньо-професійна програма «Біотехнології»

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ Вікторія МЕЛЬНИК

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 р.

**ЗАВДАННЯ**

**на дипломний проєкт студенту**

**Козидуб Олександрі Ростиславівні**

1. Тема проєкту «Лінія виробництва ін'єкційного розчину на основі L-аргініну. Стадія підготовки поживного середовища», керівник проєкту Фесенко Сергій Вікторович, кандидат технічних наук, затверджені наказом по університету від «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 р. №\_\_-с\_\_.
2. Термін подання студентом проєкту \_\_ червня 2026 року
3. Вихідні дані по проєкту: кінцевий продукт – фармацевтичний ін'єкційний розчин на основі L-аргініну в флаконах; виробниче культивування здійснюється у ферментері.
4. Зміст пояснювальної записки: обрати та надати характеристику продуцента для виробництва L-аргініну; розглянути біохімічні основи біосинтезу L-аргініну; проаналізувати методики створення високопродуктивних продуцентів; дати характеристику кінцевого продукту; скласти матеріальний баланс виробництва; навести технологічну та апаратурну схему виробництва; обґрунтувати вибір конструкції пластинчастого теплообмінника; провести технологічний та конструктивний розрахунки основного обладнання;

здійснити вибір допоміжного обладнання; навести креслення загального виду пластинчастого теплообмінника.

5. Перелік графічного матеріалу (із зазначенням обов'язкових креслеників, плакатів, презентацій тощо): технологічна схема – 2 арк. А1, апаратурна схема – 1 арк. А1, креслення загального виду пластинчастого теплообмінника – 2 арк. А1, презентація.
6. Консультанти розділів проєкту

| Розділ   | Прізвище, ініціали та посада консультанта                               | Підпис, дата   |                  |
|----------|-------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
|          |                                                                         | завдання видав | завдання прийняв |
| Розділ 3 | ст. викл. каф. промислової біотехнології та біофармації<br>Тітова Л. О. |                |                  |

## 7. Дата видачі завдання

### Календарний план

| № з/п | Назва етапів виконання дипломного проєкту                                                                      | Термін виконання етапів проєкту | Примітка |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|
| 1     | Отримання теми і вихідних даних. Вступ, Характеристика сировини, біологічного агента, обґрунтування технології | 20.04.2026 – 27.04.2026         |          |
| 2     | Біохімічні основи технологічного процесу                                                                       | 27.04.2026 – 04.05.2026         |          |
| 3     | Технологічна частина. Оформлення технологічної схеми                                                           | 04.05.2026 – 11.05.2026         |          |
| 4     | Розрахунок обладнання для проведення технологічного процесу. Оформлення апаратурної схеми                      | 11.05.2026 – 18.05.2026         |          |
| 5     | Охорона праці та охорона довкілля                                                                              | 18.05.2026 – 25.05.2026         |          |
| 6     | Оформлення пояснювальної записки                                                                               | 25.05.2026 – 01.06.2026         |          |
| 7     | Подання дипломного проєкту на рецензування                                                                     | 08.06.2026                      |          |
| 8     | Подання дипломного проєкту та рецензії до екзаменаційної комісії                                               | 09.06.2026                      |          |

Студент \_\_\_\_\_

Олександра КОЗИДУБ

Керівник \_\_\_\_\_

Сергій ФЕСЕНКО

## РЕФЕРАТ

Дипломний проєкт містить 118 с., 7 рис., 6 табл., 41 посилань.

Дипломний проєкт присвячено розробці модернізованої промислової технології одержання очищеної солі амінокислоти — L-аргініну гідрохлориду з подальшим виготовленням ін'єкційного розчину та проєктуванню пластинчастого теплообмінного обладнання.

У роботі обрано в якості продуцента L-аргініну штам *Corynebacterium glutamicum* Сс6, отриманий в результаті комбінованого індукованого мутагенезу. Досліджено морфо-фізіологічні, біохімічні та культуральні ознаки обраного біологічного агента, відповідно до яких підібрано умови оптимального процесу культивування (температура 30 °С, рН = 7,0–7,2, частота обертання мішалки 180 об/хв, тривалість біосинтезу 48 год).

Для виділення та очищення L-аргініну обрано метод іонообмінної хроматографії на слабокислотному макропористому катіоніті типу D155 в H<sup>+</sup>-формі, що забезпечує отримання елюату із чистотою понад 98% та виключає стадії повторної перекристалізації

Обґрунтовано вибір розбірного пластинчастого теплообмінника із шевронним гофруванням пластин типу «ялинка» для інтенсифікації теплообміну. Наведено технологічний, тепловий та конструктивний розрахунки теплообмінника.

У проєкті представлені технологічна та апаратурна схеми виробництва ін'єкційного розчину на основі L-аргініну.

L-АРГІНІН, *CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM*, ПЛАСТИНЧАСТИЙ ТЕПЛООБМІННИК, ІНТЕНСИФІКАЦІЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ

|         |      |               |        |      |                    |                                   |      |
|---------|------|---------------|--------|------|--------------------|-----------------------------------|------|
|         |      |               |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ |                                   |      |
| Зм.     | Арк. | № докум.      | Підпис | Дата |                    |                                   |      |
| Розроб. |      | Козидуб О. Р. |        |      | РЕФЕРАТ            | Стадія                            | Арк. |
| Конс.   |      |               |        |      |                    | Д                                 | 4    |
|         |      |               |        |      |                    | 118                               |      |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                    | КПІ ім. Ізгоря Сікорського<br>ФБТ |      |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                    |                                   |      |

## ABSTRACT

The diploma project contains 118 p., 7 figs., 6 tables, 41 references.

The project is dedicated to the development of a modernized industrial technology for obtaining the purified amino acid salt — L-arginine hydrochloride, followed by the manufacturing of an injection solution, and the design of plate heat exchange equipment.

The strain *Corynebacterium glutamicum* Cc6, obtained as a result of combined induced mutagenesis, was selected as the L-arginine producer in this work. The morpho-physiological, biochemical, and cultural characteristics of the chosen biological agent were investigated, based on which the optimal cultivation process conditions were selected (temperature 30 °C, pH = 7.0–7.2, stirrer rotation speed 180 rpm, biosynthesis duration 48 h).

For the isolation and purification of L-arginine, the method of ion-exchange chromatography on a weakly acidic macroporous cation exchanger of D155 type in H<sup>+</sup>-form was chosen, which ensures obtaining an eluate with a purity of over 98% and eliminates the stages of repeated recrystallization.

The choice of a gasketed plate heat exchanger with chevron corrugated plates of the "herringbone" type for heat transfer intensification was substantiated. The technological, thermal, and constructive calculations of the heat exchanger are presented.

The project presents the technological and equipment flowcharts for the production of an injection solution based on L-arginine.

L-ARGININE, CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM, PLATE HEAT EXCHANGER, INTENSIFICATION, BIOTECHNOLOGY

|         |      |               |        |      |                     |                                  |      |         |
|---------|------|---------------|--------|------|---------------------|----------------------------------|------|---------|
|         |      |               |        |      | ДП БІ/21. 04.000 ПЗ |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                     |                                  |      |         |
| Зм.     | Арк. | № докум.      | Підпис | Дата | ABSTRACT            | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
| Розроб. |      | Козидуб О. Р. |        |      |                     | Д                                | 5    | 118     |
| Конс.   |      |               |        |      |                     |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                     |                                  |      |         |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                     |                                  |      |         |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                     | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |

## ЗМІСТ

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВСТУП .....                                                                                  | 8   |
| РОЗДІЛ 1 ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ, БІОЛОГІЧНОГО АГЕНТА.<br>ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ .....     | 10  |
| 1.1 Характеристика сировини .....                                                            | 10  |
| 1.2 Обґрунтування вибору технології.....                                                     | 14  |
| 1.2.1 Отримання мутантного штаму-продуцента .....                                            | 14  |
| 1.2.2 Умови культивування <i>Corynebacterium crenatum</i> .....                              | 21  |
| 1.2.3 Методи очистки цільового продукту .....                                                | 22  |
| 1.2.4 Апарат для стерилізації поживного середовища .....                                     | 23  |
| РОЗДІЛ 2 БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ .....                                      | 35  |
| 2.1 Схема перебігу процесу .....                                                             | 35  |
| 2.2 Характеристика кінцевого продукту.....                                                   | 38  |
| РОЗДІЛ 3 ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА.....                                                             | 41  |
| 3.1 Матеріали основні і допоміжні .....                                                      | 41  |
| 3.2 Контроль виробництва.....                                                                | 47  |
| 3.3 Матеріальний баланс .....                                                                | 62  |
| 3.4 Опис технологічного процесу .....                                                        | 74  |
| РОЗДІЛ 4 ПІДБІР ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЛАДНАННЯ.....                                            | 97  |
| 4.1 Технологічний та конструктивний розрахунок апарата .....                                 | 97  |
| 4.1.1 Розрахунок теплового навантаження.....                                                 | 97  |
| 4.1.2 Розрахунок середніх значень температур.....                                            | 98  |
| 4.1.3 Розрахунок теплового навантаження з врахуванням втрат у<br>навколишнє середовище ..... | 99  |
| 4.1.4 Розрахунок коефіцієнтів тепловіддачі для теплоносіїв .....                             | 101 |
| 4.1.5 Розрахунок дійсної поверхні теплообміну .....                                          | 102 |
| 4.1.6 Розрахунок гідравлічного опору пластинчастого апарату .....                            | 103 |
| 4.2 Вибір загальнозаводського обладнання.....                                                | 105 |

|         |      |               |        |      |                                  |      |         |
|---------|------|---------------|--------|------|----------------------------------|------|---------|
|         |      |               |        |      | <b>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</b>        |      |         |
| Зм.     | Арк. | № докум.      | Підпис | Дата |                                  |      |         |
| Розроб. |      | Козидуб О. Р. |        |      | <b>ЗМІСТ</b>                     |      |         |
| Конс.   |      |               |        |      |                                  |      |         |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                                  |      |         |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
|         |      |               |        |      | Д                                | 6    | 118     |
|         |      |               |        |      | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |

|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.2.1 Розрахунок напору насосу.....                                                      | 105 |
| 4.2.2 Розрахунок об'ємної витрати .....                                                  | 106 |
| 4.2.3 Розрахунок корисної потужності, що витрачається на транспортування середовища..... | 106 |
| 4.2.4 Розрахунок потужності насоса на вихідному валу .....                               | 106 |
| РОЗДІЛ 5 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА ОХОРОНА ДОВКІЛЛЯ .....                                         | 107 |
| ВИСНОВКИ.....                                                                            | 111 |
| ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....                                                                    | 112 |
| Додатки.....                                                                             | 118 |

## ВСТУП

Аргінін – це умовно незамінна амінокислота, фізіологічно активна в L-формі (L-аргінін), яка відіграє важливу роль у метаболічних шляхах організмів рослин і тварин [1]. Є попередником для синтезу білків та інших біологічно важливих молекул, зокрема поліамінів, проліну, глутамату, креатинфосфату, агматину, сечовини та оксиду азоту (NO). Завдяки здатності збільшувати секрецію гормону росту безпосередньо впливає на імунну систему. Доведено, що при системному введенні препаратів аргініну покращується серцево-судинна функція та зменшується ішемія міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Крім того, аргінін сприяє зниженню артеріального тиску та зменшенню опору ниркових судин у пацієнтів з недостатньою функцією нирок [2].

Світові обсяги виробництва аргініну становлять понад 85–95 тис.тонн/рік, а середня вартість становить 2950–4700 доларів США/тонну, залежно від регіону, що формується витратами на сировину та енергоносіями. Лєвова частка світового виробництва (близько 60–65%) припадає на Азійсько-Тихоокеанський регіон (Китай, Японія, Південна Корея), що зумовлено розвиненою мережею ферментаційних підприємств, доступною та дешевою сировиною.

В Україні на даний момент відсутнє промислове виробництво L-аргініну повного циклу, проте існує низка підприємств, які імпортують (переважно з Китаю) готову субстанцію з подальшою обробкою для отримання нового продукту [3].

|         |      |               |        |      |                    |                                  |      |         |
|---------|------|---------------|--------|------|--------------------|----------------------------------|------|---------|
|         |      |               |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                    |                                  |      |         |
| Зм.     | Арк. | № докум.      | Підпис | Дата | ВСТУП              | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
| Розроб. |      | Козидуб О. Р. |        |      |                    | Д                                | 8    | 118     |
| Конс.   |      |               |        |      |                    |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                    |                                  |      |         |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                    |                                  |      |         |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                    |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                    | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |

Наприклад, у фармацевтичній галузі L-аргінін застосовується в лікарських засобах як діюча речовина, зокрема у продукції виробників ТОВ «Фармак» - ін'єкційний/оральний розчин «Саргін», ПрАТ «Дарниця» - інфузійний розчин «Аргітек», ТОВ «Юрія Фарм» – інфузійний розчин «Тівортін Форте» [4, 5, 6, 7,8].

Існує три основні методи отримання L-аргініну, які включають в собі: гідроліз білків, хімічний та мікробний синтез, останній з яких набуває обертів, у зв'язку зі зростанням екологічної свідомості та розвитком «зеленої» промислової біотехнології, оскільки він є більш екологічно безпечним та економічно вигідним порівняно з традиційними методами. Зі зростанням світового попиту на амінокислоту, актуальним питанням залишається удосконалення та модернізація технологій отримання L-аргініну мікробіологічним методом. Для усунення існуючих проблем, варто розглянути застосування високопродуктивних штамів-продуцентів (зокрема *Corynebacterium glutamicum*, *Escherichia coli*) з використанням генної інженерії, оптимізувати склад поживного середовища та умови культивування [9, 10].

Метою проєкту є модифікація технології отримання L-аргініну.

Завдання проєкту:

- Обрати потенційного продуцента, обґрунтувати вибір, спираючись на його морфологічні, культуральні та фізіологічні особливості;
- Оптимізувати склад живильного середовища та умови культивування на глюкозі, враховуючи метаболічні шляхи утворення аргініну;
- Удосконалити технологію отримання L-аргініну з подальшим використанням для виробництва ін'єкційного лікарського засобу;
- Спроектувати та розрахувати пластинчастий теплообмінник, як ключове обладнання ділянки стерилізації, а також виконати креслення теплообмінника.

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 9    |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                    |      |

## РОЗДІЛ 1 ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ, БІОЛОГІЧНОГО АГЕНТА. ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ.

### 1.1 Характеристика сировини

Основною сировиною, що входить до складу поживного середовища при виробничому культивуванні є вуглеводовмісні субстрати, що містять джерела вуглецю, азоту, мікро та макро-елементів. В якості джерел вуглецю використовують вуглеводи, такі як, глюкоза, сахароза, гідролізати меляси та крохмалю; органічні кислоти – оцтову та пропіонову кислоти та спирти. Джерелами азоту є солі амонію (наприклад, амоній сульфат), газоподібний аміак, а також часто використовують сечовину. За потреби до середовища додають солі калію, натрію, магнію та фосфату, які виконують функцію кофакторів ферментів [11, 12].

У мікробіологічних виробництвах, як джерело вуглецю часто використовують саме мелясу, оскільки вона є більш доступною та економічно вигідною сировиною, проте, зважаючи на кінцеву мету проєкту – отримання ін'єкційного розчину, що має відповідати стандартам фармацевтичного виробництва (вимоги GMP), як основне джерело вуглецю обрано глюкозу.

Також вибір глюкози замість меляси дозволяє спростити схему стадії очищення, виключивши з неї процес попереднього очищення сировини (меляси) та багатоетапного знебарвлення культуральної рідини [12].

Детальний склад поживного середовища, що використовується у даному проєкті наведено у таблиці 1.

|         |               |          |        |      |                                                                                          |                                  |      |         |
|---------|---------------|----------|--------|------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|---------|
|         |               |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ                                                                       |                                  |      |         |
|         |               |          |        |      |                                                                                          |                                  |      |         |
| Зм.     | Арк.          | № докум. | Підпис | Дата | РОЗДІЛ 1 ХАРАКТЕРИСТИКА<br>СИРОВИНИ, БІОЛОГІЧНОГО<br>АГЕНТА. ОБҐРУНТУВАННЯ<br>ТЕХНОЛОГІЇ | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
| Розроб. | Козидцб О. Р. |          |        |      |                                                                                          | Д                                | 10   | 118     |
| Конс.   |               |          |        |      |                                                                                          | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |
|         |               |          |        |      |                                                                                          |                                  |      |         |
| Керівн. | Фесенко С. В. |          |        |      |                                                                                          |                                  |      |         |
| Затв.   | Мельник В. М. |          |        |      |                                                                                          |                                  |      |         |

Таблиця 1. Склад поживного середовища [11]

| Компонент                                 | Концентрація | Роль                               |
|-------------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| Глюкоза                                   | 80 - 100 г/л | Основне джерело вуглецю та енергії |
| Сечовина<br>(карбамід)                    | 10 г/л       | Концентроване джерело азоту        |
| Натрію глутамат                           | 1 г/л        | Метаболічний попередник аргініну   |
| $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$              | 20 г/л       | Додаткове джерело азоту та сірки   |
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$                  | 1,5 г/л      | Джерело фосфору, калію             |
| $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ | 0,5 г/л      | Кофактор                           |
| $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ | 0,02 г/л     | Мікроелемент                       |
| $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ | 0,02 г/л     | Мікроелемент                       |
| Біотин                                    | 0,0001 г/л   | Фактор росту                       |
| Тіаміну<br>гідрохлорид                    | 0,0001 г/л   | Фактор росту                       |

Глюкоза – це кристалічний порошок білого або майже білого кольору із солодким смаком, без запаху. Субстанція має відповідати вимогам щодо чистоти, зазначеним у Державній Фармакопеї України (ДФУ) [13]:

- Прозорість розчину – 10,0 г субстанції розчиняють у 15 мл *води Р*, одержаний розчин має бути прозорим і без запаху;
- Кольоровість розчину – розчин, приготований аналогічно для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>;

- Питоме оптичне обертання – від +52,5° до +53,3°, у перерахунку на безводну речовину;
- Сторонні цукри, розчинний крохмаль, декстрини – 1,0 г субстанції розчиняються при кип'ятінні у 30 мл спирту (90% об/об) Р і охолоджують, не має спостерігатися видимих змін розчину;
- Сульфіти – не більше 0,0015 %;
- Хлориди – не більше 0,0125 %;
- Сульфати – не більше 0,02 %;
- Кальцій – не більше 0,02 %;
- Свинець у цукрах – не більше 0,00005%;
- Вода – від 7,0 % до 9,5 %;
- Сульфатна зола – не більше 0,1%;

Сечовина – кристалічний порошок білого або майже білого кольору або прозорі кристали. Сечовина повинна відповідати вимогам нормативної документації (НД), зокрема ДСТУ 7312:2013 - Сечовина (карбамід). Технічні умови, або фармакопейним вимогам щодо вмісту речовини та домішок [13, 14].

Натрію глутамат – мононатрієва сіль глутамінової кислоти, білий кристалічний порошок, без запаху. У середовищі відіграє роль органічного джерела азоту та метаболічного попередника у біосинтезі L-аргініну, повинен відповідати вимогам ДФУ [13, 15].

Наступний ряд компонентів, що входять до складу поживного середовища, мають відповідати вимогам ДФУ [13]:

- Амоній сульфат ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) – безбарвні або білі кристали, добре розчинні у воді;
- Калій дигідрофосфат (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) – білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, добре розчинні у воді;

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 12   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                    |      |

- Магній сульфат гептагідрат ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) – безбарвні або білі кристали, добре розчинні у воді;
- Ферум(II) сульфат гептагідрат ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) – зеленувато-блакитні кристали, розчинні у воді;
- Манган(II) сульфат гептагідрат ( $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) – блідо-рожеві кристали, добре розчинні у воді;
- Біотин – водорозчинний вітамін групи В;
- Тіамін гідрохлорид – білий а бо майже білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді.
- Вода очищена — це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, що мають бути стерильними й апірогенними.

Наступним етапом після виробничого біосинтезу L-аргініну є приготування ін'єкційного розчину, до складу якого входять [13]:

- Хлористоводнева кислота концентрована ( $\text{HCl}$ ) – прозора, безбарвна, димляча рідина з гострим запахом, що повинна відповідати вимогам ДФУ;
- Вода для ін'єкцій — це очищена вода, яка використовується як розчинник під час приготування лікарських засобів для парентерального застосування, відповідно до вимог ДФУ.

Умови зберігання компонентів регламентуються паспортами безпеки хімічних речовин (Safety DATA Sheets, SDS), які містять вимоги щодо безпечного поводження, транспортування та зберігання речовин.

Усі компоненти поживного середовища повинні зберігатися у герметично закритій тарі, у сухих, добре вентильованих приміщеннях, захищених від дії світла, вологи та підвищених температур, з урахуванням їх хімічної несумісності та класу небезпеки. Це дозволяє зберігати якість речовин, не втрачаючи їх первинних властивостей [16].

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 13   |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |                    |      |

Під час виробничого процесу та по його завершенню утворюються відходи різного характеру: стічні води, біомаса, відпрацьоване повітря та допоміжні матеріали, що потребують подальшої утилізації та переробки згідно з Законом України «Про управління відходами» №2320-IX [17].

Стічні води перед скиданням у каналізацію підлягають очистці до досягнення встановлених норм [18]. Відпрацьована біомаса, що містить клітини продуцента (*Corynebacterium glutamicum*), а також характеризується високим вмістом білків та амінокислот, після термічної інактивації може бути використана у сільському господарстві як кормова добавка або біодобриво [19]. Відпрацьоване повітря перед викидом в атмосферу підлягає очищенню від аерозольних частинок та мікроорганізмів за допомогою фільтраційних систем, відповідно до вимог ДБН В.2.5-67:2013 "Опалення, вентиляція та кондиціонування" [20].

## 1.2 Обґрунтування вибору технології

Як зазначалось раніше, виробництво L-аргініну можливо здійснювати трьома методами: гідроліз білків, хімічний та мікробіологічний синтез. Гідроліз білків дозволяє отримувати суміш амінокислот з подальшим виділенням цільового продукту, проте характеризується складністю очищення. Хімічний синтез є багатостадійним та енергозатратним процесом, під час його утворюється рацемат (суміш L- та D-форм), який необхідно додатково розділяти. Мікробіологічний синтез забезпечує високий вихід продукту та екологічність процесу, тому доцільним є саме його використання [10].

### 1.2.1 Отримання мутантного штаму-продуцента

Типовими продуцентами амінокислот є представники родів *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Micrococcus*, *Arthrobacter* [20]. Найбільш широке промислове застосування у виробництві L-аргініну знайшли грампозитивні паличкоподібні бактерії видів *Corynebacterium glutamicum*,

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 14   |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |                    |      |

*Corynebacterium crenatum* та *Brevibacterium flavum*. Ці мікроорганізми характеризуються природною здатністю до синтезу амінокислот родини глутамату, високою швидкістю росту на відносно дешевих субстратах (глюкоза, м'яса) та генетичною пластичністю, що дозволяє створювати високопродуктивних продуцентів методами генетичної інженерії [21].

Для реалізації даної технології у якості біологічного агенту (БА) обрано штам *Corynebacterium crenatum* SYPA5-5, згідно з порівняльним геномним аналізом, цей штам є прямим «нащадком» дикого штаму *C. crenatum* AS 1.542 (*C. glutamicum*). Штам було отримано шляхом класичного індукованого мутагенезу та штучного добору за ознакою стійкості до аналогів аргініну, що дозволило досягнути рівня продукції приблизно 14,2 г/л. Для подальшої інтенсифікації синтезу L-аргініну цей штам було піддано генетичній інженерії для отримання суперпродуцента *C. crenatum* Cc6 [22, 23].

Створення продуцентів L-аргініну шляхом природного добору не використовується, оскільки надлишкове накопичення амінокислот не забезпечує мікроорганізмам еволюційних переваг і зазвичай блокується механізмами метаболічної регуляції [22].

На противагу цьому, штучний добір як метод створення сучасних промислових продуцентів широко застосовується як етап стабілізації існуючих штамів або створення нових мутантних. Існує детальна інформація щодо створення штаму *C. crenatum* SYPA5-5 на основі диких клітин *C. crenatum* AS 1.542 з використанням штучного добору на селективних середовищах. Для цього музейну культуру *C. crenatum* AS 1.542 відновлювали на повному агаризованому середовищі Лурія-Бертані (зі складом: триптон – 10 г/л, дріжджовий екстракт – 5 г/л, NaCl – 10/л, агар – 20 г/л), інкубували при 30°C протягом 24 годин, отримані колонії аналізували та пересівали чисті, ізольовані колонії в пробірки зі скошеним агаром. Отримані клітини суспендували у стерильному 0,9%

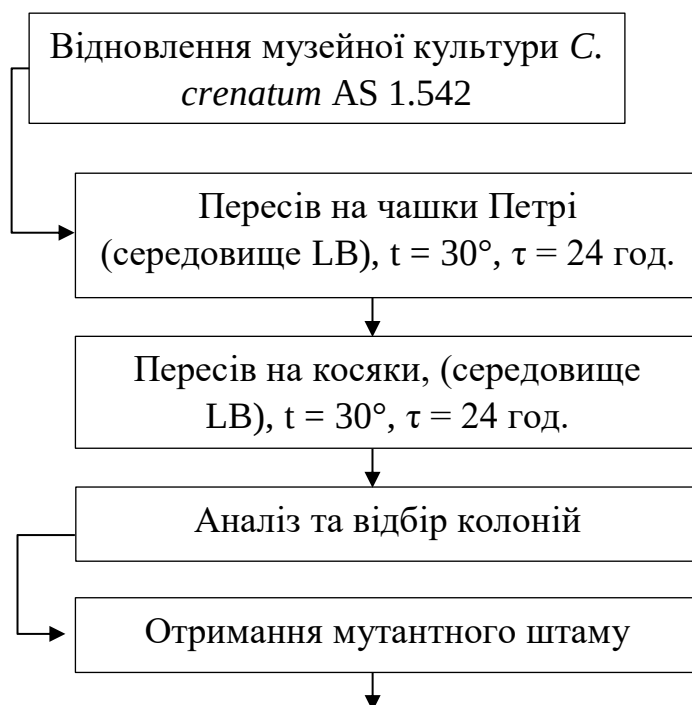
|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 15   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                    |      |

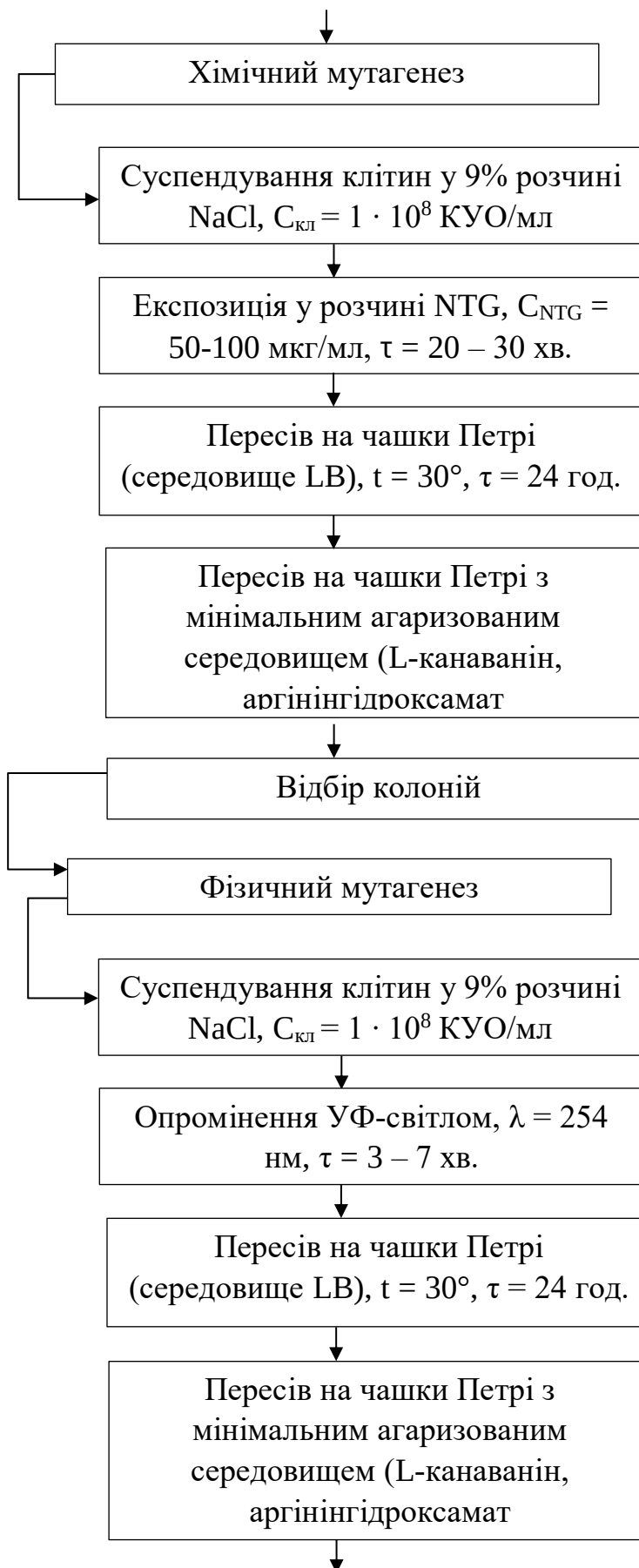
розчині NaCl до концентрації  $1 \cdot 10^8$  КУО/мл після чого піддавали комплексному впливу мутагенних чинників: [22]

- Хімічний мутагенез – обробка розчином N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідину (NTG) у концентрації 50–100 мкг/мл протягом 20–30 хвилин – повторний пересів, вибір колоній.
- Фізичний мутагенез – опромінення УФ-світлом протягом 3-7 хвилин ( $\lambda = 254$  нм) – повторний пересів, вибір колоній;

Після впливу мутагенних чинників клітини висівали на мінімальне агаризоване середовище, що містило структурні аналоги аргініну (L-канаванін та аргінінгідроксамат) для проведення штучного добору. Виживали лише ті клітини, у яких внаслідок випадкових мутацій було порушено систему метаболічної регуляції. Відібрані колонії регенерували висівом на поживне середовище LB, стабілізували шляхом багаторазового пересіву на скошений агар з аналогічним селективним тиском [22].

Блок-схема порядку отримання вихідного штаму L-аргініну *C. crenatum* SYPA5-5:

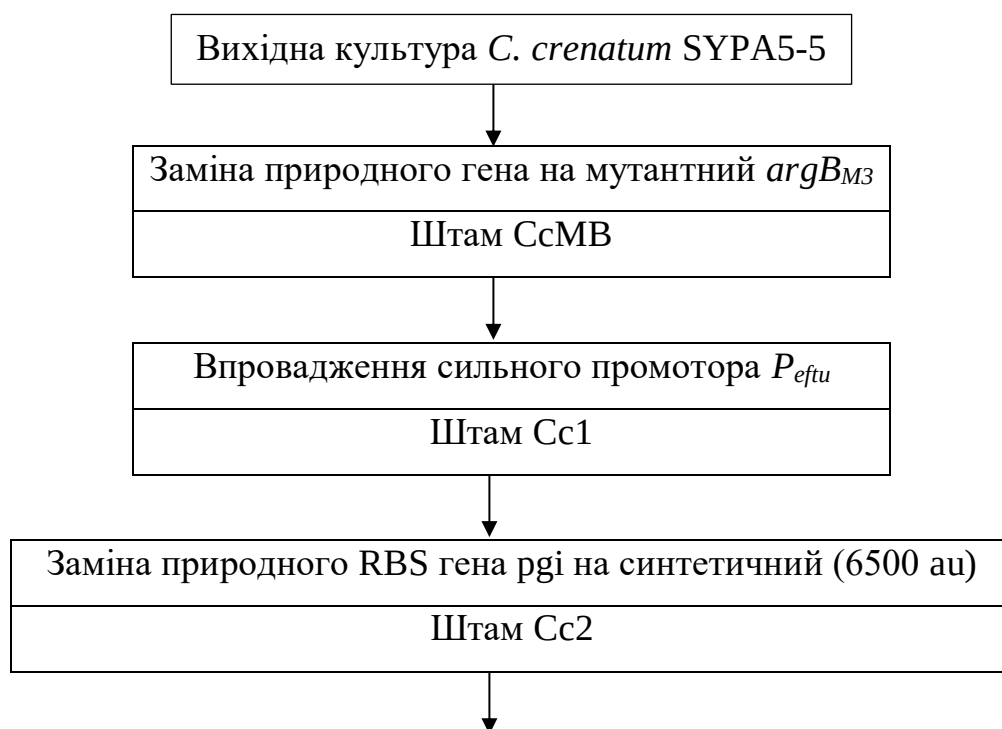


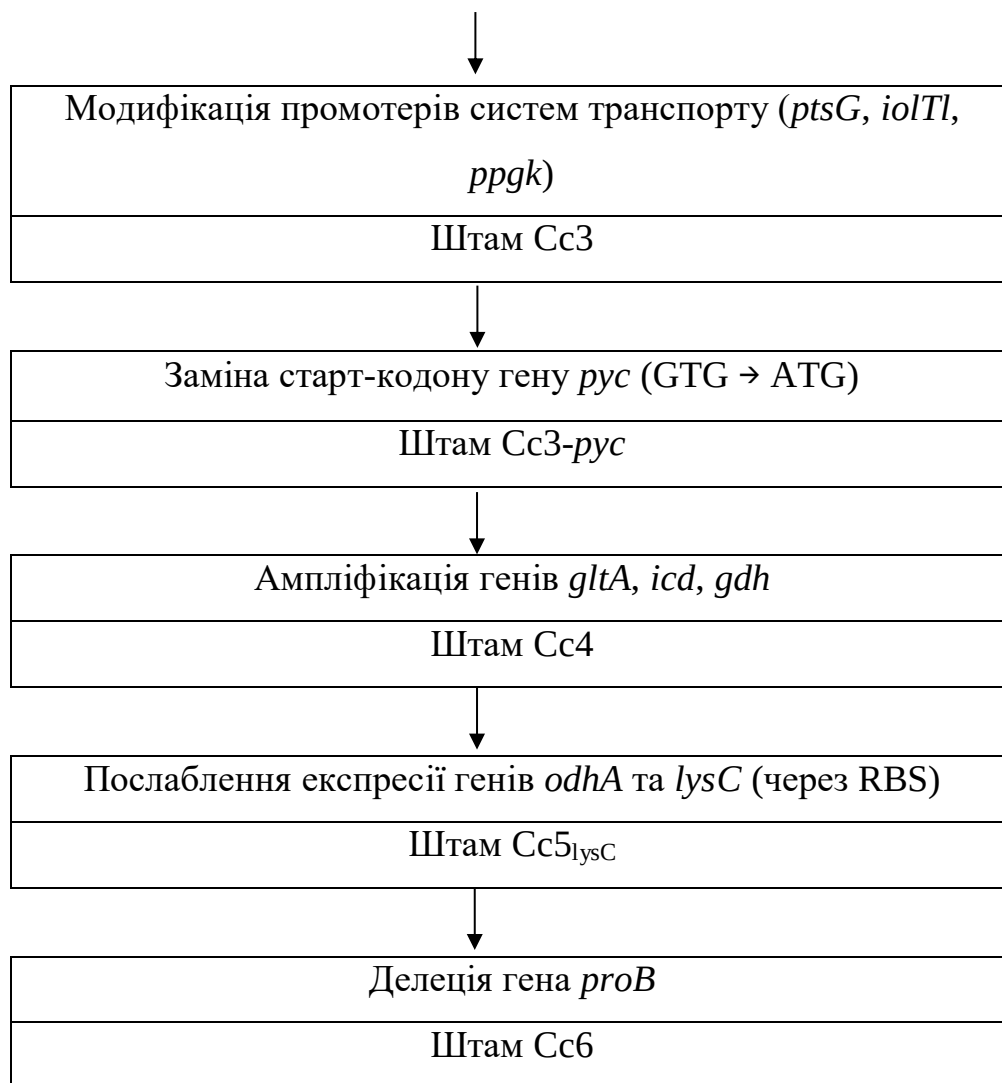




Далі отриману культуру *C. crenatum* SYPA5-5 модифікували шляхом генетичної інженерії, зокрема методами спрямованого мутагенезу для зняття аллостеричного гальмування ферментів, ампліфікації (збільшення) ключових генів біосинтезу та делеції генів побічних продуктів метаболізму. У результаті чого отримано штам суперпродуцент – *C. crenatum* Cc6 [23]:

Блок-схема порядку генетичних модифікацій отримання суперпродуцента *C. Crenatum* Cc6





Першим етапом створення модифікованого штаму, стало усунення ретроінгібування (інгібування кінцевим продуктом) ферменту NAGK (N-ацетилглутаматкінази), який у дикому (батьківському) штамі блокує синтез аргініну при його надмірній концентрації. Заміна нативного гена *argB* на мутантну форму *argB<sub>M3</sub>* дозволяє клітині ігнорувати сигнали про високу концентрацію аргініну, забезпечуючи безперервний його синтез. Додатково нативні промотори оперонів *argCJBDFR* та *argGH* були замінені на сильний конститутивний промотор  $P_{\text{eftu}}$ , що уможлиблює безперервну експресію ключових ферментів незалежно від фази росту клітини або наявності регуляторних білків-репресорів [22].

Оскільки синтез однієї молекули L-аргініну потребує значної кількості НАДФ-Н, було проведено оптимізацію центрального метаболізму шляхом заміни сайту зв'язування рибосом (RBS) гена *pgi* на слабший синтетичний аналог. Це обмежило подальші перетворення глюкози у гліколізі, спрямовуючи значну частину глюкози в пентозофосфатний шлях, де NADPH генерується як побічний продукт. Додатково, для інтенсифікації початкових стадій споживання субстрату, було замінено старт-кодон гена піруваткарбоксилази *pus* (GTG на ATG), що підвищило вміст оксалоацетату [22].

Заключним етапом стало блокування синтезу побічних амінокислот – лізину та проліну. Було введено додаткові копії генів *gltA*, *icd* та *gdh* за рахунок чого підсилено синтез глутамату — основного попередника для утворення аргініну. Одночасно з цим було проведено послаблення експресії гена *lysC* та повну інсерційну делецію (видалення) гена *proB* [22].

У результаті здійснених маніпуляцій було досягнуто збільшення виходу цільового продукту – L-аргініну з 14,2 г/л (батьківський штам) до 27,3 г/л (мутантний штам Cc6), що представлено у таблиці 2.

Таблиця 1.2.2 – Порівняльна характеристика продуктивності вихідного та мутантного штамів *C. crenatum* [22]

| Штам | Характеристика штам                      | Концентрація L-аргініну, г/л | Сумарний приріст, % |
|------|------------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Cc0  | Батьківський штам SYPA5-5                | 14,2 ± 0,83                  | —                   |
| CcMB | Зняття ретроінгібування ( <i>argB</i> )  | 15,9 ± 0,47                  | +12,0%              |
| Cc1  | Використання конститутивних промоторів   | 16,9 ± 0,58                  | +19,0%              |
| Cc2  | Оптимізація запасу НАДФ-Н ( <i>pgi</i> ) | 18,8 ± 0,36                  | +32,4%              |

Продовження таблиці 1.2.2.

|         |                                                                      |                 |        |
|---------|----------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|
| Cc3     | Інтенсифікація початкових стадій споживання субстрату                | $19,5 \pm 0,29$ | +37,3% |
| Cc3-рус | Посилення швидкості зчитування гена піруваткарбоксилази              | $20,2 \pm 0,33$ | +42,2% |
| Cc4     | Посилення шляху синтезу глутамату                                    | $21,1 \pm 0,35$ | +48,6% |
| Cc5lysC | Модифікація вузла розгалуження <i>odhA</i> , зниження синтезу лізину | $25,8 \pm 0,36$ | +81,7% |
| Cc6     | Блокування шляху проліну ( <i>proB</i> )                             | $27,3 \pm 0,35$ | +92,3% |

### 1.2.2 Умови культивування *Corynebacterium crenatum*

Температурний режим є одним з критичних факторів, що визначають швидкість ферментативного синтезу та стабільність клітин продуцента. Для більшості штамів *C. glutamicum* та *C. crenatum*, оптимальною температурою культивування є 30-33 °С, відхилення від діапазону призводить до втрати фізіологічної активності бактерій або до повної їхньої загибелі [12]

У процесі біосинтезу L-аргініну оптимальним є підтримання нейтрального значення рН –  $7,0 \pm 0,2$ . Під час активного росту бактерії споживають амонійний азот, що призводить до закислення середовища, для коригування рН у лабораторних умовах (у колбах) вносять крейду ( $\text{CaCO}_3$ ), у промислових масштабах (у ферментерах) часто застосовують автоматичне титрування 30% розчином  $\text{NH}_4\text{OH}$  [12].

Оскільки *C. crenatum* є аеробним мікроорганізмом, важливим є підтримка оптимального рівня розчиненого кисню у середовищі, оскільки він є одним з ключових лімітуючих факторів біосинтезу L-аргініну. Кисень необхідний б для

процесів окисного фосфорилування, у ході яких генерується АТФ — основне джерело енергії для енергозатратних стадій циклу сечовини та перетворення попередників L-аргініну. Також, при недостатній аерації метаболізм клітин «перемикається» на анаеробні шляхи (бродиння), у результаті чого накопичуються [11, 12]

### 1.2.3 Методи очистки цільового продукту

Основним методом очищення амінокислот є хроматографія, що являє собою фізико-хімічний метод розділення сумішей, заснований на різному розподілі компонентів між рухомою та нерухомою фазами. Виділяють різні методи хроматографії: рідинну хроматографію, газову хроматографію та тонкошарову [23].

Для виділення та очищення L-аргініну найчастіше використовують іонообмінну хроматографію, оскільки аргінін є сильноосновною амінокислотою з ізоелектричною точкою (pI) – 10,8, у кислому або нейтральному середовищі він набуває позитивного заряду, що дозволяє йому селективно зв'язуватися з негативно зарядженими катіонообмінними смолами, відокремлюючись від інших домішок [23].

Попередньо отримана культуральна рідина під робочим тиском 0,1 – 0,15 МПа піддається мікрофільтрації крізь керамічні мембрани з розміром пор 0,1 мкм, що дозволяє повністю видалити біомасу клітин та отримати прозорий фільтрат. Отриманий фільтрат, очищений від біомаси, подається на стадію іонообмінної адсорбції [24].

При іоннообмінній адсорбції для первинного виділення використовують слабкокислотні катіоніти, такі як – D155, які мають високу обмінну ємність та селективність до аргініну, оптимальний при цьому діапазон рН – 6,7 – 6,8. Для вимивання зв'язаного L-аргініну з катіонообмінної колонки використовують розчин аміаку ( $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), при цьому відбувається зміна заряду амінокислоти,

що призводить до її десорбції з активних центрів смоли. Найвища концентрація цільового продукту в елюаті (до 172 г/л) досягається при діапазоні рН – 9,5 – 11,7. Отриманий елюат містить невелику кількість супровідних домішок, для видалення яких застосовують аніообмінні смоли, наприклад тип 711 в ОН-формі. Проходячи крізь шар аніоніту, негативно заряджені домішки та залишки амінокислот затримуються, що дозволяє отримати розчин аргініну високо ступеня чистоти [23, 24].

Очищений розчин піддається вакуум-випаровуванню для видалення надлишку аміаку та концентрування амінокислоти. Кристалізацію проводять шляхом охолодження, що дозволяє виділити аргінін у вигляді чистого білого порошку. Застосування даного методу виділення амінокислоти забезпечує вихід цільового продукту на рівні 99,1% при чистоті не нижче 98,5% [25].

#### 1.2.4 Апарат для стерилізації поживного середовища

Стерилізація – ключовий етап технологічного процесу, під час якого знищуються мікроорганізми (контамінанти) та їхні спори в поживному середовищі, забезпечуючи оптимальні умови росту продуцента та високий вихід цільового продукту. Відсутність сторонньої мікрофлори виключає конкуренцію за субстрат, накопичення побічних продуктів, руйнування або забруднення цільового продукту [26].

Серед методів стерилізації розрізняють [27]:

- Фізична стерилізація – під дією високих температур, ультрафіолетового опромінювання;
- Хімічна стерилізація – знезаражування за допомогою хімічних антисептичних речовин;
- Механічна стерилізація – фільтрування рідин через бактеріальні фільтри.

У промислових масштабах для стерилізації поживних середовищ використовують термічну стерилізацію. Для гарантованого знищення

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 23   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                    |      |

мікроорганізмів та мінімального руйнування корисних речовин у складі поживного середовища, слід підбирати оптимальні умови режиму стерилізації [28].

Стерилізацію поживних середовищ проводять двома способами: періодичним і безперервним. При періодичній стерилізації середовище стерилізують безпосередньо в апараті (або в колбі), нагріваючи її гострою або глухою парою. Температура та тривалість стерилізації, залежно від складу та кількості поживного середовища коливаються від 100 до 126 °C і від 15 до 60 хвилин [28].

До основних недоліків періодичної стерилізації належить значна тривалість теплової обробки, нерівномірність температурного розподілу за об'ємом, високий ризик деструкції термолабільних сполук. Періодичний спосіб застосовують в основному при стерилізації середовищ для колб, лабораторних ферментерів, а також стерилізації поживних середовищ, що не містять термолабільних компонентів у промислових апаратах [28].

Безперервна стерилізація – здійснюється у спеціальних установках безперервної стерилізації (УБС), що складаються з трьох основних секцій: нагрівання, витримування та охолодження. Нагрівання поживного середовища відбувається в нагрівальній колонці, після чого відправляється у витримувач, виконаний у вигляді циліндричної ємності, колони з полками або тарілками, де продовжується час стерилізації та досягається максимальна загибель мікрофлори. Оскільки поживне середовище досягає температури понад 140 – 145 °C, перед подачею у ферментер його необхідно охолодити до температури культивування. Для цього використовують теплообмінні апарати різних конструкцій [28, 29].

До переваг безперервного способу стерилізації можна віднести високу продуктивність устаткування, короткочасність стерилізації при більш високих температурах – від 130 до 160 °C, тривалістю 3 – 10 хвилин [28].

|     |      |          |        |      |                           |      |
|-----|------|----------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |          |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |          |        |      |                           | 24   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                           |      |

При виборі теплообмінного апарату першочергово враховують можливість підвищення коефіцієнта теплопередачі, який зростає із збільшенням швидкості теплоносіїв при значному коефіцієнті теплопередачі з другого теплоносія та низького теплового опору стінки. Для досягнення збільшення коефіцієнту теплопередачі зазвичай теплоносій з меншим коефіцієнтом теплопередачі пропускають через труби, а другий теплоносій з більшим коефіцієнтом теплопередачі – по міжтрубному простору [29].

Конструкції теплообмінних апаратів в УБС може бути різна. Найчастіше використовують найпростіші теплообмінники типу «труба в трубі» [28].

Теплообмінник «труба в трубі» складається з двох труб: внутрішньої меншого діаметра та зовнішньої більшого діаметра. Труби з'єднують одна з одною у батарею за допомогою фланцевих з'єднань і колін. Зазвичай використовують для охолодження стерильних поживних середовищ у безперервному потоці. Перевагами таких апаратів є висока швидкість теплоносіїв та продуктів, високий коефіцієнт теплопередачі (до  $1000 \text{ Вт/м}^2 \cdot \text{К}$ ). Однак ці теплообмінники громіздкі та металомісткі [28, 29].

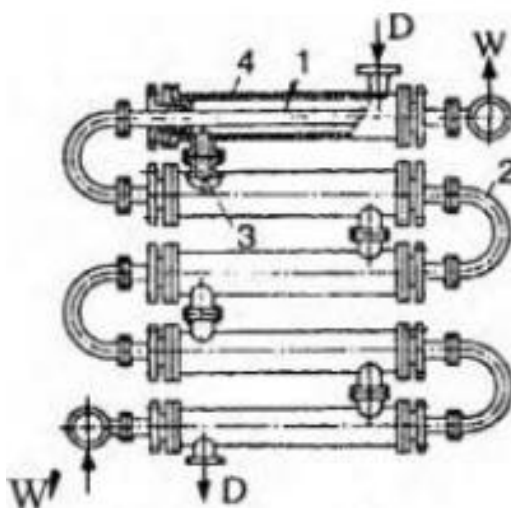


Рисунок 1.2.1 – Теплообмінний апарат типу «труба в трубі»: 1 – внутрішня труба; 2 – коліна; 3 – фланцеві з'єднання; 4 – зовнішня труба [29]

|     |      |          |        |      |
|-----|------|----------|--------|------|
|     |      |          |        |      |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |

ДП БІ21. 04.000 ПЗ

Арк.

25

Також у мікробіологічній галузі для нагрівання та охолодження рідких та газових середовищ використовують кожухотрубні теплообмінники.

Апарат виконаний з пучка труб, що з'єднані за допомогою трубних решіток, обмежених кожухами і кришками зі штуцерами. Пучок труб ділить об'єм корпусу на два простори – трубний, по якому рухається один теплоносіїв (що забруднює більше, ніж другий), та міжтрубний з другим теплоносієм. За допомогою болтового сполучення до корпусу приєднані два днища. Для введення та виведення теплоносіїв встановлено патрубки. Гріючі труби з'єднуються з трубними решітками зварюванням, пайкою. Для інтенсифікації теплообміну в трубному та міжтрубному просторах встановлюють перегородки, зменшуючи цим переріз потоку теплоносіїв та збільшуючи їх швидкість. Робочі діапазони складають: температура від +60 °С – до +600 °С, тиск до 6,4 Мпа, поверхня нагрівання може становити до 1200 м<sup>2</sup> при довжині труб від 1 до 9 м [28, 29].

Основна перевага даного апарату – простота конструкції та експлуатації; висока швидкість при великих об'ємах середовища, що рухається. Головним недоліком є різниця температур між кожухом і трубами, внаслідок якої виникають температурні напруження, які можуть призвести до руйнування апарату; складність механічного очищення. Для компенсації температурних напружень та розширення меж застосування апарату, використовують теплообмінники з різними компенсаторами температурних подовжень [28, 29].

Кожухотрубні теплообмінники за конструкцією поділяють на: апарати з нерухомими привареними трубними решітками, апарати з лінзовими компенсаторами подовження, з плаваючою голівкою, з U-подібними трубами, з витим змієвиковим трубним пучком. Також ці апарати можуть мати горизонтальну (середовище типу рідина-рідина) або вертикальну (середовище газ-рідина, пара-рідина) компоновку корпусу [30].

|     |      |          |        |      |                           |      |
|-----|------|----------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |          |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |          |        |      |                           | 26   |
| Зм. | Арк. | № докцм. | Підпис | Дата |                           |      |

На рисунку 1.2.2 представлено конструкцію одноходового вертикального кожухотрубного теплообмінника [28].

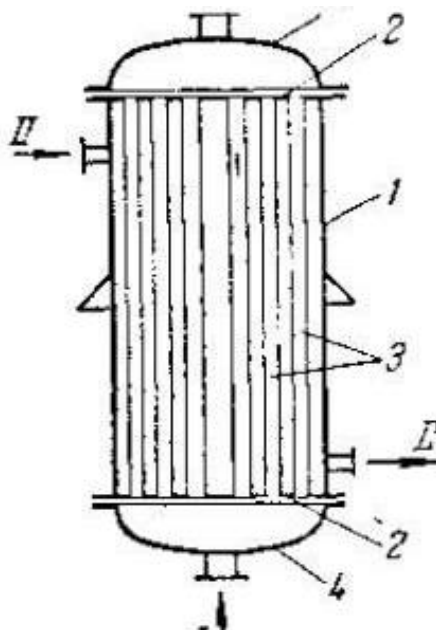


Рисунок 1.2.2 – Вертикальний кожухотрубний теплообмінник: 1 – корпус; 2 – трубні решітки; 3 – труби; 4 – кришки

У процесі стерилізації найбільш ефективним вважається використання в установках УБС пластинчастих теплообмінників.

Пластинчастий теплообмінник є апаратом, поверхня теплообмінну якого утворена з тонких штампованих пластин з гофрованою поверхнею (зазвичай з корозійностійкої нержавіючої сталі), розділених гумовими ущільненнями [30].

Герметизація та направлення потоків робочих середовищ забезпечуються за допомогою гумових прокладок, розміщених по контуру на лицьовому боці кожної пластини. Контурне ущільнення обмежує міжпластинний канал і охоплює два кутових отвори, через які здійснюється вхід та вихід теплоносіїв. Інші два отвори ізолюються додатковими малими кільцевими прокладками, що дозволяє зустрічному потоку другої речовини проходити крізь цей канал транзитом. При збиранні пакета пластин у єдиний апарат ущільнення утворюють дві ізольовані системи герметичних каналів: одну — для гарячого теплоносія,

|     |      |          |        |      |
|-----|------|----------|--------|------|
|     |      |          |        |      |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |

ДП БІ21. 04.000 ПЗ

Арк.

27

іншу — для середовища, що підлягає нагріванню. Кожна з цих систем сполучена з колекторами та штуцерами введення-виведення речовин, які розміщені на нерухомих опорних плитах [30].

Конструктивна рама апарата, призначена для монтажу пакета пластин, складається з нерухомої опорної плити, а також верхньої та нижньої напрямних штанг. Штанги жорстко зафіксовані в опорній плиті та спираються на передню стійку (у деяких модифікаціях теплообмінників передня стійка не передбачена). При цьому нижня штанга станини виконує виключно фіксуючу функцію, забезпечуючи задане просторове положення пластин, і не сприймає вагових навантажень [30].

Основним елементом пластинчастих теплообмінників є пластина, вигляд якої наведено на рисунку 1.2.3 [30].



Рисунок 1.2.3 – Загальний вигляд теплообмінної пластини

Компоновка пластин у пакет здійснюється з почерговим поворотом кожної наступної на  $180^\circ$  відносно суміжних, що забезпечує формування рівномірної сітки перетину та взаємних точок опору вершин гофр. Канали, які при цьому утворюються класифікуються як сітчасто-поточні канали. Характерна геометрія перерізу подібних каналів зумовлює складний тривимірний хвилеподібний характер руху робочого середовища, що інтенсифікує турбулізацію потоку

навіть за умов низької швидкості. При цьому сумарна площа перерізу каналу, перпендикулярного до магістрального напрямку руху рідини між пластинами, залишається незмінною по всій довжині пластин, крім ділянок входу та виходу. Самі гофровані пластини виготовляються холодним штампуванням з прокату завтовшки 0,8 – 1,0 мм [30].

Профіль гофрування штампованих пластин може мати різну геометрію, що є ключовим фактором для формування гідродинамічного режиму та інтенсифікації теплообміну в апараті. Залежно від кута нахилу гофрів відносно повздовжньої осі пластини, їх класифікують на [30]:

- «Жорсткий» профіль (кут нахилу  $\beta = 60^\circ / 65^\circ$ ) – гофри розташовані майже перпендикулярно до напрямку руху рідини. Такі пластини характеризуються максимальним коефіцієнтом теплопередачі та високим ступенем турбулізації потоку;
- «М'який» профіль (кут нахилу  $\beta = 30^\circ$ ) – гофри спрямовані під гострим кутом уздовж руху потоку. Коефіцієнти теплопередачі при цьому дещо нижче, ніж у жорстких профілях, проте характеризуються мінімальним гідравлічним опором.

Основними перевагами пластинчастих апаратів є високі коефіцієнти теплопередачі для рідин (до 2500 – 3800 Вт/(м<sup>2</sup> · К)), їхня компактність (площа нагрівання на одиницю об'єму в 3–4 рази більша, ніж у кожухотрубних), низька металомісткість, простота розбирання для механічного очищення, а також можливість легкого регулювання поверхні теплообміну шляхом додавання або вилучення пластин, можливість використання за високих температур – до 300 °С. Головним недоліком є обмеження по робочому тиску (зазвичай до 1,0 – 1,6 МПа) та чутливість ущільнювальних прокладок до високих температур та корозії [29].

Конструкцію пластинчастого теплообмінника представлено на рисунку 1.2.4 [31]:

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 29   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                    |      |

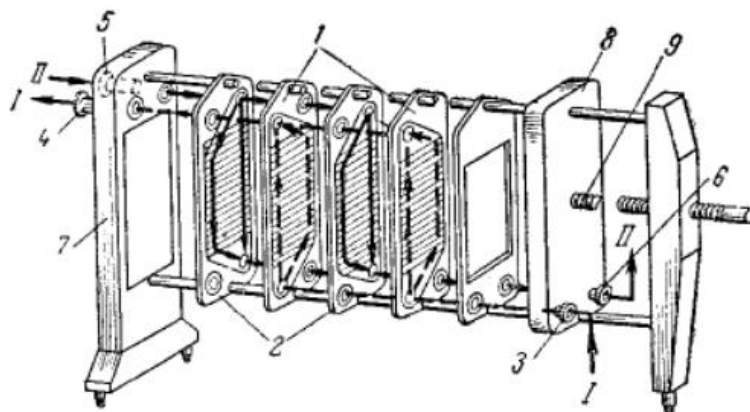


Рисунок 1.2.4 – Пластинчастий теплообмінник: 1 – парні пластини; 2 – непарні пластини; 3, 4 – штуцера для входу і виходу теплоносія I; 5, 6 – штуцера для входу і виходу теплоносія II, 7 – нерухома головна плита; 8 – рухома головна плита; 9 – стяжний гвинтовий пристрій

Отже, для забезпечення ефективної стерилізації середовища обрано розбірний пластинчастий теплообмінник типу ТПР (виконання II) на двоопорній рамі з використанням пластин типу 0,6 із корозійностійкої нержавіючої сталі (AISI 316L) та термостійких ущільнювальних прокладок (етилен-пропіленовий каучук EPDM), що гарантує надійність експлуатації УБС у режимі високотемпературного короткочасного нагріву.

### 1.3 Характеристика біологічного агента

У технологічному процесі промислового одержання амінокислоти L-аргініну як біологічний агент використано високопродуктивний мутантний штам *Corynebacterium crenatum* Cc6 (синонім *Corynebacterium glutamicum*, оптимізований для біосинтезу аргініну).

*Corynebacterium crenatum* - це нерухомі грампозитивні паличкоподібні, аспорогенні бактерії, що поширені у ґрунті. Завдяки своїм морфологічним особливостям, високій швидкості росту та генетично зумовленій стійкості до репресії метаболічних шляхів, цей штам вважається одним із найефективніших промислових продуцентів вільної амінокислоти L-аргініну в умовах

|     |      |          |        |      |
|-----|------|----------|--------|------|
|     |      |          |        |      |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |

ДП БІ21. 04.000 ПЗ

Арк.

30

інтенсивного аеробного культивування. *C. crenatum* належить до царства *Bacteria*, яке охоплює всі прокаріотичні мікроорганізми з класичною будовою клітинної стінки. Цей вид відноситься до типу *Actinomycetota*, що характеризується високим вмістом ГЦ-пар у ДНК та здатністю до синтезу різноманітних біологічно активних речовин. Клас, до якого належить *C. crenatum*, — *Actinobacteria*, представники якого відіграють ключову роль у промисловій біотехнології як продуценти ферментів, антибіотиків та первинних метаболітів. Порядок *Mycobacteriales* об'єднує мікроорганізми зі специфічним ліпідним складом клітинної оболонки. Родина *Corynebacteriaceae* включає бактерії з характерною булавоподібною формою клітин. Рід *Corynebacterium* представлений численними видами, що є традиційними об'єктами промислового отримання амінокислот [32, 33].

### 1.3.1 Морфологічна та цитологічна характеристика

Морфологічно будова клітин *C. crenatum* може змінюватися залежно від умов культивування. Типова форма клітин — коротка, злегка зігнута або пряма паличка з округлими кінцями, розміром від 1,0 до 3,0 мкм у довжину та 0,7–1,0 мкм у ширину. Під мікроскопом бактерії зазвичай розташовуються поодинокі, парами або під кутом одна до одної у формі літери «V». Це пов'язано з особливим процесом поділу клітин, при якому розривається лише зовнішній шар стінки. На кінцях паличок часто помітні потовщення, де накопичуються гранули волютину, які слугують запасним джерелом фосфору [33].

Цитологічно клітини містять щільну цитоплазму, нуклеоїд із генетичним матеріалом та розвинену внутрішню систему мембран (мезосом), де зосереджені ферменти, що забезпечують енергетичні потреби клітини та синтез АТФ. Клітинна оболонка складається з внутрішньої плазматичної мембрани (РМ), яка має класичну бішарову фосфоліпідну структуру із вкрапленнями функціональних протеїнів. Безпосередньо над нею розташовується комплексна клітинна стінка, диференційована на два основні пласти: внутрішній

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 31   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                    |      |

електронно-щільний шар (EDL) та суміжний електронно-прозорий шар (ETL). Поверхнева межа апарату представлена щільним зовнішнім шаром (OL) [33].

Клітинна стінка представлена щільним пептидогліканом типу A1g, який ковалентно з'єднаний з специфічним полісахаридом – арабіногалактаном. Основними цукрами, що формують структуру клітинної оболонки є арабіноза та галактоза, також виявлено значну кількість манози та глюкози. Зовнішня частина оболонки утворена кориноміколевими кислотами. Ці сполуки є коротколанцюговими  $\alpha$ -заміщеними  $\beta$ -гідрокислотами, які мають чітко визначену довжину від 22 до 36 атомів карбону. Міколові кислоти частково етерифікують арабіногалактан, утворюючи міцний та щільний захисний бар'єр, а склад і кількість міколових кислот впливає на швидкість росту, морфологію колонії та проникність клітини. У гідрофобному матриксі зовнішнього шару ці кислоти взаємодіють із нековалентно зв'язаними ліпідними комплексами, зокрема трегалозодикориноміколатами (TDCM) та трегалозомонокориноміколатами (TMCM). Крім того, у структурі стінки присутні високомолекулярний і низькомолекулярний глукани, арабіноманнан, ліпоглікани, а також поверхневий білковий S-шар [33, 34].

Будова клітинної оболонки *C. crenatum* представлена на рисунку 1.3.1 [33].

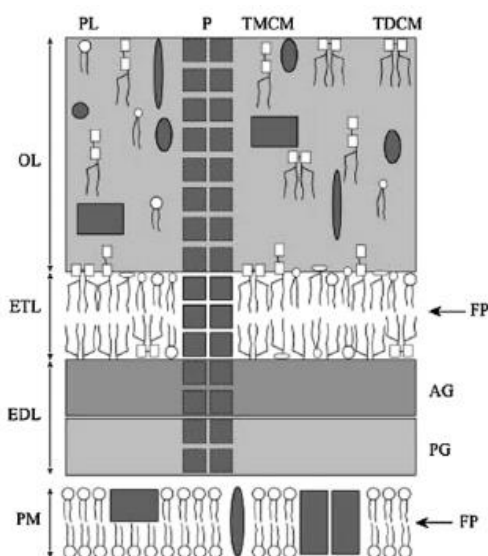


Рисунок 1.3.1 – Будова клітинної оболонки *Corynebacterium crenatum*

|     |      |          |        |      |
|-----|------|----------|--------|------|
|     |      |          |        |      |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |

ДП БІ21. 04.000 ПЗ

Арк.

32

### 1.3.2 Культуральні ознаки *Corynebacterium crenatum*

На щільних поживних середовищах (м'ясо-пептонний агар, сусло-агар) при температурі 30 – 32 °С штам *C. crenatum* утворює округлі, опуклі, гладкі колонії з рівним краєм. Поверхня колоній блискуча або злегка матова, слизова. Завдяки синтезу каротиноїдних пігментів колонії мають характерне кремове, блідо-жовте або жовто-гаряче забарвлення (рисунок 1.3.2). У рідких поживних середовищах штам росте у вигляді інтенсивного рівномірного каламуту з утворенням незначного осаду на дні апарату, без формування поверхневої плівки [35, 36].

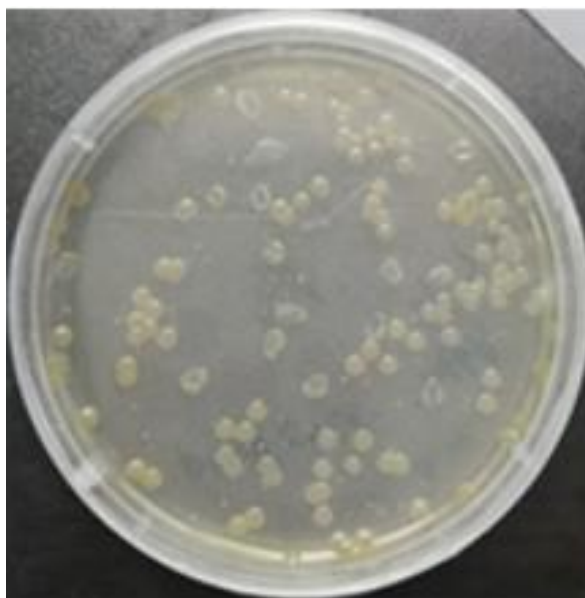


Рисунок 1.3.2 – Зовнішній вигляд колоній *Corynebacterium crenatum*

### 1.3.3 Фізіолого-біохімічні ознаки

Хемоорганогетеротроф, нейтрофіл, каталазопозитивний. Є облігатним аеробом – енергетичний метаболізм заснований на аеробному диханні (окиснювальному фосфорилуванні) з високим рівнем споживання розчиненого кисню, якщо ж подача кисню буде недостатньою, то клітини миттєво «переключаються» на побічний лактатний шлях метаболізму, в результаті якого збільшується вихід молочної кислоти та зупинка синтезу амінокислоти. Штам відноситься до мезофільних мікроорганізмів – оптимальний температурний

|     |      |          |        |      |
|-----|------|----------|--------|------|
|     |      |          |        |      |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |

ДП БІ21. 04.000 ПЗ

Арк.

33

діапазон для росту бактерій та виділення продукту становить 30 – 32 °С. Підвищення температури понад 35 °С викликає тепловий шок, порушення структури ліпідів оболонки та масовий лізис (руйнування) клітин. Зниження температури менше 25 °С спричинює зниження активності ферментів, внаслідок чого збільшується час культивування. Оптимальний діапазон рН середовища для життєдіяльності лежить у нейтральній або слабколужній зоні – 3,2 – 7,0 [11, 12].

Розмножується виключно вегетативно шляхом бінарного поперечного поділу клітин. Спори та джгутикові форми у життєвому циклі відсутні.

*C. crenatum* асимілює глюкозу шляхом гліколізу (ЕМП-шлях) та пентозофосфатного шляху. Окрім глюкози, штам здатний споживати сахарозу, мальтозу, ацетат та етиловий спирт. У процесі промислового культивування потребує обов'язкового внесення біотину та тіаміну (вітаміну В<sub>1</sub>), які виступають незамінними факторами росту. Характеризується високою біотехнологічною продуктивністю при вирощуванні на очищених розчинах глюкози, буряковій мелясі, сахарозі, глюкозо-мальтозних сиропах та гідролізатах крохмалю [36].

Штам володіє вродженою резистентністю до дії структурних аналогів цільового продукту (зокрема канаваніну). Це зумовлено повною делецією оперону *argCJBDFRGH* та зняттям гальмування ферменту N-ацетилглютаматкінази за принципом зворотного зв'язку, що дозволяє культурі здійснювати надсинтез L-аргініну. Культура чутлива до високих концентрацій оксиметилфурфуролу, який утворюється при перегріві цукрів під час стерилізації [37].

## РОЗДІЛ 2 БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

### 2.1 Схема перебігу процесу

Метаболічний процес синтезу L-аргініну включає три послідовні стадії: аеробний гліколіз, окиснювальне декарбоксилювання пірувату до ацетил-КоА та його повне розщеплення у циклі трикарбонових кислот (Цикл Кребса) [38].

Процес починається з гліколізу, де первинне залучення глюкози в метаболізм здійснюється двома паралельними шляхами: через систему *PTS* (*ptsG*) або за участю переносника *IolT* та глюкокінази (*ppgk*), що призводить до утворення глюкозо-6-фосфату. Утворення глюкозо-6-фосфату супроводжується вивільненням значної кількості вільної енергії з системи і є незворотнім процесом [38].

Глюкозо-6-фосфат під дією глюкозо-6-фосфатізомерази, перетворюється в фруктозо-6-фосфат. Під дією фосфоглюкокінази (*pfk*) фруктозо-6-фосфат піддається фосфорилуванню за участі АТФ та іонів  $Mg^{2+}$  до фруктозо-1,6-бісфосфату. Під дією альдолази фруктозо-1,6-бісфосфат розщеплюється на 2 фосфотріози: 3-фосфогліцериновий альдегід і 3-фосфодіоксіацетон, які ізомеризуються у гліцеральдегід-3-фосфат. Далі відбувається реакція ізомеризації 3-фосфодіоксіацетону, під впливом ізомерази, перетворюється в 3-фосфогліцериновий альдегід. Під впливом гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, коферментом якої є НАДФ, і фосфорної кислоти відбувається його окиснення гліцеральдегіда і утворюється 1,3-дифосфогліцеринова кислота, яка у свою ергу під дією фосфогліцераткінази та в присутності іонів  $Mg^{2+}$  перетворюється в 3-фосфогліцеринова кислота [38].

|         |               |          |        |      |                                                      |      |         |
|---------|---------------|----------|--------|------|------------------------------------------------------|------|---------|
|         |               |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ                                   |      |         |
| Зм.     | Арк.          | № докум. | Підпис | Дата |                                                      |      |         |
| Розроб. | Козидуб О. Р. |          |        |      | РОЗДІЛ 2 БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ<br>ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ |      |         |
| Конс.   |               |          |        |      |                                                      |      |         |
| Керівн. | Фесенко С. В. |          |        |      |                                                      |      |         |
| Затв.   | Мельник В. М. |          |        |      |                                                      |      |         |
|         |               |          |        |      | Стадія                                               | Арк. | Аркушів |
|         |               |          |        |      | Д                                                    | 35   | 118     |
|         |               |          |        |      | КПІ ім. Ізгоря Сікорського<br>ФБТ                    |      |         |

3-фосфогліцерина кислота під дією фосфогліцеромутази перетворюється в 2-фосфогліцерина кислоту. 2-фосфогліцерина кислота втрачає молекулу води під дією фермента фосфопіруват-гідратази (або енолази) і перетворюється в фосфоенолпіруват. Фосфоенолпіруват під дією піруваткінази піддається фінальному дефосфорилуванню. Його макроергічний фосфат переноситься на АДФ, утворюючи ще одну молекулу АТФ [38].

Після утворення пірувату розпочинається цикл трикарбонових кислот. За участю поліферментного піруватдегідрогеназного комплексу він перетворюється на ацетил-КоА з виділенням  $\text{CO}_2$  та відновленого НАД-Н. Частина пірувату під дією піруваткарбоксилази (*pus*) піддається карбоксилюванню з утворенням оксалоацетату. Ацетил-КоА та оксалоацетат за участю цитратсинтази (*gltA*) конденсуються в цитрат, запускаючи цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса) [38]:

- Цитрат через цис-аконітат ізомеризується в ізоцитрат;
- Ізоцитрат під дією ізоцитратдегідрогенази (*icd*) окиснюється до  $\alpha$ -кетоглутарату із виділенням  $\text{CO}_2$  та відновленням молекули НАДФ-Н;
- $\alpha$ -кетоглутарат є головним відгалуженням циклу до амінокислотного пулу: за участю глутаматдегідрогенази (*gdhA*, яка контролюється слабким RBS для збалансування потоку) та НАДФ-Н він редукується до глутамату.
- Залишок вуглецевого скелету в циклі Кребса проходить через стадії утворення сукциніл-КоА, сукцинату, фумарату та малату, регенеруючи вихідний оксалоацетат за допомогою малатдегідрогенази.

Утворений глутамат взаємодіє з ацетил-коферментом А (ацетил-КоА) при дії глутамат-N-ацетилтрансферази. У результаті ацетильна група переноситься на аміногрупу глутамату з утворенням N-ацетилглутамату та звільненням вільного КоА-SH. Далі N-ацетилглутамат піддається фосфорилуванню за рахунок розщеплення молекули АТФ, фермент що каталізує реакцію N-ацетилглутаматкіназа (*NAGK*, кодується геном *argB*) [38, 39].

|     |      |        |        |      |                    |      |
|-----|------|--------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |        |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |        |        |      |                    | 36   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                    |      |

Макроергічний N-ацетилглутамілфосфат відновлюється за участю фермента N-ацетил- $\gamma$ -глутамілфосфатредуктази та кофактора НАДФ-Н, що надходить з оновленого пентозофосфатного шляху, фермента N-ацетил- $\gamma$ -глутамілфосфатредуктази, внаслідок чого утворюється N-ацетилглутаматсеміальдегід, кофактор переходить в окиснену форму НАДФ<sup>+</sup> [38, 39].

N-ацетилглутаматсеміальдегід вступає в реакцію переамінування, де донором аміногрупи виступає друга молекула L-глутамату. творюється N-ацетилорнітин, а молекула-донор глутамату перетворюється на  $\alpha$ -кетоглутарат (який повертається в цикл Кребса). Від N-ацетилорнітину відщеплюється захисна ацетильна група. Фермент орнітинацетилтрансфераза (також кодується геном *argJ*) переносить цю ацетильну групу назад на нову молекулу вихідного L-глутамату [38, 39].

Молекула L-орнітину взаємодіє з високоенергетичним мінеральним інтермедіатом — карбамоїлфосфатом за участі орнітинкарбамоїлтрансфераза. У результаті чого фосфатна група відщеплюється, а карбамоїльний залишок приєднується до орнітину, утворюючи L-цитрулін [38, 39].

L-цитрулін конденсується з іншою амінокислотою — L-аспартатом за участі аргініносукцинатсинтази з утворенням L-аргініносукцинату. Реакція є високоенергетичною і потребує розщеплення ще однієї молекули АТФ до АМФ та пірофосфату [38, 39].

На завершальному етапі L-аргініносукцинат розпадається за участі ферменту аргініносукцинатліази. Зв'язок розривається без витрати енергії з виділенням вільної молекули L-аргініну та побічного фумарату, вивільнений фумарат повертається в цикл Кребса, де через малат регенерується в оксалоацетат, замикаючи глобальний метаболічний зв'язок між деструкцією цукрів та синтезом амінокислот [38].

L-аргініну [38].

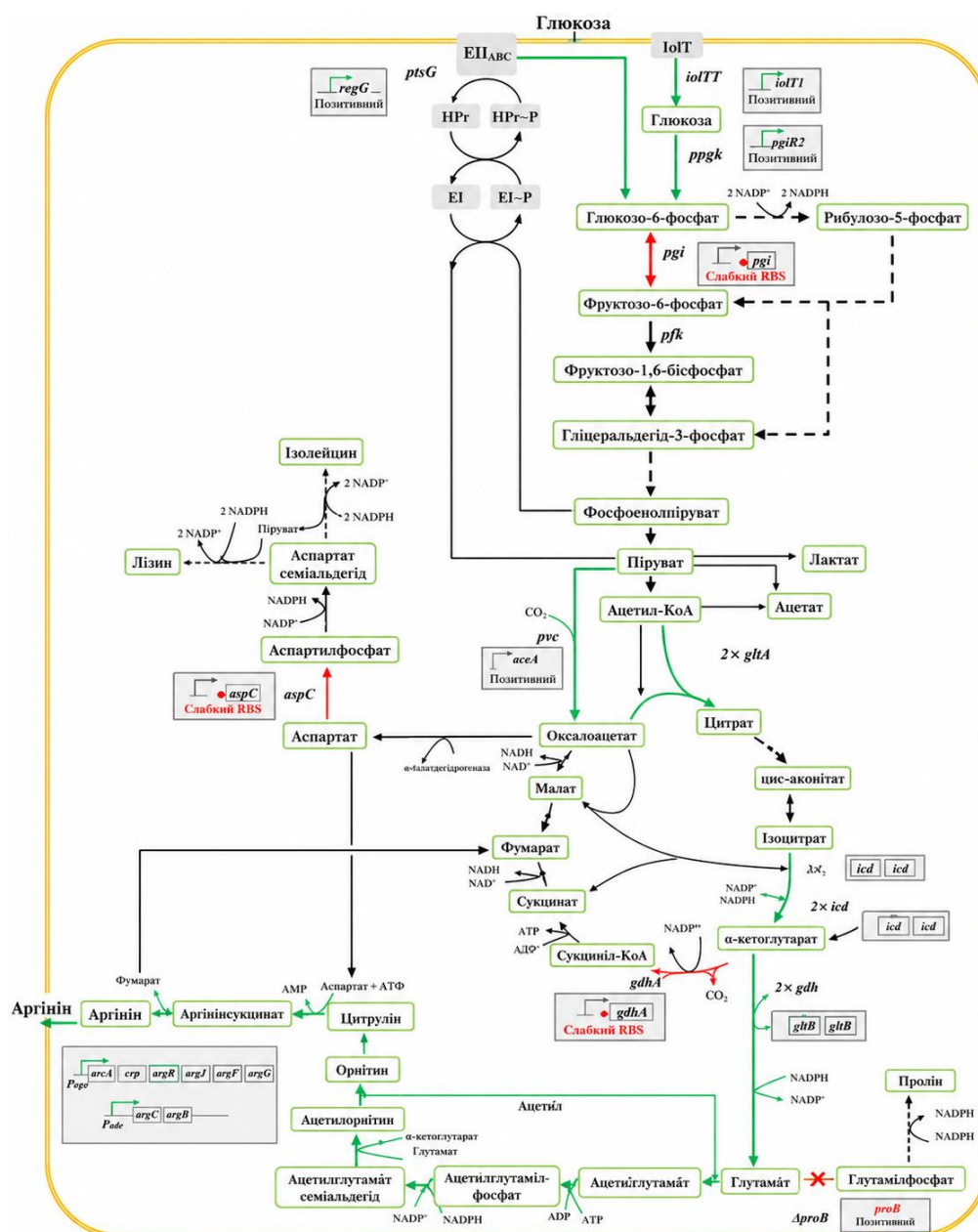


Рисунок 2.1.1 – Біохімічна схема метаболізму глюкози *Corynebacterium crenatum*

## 2.2 Характеристика кінцевого продукту

Кінцевим продуктом виробництва є розчин для ін'єкцій, аналог вітчизняного препарату «Саргін» від АТ «Фармак», розчин для ін'єкцій. Продукт являє собою хіміко-фармацевтичний препарат у формі прозорого розчину

відповідає вимогам реєстраційного Посвідчення та діючої нормативної документації (МКЯ) [4].

Препарат належить до групи засобів, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Активною речовиною є L-аргініну гідрохлорид — незамінна амінокислота, яка є ключовим субстратом у циклі синтезу сечовини в печінці та донором оксиду азоту (NO). Препарат виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну та антиоксидантну дію, покращує мікроциркуляцію та чинить детоксикаційний ефект [4].

Застосовують у комплексній терапії атеросклерозу судин серця і головного мозку, артеріальної гіпертензії, при хронічній серцевій недостатності, гострих та хронічних гепатитах різної етіології [4].

Короткий опис зовнішнього вигляду і фізико-хімічних властивостей продукту:

- Склад:
  - Діюча речовина: L-аргініну гідрохлорид — 42,0 мг в 1 мл;
  - Допоміжні речовини: вода для ін'єкцій – до 1,0 л.
- Опис: прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина;
- Істинність: препарат дає позитивну реакцію на амінокислоту та характерну реакцію на хлориди;
- рН: від 5,0 до 6,5;
- Кількісний вміст: у 100 мл препарату міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів;
- Об'єм наповнення: від 97% до 103% від номінального об'єму;
- Стерильність: препарат є стерильним, апірогенним та не містить консервантів.

Препарат розливають по 100 мл у флакони, виготовлені з нейтрального скла за ТУ У 26.1-04763746-017-2003. Флакони закупорюють гумовими

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    |      |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                    | 39   |

пробками та обкатують алюмінієвими ковпачками. На флакон наносять етикетку, виготовлену поліграфічним способом друку. Кожен флакон разом з інструкцією для медичного застосування вкладають у картонну пачку для споживчої тари.

На етикетці флакона та пачці вказують: країну походження, виробника, його товарний знак та адресу; назву препарату латинською та українською мовами; концентрацію діючої речовини (42 мг/мл); об'єм препарату в мілілітрах; умови зберігання (при температурі не вище 25 °С); номер реєстраційного посвідчення; номер серії та термін придатності.

На груповій тарі (картонних коробах) вказують кількість упаковок та маніпуляційні знаки («Обережно, крихке», «Верх»). При здійсненні транспортування лікарського засобу дотримуються вимог Настанови «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014»

Термін придатності закритого флакону – 3 роки. Препарат не призначений для багаторазового використання, тому після відкриття флакону препарат необхідно використати негайно.

|     |      |           |        |      |                    |      |
|-----|------|-----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |           |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |           |        |      |                    | 40   |
| Зм. | Арк. | № док.им. | Підпис | Дата |                    |      |

## РОЗДІЛ 3 ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА

### 3.1 Матеріали основні і допоміжні

Під час виробництва ін'єкційного розчину на основі L-аргініну використовується основна, допоміжна сировина та матеріали, у ході якого утворюються напівпродукти (табл. 3.1.1)

Таблиця 3.1.1 – Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів.

| Найменування                    | Категорія і номер НТД, згідно якого перевіряється сировина | Показники, що обов'язкові для перевірки та їх нормативне значення                                                       | Примітка                                                        |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1                               | 2                                                          | 3                                                                                                                       | 4                                                               |
| <b>1. Основна сировина:</b>     |                                                            |                                                                                                                         |                                                                 |
| 1.1 Штам <i>S. crenatum</i> Сс6 | -                                                          | Відсутність контамінантів                                                                                               | Посівний матеріал                                               |
| 1.2. Вода для ін'єкцій          | Державна Фармакопея України                                | Вміст пірогенів не більше 0,25 МО/см <sup>3</sup> .<br>Без домішок, прозора та безбарвна рідина.                        | Компонент ін'єкційного розчину                                  |
| 1.3. Вода очищена               | Державна Фармакопея України                                | Вміст мікроорганізмів не більше 100 КУО/см <sup>3</sup> .<br>Вміст органічного вуглецю не більше 0,5 мг/дм <sup>3</sup> | Компонент поживного середовища, мийних та дезінфікуючих засобів |

|         |      |               |        |      |                                |  |                                  |      |         |
|---------|------|---------------|--------|------|--------------------------------|--|----------------------------------|------|---------|
|         |      |               |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ             |  |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                                |  |                                  |      |         |
| Зм.     | Арк. | № док.м.      | Підпис | Дата |                                |  |                                  |      |         |
| Розроб. |      | Козидцб О. Р. |        |      | РОЗДІЛ 3<br>ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА |  | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
| Конс.   |      |               |        |      |                                |  | Д                                | 41   | 118     |
|         |      |               |        |      |                                |  | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                                |  |                                  |      |         |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                                |  |                                  |      |         |

Продовження таблиці 3.1.1

| 1                                        | 2                                          | 3                              | 4                                    |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1.4. Глюкоза                             | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.5. Калію<br>дигідрофосфат              | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.6. Сечовина                            | ДСТУ 7312:2013 -<br>Сечовина<br>(карбамід) | Усі показники згідно з<br>ДСТУ | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.7. Натрію<br>глутамат                  | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.8. Амоній<br>сульфат                   | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.9. Магній сульфат<br>гептагідрат       | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.10. Ферум (II)<br>сульфат гептагідрат  | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.11. Манган (II)<br>сульфат гептагідрат | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |
| 1.12. Біотин                             | Державна<br>Фармакопея<br>України          | Усі показники згідно з<br>ДФУ  | Компонент<br>поживного<br>середовища |

Продовження таблиці 3.1.1

| 1                                   | 2                                 | 3                                                                                                                                                  | 4                                                                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1.13. Тіамін<br>гідрохлорид         | Державна<br>Фармакопея<br>України | Усі показники згідно з<br>ДФУ                                                                                                                      | Компонент<br>поживного<br>середовища                                             |
| 1.14.<br>Хлористоводнева<br>кислота | Державна<br>Фармакопея<br>України | Усі показники згідно з<br>ДФУ                                                                                                                      | Компонент<br>ін'єкційного<br>розчину                                             |
| 1.15 Розчин аміаку<br>технічний     | ДСТУ ISO<br>7108:2005             | Усі показники згідно з<br>ДСТУ                                                                                                                     | Регулятор рН,<br>десорбент                                                       |
| <b>2. Допоміжна сировина:</b>       |                                   |                                                                                                                                                    |                                                                                  |
| 2.1. Вода питна                     | ДСТУ 7525:2014                    | Усі показники згідно з<br>ДСТУ                                                                                                                     | Сировина для<br>отримання води<br>очищеної, води<br>для ін'єкцій;<br>холодоагент |
| 2.2 Активоване<br>вугілля (порошок) | ДСТУ EN 12915-<br>1:2004          | Усі показники згідно з<br>ДСТУ                                                                                                                     | Для очищення<br>води, елюату                                                     |
| 2.3. Гідроксид<br>натрію            | Державна<br>Фармакопея<br>України | Усі показники згідно з<br>ДФУ                                                                                                                      | Для миття<br>обладнання,<br>робочих<br>приміщень                                 |
| 2.4. Перекис водню                  | ТУ У 24.1-<br>25548331.002-2001   | Вміст H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> – 30-40%                                                                                                       | Для дезінфекції<br>приміщення та<br>обладнання                                   |
| 2.5. Спирт етиловий<br>технічний    | ТУ У 18.510-99                    | Зовнішній вигляд,<br>запах (без домішок),<br>масова частка<br>етилового спирту (не<br>менше 95 %), масова<br>частка метанолу (не<br>більше 0,02 %) | Для миття<br>приміщень,<br>дезінфекції                                           |

Продовження таблиці 3.1.1

| 1                                                           | 2                                     | 3                                                                                                                                                      | 4                                       |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2.6. Полісорбат 80                                          | Державна<br>Фармакопея<br>України     | Усі показники згідно з<br>ДФУ                                                                                                                          | Компонент<br>піногасника                |
| 2.7. Полідиме-<br>тилксилоксан                              | Державна<br>Фармакопея<br>України     | Усі показники згідно з<br>ДФУ                                                                                                                          | Компонент<br>піногасника                |
| 2.8. Дезоксон-1                                             | ТУ 6-02-1283-81                       | Усі показники згідно з ТУ                                                                                                                              | Для миття,<br>дезінфекції<br>обладнання |
| 2.9.<br>Слабокислотний<br>катионіт типу D155                | Технічна<br>специфікація<br>виробника | Повна статична обмінна<br>ємність — не менше 4,2<br>мекв/мл; фракційний склад<br>(розмір зерен) — 0,315–1,25<br>мм; масова частка вологи<br>— 45–55%.  | Нерухома фаза<br>для<br>хроматографії   |
| 2.10.<br>Високоосновний<br>аніоніт типу 711 (в<br>ОН-формі) | Технічна<br>специфікація<br>виробника | Питомий об'єм — не менше<br>2,5 см <sup>3</sup> /г; обмінна ємність<br>по хлорид-іону — не менше<br>1,2 мекв/мл; однорідність<br>зерен — не менше 75%. | Нерухома фаза<br>для<br>хроматографії   |
| <b>3. Матеріали:</b>                                        |                                       |                                                                                                                                                        |                                         |
| 3.1. Гумові<br>рукавички                                    | ISO 374 1:2018                        | Зовнішній вигляд                                                                                                                                       | Для персоналу                           |
| 3.2. Одяг захисний                                          | ДСТУ EN ISO<br>13688:2016             | Зовнішній вигляд                                                                                                                                       | Для персоналу                           |
| 3.3. Губки                                                  | ISO 6916- 1:2009                      | Зовнішній вигляд                                                                                                                                       | Для мийки<br>посуду,<br>обладнання      |

Продовження таблиці 3.1.1

| 1                            | 2                                   | 3                                                                                                                        | 4                                                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 3.4. Флакони                 | ТУ У 26.1-04763746-017-2003         | Тип скла — І або ІІ<br>(нейтральне, медичне);<br>термічна стійкість —<br>витримують перепад<br>температур не менше 40 °С | Матеріал для<br>пакування                                             |
| 3.5. Пробки гумові           | Державна<br>Фармакопея<br>України   | Тип гуми – бутил або<br>бромбутилкаучук                                                                                  | Закупорювання<br>флаконів з<br>готовим<br>лікарським<br>засобом       |
| 3.6. Ковпачки<br>алюмінієві  | ТУ У<br>14257180.003-98             | Усі показники згідно ТУ                                                                                                  | Фіксація пробок                                                       |
| 3.7. Картонна<br>упаковка    | ДСТУ 9245:2023                      | Усі показники згідно ДСТУ                                                                                                | Матеріал для<br>пакування                                             |
| 3.8. Медична<br>інструкція   | ДСТУ EN 980:2007                    | Положення тексту,<br>орфографія, розмір<br>шрифту, читабельність                                                         | Елемент<br>пакування<br>лікарського<br>засобу                         |
| 3.9. Картонні<br>короби      | ДСТУ 8401:2015                      | Усі показники згідно ДСТУ                                                                                                | Матеріал для<br>пакування                                             |
| 3.10. Самоклеючі<br>етикетки | Згідно<br>специфікації<br>виробника | Усі показники згідно<br>специфікації виробника                                                                           | Створення<br>етикеток для<br>флаконів                                 |
| 3.11. Фільтр<br>касетний     | ДСТУ Б А.2.4-41:2009                | Усі показники згідно ДСТУ                                                                                                | Для попередньої<br>очистки повітря<br>від механічних<br>контамінантів |

Продовження таблиці 3.1.1

| 1                                                                        | 2                                           | 3                                                                             | 4                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.12. Матеріал<br>фільтруючий<br>ФПП-15-1,5<br>(тканина<br>Петрянова)    | ТУ 2568-411-<br>05795731-2008               | Усі показники згідно ТУ                                                       | Для тонкого<br>очищення<br>технологічного<br>повітря                                            |
| 3.13. Мембранний<br>фільтр-картридж<br>(діаметр пор 0,45<br>мкм)         | Імпортний. Згідно<br>з НТД «Millipore»      | Згідно з вимогами НТД<br>«Millipore»                                          | Для попереднього<br>фільтрування<br>культуральної<br>рідини                                     |
| 3.14. Мембранний<br>фільтр-картридж<br>(діаметр пор 0,22<br>мкм)         | Імпортний. Згідно<br>з НТД «Millipore»      | Згідно з вимогами НТД<br>«Millipore»                                          | Для фінального<br>фільтрування<br>культуральної<br>рідини                                       |
| 3.15. Фільтр<br>мембранний<br>стерилізуючий<br>(діаметр пор 0,22<br>мкм) | Імпортний. Згідно<br>з НТД «Sartorius»      | Згідно з вимогами НТД<br>«Sartorius»                                          | Для фільтрування<br>готового<br>ін'єкційного<br>розчину перед<br>розливом                       |
| <b>4. Напівпродукти:</b>                                                 |                                             |                                                                               |                                                                                                 |
| 4.1. Посівний<br>матеріал                                                | Відповідно до<br>регламентів<br>виробництва | Мікробіологічна чистота                                                       | Для засіву<br>виробничих колб,<br>інокуляції штаму<br>продуцента                                |
| 4.2. Культурна<br>рідина продуцента                                      | Відповідно до<br>регламентів<br>виробництва | Мікробіологічна чистота,<br>Вміст цільового L-аргініну<br>— не менше 27,3 г/л | Рідкий<br>напівпродукт, що<br>направляється на<br>стадію<br>мікрофільтрації<br>та хроматографії |

Продовження таблиці 3.1.1

| 1                                            | 2                                     | 3                                                       | 4                                                                         |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 4.3. Очищений розчин L-аргініну гідрохлориду | Відповідно до регламентів виробництва | Мікробіологічна чистота                                 | Рідкий напівпродукт для стадії вакуум випаровування та кристалізації солі |
| 4.4. Поживне середовище                      | Згідно технологічного регламенту      | Усі показники у відповідності до технологічного процесу | Після відділення біомаси від поживного середовища                         |

### 3.2 Контроль виробництва

Виробництво L-аргініну являє собою багатостадійний процес, кожна стадія якого в обов'язковому порядку контролюється.

Таблиця 3.2.1 – Точки і параметри контролю виробництва

| № п/п | Найменування стадії процесу, місце заміру параметра або відбору проби | Параметр, що контролюється                       | Частота контролю            | Норми технологічного режиму та допустимі відхилення        | Метод контролю параметра, тип приладу                                       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1     | 2                                                                     | 3                                                | 4                           | 5                                                          | 6                                                                           |
| 1     | ДР 1.1<br>Підготовка персоналу                                        | Гігієнічний стан рук та робочого одягу персоналу | Кожну операцію перед зміною | Візуальна чистота, повна відсутність сторонньої мікрофлори | Візуальний, мікробіологічний метод (змив, висів на чашки Петрі)<br>Км 1.1.1 |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                  |                                                                                        |                                                  |                                                                                |                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 6  | ДР 1.3.3<br>Приготування<br>70%<br>етилового<br>спирту           | Об'ємне<br>співвідношення<br>компонентів<br>(спирт/вода) та<br>кінцева<br>концентрація | Кожне<br>приготування<br>нової порції<br>розчину | $C = 70\%$<br>(допуск $\pm 0,5\%$ )                                            | Хімічний контроль,<br>спиртометр / ареометр<br>скляний<br>Кх 1.3.3.1 |
| 7  | ДР 1.3.4<br>Приготування<br>5% мийного<br>розчину<br>Дезоксону-1 | Концентрація<br>активної<br>речовини                                                   | Кожне<br>приготування<br>нової порції<br>розчину | $C = 5\%$<br>(допуск $\pm 0,2\%$ )                                             | Хімічний контроль,<br>йодометричне<br>титрування<br>Кх 1.3.4.1       |
| 8  | ДР 1.4.1<br>Щоденне<br>прибирання<br>Приміщення                  | Візуальна<br>забрудненість<br>поверхонь                                                | Раз на два дні                                   | Відсутність<br>забруднень                                                      | Візуальний                                                           |
| 9  | ДР 1.4.2<br>Генеральне<br>прибирання<br>Приміщення               | Мікробіологічна<br>чистота                                                             | Раз на<br>тиждень                                | Не більше<br>10–100<br>КУО/чашку<br>залежно від<br>класу чистоти<br>приміщення | Мікробіологічний<br>контроль, висів на<br>чашки Петрі<br>Км 1.4.2.1  |
| 10 | ДР 1.5.1<br>Миття<br>обладнання та<br>комунікацій                | Температурний<br>режим                                                                 | Кожну<br>санітарну<br>обробку                    | $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$<br>(допуск $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.5.1.1                   |
|    |                                                                  | Час миття                                                                              |                                                  | $\tau = 20 - 30 \text{ хв.}$                                                   | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 1.5.1.2                    |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                           |                                                   |                               |                                        |                                                                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 11 | ДР 1.5.2<br>Дезінфекція<br>обладнання та<br>комунікацій                   | Час експозиції                                    | Кожну<br>санітарну<br>обробку | $\tau = 1,5 - 3$<br>години             | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 1.5.2.1                |
|    |                                                                           | Рівень<br>заповнення<br>обладнання 6%<br>$H_2O_2$ |                               | Повне<br>заповнення                    | Технологічний<br>контроль, рівнемір<br>Кт 1.5.2.2                |
|    |                                                                           | Температурний<br>режим                            |                               | $T = 55 - 65 \text{ }^{\circ}\text{C}$ | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.5.2.3               |
| 12 | ДР 1.5.3<br>Ополіскуванн<br>я обладнання<br>та<br>комунікацій             | Температурний<br>режим                            | Кожну<br>операцію             | $T = 80 \text{ }^{\circ}\text{C}$      | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.5.3.1               |
|    |                                                                           | Тривалість<br>ополіскування                       |                               | $\tau = 30 \text{ хв.}$                | Технологічний<br>контроль, хронометр<br>Кт 1.5.3.2               |
| 13 | ДР 1.5.4<br>Перевірка на<br>герметичність<br>обладнання та<br>комунікацій | Тиск у системі<br>апарату                         | Кожну<br>операцію             | $P = 0,2 \text{ МПа}$                  | Технологічний<br>контроль, манометр,<br>візуальний<br>Кт 1.5.4.1 |
| 14 | ДР 1.5.5<br>Стерилізація<br>обладнання та<br>комунікацій                  | Температура                                       | Кожну<br>операцію             | $T = 140 \text{ }^{\circ}\text{C}$     | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.5.5.1               |
|    |                                                                           | Тиск                                              |                               | $P = 0,2 - 0,3$<br>МПа                 | Технологічний<br>контроль, манометр<br>Кт 1.5.5.2                |
|    |                                                                           | Час витримки                                      |                               | $\tau = 20 - 40$<br>хвилин             | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 1.5.5.3                |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                     |                |                   |                    |                                                     |
|----|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|
| 15 | ДР 1.6.1<br>Миття<br>лабораторного<br>посуду        | Температура    | Кожну<br>операцію | T = 50 °C          | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.6.1.1  |
|    |                                                     | Тиск           |                   | P = 0,2 МПа        | Технологічний<br>контроль, манометр<br>Кт 1.6.1.2   |
|    |                                                     | Час промивання |                   | $\tau$ = 15 хвилин | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 1.6.1.3   |
| 16 | ДР 1.6.2<br>Продування<br>лабораторного<br>посуду   | Температура    | Кожну<br>операцію | T = 70 °C          | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.6.2.1  |
|    |                                                     | Час продувки   |                   | $\tau$ = 5 хвилин  | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 1.6.2.2   |
| 17 | ДР 1.6.3<br>Стерилізація<br>лабораторного<br>посуду | Температура    | Кожну<br>операцію | T = 132 °C         | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 1.6.3.1  |
|    |                                                     | Тиск           |                   | P = 0,2 МПа        | Технологічний<br>контроль, манометр<br>Кт 1.6.3.2   |
|    |                                                     | Час            |                   | $\tau$ = 20 хвилин | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 1.6.3.3   |
| 18 | ДР 2.1.1 Забір<br>повітря з<br>атмосфери            | Температура    | Кожну<br>операцію | T = 20 – 25 °C     | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 2.1.1.1  |
|    |                                                     | Вологість      |                   | W = 80 – 90 %      | Технологічний<br>контроль, психрометр<br>Кт 2.1.1.2 |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                          |                                               |                       |                                                               |                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 19 | ДР 2.1.2<br>Попередня<br>очистка<br>повітря                              | Ефективність<br>очищення від<br>грубих часток | Раз на зміну          | $E = 60 - 90 \%$ ,<br>$d_{\text{часток}} < 5 \text{ мкм}$     | Технологічний<br>контроль, дифманометр<br>на фільтрі<br>Кт 2.1.2.1       |
| 20 | ДР 2.1.3<br>Стиснення та<br>транспортуван<br>ня повітря                  | Температура                                   | Кожну<br>операцію     | $T = 120 - 220$<br>$^{\circ}\text{C}$                         | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 2.1.3.1                       |
|    |                                                                          | Тиск                                          |                       | $P = 0,3 \text{ МПа}$                                         | Технологічний<br>контроль, манометр<br>Кт 2.1.3.2                        |
| 21 | ДР 2.1.4<br>Охолодження<br>повітря та<br>конденсація<br>вологи           | Температура                                   | Кожну<br>операцію     | $T = 25 - 35 \text{ }^{\circ}\text{C}$                        | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 2.1.4.1                       |
|    |                                                                          | Вологість                                     |                       | $W \approx 60 \%$                                             | Технологічний<br>контроль, психрометр<br>Кт 2.1.4.2                      |
| 22 | ДР 2.1.5<br>Стабілізація<br>тиску в<br>системі та<br>видалення<br>вологи | Тиск                                          | Кожну<br>операцію     | $P = 0,3 \text{ МПа}$                                         | Технологічний<br>контроль, манометр<br>Кт 2.1.5.1                        |
|    |                                                                          | Вологість                                     |                       | $W = 40 \%$                                                   | Технологічний<br>контроль, психрометр<br>Кт 2.1.5.2                      |
| 23 | ДР 2.1.6<br>Очистка<br>повітря на<br>головному<br>фільтрі                | Ефективність<br>вловлювання<br>часток         | Постійно під<br>поток | $E = 98\%$ ,<br>$d_{\text{часток}} = 1 - 1,5$<br>$\text{мкм}$ | Технологічний<br>контроль, вимірювання<br>тиску на корпусі<br>Кт 2.1.6.1 |
| 24 | ДР 2.1.7<br>Очистка<br>повітря на<br>індивідуально<br>му фільтрі         | Ефективність<br>вловлювання<br>часток         | Кожна<br>операція     | $E = 99,999$ ,<br>$d_{\text{часток}} > 0,3 \text{ мк}$        | Технологічний<br>контроль,<br>мікробіологічний<br>контроль<br>Кт 2.1.7.1 |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                          |                                       |                                 |                                            |                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 | ДР 2.2.3<br>Нагнітання<br>вентиляційног<br>о повітря     | Швидкість                             | Кожна<br>операція               | $V = 2 - 6 \text{ м/с}$                    | Технологічний<br>контроль, анемометр<br>Кт 2.2.3.1                                                |
|    |                                                          | Тиск                                  |                                 | $P = 0,2 \text{ МПа}$                      | Технологічний<br>контроль, дифманометр<br>Кт 2.2.3.2                                              |
| 26 | ДР 2.2.4 Тонке<br>очищення<br>вентиляційног<br>о повітря | Розмір<br>затримуваних<br>часток пилу | Постійно під<br>поток           | $d_{\text{часток}} = 0,5 - 10 \text{ мкм}$ | Технологічний<br>контроль, дифманометр<br>Кт 2.2.4.1                                              |
| 27 | ДР 3.1.2<br>Миття<br>флаконів                            | Температура                           | Кожну нову<br>серію<br>флаконів | $T = 60 - 70 \text{ }^{\circ}\text{C}$     | Технологічний<br>контроль, термометр,<br>візуальний<br>Кт 3.1.2.1                                 |
| 28 | ДР 3.1.3<br>Стерилізація<br>флаконів                     | Температура                           | Кожну нову<br>серію<br>флаконів | $T = 315 \pm 35^{\circ}\text{C}$           | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 3.1.3.1                                                |
|    |                                                          | Мікробіологічни<br>й контроль         |                                 | Відсутність<br>мікрофлори                  | Мікробіологічний<br>контроль, посів змиву<br>внутрішніх поверхонь<br>на чашки Петрі<br>Км 3.1.3.2 |
|    |                                                          | Час                                   |                                 | $\tau = 5 - 30$<br>хвилин                  | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 3.1.3.3                                                 |
| 29 | ДР 3.2.1<br>Миття пробок<br>та ковпачків                 | Концентрація<br>лугу                  | Кожну партію<br>пробок          | Кип'ятіння у<br>2% розчині<br>NaOH         | Технологічний,<br>хімічний контроль<br>Кт 3.2.1.1<br>Кх 3.2.1.2                                   |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                         |                                              |                                      |                                   |                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | ДР 3.2.2<br>Стерилізація<br>пробок та<br>ковпачків                      | Температура                                  | Кожну<br>операцію                    | $T = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 3.2.2.1                                       |
|    |                                                                         | Мікробіологічний контроль                    |                                      | Відсутність<br>мікрофлори         | Мікробіологічний<br>контроль, посів змиву з<br>поверхонь на чашки<br>Петрі<br>Км 3.2.2.2 |
|    |                                                                         | Час                                          |                                      | $\tau = 1$ година                 | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 3.2.2.3                                        |
| 31 | ДР 4.1.1<br>Приготування<br>та<br>гомогенізація<br>мінеральних<br>солей | Частота<br>обертання<br>турбінної<br>мішалки | Безперервно<br>під час<br>змішування | $n = 300$ об/хв                   | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 4.1.1.1                                        |
|    |                                                                         | Час                                          |                                      | $\tau = 1$ година                 | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 4.1.1.2                                        |
| 32 | ДР 4.1.2<br>Приготування<br>та<br>гомогенізація<br>мінеральних<br>солей | Частота<br>обертання<br>турбінної<br>мішалки | Безперервно<br>під час<br>змішування | $n = 180$ об/хв                   | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 4.1.2.1                                        |
|    |                                                                         | Час                                          |                                      | $\tau = 45$ хвилин                | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 4.1.2.2                                        |
|    |                                                                         | pH                                           |                                      | 7,0 – 7,2                         | Технологічний<br>контроль, pH метр<br>Кт 4.1.2.3                                         |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                        |                            |                                       |                                       |                                                                            |
|----|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 33 | ДР 4.2.1<br>Стерилізація<br>термостабільн<br>их<br>компонентів         | Температура                | Кожну<br>операцію                     | $T = 110 - 120$<br>$^{\circ}\text{C}$ | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 4.2.1.1                         |
|    |                                                                        | Тиск                       |                                       | $P = 0,05 - 0,1$<br>МПа               | Технологічний<br>контроль, манометр<br>Кт 4.2.1.2                          |
|    |                                                                        | Час                        |                                       | $\tau = 1$ година                     | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 4.2.1.3                          |
|    |                                                                        | Мікробіологічна<br>чистота |                                       | Відсутність<br>мікрофлори             | Мікробіологічний<br>контроль, посів розчину<br>на чашки Петрі<br>К 4.2.1.4 |
| 34 | ДР 4.2.2.2<br>Нагрівання<br>поживного<br>середовища                    | Температура                | Безперервно в<br>потоці               | $T = 132$ $^{\circ}\text{C}$          | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 4.2.2.2.1                       |
|    |                                                                        | Тиск                       |                                       | $P = 0,3$ МПа                         | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 4.2.2.2.2                        |
| 35 | ДР 4.2.2.3<br>Витримування                                             | Час                        | Кожну<br>операцію                     | $\tau = 2 - 5$<br>хвилин              | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 4.2.2.3.1                        |
| 36 | ДР 4.2.2.4<br>Охолодження                                              | Температура                | Безперервно в<br>потоці               | $T = 30 - 35$ $^{\circ}\text{C}$      | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 4.2.2.4.1                       |
| 37 | ДР 5.1.2<br>Приготування<br>та<br>гомогенізація<br>гідрофобної<br>фази | Температура                | Безперервно в<br>процесі<br>підігріву | $T = 48 - 52$ $^{\circ}\text{C}$      | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 5.1.2.1                         |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                      |                                         |                                   |                           |                                                                                                   |
|----|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 | ДР 5.1.3<br>Змішування<br>компонентів<br>піногасника | Частота обертів<br>турбінної<br>мішалки | Кожне<br>приготування<br>емульсії | $n = 3000 - 6000$ об/хв   | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 5.1.3.1                                                 |
| 39 | ДР 5.1.4<br>Стерилізація<br>піногасника              | Температура                             | Кожну<br>операцію                 | $T = 130$ °C              | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 5.1.4.1                                                |
|    |                                                      | Час                                     |                                   | $\tau = 1$ година         | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 5.1.4.2                                                 |
|    |                                                      | Частота обертів<br>турбінної<br>мішалки |                                   | $n = 120$ об/хв           | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 5.1.4.3                                                 |
| 40 | ТП 6.1<br>Відновлення<br>музейної<br>культури        | Температура                             | Постійно під<br>час інкубації     | $T = 30 - 32$ °C          | Технологічний та<br>мікробіологічний<br>контроль, термометр,<br>мікроскоп<br>Кт 6.1.1<br>Км 6.1.2 |
|    |                                                      | Час                                     |                                   | $\tau = 24 - 48$<br>годин | Технологічний та<br>мікробіологічний<br>контроль, мікроскоп,<br>годинник<br>Кт 6.1.3<br>Км 6.1.4  |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                               |                                |                               |                        |                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| 41 | ТП 6.2.1<br>Отримання<br>культури<br>першої<br>регенерації                    | pH                             | Постійно під<br>час інкубації | 7,0 – 7,2              | Хімічний контроль, рН-<br>метр<br>Кх 6.2.1.1       |
|    |                                                                               | Температура                    |                               | T = 30 – 32 °C         | Технологічний<br>термометр<br>Кт 6.2.1.2           |
|    |                                                                               | Частота обертів<br>качалки     |                               | n = 200 – 220<br>об/хв | Технологічний<br>контроль<br>Кт 6.2.1.3            |
| 42 | ТП 6.2.2<br>Отримання<br>культури<br>другої<br>регенерації                    | pH                             | Постійно під<br>час інкубації | 7,0 – 7,2              | Хімічний контроль, рН-<br>метр<br>Кх 6.2.2.1       |
|    |                                                                               | Температура                    |                               | T = 30 – 32 °C         | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 6.2.2.2 |
|    |                                                                               | Частота обертів<br>качалки     |                               | n = 200 об/хв          | Технологічний<br>контроль<br>Кт 6.2.2.3            |
|    |                                                                               | Час                            |                               | $\tau$ = 24 години     | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 6.2.2.4  |
| 43 | ТП 6.2.3<br>Вирощування<br>посівного<br>матеріалу в<br>першому<br>інокуляторі | Температура                    | Постійно під<br>час інкубації | T = 30 – 32 °C         | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 6.2.3.1 |
|    |                                                                               | Оберти<br>турбінної<br>мішалки |                               | n = 100 об/хв          | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 6.2.3.2  |
|    |                                                                               | Швидкість<br>потoku повітря    |                               | V = 0,004 м/с          | Технологічний<br>контроль, ротаметр<br>Кт 6.2.3.3  |
|    |                                                                               | pH                             |                               | 7,0 – 7,2              | Хімічний контроль, рН-<br>метр<br>Кх 6.2.3.4       |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                               |                                |                                   |                                                 |                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 44 | ТП 6.2.4<br>Вирощування<br>посівного<br>матеріалу в<br>другому<br>інокуляторі | Температура                    | Постійно під<br>час інкубації     | $T = 30 - 32 \text{ }^{\circ}\text{C}$          | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 6.2.4.1                      |
|    |                                                                               | Оберти<br>турбінної<br>мішалки |                                   | $n = 150 \text{ об/хв}$                         | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 6.2.4.2                       |
|    |                                                                               | Швидкість<br>потoku повітря    |                                   | $V = 0,004 \text{ м/с}$                         | Технологічний<br>контроль, ротаметр<br>Кт 6.2.4.3                       |
|    |                                                                               | pH                             |                                   | 7,0 – 7,2                                       | Хімічний контроль, рН-<br>метр<br>Кх 6.2.4.4                            |
| 45 | ТП 7<br>Виробничий<br>біосинтез                                               | Температура                    | Постійно під<br>час<br>біосинтезу | $T = 30 - 32 \text{ }^{\circ}\text{C}$          | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 7.1                          |
|    |                                                                               | Оберти<br>турбінної<br>мішалки |                                   | $n = 120 \text{ об/хв}$                         | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 7.2                           |
|    |                                                                               | Швидкість<br>потoku повітря    |                                   | $V = 0,02 \text{ м/с}$                          | Технологічний<br>контроль, ротаметр<br>Кт 7.3                           |
|    |                                                                               | pH                             |                                   | 7,0 – 7,2                                       | Технологічний<br>контроль, рН-метр<br>Кт 7.4                            |
|    |                                                                               | pO <sub>2</sub>                |                                   | 20 – 30 %                                       | Технологічний<br>контроль, датчики<br>КВПіА<br>Кт 7.5                   |
|    |                                                                               | Піноутворення                  |                                   | Повна<br>відсутність<br>критичного<br>шару піни | Технологічний<br>контроль, автоматичний<br>електронний датчик<br>Кт 7.6 |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                           |                                                              |                               |                                                                                           |                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 | ТП 8.1<br>Первинне<br>центрифугува<br>ння | Частота обертів                                              | Кожна<br>операція             | $n = 3000$ об/хв                                                                          | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 8.1.1                                                   |
|    |                                           | Час                                                          |                               | $\tau = 10$ хвилин                                                                        | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 8.1.2                                                   |
| 47 | ТП 8.2<br>Вторинне<br>центрифугува<br>ння | Частота обертів                                              | Кожна<br>операція             | $n = 3000$ об/хв                                                                          | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 8.2.1                                                   |
|    |                                           | Час                                                          |                               | $\tau = 10$ хвилин                                                                        | Технологічний<br>контроль, годинник<br>Кт 8.2.2                                                   |
| 48 | ТП 9.1<br>Іоннообмінна<br>сорбція         | Повнота<br>зв'язування<br>цільової<br>амінокислоти<br>смолою | Наприкінці<br>сорбції         | Відсутність<br>залишків L-<br>аргініну у<br>пропущених<br>стічних водах                   | Хімічний контроль,<br>якісна нінгідрінова<br>кольорова експрес-<br>реакція<br>Кт 9.1.1            |
| 49 | ТП 9.2<br>Іоннообмінна<br>десорбція       | Повнота змиву<br>амінокислоти                                | Наприкінці<br>десорбції       | Відсутність<br>залишків<br>цільової<br>амінокислоти<br>в промивних<br>елюаційних<br>водах | Хімічний контроль,<br>якісна нінгідрінова<br>кольорова експрес-<br>реакція<br>Кт 9.2.1            |
| 50 | ТП 9.3<br>Депігментація<br>елюату         | Візуально<br>прозорий розчин                                 | Кожна<br>завантажена<br>серія | Повна<br>відсутність<br>часток<br>вугілля                                                 | Технологічний та<br>хімічний контроль,<br>таймер, візуальна<br>прозорість<br>Кт 9.3.1<br>Кх 9.3.2 |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                            |                                    |                                               |                                                                          |                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51 | ТП 10<br>Хімічний<br>синтез L-<br>аргініну<br>гідрохлориду | pH                                 | Постійно в<br>процесі<br>дозування<br>кислоти | pH = 5,0 – 6,5                                                           | Хімічний контроль,<br>промисловий pH-метр із<br>занурювальним блоком<br>Кх 10.1                    |
|    |                                                            | Температура                        |                                               | T < 25 °C                                                                | Технологічний<br>контроль, термометр<br>Кт 10.2                                                    |
| 52 | ТП 11<br>Вакуум-<br>випаровуванн<br>я розчину              | Вакуум                             | Постійно<br>протягом<br>упарювання            | P = 0,08 МПа                                                             | Технологічний<br>контроль, вакуумметр<br>деформаційний<br>Кт 11.1                                  |
|    |                                                            | Концентрація<br>розчину            |                                               | Сухі<br>речовини =<br>68%                                                | Технологічний<br>контроль, рефрактометр<br>Кт 11.2                                                 |
| 53 | ТП 12<br>Кристалізація<br>L-аргініну<br>гідрохлориду       | Температура                        | Протягом<br>циклу                             | Охолодження<br>від 60 до 10<br>°C                                        | Технологічний<br>контроль, програмний<br>мікропроцесорний<br>температурний<br>контролер<br>Кт 12.1 |
|    |                                                            | Частота обертів<br>мішалки         |                                               | n = 20 об/хв                                                             | Технологічний<br>контроль, тахометр<br>Кт 12.2                                                     |
| 54 | ТП 13<br>Відділення<br>кристалів солі                      | Частота<br>обертання<br>центрифуги | Кожну<br>операцію                             | Первинне<br>розділення n<br>= 400 об/хв,<br>завершальне<br>n = 960 об/хв | Технологічний<br>контроль, автоматичний<br>частотний тахометр<br>Кт 13.1                           |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                          |                                                      |                                                        |                                                    |                                                                          |
|----|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 55 | ТП 14<br>Сушіння L-аргініну<br>гідрохлориду              | Температура                                          | Кожну операцію                                         | T = 75 °C                                          | Технологічний контроль, термоперетворювач опору<br>Кт 14.1               |
|    |                                                          | Вологість                                            |                                                        | W < 0,5 %                                          | Технологічний контроль лабораторний вологомір<br>Кт 14.2                 |
| 56 | ТП 15.1<br>Зважування компонентів розчину                | Точність маси наважки сухої субстанції солі аргініну | Кожну промислову серію ліків                           | Маса наважки солі 25,2 кг для об'єму серії 0,63 м³ | Технологічний контроль, електронні ваги<br>Кт 15.1.1                     |
| 57 | ТП 15.2.1<br>Змішування і розчинення компонентів розчину | Частота обертів пропелерної мішалки                  | Постійно в процесі розчинення                          | n = 120 – 150 об/хв                                | Технологічний контроль, тахометр<br>Кт 15.2.1.1                          |
|    |                                                          | Температура                                          |                                                        | T = 40 °C                                          | Технологічний контроль, термометр<br>Кт 15.2.1.2                         |
| 58 | ТП 15.3.1<br>Глибинна фільтрація                         | Тиск                                                 | Кожну операцію                                         | P = 0,3 МПа                                        | Технологічний контроль, манометр технічний деформаційний<br>Кт 15.3.1.1  |
| 59 | ТП 15.3.2<br>Тонка фільтрація                            | Цілісність полімерних мембран (пори 0,22 мкм)        | Перед початком фільтрації серії та після її завершення | Зношеність фільтрів не має становити > 5%          | Мікробіологічний та технологічний контроль<br>Км 15.3.2.1<br>Кт 15.3.2.2 |

Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                                       |                                                                          |                                                     |                                                                          |                                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 60 | ТП 16<br>Наповнення та<br>закупорюванн<br>я флаконів                  | Об'єм дозування<br>готового<br>інфузійного<br>розчину у<br>флакон        | Вибірково з<br>лінії кожні 15<br>хвилин             | Номінальний<br>об'єм<br>наповнення<br>флакона 100<br>мл                  | Технологічний<br>контроль, прецизійний<br>автоматичний дозатор<br>лінії<br>Кт 16.1      |
| 61 | ПМВ 17<br>Пакування та<br>маркування<br>продукту                      | Наявність повної<br>інформації на<br>етикетці та<br>кількість<br>коробок | Постійно в<br>процесі<br>виходу серії               | Відповідність<br>макету, по<br>100<br>коробочок у 1<br>велику<br>коробку | Технологічний<br>контроль, візуальний<br>контроль, автоматичний<br>лічильник<br>Кт 17.1 |
| 62 | ЗВ 18.1<br>Знешкодженн<br>я рідких<br>відходів                        | pH                                                                       | Кожну<br>утилізаційну<br>партію перед<br>зливом     | 6,5 – 8,5;<br>повна<br>відсутність<br>залишків<br>агресивних<br>агентів  | Хімічний контроль,<br>промисловий рН-метр<br>Кх 18.1.1                                  |
| 63 | ЗВ 18.2<br>Знешкодженн<br>я твердих<br>відходів                       | Ефективність<br>зnezараження<br>використаних<br>фільтр-касет і<br>ЗІЗ    | Кожен цикл<br>зnezараження                          | Повне<br>знищення<br>мікрофлори                                          | Мікробіологічний<br>контроль<br>Км 18.2.1                                               |
| 64 | ЗВ 18.3<br>Знешкодженн<br>я<br>відпрацьовани<br>х газів та<br>повітря | Ефективність<br>очищення<br>повітряних<br>викидів                        | Безперервно<br>за перепадом<br>тиску на<br>фільтрах | E > 99 %                                                                 | Технологічний<br>контроль, дифманометр<br>Кт 18.3.1                                     |

### Продовження таблиці 3.2.1

|    |                                                     |                                                                                        |                                                      |                                                                                                    |                                                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 65 | ПВ 19.1<br>Регенерація<br>фільтрувальних матеріалів | Повнота<br>відмивання та<br>відновлення<br>сорбційної<br>ємності<br>(цілісність касет) | Після<br>кожного<br>циклу<br>хімічної<br>регенерації | Повернення<br>до<br>номінальних<br>характеристик, повна<br>відсутність<br>залишків<br>кислот/лугів | Хімічний та<br>технологічний<br>контроль, тест на<br>цілісність мембран, рН-<br>тест<br>Кх 19.1.1<br>Кт 19.1.2 |
| 66 | ПВ 19.2<br>Конденсація<br>водяної пари              | рН                                                                                     | Кожні 4<br>години                                    | Нейтральне<br>значення,<br>близьке до<br>дистильовано<br>ї води                                    | Хімічний контроль,<br>лабораторний рН-метр<br>або кондуктометр<br>Кх 19.2.1                                    |

### 3.3 Матеріальний баланс

Таблиця 3.3.1 – Матеріальний баланс виробництва

| Стадія                                           | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                           | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|-----------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------------|
|                                                  |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                  |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ДР 1.3.1<br>Приготування 2% миючого розчину NaOH | Натрію гідроксид                             | 2         |    |                 | ДР 1.3.1<br>Приготування 2% миючого розчину NaOH | 2% миючий розчин лугу                                          |           |    | 100             |
|                                                  | Вода очищена                                 |           |    | 98              |                                                  |                                                                |           |    |                 |
| Всього:                                          |                                              | 100       |    |                 | Всього:                                          |                                                                | 100       |    |                 |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                                         | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|------|
|                                                                |                                              | кг        | шт | дм³  |                                                                |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 1.3.2<br>Приготування дезінфікуючого розчину перекису водню | Перекис водню (С = 33%)                      |           |    | 10   | Др 1.3.2<br>Приготування дезінфікуючого розчину перекису водню | 6% розчин перекису водню                                       |           |    | 50   |
|                                                                | Вода очищена                                 |           |    | 40   |                                                                |                                                                |           |    |      |
| Всього:                                                        |                                              | 50        |    |      | Всього:                                                        |                                                                | 50        |    |      |
| Стадія                                                         | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|                                                                |                                              | кг        | шт | дм³  |                                                                |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 1.3.4<br>Приготування розчину Дезоксону-1                   | Концентрат «Дезоксон-1»                      |           |    | 5    | ДР 1.3.4<br>Приготування розчину Дезоксону-1                   | 5% мийний розчин Дезоксону                                     |           |    | 100  |
|                                                                | Вода очищена                                 |           |    | 95   |                                                                |                                                                |           |    |      |
| Всього:                                                        |                                              | 100       |    |      | Всього:                                                        |                                                                | 100       |    |      |
| Стадія                                                         | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|                                                                |                                              | кг        | шт | дм³  |                                                                |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 1.5.1<br>Миття обладнання та комунікацій                    | 2% миючий розчин луку від ДР 1.3.1           |           |    | 99,2 | ДР 1.5.1<br>Миття обладнання та комунікацій                    | Відпрацьований луг після мийки                                 |           |    | 99,2 |
|                                                                | Вода питна гаряча                            |           |    | 200  |                                                                | Промивні води до збірника                                      |           |    | 200  |
| Всього:                                                        |                                              | 299,2     |    |      | Всього:                                                        |                                                                | 299,2     |    |      |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|------|
|                                                   |                                              | кг        | шт | дм³  |                                                   |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 1.5.2<br>Дезінфекція обладнання та комунікацій | 2% миючий розчин лугу від ДР 1.3.1           |           |    | 0,8  | ДР 1.5.2<br>Дезінфекція обладнання та комунікацій | Відпрацьований луг після дезінфекції                           |           |    | 0,8  |
|                                                   | 6% розчин перекису водню від ДР 1.3.2        |           |    | 75   |                                                   | Відпрацьований розчин після дезінфекції                        |           |    | 75,8 |
| Всього:                                           |                                              | 75,8      |    |      | Всього:                                           |                                                                | 75,8      |    |      |
| Стадія                                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|                                                   |                                              | кг        | шт | дм³  |                                                   |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 4.1.1<br>Приготування мінеральних солей        | Калій дигідрофосфат                          | 35        |    |      | ДР 4.1.1<br>Приготування мінеральних солей        | Гомогенізований розчин мінеральних солей                       |           |    | 3980 |
|                                                   | Магній сульфат гептагідрат                   | 15        |    |      |                                                   |                                                                |           |    |      |
|                                                   | Амоній сульфат                               | 45        |    |      |                                                   |                                                                |           |    |      |
|                                                   | Сечовина                                     | 15        |    |      |                                                   | Технологічні втрати солей при розчиненні                       | 20        |    |      |
|                                                   | Залізо (II) сульфат гептагідрат              | 2,5       |    |      |                                                   |                                                                |           |    |      |
|                                                   | Марганець сульфат тетрагідрат                | 2,5       |    |      |                                                   |                                                                |           |    |      |
|                                                   | Вода очищена                                 |           |    | 3885 |                                                   |                                                                |           |    |      |
| Всього:                                           |                                              | 4000      |    |      | Всього:                                           |                                                                | 4000      |    |      |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                               | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів    | Кількість |    |          | Стадія                                               | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|----|----------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|---------------------|
|                                                      |                                                 | кг        | шт | дм³      |                                                      |                                                                | кг        | шт | дм³                 |
| ДР 4.1.2<br>Приготування термолабільних компонентів  | Кристалічна глюкоза                             | 300       |    |          | ДР 4.1.2<br>Приготування термолабільних компонентів  | Гомогенізований розчин термолабільних компонентів              |           |    | 57<br>17            |
|                                                      | Тіамін гідрохлорид                              | 1         |    |          |                                                      |                                                                |           |    |                     |
|                                                      | Біотин                                          | 1         |    |          |                                                      |                                                                |           |    |                     |
|                                                      | Вода очищена                                    |           |    | 570<br>0 |                                                      | Технологічні втрати глюкози (5%)                               | 1<br>5    |    |                     |
| Всього:                                              |                                                 | 5732      |    |          | Всього:                                              |                                                                | 5732      |    |                     |
| Стадія                                               | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів    | Кількість |    |          | Стадія                                               | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                     |
|                                                      |                                                 | кг        | шт | дм³      |                                                      |                                                                | кг        | шт | дм³                 |
| ДР 4.2.1<br>Стерилізація термостабільних компонентів | Гомогенізований мінеральний розчин від ДР 4.1.1 |           |    | 398<br>0 | ДР 4.2.1<br>Стерилізація термостабільних компонентів | Стерильний мінеральний розчин                                  |           |    | 39<br>60<br>,1      |
|                                                      |                                                 |           |    |          |                                                      | Втрати мінерального розчину (0,5%)                             |           |    | 19<br>,9            |
| Всього:                                              |                                                 | 3980      |    |          | Всього:                                              |                                                                | 3980      |    |                     |
| Стадія                                               | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів    | Кількість |    |          | Стадія                                               | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                     |
|                                                      |                                                 | кг        | шт | дм³      |                                                      |                                                                | кг        | шт | дм³                 |
| ДР 4.2.2<br>Стерилізація термолабільних компонентів  | Гомогенізований розчин глюкози від ДР 4.1.2     |           |    | 571<br>7 | ДР 4.2.2<br>Стерилізація термолабільних компонентів  | Стерильний розчин                                              |           |    | 56<br>88<br>,4<br>2 |
|                                                      |                                                 |           |    |          |                                                      | Втрати розчину глюкози                                         |           |    | 28<br>,5<br>8       |
| Всього:                                              |                                                 | 5717      |    |          | Всього:                                              |                                                                | 5717      |    |                     |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                       | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                       | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|------|
|                                              |                                              | кг        | шт | дм³  |                                              |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 5.1.1<br>Приготування водної фази         | Полісорбат-80                                | 0,5       |    |      | ДР 5.1.1<br>Приготування водної фази         | Підготовлена фаза емульсії піногасника                         |           |    | 6,05 |
|                                              | Вода очищена                                 |           |    | 5,55 |                                              |                                                                |           |    |      |
| Всього:                                      |                                              | 6,05      |    |      | Всього:                                      |                                                                | 6,05      |    |      |
| Стадія                                       | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                       | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|                                              |                                              | кг        | шт | дм³  |                                              |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 5.1.2<br>Приготування гідрофобної фази    | Полідиметилксилосан                          |           |    | 3,45 | ДР 5.1.2<br>Приготування гідрофобної фази    | Підігріта гідрофобна фаза піногасника                          |           |    | 3,45 |
| Всього:                                      |                                              | 3,45      |    |      | Всього:                                      |                                                                | 3,45      |    |      |
| Стадія                                       | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |      | Стадія                                       | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |      |
|                                              |                                              | кг        | шт | дм³  |                                              |                                                                | кг        | шт | дм³  |
| ДР 5.2<br>Приготування розчину аміачної води | Аміачна вода (25% концентрат)                |           |    | 133  | ДР 5.2<br>Приготування розчину аміачної води | 5% робочий розчин аміаку                                       |           |    | 613  |
|                                              | Вода очищена                                 |           |    | 480  |                                              |                                                                |           |    |      |
| Всього:                                      |                                              | 613       |    |      | Всього:                                      |                                                                | 613       |    |      |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів         | Кількість |    |                 | Стадія                                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|----|-----------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------------|
|                                                   |                                                      | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                   |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 6.1<br>Відновлення музейної культури           | Пробірки з музейною культурою <i>S. crenatum</i> Ссб |           | 5  |                 | ТП 6.1<br>Відновлення музейної культури           | Пробірки з <i>S. crenatum</i> Ссб                              |           | 28 |                 |
|                                                   | Пробірки з поживним агаром                           |           | 35 |                 |                                                   | Контаміновані пробірки                                         |           | 2  |                 |
|                                                   |                                                      |           |    |                 |                                                   | Використані пробірки з музейною культурою                      |           | 5  |                 |
| Всього:                                           |                                                      | 35        |    |                 | Всього:                                           |                                                                | 35        |    |                 |
| Стадія                                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів         | Кількість |    |                 | Стадія                                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|                                                   |                                                      | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                   |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 6.2.1<br>Отримання культури першої регенерації | Пробірки з музейною культурою <i>S. crenatum</i> Ссб |           | 28 |                 | ТП 6.2.1<br>Отримання культури першої регенерації | Колби з посівним матеріалом                                    |           | 59 |                 |
|                                                   | Колби Ерленмейєра (250 см <sup>3</sup> )             |           | 60 |                 |                                                   | Контаміновані колби                                            |           | 1  |                 |
|                                                   |                                                      |           |    |                 |                                                   | Використані пробірки з посівним матеріалом                     |           | 28 |                 |
| Всього:                                           |                                                      | 88        |    |                 | Всього:                                           |                                                                | 88        |    |                 |
| Стадія                                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів         | Кількість |    |                 | Стадія                                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|                                                   |                                                      | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                   |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 6.2.2<br>Отримання культури другої регенерації | Колби з посівним матеріалом                          |           | 59 |                 | ТП 6.2.2<br>Отримання культури другої регенерації | Колби з посівним матеріалом                                    |           | 87 |                 |
|                                                   | Колби Ерленмейєра (900 см <sup>3</sup> )             |           | 90 |                 |                                                   | Контаміновані колби                                            |           | 3  |                 |
|                                                   |                                                      |           |    |                 |                                                   | Використані пробірки                                           |           | 59 |                 |
| Всього:                                           |                                                      | 149       |    |                 | Всього:                                           |                                                                | 149       |    |                 |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість         |    |                     |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|----|---------------------|
|                                   |                                              | кг        | шт | дм³             |                                   |                                                                | кг                | шт | дм³                 |
| ТП 7<br>Виробничий біосинтез      | Поживне середовище                           |           |    | 964<br>8,5<br>2 | ТП 7<br>Виробничий біосинтез      | Культуральна вода                                              |                   |    | 98<br>99<br>,0<br>2 |
|                                   | Посівний матеріал                            |           |    | 60,<br>5        |                                   |                                                                |                   |    |                     |
|                                   | 5% розчину аміаку                            |           |    | 240             |                                   | Використаний посівний матеріал                                 |                   |    | 60<br>,5            |
|                                   | Піногасник                                   |           |    | 9,5             |                                   |                                                                |                   |    |                     |
| Всього:                           |                                              | 9898,52   |    |                 | Всього:                           |                                                                | 9898,52           |    |                     |
| Стадія                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість         |    |                     |
|                                   |                                              | кг        | шт | дм³             |                                   |                                                                | кг                | шт | дм³                 |
| ТП 8.1<br>Первинне цетрифугування | Культуральна рідина від ТП 7                 |           |    | 989<br>8,0<br>2 | ТП 8.1<br>Первинне цетрифугування | Супернатант                                                    |                   |    | 93<br>38<br>,5<br>2 |
|                                   |                                              |           |    |                 |                                   | Біомаса клітин                                                 | 5<br>5<br>9,<br>5 |    |                     |
| Всього:                           |                                              | 9898,02   |    |                 | Всього:                           |                                                                | 9898,02           |    |                     |
| Стадія                            | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                            | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість         |    |                     |
|                                   |                                              | кг        | шт | дм³             |                                   |                                                                | кг                | шт | дм³                 |
| ТП 8.2<br>Вторинне цетрифугування | Супернатант від ТП 8.1                       |           |    | 933<br>8,5<br>2 | ТП 8.2<br>Вторинне цетрифугування | Очищений елюат                                                 |                   |    | 92<br>03<br>,5<br>2 |
|                                   |                                              |           |    |                 |                                   | Біомаса клітин                                                 | 1<br>3<br>5       |    |                     |
| Всього:                           |                                              | 9338,52   |    |                 | Всього:                           |                                                                | 9338,52           |    |                     |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                           | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів   | Кількість |    |                 | Стадія                           | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                     |
|----------------------------------|------------------------------------------------|-----------|----|-----------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|---------------------|
|                                  |                                                | кг        | шт | дм³             |                                  |                                                                | кг        | шт | дм³                 |
| ТП 9.1<br>Іоннообмінна сорбція   | Очищений елюат                                 |           |    | 920<br>3,5<br>2 | ТП 9.1<br>Іоннообмінна сорбція   | Сорбований на смолі катіоніту розчин L-аргінін                 |           |    | 30<br>5,<br>01      |
|                                  |                                                |           |    |                 |                                  | Промивні води                                                  |           |    | 89<br>88<br>,5<br>1 |
| Всього:                          |                                                | 9203,52   |    |                 | Всього:                          |                                                                | 9203,52   |    |                     |
| Стадія                           | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів   | Кількість |    |                 | Стадія                           | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                     |
|                                  |                                                | кг        | шт | дм³             |                                  |                                                                | кг        | шт | дм³                 |
| ТП 9.2<br>Іоннообмінна десорбція | Сорбований на смолі катіоніту розчин L-аргінін |           |    | 305<br>,01      | ТП 9.2<br>Іоннообмінна десорбція | Рідкий концентрований елюат                                    |           |    | 30<br>8,<br>01      |
|                                  | 5% розчин аміаку                               |           |    | 320             |                                  | Промивні води                                                  |           |    | 31<br>7             |
| Всього:                          |                                                | 625,01    |    |                 | Всього:                          |                                                                | 625,01    |    |                     |
| Стадія                           | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів   | Кількість |    |                 | Стадія                           | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                     |
|                                  |                                                | кг        | шт | дм³             |                                  |                                                                | кг        | шт | дм³                 |
| ТП 9.3<br>Депігментація елюату   | Рідкий концентрований елюат                    |           |    | 308<br>,01      | ТП 9.3<br>Депігментація елюату   | Чистий депігментований розчин                                  |           |    | 30<br>4,<br>01      |
|                                  | Активоване вугілля порошкове                   | 1,5       |    |                 |                                  | Відпрацьоване вугілля з осадом                                 | 4         |    |                     |
|                                  | Фільтр рамний                                  | 1,1       |    |                 |                                  | Відпрацьований рамний елемент                                  |           |    | 2,<br>5             |
| Всього:                          |                                                | 310,61    |    |                 | Всього:                          |                                                                | 310,61    |    |                     |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                         | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|-----------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------------|
|                                                |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 10<br>Хімічний синтез солі                  | Чистий депігментований розчин                |           |    | 304,01          | ТП 10<br>Хімічний синтез солі                  | Солянокислий розчин солі аргініну                              |           |    | 310,51          |
|                                                | Концентрована соляна кислота                 |           |    | 6,5             |                                                |                                                                |           |    |                 |
| Всього:                                        |                                              | 310,51    |    |                 | Всього:                                        |                                                                | 310,51    |    |                 |
| Стадія                                         | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|                                                |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 11<br>Вакуум-випаровування                  | Розчин солі від ТП 10                        |           |    | 310,51          | ТП 11<br>Вакуум-випаровування                  | Упарений сироп солі L-аргініну                                 |           |    | 39,1            |
|                                                |                                              |           |    |                 |                                                | Вторинна пара випаровування                                    |           |    | 271,46          |
| Всього:                                        |                                              | 310,51    |    |                 | Всього:                                        |                                                                | 310,51    |    |                 |
| Стадія                                         | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|                                                |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 12<br>Кристалізація L-аргініну гідрохлориду | Упарений сироп солі L-аргініну               |           |    | 39,1            | ТП 12<br>Кристалізація L-аргініну гідрохлориду | Суспензія кристалів у маточному розчині                        |           |    | 339,12          |
|                                                | Кристалічна затравка солі                    | 0,02      |    |                 |                                                |                                                                |           |    |                 |
| Всього:                                        |                                              | 39,12     |    |                 | Всього:                                        |                                                                | 39,12     |    |                 |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                    | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |        | Стадія                                    | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|--------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|--------|
|                                           |                                              | кг        | шт | дм³    |                                           |                                                                | кг        | шт | дм³    |
| ТП 13<br>Відділення кристалів солі        | Суспензія кристалів від ТП 12                |           |    | 39,12  | ТП 13<br>Відділення кристалів солі        | Віджаті вологі кристали солі                                   |           |    | 26,65  |
|                                           |                                              |           |    |        |                                           | Маточний розчин                                                |           |    | 12,47  |
| Всього:                                   |                                              | 39,12     |    |        | Всього:                                   |                                                                | 39,12     |    |        |
| Стадія                                    | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |        | Стадія                                    | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |        |
|                                           |                                              | кг        | шт | дм³    |                                           |                                                                | кг        | шт | дм³    |
| ТП 14<br>Сушіння L-аргініну гідрохлориду  | Кристали солі від ТП 13                      |           |    | 26,65  | ТП 14<br>Сушіння L-аргініну гідрохлориду  | Сіль L-аргініну гідрохлориду                                   | 26,65     |    |        |
|                                           |                                              |           |    |        |                                           | Технологічні втрати солі                                       | 0,06      |    |        |
| Всього:                                   |                                              | 26,65     |    |        | Всього:                                   |                                                                | 26,65     |    |        |
| Стадія                                    | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |        | Стадія                                    | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |        |
|                                           |                                              | кг        | шт | дм³    |                                           |                                                                | кг        | шт | дм³    |
| ТП 15.1<br>Зважування компонентів розчину | Сіль L-аргініну гідрохлориду                 | 26,59     |    |        | ТП 15.1<br>Зважування компонентів розчину | Зважена субстанція солі (до ТП 15.2)                           | 26,59     |    |        |
|                                           | Поліетиленовий мішок                         |           | 2  |        |                                           | Порожня ПЕ-тара від субстанції                                 |           | 2  |        |
|                                           | Вода для ін'єкцій                            |           |    | 611,16 |                                           | Відміряна вода для ін'єкцій (до ТП 15.2)                       |           |    | 611,16 |
| Всього:                                   |                                              | 638,75    |    |        | Всього:                                   |                                                                | 638,75    |    |        |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                                                 | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----|-----------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------------|
|                                                        |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                                |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 15.2<br>Змішування і розчинення компонентів розчину | Зважена субстанція солі                      | 26,59     |    |                 | ТП 15.2<br>Змішування і розчинення компонентів розчину         | Гомогенний розчин ліків                                        |           |    | 633,75          |
|                                                        | Відміряна вода для ін'єкцій                  |           |    | 611,16          |                                                                | Механічні втрати розчину                                       |           |    | 4               |
| Всього:                                                |                                              | 637,75    |    |                 | Всього:                                                        |                                                                | 637,75    |    |                 |
| Стадія                                                 | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|                                                        |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                                |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 15.3.1<br>Глибинна фільтрація                       | Гомогенний розчин ліків                      |           |    | 633,75          | ТП 15.3.1<br>Глибинна фільтрація                               | Профільтрований розчин ліків                                   |           |    | 633,35          |
|                                                        | Змінний фільтр                               | 0,25      |    |                 |                                                                | Відпрацьований патрон з осадом                                 | 0,4       |    |                 |
| Всього:                                                |                                              | 634       |    |                 | Всього:                                                        |                                                                | 634       |    |                 |
| Стадія                                                 | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |    |                 | Стадія                                                         | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |    |                 |
|                                                        |                                              | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |                                                                |                                                                | кг        | шт | дм <sup>3</sup> |
| ТП 15.3.2<br>Тонка фільтрація                          | Попередньо профільтрований розчин            |           |    | 633,35          | ТП 15.3.2<br>Тонка фільтрація<br>ТП 15.3.2<br>Тонка фільтрація | Готовий розчин                                                 |           |    | 633,2           |
|                                                        | Змінна мембрана стерильна (0,22 мкм)         | 0,15      |    |                 |                                                                | Відпрацьована мембрана з осадом                                | 0,3       |    |                 |
| Всього:                                                |                                              | 633,5     |    |                 | Всього:                                                        |                                                                | 633,5     |    |                 |

Продовження таблиці 3.3.1

| Стадія                               | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |       |       | Стадія                               | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |      |       |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|-------|-------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|------|-------|
|                                      |                                              | кг        | шт    | дм³   |                                      |                                                                | кг        | шт   | дм³   |
| ТП 16<br>Наповнення та закупорювання | Готовий розчин від ТП 15.3.2                 |           |       | 633,5 | ТП 16<br>Наповнення та закупорювання | Розлитий у флакони готовий розчин                              |           | 6125 |       |
|                                      | Скляні флакони (100 мл)                      |           | 6300  |       |                                      | Упаковані гумові пробки                                        |           | 6125 |       |
|                                      |                                              |           |       |       |                                      | Упаковані алюмінієві ковпачки                                  |           | 6125 |       |
|                                      |                                              |           |       |       |                                      | Використано готового розчину                                   |           |      | 633,5 |
|                                      | Гумові пробки                                |           | 6300  |       |                                      | Браковані флакони                                              |           | 175  |       |
|                                      |                                              |           |       |       |                                      | Браковані пробки                                               |           | 175  |       |
|                                      | Ковпачки алюмінієві                          |           | 6300  |       |                                      | Браковані ковпачки                                             |           | 175  |       |
| Всього:                              |                                              | 19533,5   |       |       | Всього:                              |                                                                | 19533,5   |      |       |
| Стадія                               | Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів | Кількість |       |       | Стадія                               | Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та витрат | Кількість |      |       |
|                                      |                                              | кг        | шт    | дм³   |                                      |                                                                | кг        | шт   | дм³   |
| ПМВ 17<br>Пакування та маркування    | Флакони з продуктом від ТП 16                |           | 6125  |       | ПМВ 17<br>Пакування та маркування    | Розфасований продукт                                           |           | 6125 |       |
|                                      | Етикетки самоклеючі паперові                 |           | 6125  |       |                                      | Етикеток використано                                           |           | 6125 |       |
|                                      | Картонна упаковка                            |           | 61250 |       |                                      | Картонних упаковок використано                                 |           | 6125 |       |
|                                      | Інструкції з медичного застосування          |           | 6125  |       |                                      | Інструкцій використано                                         |           | 6125 |       |
| Всього:                              |                                              | 24500     |       |       | Всього:                              |                                                                | 24500     |      |       |

### **3.4 Опис технологічного процесу**

#### **ДР 1 Санітарна підготовка виробництва**

##### **ДР 1.1 Підготовка персоналу**

Перед виконанням робіт персонал повинен пройти професійну та гігієнічну підготовку. Відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) до виконання робіт допускаються працівники, що пройшли первинний інструктаж з охорони праці, виконання гігієнічних вимог та регулярний медичний медогляд. Професійна підготовка персоналу включає в собі набуття працівниками базових знань щодо відповідної ділянки виробництва, а також здобуття необхідних навичок для забезпечення належного рівня процесу [40].

Гігієнічна підготовка включає в собі контроль стану здоров'я працівника, який здійснюється через введення обліку, де зазначається дата проведення медичного огляду, стан здоров'я. Персонал забезпечений засобами індивідуального захисту, спеціалізованим одягом для роботи в чистих приміщеннях (стерильний одяг, рукавички, маски). Перед початком робочого процесу працівник має дезінфікувати руки 70% етиловим спиртом, одягнути робочий одяг відповідно до вимог класу чистоти приміщення [4].

##### **ДР 1.2 Підготовка води**

###### **ДР 1.2.1 Вхідний контроль води**

Вода, що поступає на підприємство підлягає вхідному контролю, що включає в собі визначення жорсткості води, оскільки підвищений вміст солей кальцію та магнію може негативно впливати на роботу технологічного обладнання, спричиняти утворення накипу в трубопроводах і теплообмінниках, а також впливати на якість готової продукції [41].

###### **ДР 1.2.2 Пом'якшення води**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 74   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

Вихідна вода проходить механічне очищення на фільтрі з порами 50 мкм для видалення грубих домішок. Далі вона спрямовується на іонообмінні колони: катіонітну (заміщення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Mg}^{2+}$  на іони  $\text{Na}^{2+}$  або  $\text{H}^{+}$ ) та аніонітну для видалення аніонів. Вміст іонів жорсткості при цьому має не перевищувати 0,0035 мг/мл. Пом'якшена вода відправляється на подальше очищення до ДР 1.2.3. Проводиться контроль технологічний, хімічний [41].

### **ДР 1.2.3 Знесолювання води**

Пом'якшена вода з ДР 1.2.2 проходить послідовне очищення на кварцовому та вугільному фільтрах для видалення хлору та органічних сполук. Після вугільного фільтра встановлюється патронний фільтр (25 мкм) для затримки часток сорбенту. Очищена вода подається на стадію зворотного осмосу, де під тиском через напівпроникні мембрани відділяється від неорганічних молекул та мікроорганізмів. Вода очищена направляється до 3-11, звідки відправляється на доочищення з метою отримання води для ін'єкцій[41].

### **ДР 1.2.4 Отримання води для ін'єкцій**

Вода очищена направляється в багатокорпусну установку, що включає в собі 7 колонних дистиляторів з теплообмінником та конденсатором. Вода очищена поступає у першу колону, на яку одночасно поступає гріюча пара під тиском близько 0,3 – 0,4 МПа. Температура в першій колоні сягає 160 °С.

Вторинна чиста пара, що утворилася при кипінні у першому корпусі, під власним тиском переходить у міжтрубний простір другої колони як гріюче середовище. Оскільки робочий тиск у кожній наступній колоні штучно знижується, температура кипіння води плавно і послідовно падає ступенями, становлячи приблизно 125 °С у другому корпусі, 112 °С у третьому, 100 °С у четвертому, 88 °С у п'ятому та 76 °С у шостому випарнику. Сьома колона установки працює під найбільшим розрідженням, завдяки чому кипіння води в

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 75   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

ній відбувається при найнижчій температурі, яка становить близько 62–65 °С. Отримана вода зливається у вертикальний збірник зберігання ВДІ [41].

### **ДР 1.3 Підготовка миючих і дезінфікуючих розчинів**

Метою даної стадії є приготування дезінфікуючих та миючих розчинів, що використовуються для санітарної обробки приміщень, технологічного обладнання, комунікацій для запобігання можливої контамінації продукту. Підготовка розчинів здійснюється відповідно до встановлених технологічних інструкцій із дотриманням необхідних концентрацій, температурних режимів та умов зберігання.

#### **ДР 1.3.1 Приготування 2% миючого розчину натрію гідроксиду**

Розчин натрію гідроксиду застосовують для проведення лужної мийки технологічного обладнання, трубопроводів та ємностей при температурі 50–80 °С із тривалістю циркуляції 20–40 хвилин. Приготування здійснюють у реакторі-змішувачі об'ємом 100 л, внесенням кристалічного натрію гідроксиду до води очищеної (2 кг на 98 л). У разі нагрівання розчину під час змішування його охолоджують подачею води холодної у сорочку реактора. Отриманий розчин відправляється до ДР 1.4, 1.5. Здійснюється технологічний та хімічний контроль.

#### **ДР 1.3.2 Приготування дезінфікуючого розчину перекису водню**

Для дезінфекції виробничих приміщень, технологічного обладнання та комунікацій використовують 6 % розчин перекису водню. Механізм антимікробної дії перекису водню зумовлений порушенням окисно-відновних процесів білків протоплазми та ферментативних систем мікробної клітини.

Для приготування 6 % розчину перекису водню у реакторі-змішувачі до 10 л мл 30 % перекису водню додають 40 л очищеної води при постійному перемішуванні. Отриманий розчин перекису водню направляється до ДР 1.4.1, ДР 1.4.2. Здійснюється технологічний та хімічний контроль.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 76   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

### **ДР 1.3.3 Приготування 70% етилового спирту**

У реакторі-змішувачі 96% розчин спирту етилового розводиться водою очищеною (приблизно 72,9 літрів розчину спирту на 27,1 літрів води). Отриманий розчин направляється до ДР 1.4.1.

### **ДР 1.3.4 Приготування 5% мийного розчину Дезоксону-1**

Метою даної операції є отримання робочого дезінфікуючого розчину з високою спороцидною та бактерицидною активністю, що призначений для санітарної обробки внутрішніх поверхонь реакторного обладнання, трубопроводів та тари. Препарат «Дезоксон-1», що виготовляється згідно з ТУ 6-02-1283-81, забезпечує повну деструкцію вегетативної мікрофлори, грибів і спор мікроорганізмів. Процес приготування реалізується у допоміжній ємності з нержавіючої сталі або хімічно стійкого поліетилену, куди спочатку подають 95 літрів води очищеної з температурою в межах 18–22 °С. Використання теплої або гарячої води суворо заборонено через ризик термічного розкладання активної речовини. При постійному повільному перемішуванні механічною мішалкою до води порційно додають 5 літрів концентрату «Дезоксон-1».

### **ДР 1.4 Підготовка виробничих приміщень**

Обробка виробничих приміщень, зовнішніх поверхонь апаратів та комунікацій проводиться розчинами миючого засобу із подальшою обробкою дезінфікуючими розчинами і чистою водою. Відпрацьовані розчини та промивні води надходять до стадії знешкодження відходів ЗВ 7.1. Для цього використовуються розчини, приготовані на ДР 1.3. Підготовка виробничих приміщень включає прибирання виробничих приміщень, яке ділять на щоденне і генеральне.

#### **ДР 1.4.1 Щоденне прибирання**

|     |      |          |        |      |                           |      |
|-----|------|----------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |          |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |          |        |      |                           | 77   |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                           |      |

Щоденне прибирання проводять після кожної зміни і здійснюють приготованим розчином 2% лугу, 70% етиловим спиртом. Протирають двері, дверні ручки та підвіконня, потім цими самими розчинами миють підлогу з розрахунку 100 мл/м<sup>2</sup> поверхні підлоги.

#### **ДР 1.4.2 Генеральне прибирання**

Генеральне прибирання проводять 1 раз на тиждень, що включає в собі миття стін, підлоги, дверей, обладнання та інших поверхонь обробкою поролоною губкою, яка змочена в 6% розчині перекису водню, після чого надлишок розчину видаляють за допомогою губки.

#### **ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій**

Підготовку обладнання і комунікацій проводять до і після технологічного процесу. Цей блок робіт включає в собі мийку, обробку дезінфікуючими розчинами обладнання і комунікацій із подальшим ополіскуванням та стерилізацією. Обов'язковим є також перевірка на герметичність і справність відповідного обладнання.

#### **ДР 1.5.1 Миття обладнання та комунікацій**

Обладнання миють розчином синтетичного миючого засобу, приготованого у ДР 1.3.4. Частини (вузли) обладнання, які безпосередньо контактують з сировиною або її проміжними продуктами, знімають і миють розчинами миючих засобів та водою очищеною.

Обладнання та комунікації промивають водою питною гарячою протягом 2 хвилин. Після цього промивають 2% розчином лугу (ДР 1.3.1) шляхом циркуляції рідини через систему обладнання протягом 20-30 хвилин при температурі 50 °С. Використаний розчин лугу подається у збірник нейтралізації, де разом з промивними водами подається до ЗВ 7.2. Здійснюється технологічний контроль.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           |      |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           | 78   |

### **ДР 1.5.2 Дезінфекція обладнання та комунікацій**

Щоденну дезінфекцію обладнання проводять, обробляючи зовнішні поверхні обладнання та комунікацій дезінфікуючим розчином перекису водню та водою очищеною з візуальним контролем якості обробки. Внутрішню дезінфекцію обладнання і комунікацій проводять 6% розчином натрію гідроксиду. Обладнання повністю заповнюють розчином і витримують протягом 1,5 – 3,0 годин при температурі 55 – 65 °С. Відпрацьовані розчини з промивними водами подають у збірник нейтралізації і направляють до ЗВ 8.2. Здійснюється технологічний контроль

### **ДР 1.5.3 Ополіскування обладнання та комунікацій**

Ополіскування обладнання та комунікацій проводиться водою очищеною при температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Використана вода подається у збірник нейтралізації і направляється до ЗВ 7.2. Здійснюється технологічний, хімічний контроль.

### **ДР 1.5.4 Перевірка на герметичність**

Для перевірки герметичності мильний розчин наносять на фланцеві з'єднання, трубопроводи та створюють тиск 0,2 МПа протягом 30 хвилин. При негерметичності апаратури будуть надуватись мильні бульбашки, що вказує на потребу ущільнення зон та повторного миття та дезінфекції. Контроль технологічний.

### **1.5.5 Стерилізація обладнання та комунікацій**

Обладнання та комунікації стерилізують гострою парою за тиску 0,2 – 0,3 МПа при температурі 140°C протягом 20 – 40 хвилин. Утворений у процесі конденсат направляється до ЗВ 7.2. Здійснюється технологічний, мікробіологічний контроль.

### **ДР 1.6 Підготовка лабораторного посуду**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 79   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

### **ДР 1.6.1 Миття лабораторного посуду**

Лабораторний посуд промивають у автоматичній мийці миючим засобом та питною водою, що подається під тиском 0,2 МПа, за температури 50 °С упродовж 15 хв. Відпрацьовані розчини спрямовуються до ЗВ 18.

### **ДР 1.6.2 Продування лабораторного посуду**

Після миття лабораторний посуд продувають стерильним технологічним повітрям температурою 70 °С протягом 5 хв. Відпрацьоване повітря спрямовується до ЗВ 18.

### **ДР 1.6.3 Стерилізація лабораторного посуду**

Стерилізацію лабораторного посуду проводять в автоклавах після попереднього обгортання фольгою. Обробку здійснюють насиченою водяною парою за температури 132 °С і тиску 0,2 МПа протягом 20 хв. Відпрацьована пара та конденсат відводиться до ЗВ 18.

## **ДР 2 Підготовка повітря**

### **ДР 2.1 Підготовка технічного стерильного повітря**

#### **ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери**

Атмосферне повітря збирається повітрозбірником з насосом через збірну шахту висотою 8 – 10 м, де кількість мікроорганізмів стабілізована, а температура становить 20 – 25 °С, вологість – 80 – 90%.

#### **ДР 2.1.2 Попередня очистка повітря**

Повітря очищується від грубих механічних часток (пил, аерозолі) для подальших стадій очистки повітря. Повітря проходить через касетні фільтри конструкції Рекка з гофрованих промаслених сіток (фільтр попередньої очистки). За рахунок інерційного осадження фільтр затримує частинки діаметром більше 5 мкм, а ефективність очищення складає 60 – 90 %.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 80   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

### **ДР 2.1.3 Стиснення та транспортування повітря**

Повітря стискають турбокомпресором до 0,3 МПа, внаслідок чого температура повітря піднімається до 120 – 220 °С.

### **ДР 2.1.4 Охолодження повітря та конденсація вологи**

Нагріте повітря надходить у кожухотрубний теплообмінник для його охолодження до температури 25 – 35 °С. У процесі охолодження відбувається конденсація частини водяної пари, що міститься у повітрі, внаслідок чого вологість знижується приблизно до 60%. Утворений конденсат відводиться до ПВ 8.2.

### **ДР 2.1.5 Стабілізація тиску в системі та видалення вологи**

З метою позбавлення пульсацій тиску та стабілізації потоку перед подачею на фільтри, повітря відводиться у ресивер великої ємності. Тиск падає до 0,3 МПа, додатково відбувається відокремлення крапель вологи з повітря за рахунок зміни швидкості руху потоку та дії гравітаційних сил. Вологість повітря на цьому етапі становить 40%. Утворений конденсат відводиться до ПВ 8.2.

### **ДР 2.1.6 Очистка повітря на головному фільтрі**

Повітря нагнітається компресором на головний фільтр на основі волокнистих матеріалів, що розраховані на вловлювання часток не тільки на поверхні фільтруючого матеріалу, але й глибині шару. Ефективність очищення повітря в головних фільтрах від часток діаметром 1 – 1,5 мкм досягає 98%.

### **ДР 2.1.7 Очистка повітря на індивідуальному фільтрі**

Для остаточної очистки повітря використовують індивідуальні патронні фільтри з тканиною Петрянова на основі перхловінілового волокна (товщина волокна від 1,5 до 21 мкм), при цьому відбувається затримка часток, що не перевищують 0,01 мкм. Ефективність очистки повітря від часток діаметром 0,3 мкм забезпечується на 99,999%.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 81   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

## **ДР 2.2 Підготовка вентиляційного повітря**

### **ДР 2.2.1 Забір повітря з атмосфери**

Забір атмосферного повітря здійснюється через спеціальні шахти висотою не менше 8 – 10 м, які розташовують у найменш забруднених ділянках заводу. Повітря подається до повітрозабірника, де проходить попередню очистку від великих механічних часток за допомогою встановлених фільтрів Рекка або фільтрів з насадкою з кілець Рашига.

### **ДР 2.2.2 Грубе очищення вентиляційного повітря**

Відбувається очищення від грубих механічних часток, таких як пил. Повітря подається до повітрозабірника, де проходить попередню очистку від великих механічних часток за допомогою встановлених фільтрів Рекка або фільтрів з насадкою з кілець Рашига. За рахунок інерційного осадження через даний фільтр не проходять частинки діаметром більше 5 мкм.

### **ДР 2.2.3 Нагнітання вентиляційного повітря**

За допомогою відцентрового вентилятора повітря при швидкості 2-6 м/с нагнітається до тиску 0,2 МПа.

### **ДР 2.2.4 Тонке очищення вентиляційного повітря**

Повітря після проходження фільтрів грубої очистки доочищується на панельних фільтрах тонкої очистки. У якості фільтруючого матеріалу використовують скловолокно. Відбувається затримка часток розміром 0,5 – 10 мкм. Відпрацьовані фільтри направляють на стерилізацію, а очищене повітря готове до користування в приміщеннях класу чистоти А, В.

## **ДР 3 Підготовка первинної упаковки**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 82   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

Дана стадія включає в собі миття та дезінфекцію скляних флаконів гумових пробок та алюмінієвих ковпачків, що використовуються як первинна упаковка продукту.

### **ДР 3.1 Підготовка флаконів**

#### **ДР 3.1.1 Вхідний контроль**

Флакони, що поступають на підприємство підлягають візуальному огляду. Відбракуванню підлягають флакони з наявністю тріщин, сколів, сторонніх включень у структурі скла або невідповідністю геометричних розмірів горловини, що може порушити герметичність майбутнього закупорювання.

#### **ДР 3.1.2 Миття флаконів**

Миття флаконів здійснюється шприцюванням водою очищеною і продуванням стислим повітрям. Процес включає чергування стадій обробки: внутрішнє та зовнішнє ополіскування гарячою водою очищеною (60 – 70 °С) для видалення механічних часток та пірогенів, фінішне шприцювання водою для ін'єкцій та інтенсивне продування стерильним стисненим повітрям (від ДР 2.1.7) для видалення залишків вологи.

#### **ДР 3.1.3 Стерилізація флаконів**

Для стерилізації флаконів використовують сушильно-стерилізаційні установки тунельного типу, де флакони проходять три зони: нагрів до температури стерилізації, витримка при цій температурі протягом заданого часу і охолодження. У всі зони тунеля подається профільтроване через фільтр тонкого очищення стерильне повітря в ламінарному потоці. Температура в зоні стерилізації складає  $315 \pm 35$  °С, тривалість стерилізації 5 – 30 хвилин.

### **ДР 3.2 Підготовка гумових пробок, ковпачків**

#### **ДР 3.2.1 Миття пробок та ковпачків**

|     |      |          |        |      |                           |      |
|-----|------|----------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |          |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |          |        |      |                           | 83   |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                           |      |

Попереднє миття пробок і ковпачків включає операції почергової обробки миючими розчинами, приготованими на стадії ДР 1.3, а також ополіскуванням водою проточною та очищеною з ДР 1.2.3.

Після ополіскування водою очищеною пробки з ковпачками кип'ятять у 2% розчині натрію гідроксиду. Останнє обполіскування проводять водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 0,5 мкм.

### **ДР 3.2.2 Стерилізація пробок та ковпачків**

Стерилізацію пробок та ковпачків проводять насиченою парою в автоклаві при температурі 105 °С протягом 1 години. Після чого відправляються на закупорку флаконів ПМВ.

## **ДР 4. Приготування поживного середовища**

На даному етапі проводять приготування поживного середовища та його стерилізацію. Дана стадія проходить у реакторах Р- та Р- та включає в собі стадію нагріву, витримування та охолодження

### **ДР 4.1 Підготовка компонентів поживного середовища**

#### **ДР 4.1.1 Приготування та гомогенізація мінеральних солей**

Дана стадія включає в себе процес дозування компонентів поживного середовища та їх гомогенізацію. Мінеральні солі та вода ( $t = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) направляють через дозатор Д-53 до реактора Р-54 об'ємом 5 м<sup>3</sup> (Параметри: робочий тиск до 4 кПа. Перемішуючий пристрій турбінна мішалка, потужність 1,5 кВт). Гомогенізація відбувається при постійному перемішуванні ( $n = 300$  об/хв) за допомогою турбінної мішалки впродовж 1 години. Готовий розчин солі направляється до ДР 4.2.1

#### **ДР 4.1.2 Приготування та гомогенізація термолабільних компонентів**

|     |      |          |        |      |                           |      |
|-----|------|----------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |          |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |          |        |      |                           | 84   |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                           |      |

Кристалічна глюкоза з додаванням біотину та тіаміну через ваговий дозатор Д-55 подається у Р-56 об'ємом 10 м<sup>3</sup>. Процес протікає при постійному перемішуванні рамною мішалкою ( $n = 180$  об/хв), протягом 45 хвилин. Після чого готовий розчин глюкози направляється до ДР 4.2.2

#### **ДР 4.2 Стерилізація поживного середовища**

##### **ДР 4.2.1 Стерилізація термостабільних компонентів**

Відбувається стерилізація розчину мінеральних солей у Р-54 за допомогою глухої пари ( $t = 110 - 120^{\circ}\text{C}$ ,  $\tau = 1$  год,  $P = 0,05 - 0,1$  МПа), відведеної у сорочку апарату через регулюючий штуцер.

##### **ДР 4.2.2 Стерилізація термолабільних компонентів**

Стерилізація термолабільних компонентів відбувається в спеціальній установці – УБС-20.

##### **ДР 4.2.2.1 Нагрівання поживного середовища**

Нестерильне середовище з реактору Р-56 подається відцентрованим насосом Н-57 протягом 5 хвилин в нагрівальну колонку К-59, температура середовища  $+50 - +55^{\circ}\text{C}$ . Пар із тиском 0,3 МПа та температурою  $+132^{\circ}\text{C}$  подається у колонку, глюкозне середовище у колонку подається знизу. Відбувається нагрівання середовища з  $+55$  до  $+132^{\circ}\text{C}$ .

##### **ДР 4.2.2.2 Витримування**

Середовище надходить у витримувач Т-60, виготовлений у формі резервуарів, де витримується 2 – 5 хвилин для забезпечення стерильності середовища.

##### **ДР 4.2.2.3 Охолодження**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 85   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

Стерильне середовище надходить у теплообмінник-рекуператор Т-61, де охолоджується до  $+73^{\circ}\text{C}$ , а потім проходить через другий теплообмінник-охолоджувач Т-62, де кінцева температура досягається  $30 - 35^{\circ}\text{C}$ .

## **ДР 5. Приготування допоміжних речовин**

### **ДР 5.1 Підготовка піногасника**

Метою є приготування стабільної та стерильної емульсії піногасника (полісилоксанова емульсія) для ефективного контролю піноутворення у ферментері, що запобігає контамінації та втраті продуктивності.

#### **ДР 5.1.1 Приготування та гомогенізація водної фази**

Компоненти водної фази (емульгатор Полісорбат 80, стабілізатор КМЦ та консерванти) подаються разом із дистильованою водою до реактора. Проводиться інтенсивне перемішування за допомогою турбінної мішалки ( $n = 300$  об/хв) протягом 1 години при температурі  $t = 10^{\circ}\text{C}$  та тиску  $P = 0,004$  МПа для повного розчинення компонентів.

#### **ДР 5.1.2 Приготування та гомогенізація гідрофобної фази**

За допомогою теплообмінника відбувається підігрів гідрофобної фази (полідиметилсилоксан) до  $t = 65^{\circ}\text{C}$ , з метою зниження її в'язкості. Температура гідрофобної фази доводиться до  $65 - 70^{\circ}\text{C}$ .

#### **ДР 5.1.3 Змішування компонентів піногасника**

Підготовлені водна та гідрофобна фази подаються у РМ-69. Співвідношення фаз становить – вода:олія = 4:1. Емульгування відбувається при високих обертах гомогенізатора ( $n = 3000-6000$  об/хв) для досягнення розміру часток дисперсної фази  $d_{\text{част}} = 0,1 - 10$  мкм. Отримана емульсія піногасника направляється на стерилізацію.

#### **ДР 5.1.4 Стерилізація піногасника**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 86   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

У сорочку апарату подається глуха пара. Процес термічної стерилізації проходить при температурі 130°C протягом 1-єї години при постійному перемішуванні турбінною мішалкою ( $n = 120$  об/хв) для рівномірного прогрівання емульсії.

#### **ДР 5.1.5 Охолодження піногасника**

Після завершення стерилізації у сорочку апарату подається холодна технічна вода. Стерильний піногасник охолоджується до температури 30-35°C, після чого подається у реактор для виробничого культивування.

#### **ДР 5.2 Приготування 5% розчину аміачної води**

25% аміачну воду за допомогою відцентрового насоса перекачують у збірник, звідти концентрований розчин за допомогою мірного дозатора Д-63 подається у реактор-змішувач Р64- робочим об'ємом 2 м<sup>2</sup>, обладнаний сорочкою для охолодження та пропелерною мішалкою. Процес змішування відбувається за обертання 90 об/хв протягом 30 хвилин. Готовий 5% розчин аміачної води насосом перекачується у збірник. Амічна вода використовується для регулювання рН при культивуванні, а також в процесі іоннообмінної десорбції.

### **ТП 6. Отримання посівного матеріалу**

#### **ТП 6.1 Відновлення музейної культури**

На початковому етапі вирощують музейну культуру штаму *Corynebacterium crenatum* Сс6 на агаризованому середовищі в пробірці, що дозволяє візуально оцінити морфологію та визначити чистоту культури. Процес здійснюється в асептичних умовах при оптимальній температурі для росту *C. crenatum* (30–32 °C) протягом 24–48 годин залежно від активності штаму. Після завершення цього етапу проводять мікробіологічний контроль шляхом посіву на чашки Петрі для перевірки відсутності сторонньої мікрофлори. Наявність сторонніх колоній свідчить про забруднення культури.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <b>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</b> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 87   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

## **ТП 6.2 Вирощування посівного матеріалу в колбах**

### **ТП 6.2.1 Отримання культури першої регенерації**

Музейну біомасу з скошеного агару в асептичних умовах пересівають у колби Ерленмейера об'ємом 250 мл, використовуючи як поживне середовище сольовий розчин із вмістом глюкози, з початковим значенням  $\text{pH} = 7,0 - 7,2$  в кількості 50–80 мл. Культивування проводять на качалці зі швидкістю 200–220 обертів за хвилину, що сприяє інтенсивному масообміну та активному росту культури. Температура підтримується в межах  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 18 – 24 години. Після завершення культивування здійснюють мікробіологічний контроль. Посів на чашки Петрі дозволяє виявити сторонню мікрофлору, а поява небажаних колоній свідчить про контамінацію.

### **ТП 6.2.2 Отримання культури другої регенерації**

Культуру з попереднього етапу пересівають у колби Ерленмейера об'ємом 900 мл. Культивування проводиться за аналогічних умов: як поживне середовище використовують сольовий розчин глюкози, температуру підтримують у межах  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а вирощування здійснюють на качалці протягом 24 годин, частота обертів качалки – 200 об/хв.

На цій стадії також здійснюють мікробіологічний контроль, чистота культури підтверджується відсутністю сторонніх колоній після посіву на чашки Петрі.

## **ТП 6.3 Вирощування посівного матеріалу в інокуляторах**

### **ТП 6.3.1 Вирощування посівного матеріалу в першому інокуляторі**

Посівний матеріал з колб в асептичних умовах перекачують у інокулятор з робочим об'ємом  $0,1\text{ м}^3$ , який попередньо заповнили стерильним поживним середовищем.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 88   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

Вирощування посівного матеріалу в інокуляторі Р-79 відбувається протягом 24 годин, за температури  $+30^{\circ}$  при постійному перемішуванні турбінною мішалкою з частотою обертання 100 об/хв та барботуванням стерильного повітря зі швидкістю 0,004 м/с, діапазон рН при цьому становить 7,0 – 7,2. При піноутворенні вносять стерильний піногасник. Посівний матеріал направляється до ТП 6.2.4, відпрацьоване повітря та конденсат до ЗВ 7.

### **ТП 6.3.2 Вирощування посівного матеріалу в другому інокуляторі**

З першого інокулятора посівний матеріал перекачується насосом Н-80 у другий інокулятор Р-83 номінальним об'ємом  $5 \text{ м}^3$  з вже підготовленим поживним середовищем.

Вирощування посівного матеріалу в апараті Р-83 відбувається протягом 24 годин за температури  $+30^{\circ}\text{C}$  при постійному перемішуванні турбінною мішалкою з частотою обертання 150 об/хв на рівні розчиненого кисню  $\text{pO}_2 = 20 - 30 \%$  та безперервному барботуванні стерильного повітря з лінійною швидкістю 0,004 м/с. Діапазон рН при цьому автоматично підтримується в межах 7,0 – 7,2 за допомогою дозування сечовини. При інтенсивному піноутворенні в апарат вносять стерильний піногасник. Посівний матеріал направляється до ТП 7, а відпрацьоване повітря до ЗВ 18.3, конденсат – ЗВ 18.1

### **ТП 7 Виробничий біосинтез**

На цьому етапі посівний матеріал з другого інокулятора Р-83 в асептичних умовах насосом подають у головний реактор Р-86 робочим об'ємом  $10 \text{ м}^3$ , який попередньо заповнили стерильним поживним середовищем.

Процес виробничого біосинтезу амінокислоти продуцентом триває протягом 48 – 72 годин, за температури  $+30 \pm ^{\circ}\text{C}$ . Культивування супроводжується безперервним барботуванням стерильного технологічного повітря з лінійною швидкістю 0,02 м/с у повному перерізі апарату та постійним механічним перемішуванням триярусною турбінною мішалкою з частотою

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 89   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

обертання 120 об/хв для стабілізації рівня розчиненого кисню  $pO_2$  в межах 20 - 30% від повного насичення.

Для запобігання піноутворення у реактор вносять стерильний піногасник. Отримана суспензія насосом Н-87 направляється на стадію первинного виділення від біомаси та мікрофільтрації клітин, а відпрацьоване повітря та конденсат відводяться до ЗВ.

## **ТП 8 Відділення біомаси**

У результаті біосинтезу утворюється біомаса клітин з культуральною рідиною, яку необхідно відділити. Отриману культуральну рідину очищують від домішок.

### **ТП 8.1 Первинне центрифугування**

Від реактора Р-86 культуральна рідина за допомогою відцентрового насоса Н-87 направляється на першу проточну центрифугу (сепаратор) Ц-88. Процес відокремлення основної маси клітинної біомаси від рідкої фази здійснюється при частоті обертання ротора 3000 об/хв, протягом 10 хвилин. Отриманий супернатант під тиском направляється у проміжний збірник З-89. Відокремлений залишковий осад біомаси надходить до ЗВ 18.1

### **ТП 8.2 Вторинне центрифугування**

Зі збірника З-89 рідина за допомогою відцентрового насоса Н- направляється на сепаратор-освітлювач Ц-90. Доочищення протікає при частоті обертання 4000 об/хв, де повністю відокремлюються залишкові клітини. Супернатант направляється на іоннообмінну сорбцію. Надлишковий осад біомаси надходить до ЗВ 18.1.

## **ТП 9 Хроматографічне очищення**

### **ТП 9.1 Іоннообмінна сорбція**

|     |      |          |        |      |                           |      |
|-----|------|----------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |          |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |          |        |      |                           | 90   |
| Зм. | Арк. | № докum. | Підпис | Дата |                           |      |

Освітлений супернатант за допомогою відцентрового насоса Н-91 безперервно подається в хроматографічну колону ХК-93, заповнену слабокислотним катіонітом типу D155 в  $H^+$ -формі. Завдяки високому позитивному заряду молекул у нейтральному середовищі, цільовий L-аргінін вибірково сорбується на функціональних групах смоли. Вільні стічні води, що містять залишки неспожитих цукрів, солей та сторонні аніони, проходять крізь колони наскрізь і скидаються до ЗВ 18.1.

### **ТП 9.2 Іоннообмінна десорбція**

Десорбцію (змивання) зв'язаного L-аргініну здійснюють шляхом подачі в колони 5% розчину аміачної води. Іони амонію витісняють амінокислоту з матриці смоли. Отриманий висококонцентрований розчин (елюат) L-аргініну у формі вільної основи направляється в реактор-депігментатор Р- а відпрацьовані промивні води відводяться до ЗВ 18.1.

### **ТП 9.3 Депігментація елюату**

Отриманий рідкий елюат у реакторі-депігментаторі Р-98 перемішують з додаванням поршкоподібного активованого вугілля протягом 30 хвилин. Після закінчення експозиції суспензію насосом Н-99 перекачують на рамний нутч-фільтр НФ-100. Отриманий прозорий розчин направляється до ТП 10, а утворений осад до ЗВ 18.2.

### **ТП 10 Хімічний синтез L-аргініну гідрохлориду**

Чистий депігментований розчин L-аргініну з нутч-фільтра НФ-100 за допомогою насоса Н-101 подається у вертикальний реактор-нейтралізатор Р-104, обладнаний сорочкою та кислотостійким емалевим покриттям. При постійному перемішуванні якірною мішалкою ( $n = 60$  об/хв) в апарат через дозатор Д-103 тонким регульованим потоком вносять концентровану хлористоводневу кислоту. Температура процесу підтримується на рівні не вище  $25^\circ C$  Діапазон рН

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 91   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

становить 5,0 – 6,5. По завершенню реакції готовий розчин солі направляється до ТП 11.

### **ТП 11 Вакуум-випаровування розчину**

Отриманий розчин L-аргініну гідрохлориду з реактора-нейтралізатора Р-104 за допомогою відцентрового насоса Н-105 перекачується в двокорпусну установку вакуум-випаровування. Розчин циркулює в апараті під розрідженням 80 кПа (вакуум 0,08 МПа) при температурі кипіння 58,5 °С до досягнення кінцевої концентрації сухих речовин 68%.

### **ТП 12 Кристалізація L-аргініну гідрохлориду**

Гарячий пересичений сироп із вакуум-випарного апарату надходить у вертикальний циліндричний реактор-кристалізатор Р-113. У сорочку апарату через регулюючий клапан подається вода питна температурою 10 °С. Охолодження розчину здійснюється за температурним діапазоном від 60 до 10 °С зі швидкістю 2,5 °С/год. Частота обертання рамної мішалки становить 20 об/хв. Для інтенсифікації процесу в апарат через завантажувальний люк вносять затравку кристалів у кількості 0,05% від маси розчину. Отримана суспензія кристалів L-аргініну гідрохлориду в маточному розчині направляється до ТП 13

### **ТП 13 Відділення кристалів солі**

Суспензія кристалів з кристалізатора Р-113 подається у фільтрувальну центрифугу Ц-115 періодичної дії. Спочатку суспензію кристалів для первинного відділення маточного розчину розділяють на частоті обертання ротора 400 об/хв. Після внесення кристалів збільшують частоту обертання до 960 об/хв.

### **ТП 14 Сушіння кристалів солі**

Стадія сушіння протікає в сушарці барабанного типу Сш-120. Вологі кристали солі з центрифуги Ц-115 завантажують в апарат і сушать при

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 92   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

температурі 55-65 °С. Всередину апарату від калорифера Т-119 подається очищений сушильний агент (повітря) температурою 75 °С із лінійною швидкістю потоку 0,4 м/с. Готова субстанція L-аргініну гідрохлориду подається на ТП 15.

### **ТП 15 Приготування та стерилізація ін'єкційного розчину**

Метою даної стадії є отримання ін'єкційного розчину L-аргініну гідрохлориду з концентрацією 42 мг/мл шляхом розчинення субстанції у воді для ін'єкцій з наступною стерилізуючою фільтрацією.

#### **ТП 15.1 Зважування компонентів розчину**

На цьому етапі здійснюється точне зважування L-аргініну гідрохлориду. Для приготування серії об'ємом 0,63 м<sup>3</sup> зважують 26,59 кг L-аргініну гідрохлориду. Зважування проводиться на електронних вагах у спеціально підготовлену стерильну тару в зоні з контрольованим ламінарним потоком повітря. Кожна наважка проходить подвійний контроль та маркується етикеткою із зазначенням ваги та номера серії сировини.

#### **ТП 15.2. Змішування і розчинення компонентів розчину**

У реактор Р-122 номінальною місткістю 0,63 м<sup>3</sup> подається охолоджена вода для ін'єкцій та через завантажувальний люк вноситься наважка L-аргініну гідрохлориду (m = 26,59 кг). Процес відбувається при постійному перемішуванні зі швидкістю 120 – 150 об/хв при температурі 40 °С.

#### **ТП 15.3. Стерилізуюча фільтрація ін'єкційного розчину**

Готовий розчин з реактора змішувача під тиском стерильного стисненого повітря спрямовується на установку фільтрації.

##### **ТП 15.3.1 Глибинна фільтрація**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 93   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

Процес глибинної фільтрації ґрунтується на пропусканні готового розчину L-аргініну гідрохлориду крізь товщу фільтрувального матеріалу під дією надлишкового тиску стерильного стисненого повітря. Процес глибинної фільтрації здійснюється в нутч-фільтрі НФ-124 під надлишковим тиском стерильного стисненого повітря 0,3 МПа. В якості фільтрувального елементу використовується багат шарова метало керамічна перегородка з номінальним розміром пор 3,5–5 мкм.

### **ТП 15.3.2 Тонка фільтрація**

На цьому етапі відбувається доочищення розчину методом мембранного мікрофільтрування, шляхом продавлювання попередньо очищеного розчину крізь полімерні мембранні пластини товщиною 100–150 мкм з розміром пор 0,22 мкм.

### **ТП 16 Наповнення та закупорювання флаконів**

Приготований розчин подається на автоматичну лінію розливу, де за допомогою прецизійних поршневих дозаторів здійснюється наповнення скляних флаконів місткістю 100 мл, що надійшли зі стадії ДР 4.1.3. Після наповнення флакони по конвеєру переходять до закупорювання, де в горловину кожного флакона автоматично вставляється стерильна гумова пробка (від ДР 4.1.5). Для забезпечення повної герметичності та захисту пробки від випадкового відкриття на флакони накладаються алюмінієві ковпачки, які піддаються обкатці на закатній машині.

### **ПМВ 17. Пакування та маркування продукту**

На закупорені флакони з ін'єкційним розчином наносяться етикетки з інформацією про препарат, далі флакони пакуються у вторинну упаковку – коробочки зі складу, у кожен з яких вкладається інструкція зі застосуванням препарату. Кінцевим є пакування коробок у більші (по 100 коробочок в 1 короб). Здійснюється технологічний контроль.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 94   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

## **ЗВ 18. Знешкодження відходів та викидів**

Робота з відходами на підприємстві організована згідно з принципами GMP у спеціально виділених та маркованих зонах. Основна увага приділяється запобіганню потрапляння активних фармацевтичних інгредієнтів та агресивних мийних засобів у навколишнє середовище.

### **ЗВ 18.1 Знешкодження рідких відходів**

До рідких відходів відносяться відпрацьовані мийні розчини, дезінфектанти, промивні води після санітарної обробки обладнання та конденсат. Рідкі відходи збираються в збірнику, розводяться в кілька разів водою. Основним етапом є нейтралізація рівня рН у накопичувальному збірнику: при надлишку лужних розчинів додається технічна соляна кислота, а при закисленні (після використання Дезоксону) — гідроксид натрію. Після досягнення нейтрального показника (рН 6,5–8,5) та контролю на відсутність залишків амінокислот та агресивних реагентів, стічні води скидаються у міську каналізаційну систему.

### **ЗВ 18.2 Знешкодження твердих відходів**

Відбраковане скло (биті флакони), використані алюмінієві ковпачки та вторинна упаковка (картон) збираються у контейнери та передаються на переробку. Відпрацьовані фільтруючі елементи (мембранні касети 0,22 мкм та префільтри), що контактували з розчином, підлягають обов'язковому знезараженню шляхом автоклавування або витримки у дезінфікуючому розчині, після чого утилізуються як промислове сміття. Використані засоби індивідуального захисту персоналу обробляються дезрозчинами та підлягають захороненню згідно з правилами поводження з медичними відходами.

### **ЗВ 18.3 Знешкодження відпрацьованих газів та повітря**

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 95   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

Відпрацьовані гази, що виводяться з реакторів-змішувачів очищуються у патронних фільтрах встановлених на вентиляційних штуцерах обладнання. У цих фільтрах використовуються гідрофобні мембранні елементи з розміром пор 0,22 мкм.

Відпрацьоване повітря із зон асептичного розливу (класу А), що може містити мікрокраплі препарату проходить крізь систему патронних НЕРА-фільтрів перед викидом у загальнозаводську витяжну вентиляцію. Очищене повітря виводиться в атмосферу через систему дефлекторів, що забезпечує його ефективне розсіювання. Ефективність очищення патронними фільтрами на фінішних етапах складає не менше 99,9%.

## **ПВ 19 Переробка відходів**

### **ПВ 19.1 Регенерація фільтрувальних матеріалів**

Фільтрувальні елементи, що використовуються в технологічному процесу підготовки повітря та попередньої очистки розчину, підлягають відновленню для повторного використання. Тканинні та сітчасті фільтри (використані в нутч-фільтрі) очищаються від механічних домішок дезінфікуючими розчинами, промиваються водою очищеною та підлягають стерилізації. Мембранні фільтри проходять процедуру хімічної регенерації шляхом промивання у розчинах кислот та лугів та в подальшому подаються на дезінфекцію.

### **ПВ 19.2 Конденсація водяної пари**

Відпрацьована водяна пара, що утворюється під час стерилізації обладнання та комунікацій «чистою парою», надходить до конденсаторів. Там вона конденсується при контакті з охолоджувальною водою. Отриманий конденсат, який за якістю наближений до дистилляту, збирається для подальшого використання у технічних цілях або скидання в систему промислової каналізації після контролю рН.

|     |      |        |        |      |                           |      |
|-----|------|--------|--------|------|---------------------------|------|
|     |      |        |        |      | <i>ДП БІ21. 04.000 ПЗ</i> | Арк. |
|     |      |        |        |      |                           | 96   |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                           |      |

## РОЗДІЛ 4 ПІДБІР ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЛАДНАННЯ

### 4.1 Технологічний та конструктивний розрахунок апарата

Вихідні дані:

- витрати поживного середовища  $G_1 = G_2 = 5,7 \text{ т/год} = 1,583 \text{ кг/с}$ ;
- початкова температура  $t'_1 = 132 \text{ }^\circ\text{C}$ ;
- кінцева температура  $t'_1 = 73 \text{ }^\circ\text{C}$ ;
- початкова температура  $t''_2 = 25 \text{ }^\circ\text{C}$

Теплофізичні властивості гарячого теплоносія (при  $t'_1 = 132 \text{ }^\circ\text{C}$ ):

- питома теплоємність  $c_1 = 3950 \text{ Дж/(кг} \cdot \text{K)}$ ;
- густина  $\rho_1 = 1008 \text{ кг/м}^3$ ;

Теплофізичні властивості холодного теплоносія (при  $t_2 = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ):

- питома теплоємність  $c_2 = 3730 \text{ Дж/(кг} \cdot \text{K)}$ ;
- густина  $\rho_1 = 1073 \text{ кг/м}^3$ ;

#### 4.1.1 Розрахунок теплового навантаження

Теплове навантаження теплообмінника знаходять з рівняння теплового балансу. При знехтуванні втрат тепла в навколишнє середовище, рівняння має вигляд:

$$Q = Q_1 = Q_2$$

де  $Q_1$  – кількість теплоти, що віддана гарячим поживним середовищем, Вт;  
 $Q_2$  – кількість теплоти, передана поживному середовищу, що надійшло на стадію нагріву.

|         |                |          |        |      |                                                    |                                  |      |         |
|---------|----------------|----------|--------|------|----------------------------------------------------|----------------------------------|------|---------|
|         |                |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ                                 |                                  |      |         |
|         |                |          |        |      |                                                    |                                  |      |         |
| Зм.     | Арк.           | № докум. | Підпис | Дата |                                                    |                                  |      |         |
| Розроб. | Козидиць О. Р. |          |        |      | РОЗДІЛ 4 ПІДБІР ТА<br>ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ОБЛАДНАННЯ | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
| Конс.   |                |          |        |      |                                                    | Д                                | 97   | 118     |
|         |                |          |        |      |                                                    | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |
| Керівн. | Фесенко С. В.  |          |        |      |                                                    |                                  |      |         |
| Затв.   | Мельник В. М.  |          |        |      |                                                    |                                  |      |         |

Знаходимо теплове навантаження апарату ( $Q$ ) за витратою та зміною температур гарячого теплоносія:

$$Q = G_1 \cdot c_1 \cdot (t'_1 - t''_1) = 1,583 \cdot 3950 \cdot (132 - 73) = 368918 \text{ Вт} = 368,92 \text{ кВт}$$

де  $G_1$  – витрата гарячого поживного середовища кг/с;  $c_1$  – питома теплоємність гарячого поживного середовища Дж/(кг · К);  $t'_1$  – початкова температура, °С;  $t''_1$  – кінцева температура °С.

Кінцева температура поживного середовища, що підігрівається:

$$t_2'' = t_2' + \frac{Q}{G_2 \cdot c_2} = 25 + \frac{368918}{1,583 \cdot 3730} = 87,48 \text{ °С}$$

#### 4.1.2 Розрахунок середніх значень температур

Середня температура гарячого теплоносія  $t_{cp1}$ :

$$t_{cp1} = \frac{t'_1 + t''_1}{2} = \frac{132 + 73}{2} = 102,5 \text{ °С}$$

Теплофізичні показники гарячого теплоносія при  $t_{cp1}$ :

- питома теплоємність  $c_1 = 3900 \text{ Дж/(кг · К)}$ ;
- густина  $\rho_1 = 1030 \text{ кг/м}^3$ ;
- коефіцієнт теплопровідності  $\lambda_1 = 0,580 \text{ Вт/(м · К)}$ ;
- динамічна в'язкість  $\mu_1 = 0,48 \cdot 10^{-3} \text{ Па · с}$ .
- число Прантдля  $Pr_1 = 3,23$

Середня температура холодного теплоносія  $t_{cp2}$ :

$$t_{cp1} = \frac{t'_2 + t''_2}{2} = \frac{25 + 87,48}{2} = 56,24 \text{ °С}$$

Теплофізичні показники холодного теплоносія при  $t_{cp2}$ :

- питома теплоємність  $c_2 = 3820 \text{ Дж/(кг · К)}$ ;
- густина  $\rho_2 = 1058 \text{ кг/м}^3$ ;
- коефіцієнт теплопровідності  $\lambda_2 = 0,545 \text{ Вт/(м · К)}$ ;

- динамічна в'язкість  $\mu_2 = 0,75 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ .
- число Прандтля  $Pr_2 = 5,26$

Середньологарифмічна різниця температур:

$$\Delta t_{\text{cp}} = \frac{\Delta t_6 - \Delta t_M}{\ln\left(\frac{\Delta t_6}{\Delta t_M}\right)},$$

де  $\Delta t_6$  і  $\Delta t_M$  – більша та менша різниця температур, що визначається за рухом теплоносіїв:

$$\Delta t_6 = t'_1 - t''_2 = 132 - 87,48 = 44,52 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\Delta t_M = t''_1 - t'_2 = 73 - 25 = 48 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\Delta t_{\text{cp}} = \frac{44,52 - 48}{\ln\left(\frac{44,52}{48}\right)} = 46,24 \text{ }^\circ\text{C}$$

#### 4.1.3 Розрахунок теплового навантаження з врахуванням втрат у навколишнє середовище

Для подальших розрахунків варто зазначити, що під час процесу приблизно 5% теплового навантаження розсіюється у навколишнє середовище, тому кількість теплоти, що бере участь у теплообміні становить:

$$Q = Q \cdot 0,95 = 368918 \cdot 0,95 = 350472,1 \text{ Вт}$$

Орієнтовна поверхня теплопередачі  $F_{\text{op}}$  розраховується за формулою:

$$F_{\text{op}} = \frac{Q}{K_{\text{op}} \cdot \Delta t_{\text{cp}}}$$

де  $Q$  – теплове навантаження теплообмінника, Вт;  $K_{\text{op}}$  – орієнтовне значення коефіцієнта теплопередачі,  $\text{Вт/м}^2 \cdot \text{К}$ ;  $\Delta t_{\text{cp}}$  – середня різниця температур,  $^\circ\text{C}$ .

Орієнтовний теплопередачі від рідини до рідини при вимушеному русі рекомендують брати в діапазоні від 800-1700 Вт/м<sup>2</sup> · К. Для розчину глюкози приймемо дане значення  $K_{ор} = 900 \text{ Вт/м}^2 \cdot \text{К}$ .

Тоді орієнтовна площа поверхні теплообміну становить:

$$F_{ор} = \frac{350472,1}{900 \cdot 46,24} = 8,42 \text{ м}^2$$

Відповідно до розрахованої орієнтовної площі поверхні теплообміну підбираємо пластинчастий теплообмінник типу ТПР (виконання І) із заданими параметрами:

- площа поверхні теплообміну  $F = 10 \text{ м}^2$ ;
- площа поверхні однієї пластини  $f = 0,6 \text{ м}^2$ ;
- кількість пластин  $N = 20 \text{ шт.}$

Конструктивні характеристики пластин:

- Габаритні розміри (довжина × ширина × товщина), мм = 1375×600×1,0
- Еквівалентний діаметр каналу  $d_{екв} = 0,0083 \text{ м}$ ;
- Поперечний перетин каналу  $S = 0,00245 \text{ м}^2$ ;
- Приведена довжина каналу  $L_{п} = 1,01 \text{ м}$ ;
- Маса пластини  $m = 5,8 \text{ кг}$ .

З метою збільшення коефіцієнтів тепловіддачі, а отже і коефіцієнта теплопередачі збільшуємо число пакетів (ходів) у теплообміннику. Вибираємо компоновку пластин по 5 симетричних пакета за схемою:

$$C_x = \frac{5 + 5}{5 + 5}$$

де 5 – кількість міжпластинних каналів в кожному пакеті, в чисельнику показано число пакетів (ходів) – два для охолоджувального середовища (гаряче

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 100  |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                    |      |

поживне середовище), в знаменнику – аналогічні умовні позначення для середовища, що нагрівається (холодне поживне середовище).

#### 4.1.4 Розрахунок коефіцієнтів тепловіддачі для теплоносіїв

Швидкість гарячого теплоносія в двох каналах

$$w_1 = \frac{G_1}{m_1 \cdot \rho_1 \cdot S} = \frac{1,583}{5 \cdot 1030 \cdot 0,00245} = 0,125 \text{ м/с}$$

Режим руху гарячого теплоносія:

$$Re_1 = \frac{w_1 \cdot d_{\text{екв}} \cdot \rho_1}{\mu_1} = \frac{0,125 \cdot 0,0083 \cdot 1030}{0,48 \cdot 10^{-3}} = 2226,3$$

Оскільки отриманий  $Re > 50$ , рух турбулентний.

Розраховуємо температуру стінки  $t_{\text{ст}}$  та теплофізичні властивості теплоносія у пристінковому шарі:

$$t_{\text{ст}} = \frac{t_{\text{ст}1} + t_{\text{ст}2}}{2} = \frac{102,5 + 56,24}{2} = 79,37 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Теплоємність  $c_{\text{ст}}$ :

$$c_{\text{ст}} = 4,073 - 0,00134 \cdot (14,4 \cdot CP - t_{\text{ст}}) = 4,073 - 0,00134 \cdot (14,4 \cdot 19 - 79,37) = 3,81 \text{ кДж/кг} \cdot \text{K}$$

Коефіцієнт теплопровідності  $\lambda_{\text{ст}}$ :

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{ст}} &= 0,5646 \cdot t_{\text{ст}}^{0,0873} \cdot CP^{-0,135} = 0,5646 \cdot 79,37^{0,0873} \cdot 19^{-0,135} \\ &= 0,556 \text{ Вт/м} \cdot \text{K} \end{aligned}$$

Динамічна в'язкість  $\mu_{\text{ст}}$ :

$$\begin{aligned} \mu_{\text{ст}} &= (2,7 + 0,192 \cdot CP) \cdot t_{\text{ст}}^{-m} = (2,7 + 0,192 \cdot 19) \cdot 79,37^{-0,473} \\ &= 0,802 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с} \end{aligned}$$

Критерій Прандтля:

$$Pr_{\text{ст}} = \frac{\mu_{\text{ст}} \cdot c_{\text{ст}}}{\lambda_{\text{ст}}} = \frac{0,802 \cdot 10^{-3} \cdot 3,81 \cdot 1000}{0,556} = 5,49$$

|     |      |           |        |      |                     |      |
|-----|------|-----------|--------|------|---------------------|------|
|     |      |           |        |      | ДП БІ/21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |           |        |      |                     | 101  |
| Зм. | Арк. | № док.им. | Підпис | Дата |                     |      |

Виходячи з режиму руху теплоносія та параметрів пластини розраховуємо критерій Нуссельта  $Nu_1$  за формулою:

$$Nu_1 = 0,135 \cdot Re_1^{0,73} \cdot Pr_1^{0,43} \cdot \left( \frac{Pr_1}{Pr_{cm}} \right)^{0,25} = 0,135 \cdot 2226,3^{0,73} \cdot 3,23^{0,43} \cdot \left( \frac{3,23}{5,49} \right)^{0,25} = 54,37$$

де  $(Pr/Pr_{ст})^{0,25}$  – поправка Міхєєва, що враховує зміну теплофізичних властивостей теплоносія при температурі потоку і стінки.

Коефіцієнт тепловіддачі від гарячого теплоносія до стінки пластини  $\alpha_1$ :

$$\alpha_1 = \frac{Nu_1 \cdot \lambda_1}{d_{екв}} = \frac{54,37 \cdot 0,58}{0,0083} = 3799,35 \text{ Вт/ м}^2 \cdot \text{К}$$

Швидкість холодного теплоносія в двох каналах

$$w_2 = \frac{G_2}{m_2 \cdot \rho_2 \cdot S} = \frac{1,583}{5 \cdot 1058 \cdot 0,00245} = 0,122 \text{ м/с}$$

Режим руху гарячого теплоносія:

$$Re_2 = \frac{w_2 \cdot d_{екв} \cdot \rho_2}{\mu_2} = \frac{0,122 \cdot 0,0083 \cdot 1058}{0,75 \cdot 10^{-3}} = 1428,44$$

Оскільки отриманий  $Re > 50$ , рух турбулентний.

Виходячи з режиму руху теплоносія та параметрів пластини розраховуємо критерій Нуссельта  $Nu_2$  за формулою:

$$Nu_2 = 0,135 \cdot Re_2^{0,73} \cdot Pr_2^{0,43} \cdot \left( \frac{Pr_2}{Pr_{cm}} \right)^{0,25} = 0,135 \cdot 1428,44^{0,73} \cdot 5,26^{0,43} \cdot \left( \frac{5,26}{5,49} \right)^{0,25} = 54,79$$

Коефіцієнт тепловіддачі від гарячого теплоносія до стінки пластини  $\alpha_2$ :

$$\alpha_2 = \frac{Nu_2 \cdot \lambda_2}{d_{екв}} = \frac{54,79 \cdot 0,545}{0,0083} = 3597,65 \text{ Вт/ м}^2 \cdot \text{К}$$

#### 4.1.5 Розрахунок дійсної поверхні теплообміну

Коефіцієнт теплопередачі  $K$ :

|     |      |           |        |      |                     |      |
|-----|------|-----------|--------|------|---------------------|------|
|     |      |           |        |      | ДП БІ/21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |           |        |      |                     | 102  |
| Зм. | Арк. | № док.им. | Підпис | Дата |                     |      |

$$K = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_1} + R + \frac{1}{\alpha_2}} = \frac{1}{\frac{1}{3799,35} + 0,000407 + \frac{1}{3597,65}} = 1054,67 \text{ Вт/м}^2 \cdot \text{К}$$

де  $R$  – загальний термічний опір,  $\text{м}^2 \cdot \text{К/Вт}$

$$R = \frac{1}{r_{\text{забр1}}} + \frac{\delta_{\text{ст}}}{\lambda_{\text{ст}}} + \frac{1}{r_{\text{забр1}}} = \frac{1}{5800} + \frac{0,001}{16} + \frac{1}{5800} = 0,000407 \text{ м}^2 \cdot \text{К/Вт}$$

Для подальших розрахунків приймаємо, що пластини виготовлені з нержавіючої сталі з товщиною 1 мм. Наступні значення:

- товщина гофрованої пластини  $\delta_{\text{ст}} = 0,001 \text{ м}$ ;
- теплопровідність нержавіючої сталі  $\lambda_{\text{ст}} = 16 \text{ Вт/м} \cdot \text{К}$ ;
- теплова провідність забруднень зі сторони гарячого поживного середовища  $r_{\text{забр1}} = 5800 \text{ Вт/м}^2 \cdot \text{К}$ ;
- теплова провідність забруднень зі сторони холодного поживного середовища  $r_{\text{забр2}} = 5800 \text{ Вт/м}^2 \cdot \text{К}$ ;

Розрахункова поверхня теплообміну  $F_p$ :

$$F_p = \frac{Q}{K \cdot \Delta t_{\text{ср}}} = \frac{350472,1}{1054,67 \cdot 46,24} = 7,19 \text{ м}^2$$

Розрахункова поверхня теплообміну вийшла меншою за прийняту, тому дані параметри теплообмінника задовольняють вимоги виробництва. Відповідно, приймаємо до установки розбірний пластинчастий теплообмінник типу ТПР (виконання І):

- площа поверхні теплообміну  $F = 10 \text{ м}^2$ ;
- площа поверхні однієї пластини  $f = 0,6 \text{ м}^2$ ;
- кількість пластин  $N = 20 \text{ шт}$ ;
- маса апарату 966 кг.

#### 4.1.6 Розрахунок гідравлічного опору пластинчастого апарату

Канал, по якому рухається гарячий теплоносій.

|     |      |           |        |      |                     |      |
|-----|------|-----------|--------|------|---------------------|------|
|     |      |           |        |      | ДП БІ/21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |           |        |      |                     | 103  |
| Зм. | Арк. | № док.им. | Підпис | Дата |                     |      |

Вихідні дані:  $w_1 = 0,125$  м/с;  $Re_1 = 2226,3$ ;  $x_1 = 2$ ;  $L_{\Pi} = 1,01$  м;  $d_{\text{екв}} = 0,0083$  м;  $\rho_1 = 1030$  кг/м<sup>3</sup>;  $d_{\text{шт1}} = 0,15$  м.

Коефіцієнт гідравлічного опору за умови турбулентного руху в каналі:

$$\xi_1 = \frac{15}{Re_1^{0,25}} = \frac{15}{2226,3^{0,25}} = 2,18$$

Швидкість руху гарячого теплоносія в штуцерах:

$$w_{\text{шт1}} = \frac{G_1}{\rho_1 \cdot 0,785 \cdot d_{\text{шт1}}^2} = \frac{1,583}{1030 \cdot 0,785 \cdot 0,15^2} = 0,087 \text{ м/с}$$

Оскільки  $w_{\text{шт1}} < 2,5$  м/с, то гідравлічний опір у штуцерах не враховуємо.

Гідравлічний опір розраховують за формулою:

$$\Delta P_1 = x_1 \cdot \xi_1 \cdot \frac{L_{\Pi}}{d_{\text{екв}}} \cdot \frac{\rho_1 \cdot w_1^2}{2} = 5 \cdot 2,18 \cdot \frac{1,01}{0,0083} \cdot \frac{1030 \cdot 0,125^2}{2} = 10673,3 \text{ Па}$$

де  $x$  – число пакетів для даного теплоносія, включений послідовно:

$\xi$  – коефіцієнт гідравлічного опору;

$L_{\Pi}$  – приведена довжина каналу, м;

$d_{\text{екв}}$  – еквівалентний діаметр каналу, м;

$\rho_1$  – густина гарячого теплоносія, кг/м<sup>3</sup>;

$w_1$  – швидкість руху гарячого теплоносія, м/с.

Канал, по якому рухається холодний теплоносій

Вихідні дані:  $w_2 = 0,122$  м/с;  $Re_2 = 1428,44$ ;  $x_2 = 2$ ;  $L_{\Pi} = 1,01$  м;  $d_{\text{екв}} = 0,0083$  м;  $\rho_2 = 1058$  кг/м<sup>3</sup>;  $d_{\text{шт2}} = 0,15$  м.

Коефіцієнт гідравлічного опору за умови турбулентного руху в каналі:

$$\xi_2 = \frac{15}{Re_2^{0,25}} = \frac{15}{1428,44^{0,25}} = 2,44$$

Швидкість руху гарячого теплоносія в штуцерах:

|     |      |           |        |      |                     |      |
|-----|------|-----------|--------|------|---------------------|------|
|     |      |           |        |      | ДП БІ/21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |           |        |      |                     | 104  |
| Зм. | Арк. | № док.им. | Підпис | Дата |                     |      |

$$w_{шт2} = \frac{G_2}{\rho_2 \cdot 0,785 \cdot d_{шт2}^2} = \frac{1,583}{1058 \cdot 0,785 \cdot 0,15^2} = 0,085 \text{ м/с}$$

Оскільки  $w_{шт2} < 2,5 \text{ м/с}$ , то гідравлічний опір у штуцерах не враховуємо.

Гідравлічний опір розраховують за формулою:

$$\Delta P_2 = x_2 \cdot \xi_2 \cdot \frac{L_{п}}{d_{екв}} \cdot \frac{\rho_2 \cdot w_2^2}{2} = 5 \cdot 2,44 \cdot \frac{1,01}{0,0083} \cdot \frac{1058 \cdot 0,122^2}{2} = 11689,03 \text{ Па}$$

## 4.2 Вибір загальнозаводського обладнання

Для забезпечення подачі розчину глюкози у теплообмінник та її подальше виведення з нього, використовують відцентрові насоси

### 4.2.2 Розрахунок напору насосу:

Напір насосу визначається за формулою:

$$H_i = \frac{\Delta P}{\rho \cdot g} + H_{г} + h_{п}, \text{ м}$$

де  $\Delta P$  – різниця тисків в апараті, Па;

$\rho$  – густина теплоносія,  $\text{кг/м}^3$ ;

$g$  – прискорення вільного падіння,  $\text{м/с}^2$ ;

$H_{г}$  – геометрична висота підйому рідини;

$h_{п}$  – втрати напору.

Відповідно розмірам прийнятого теплообмінника, приймаємо  $H_{г} = 1,5 \text{ м}$ . Втрати напору приймаємо 10% від сумарного напору, тоді формула набуде вигляду:

$$H_i = \left( \frac{\Delta P}{\rho \cdot g} + H_{г} \right) \cdot 1,1$$

$$H_1 = \left( \frac{10673,3}{1030 \cdot 9,81} + 1,5 \right) \cdot 1,1 = 2,8 \text{ м}$$

$$H_2 = \left( \frac{11689,03}{1058 \cdot 9,81} + 1,5 \right) \cdot 1,1 = 2,9 \text{ м}$$

|     |      |        |        |      |                    |      |
|-----|------|--------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |        |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |        |        |      |                    | 105  |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                    |      |

#### 4.2.2 Розрахунок об'ємної витрати

Об'ємна витрата теплоносіїв визначається за формулою:

$$Q = \frac{G}{\rho}$$

$$Q_1 = \frac{1,583}{1030} = 0,00154 \text{ м}^3/\text{с} = 15,4 \text{ м}^3/\text{Год}$$

$$Q_2 = \frac{1,583}{1058} = 0,00149 \text{ м}^3/\text{с} = 14,9 \text{ м}^3/\text{Год}$$

#### 4.2.3 Розрахунок корисної потужності, що витрачається на транспортування середовища:

$$N_{\text{кор}} = \rho_i \cdot g \cdot H_i \cdot Q_i$$

$$N_{\text{кор}1} = 1030 \cdot 9,81 \cdot 2,8 \cdot 0,00154 = 43,57 \text{ Вт}$$

$$N_{\text{кор}2} = 1058 \cdot 9,81 \cdot 2,9 \cdot 0,00149 = 44,85 \text{ Вт}$$

#### 4.2.4 Розрахунок потужності насоса на вихідному валу:

$$N_{\text{н}} = \frac{N}{\eta_{\text{н}} \cdot \eta_{\text{пер}}}$$

де  $\eta_{\text{н}}$  – коефіцієнт корисної дії, для відцентрових насосів складає 0,6–0,7;  
 $\eta_{\text{пер}}$  – коефіцієнт корисної дії передачі, у відцентрованих насосів, що безпосередньо сполучені з валом електродвигуна складає  $\approx 1$ .

$$N_1 = \frac{43,57}{0,7 \cdot 1} = 62,24 \text{ Вт}$$

$$N_2 = \frac{44,85}{0,7 \cdot 1} = 65,5 \text{ Вт}$$

Приймаємо потужність електродвигуна 0,25 кВт. Відповідно до стандартного значення обираємо насос відцентровий 0,25 кВт СРm 100.

## РОЗДІЛ 5 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА ОХОРОНА ДОВКІЛЛЯ

Охорона праці на підприємстві є комплексною системою, що включає правові, соціально-економічні, організаційно-технічні, санітарно-гігієнічні та лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на збереження життя, здоров'я і працездатності людини у процесі трудової діяльності.

Відповідно до Закону України «Про охорону праці», створення безпечних умов експлуатації обладнання та перебування персоналу у виробничих приміщеннях є пріоритетним завданням при проєктуванні технологічних ліній.

У процесі виробництва працівник безпосередньо пов'язаний з постійним впливом навколишнього середовища, включаючи й несприятливі умови - шкідливі та небезпечні виробничі фактори. Всі шкідливі виробничі фактори поділяються на наступні групи:

- Фізичні – температура, висока вологість, випромінювання; електромагнітні поля; лазерне і ультразвукове випромінювання; вібрація; сильний шум; освітлення – надто інтенсивне або недостатнє; вплив пилу і аерозолів; працюючі відкриті вузли обладнання;
- Хімічні – токсичні, які негативно діють на весь організм (чадний газ, ртуть, свинець); дратівливі, речовини що викликають подразнення слизових оболонок (ацетон, хлор, оксиди азоту); канцерогенні, з'єднання сполук що можуть призводити до розвитку ракових клітин; алергічні, що викликають алергічні реакції; мутагенні, провокують зміни на рівні ДНК клітини.
- Біологічні – небезпечні та шкідливі мікро- та макроорганізми, продукти їх життєдіяльності та життєдіяльності людей.

|         |      |               |        |      |                                               |                                  |      |         |
|---------|------|---------------|--------|------|-----------------------------------------------|----------------------------------|------|---------|
|         |      |               |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ                            |                                  |      |         |
|         |      |               |        |      |                                               |                                  |      |         |
| Зм.     | Арк. | № докум.      | Підпис | Дата | РОЗДІЛ 5 ОХОРОНА ПРАЦІ<br>ТА ОХОРОНА ДОВКІЛЛЯ | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
| Розроб. |      | Козидуб О. Р. |        |      |                                               | Д                                | 107  | 118     |
| Конс.   |      |               |        |      |                                               | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                                               |                                  |      |         |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                                               |                                  |      |         |

- Психофізіологічні – фізичні та нервово-психічні перевантаження (статичні та динамічні навантаження на опорно-рухову, серцево-судинну і дихальну системи, монотонність праці, вимушена робоча поза працівника)

Ключовим для забезпечення безпеки є строгий контроль за дотриманням технологічного регламенту всіх операцій.

При проектуванні та розміщенні приміщень дотримуються вимог ДСН 3.3.6.042-99 «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень» виробничі дільниці повинні мати достатню площу та висоту для забезпечення вільного доступу до апаратів, а ширина основних проходів має бути не менше 2,0 метрів. Повітряне середовище робочої зони має встановлених вимог ДСТУ EN 45544-1:2016 «Повітря робочої зони», ДСТУ ISO 14698-1:2008 «Якість повітря. Чисті приміщення та відповідні контрольовані середовища. Контролювання біозабруднень», що передбачає встановлення вентиляційних систем, обладнання для очищення повітря від пилу, пари, токсичних речовин та мікроорганізмів з дотриманням ДСТУ 3493-96. «Системи вентиляційні. Повітряні фільтри. Типи та основні параметри».

Окрему увагу приділяють безпеці під час експлуатації технологічного обладнання.

Експлуатація обладнання, що працює під тиском або при високих температурах, здійснюється відповідно до НПАОП 0.00-1.81-18 «Правила охорони праці під час експлуатації обладнання, що працює під тиском». Основними технічними заходами безпеки є:

- Встановлення запобіжних пристроїв та манометрів для контролю тиску;
- Теплоізоляція гарячих поверхонь трубопроводів та апаратів для запобігання термічних опіків;
- Забезпечення герметичності з'єднань для унеможливлення викидів робочих середовищ у приміщення;

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 108  |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                    |      |

- Попередній інструктаж та навчання працівників перед користуванням обладнання.

Усе обладнання працює за рахунок електроенергії, тому захист персоналу від ураження електричним струмом забезпечується шляхом заземлення (занулення) металевих корпусів апаратів згідно з ДСТУ EN 60204-1:2015: Безпечність машин. Електрообладнання машин. Частина 1. Загальні вимоги (EN 60204-1:2006; A1:2009; AC:2010, IDT). Для захисту від статичної електрики використовується струмопровідне покриття підлоги та заземлення ємнісного обладнання відповідно до НПАОП 40.1-1.32-01 «Правила будови електроустановок. Електрообладнання спеціальних установок».

Пожежна безпека об'єкту регламентується нормами ДБН В.1.1-7:2016 «Пожежна безпека об'єктів будівництва. Загальні вимоги». Усі приміщення обладнуються автоматичними системами пожежної сигналізації та первинними засобами пожежогасіння у легкодоступних місцях, згідно з ДСТУ EN 54-1:2003 «Системи пожежної сигналізації. Частина 1».

Персонал перед початком робіт забезпечується засобами індивідуального захисту (ЗІЗ) залежно від класу чистоти та характеру робіт відповідно до ДСТУ 7239:2011 «Система стандартів безпеки праці. Засоби індивідуального захисту. Загальні вимоги та класифікація». Допуск до роботи здійснюється лише після проведення вступного та первинного інструктажів з охорони праці згідно з НПАОП 0.00-4.12-05 «Типове положення про порядок проведення навчання і перевірки знань з питань охорони праці».

Усі види робіт з підвищеною небезпекою, зокрема ремонт у стиснених просторах або на висоті, виконуються виключно за нарядом-допуском після проведення цільового інструктажу персоналу згідно з НПАОП 0.00-2.01-05 «Перелік робіт з підвищеною небезпекою» із застосуванням справного інструменту.

|     |      |        |        |      |                    |      |
|-----|------|--------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |        |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |        |        |      |                    | 109  |
| Зм. | Арк. | № док. | Підпис | Дата |                    |      |

Основними джерелами екологічного навантаження проєктованого виробництва є промислові стічні води, газоподібні викиди в атмосферу, а також тверді технологічні відходи. З метою мінімізації антропогенного впливу на довкілля у проєкті впроваджено комплексний підхід до поводження з відходами.

Таблиця 5.1 Характеристика відходів та заходи з їх утилізації

| Тип відходу/викиду     | Джерело утворення                                                                 | Склад та характеристик а                             | Гранично допустимі параметри (ГДК/ГДВ)                             | Проектне рішення щодо очищення/утилізації                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Промислові стічні води | Технологічні промивки апаратів, маточні розчини                                   | Органічні та мінеральні домішки, залишки реагентів   | Згідно зі встановленим и нормами скиду у міську каналізацію        | Направлення на власні локальні очисні споруди (нейтралізація, коагуляція, біологічне очищення)        |
| Газоподібні викиди     | Вентиляційні системи, дихальні клапани ємностей                                   | Газові суміші, пил сировини                          | Згідно з встановленим и нормами відповідно Наказу Мінприроди № 309 | Встановлення скрубєрів, абсорбційних колон та циклонів для уловлювання пилу і газів                   |
| Тверді відходи         | Відпрацьовані сорбенти/фільтри, осад очисних споруд, ЗІЗ, відпрацьовані матеріали | Органічний та мінеральний шлам, пакувальні матеріали | Класифікація за класами небезпеки відходів                         | Тимчасове акумулювання у закритих контейнерах та передача спеціалізованим підприємствам на утилізацію |

## ВИСНОВКИ

У дипломному проєкті було модернізовано технологію отримання високоочищеного L-аргініну гідрохлориду фармацевтичної чистоти та спроектовано пластинчастий теплообмінник.

1. Для отримання L-аргініну як продуцента обрано бактеріальну культуру *Corynebacterium glutamicum* Сс6. Наведено схему отримання мутантного штаму з метою підвищення виходу цільового продукту.

2. Наведено технологічну схему виробництва L-аргініну, підібрано оптимальні параметри та режими виробничого біосинтезу у ферментері: температура культивування становить 30 °С, рН = 7,0–7,2, частота обертання мішалки становить 180 об/хв, тривалість періодичного біосинтезу - 48 год.

3. Розроблено апаратурну схему виробництва L-аргініну із застосуванням сучасних технологічних рішень.

4. Запропоновано метод вдосконалення очищення та виділення L-аргініну з використанням іонообмінної хроматографії, що забезпечує отримання цільового продукту з вмістом понад 98%

5. Обрано розбірний пластинчастий теплообмінник із шевронним гофруванням пластин, площею теплообміну 10 м<sup>2</sup>, що підтверджується тепловим та конструктивним розрахунком.

6. Наведена у дипломному проєкті технологія відповідає вимогам безпеки та охорони праці.

Отже, дипломний проєкт направлений на удосконалення технології виробництва інфузійних розчинів та інтенсифікацію теплообмінних процесів у біотехнологічній промисловості.

|         |      |               |        |      |                                  |      |         |  |
|---------|------|---------------|--------|------|----------------------------------|------|---------|--|
|         |      |               |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ               |      |         |  |
|         |      |               |        |      |                                  |      |         |  |
| Зм.     | Арк. | № докум.      | Підпис | Дата |                                  |      |         |  |
| Розроб. |      | Козидуб О. Р. |        |      | ВИСНОВКИ                         |      |         |  |
| Конс.   |      |               |        |      |                                  |      |         |  |
|         |      |               |        |      |                                  |      |         |  |
| Керівн. |      | Фесенко С. В. |        |      |                                  |      |         |  |
| Затв.   |      | Мельник В. М. |        |      |                                  |      |         |  |
|         |      |               |        |      | Стадія                           | Арк. | Аркушів |  |
|         |      |               |        |      | Д                                | 111  | 118     |  |
|         |      |               |        |      | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |  |

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Простота Я. О. Аргінін // Велика українська енциклопедія. URL: <https://vue.gov.ua/Аргінін> (дата звернення: 13.04.2026).
2. Tapiero H., Mathé G., Couvreur P., Tew K. D. L-Arginine. *Biomed. Pharmacother.* 2002. Vol. 56, no. 9. P. 439–445.
3. Global L-Arginine Supply Chain Trends & Pricing Outlook. Premium Animal Feed Ingredients Supplier in Asia. URL: [https://www.feedingredientsasia.com/en/market-insights/supply-chain/l-arginine-supply-chain-analysis-2026-market-insights?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.feedingredientsasia.com/en/market-insights/supply-chain/l-arginine-supply-chain-analysis-2026-market-insights?utm_source=chatgpt.com) (дата звернення: 13.04.2026)
4. Саргін - інструкція до застосування лікарського засобу. Офіційний сайт виробника. *Farmak.* URL: <https://farmak.ua/drugs/sargin/> (дата звернення: 13.04.2026).
5. Аргітек. *Дарниця.* URL: <https://darnytsia.ua/catalog/argitek> (дата звернення: 13.04.2026).
6. Тівортін® Форте. *ЮРiЯ-ФАРМ.* URL: <https://www.uf.ua/product/tivortin-forte/> (дата звернення: 13.04.2026).
7. Спортивні добавки та вітаміни. *StarkPharm™.* URL: [https://starkpharm.com/uk?srsId=AfmBOor4Uog7jT3u2\\_aw9Y5XFPsu2zBUNOI9DdIZLiHmXuxRCknUAKK](https://starkpharm.com/uk?srsId=AfmBOor4Uog7jT3u2_aw9Y5XFPsu2zBUNOI9DdIZLiHmXuxRCknUAKK) (дата звернення: 13.04.2026).
8. Спортивне харчування. *FitWin.* URL: <https://fit-win.com.ua/> (дата звернення: 13.04.2026).

|         |               |          |        |      |                                  |      |         |
|---------|---------------|----------|--------|------|----------------------------------|------|---------|
|         |               |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ               |      |         |
| Зм.     | Арк.          | № докум. | Підпис | Дата |                                  |      |         |
| Розроб. | Козидуб О. Р. |          |        |      | ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ                 |      |         |
| Конс.   |               |          |        |      |                                  |      |         |
| Керівн. | Фесенко С. В. |          |        |      |                                  |      |         |
| Затв.   | Мельник В. М. |          |        |      |                                  |      |         |
|         |               |          |        |      | Стадія                           | Арк. | Аркушів |
|         |               |          |        |      | Д                                | 112  | 118     |
|         |               |          |        |      | КПІ ім. Ігоря Сікорського<br>ФБТ |      |         |

9. Utagawa T. Production of arginine by fermentation. *The Journal of Nutrition*. 2004. Vol. 134, no. 10. P. 2854S–2857S.
10. Development of a Novel Biosensor-Driven Mutation and Selection System via *in situ* Growth of *Corynebacterium crenatum* for the Production of L-Arginine / M. Xu, Y. Liu, X. Chen et al. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. Art. no. 175. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00175>
11. Process for producing L-arginine by fermentation : пат. EP 0378223 A1 Європейський патент: МПК C12P 13/00, C12R 1/01. № EP0378223A1; заявл. 11.01.1990; опубл. 18.07.1990. 8 с.
12. L-arginine: Process for producing L-arginine by fermentation : пат. GB 2084566 A Великобританія: МПК C12P 13/00. № GB2084566A ; заявл. 11.03.1981 ; опубл. 21.04.1982.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. —Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науковоекспертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
14. ДСТУ 7312:2013. Карбамід (сечовина). Технічні умови. [Чинний від 2014-01-01]. Вид. офіц. Київ : Мінекономрозвитку України, 2014. 12 с.
15. Cooper G. M., Hausman R. E. Cell Biology [Електронний підручник]. Oregon State University. URL: <https://open.oregonstate.edu/cellbiology/> (дата звернення: 13.04.2026).
16. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) [Електронний ресурс]. – United Nations. – URL: <https://unece.org/ghs-rev10-2023> (дата звернення: 13.04.2026).

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
| Зм. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата |                    | 113  |

17. Про управління відходами : Закон України від 20.06.2022 р. № 2320-IX. Дата оновлення: 01.01.2024. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2320-20> (дата звернення: 13.04.2026).

18. Про затвердження Порядку очищення стічних вод перед скиданням в уразливих зонах : наказ Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України від 14.01.2022 р. № 14. Дата оновлення: 14.01.2022. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0111-22> (дата звернення: 13.04.2026).

19. Промислова біотехнологія : підручник / В. І. Швець, О. В. Гудзенко, Н. П. Коваленко. Київ : Каравела, 2019. 312 с.

20. Дехтяр Ю. Мікробіологічне виробництво кормів та кормових добавок : курс лекцій з дисципліни для здобувачів вищої освіти ступеня «бакалавр» спеціальності 162 “Біотехнологія та біоінженерія” денної форми навчання /. – Миколаїв : МНАУ, 2017. – 99 с.

21. Zhang B, Jiang Y, Li Z, Wang F and Wu X-Y (2020) Recent Progress on Chemical Production From Non-food Renewable Feedstocks Using *Corynebacterium glutamicum*. Front. Bioeng. Biotechnol. 8:606047. doi: 10.3389/fbioe.2020.606047

22. Yang, J., Yang, S. Comparative analysis of *Corynebacterium glutamicum* genomes: a new perspective for the industrial production of amino acids. BMC Genomics 18 (Suppl 1), 940 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3255-4>

23. Сорочан О. О., Штеменко Н. І. Методи аналізу амінокислот: навч.-метод. посіб. Дніпропетровськ: Дніпропетровський національний університет, 2005. 33 с.

24. Alia, K. B., Nadeem, H., Rasul, I. et al. Separation and Purification of Amino Acids. In: Ion Exchange Chromatography. Springer, 2019. P. 1–11. DOI: 10.1007/978-3-030-17392-0\_1.

25. Xu, M., Qiao, Z., Huang, G. et al. Optimization of L-arginine purification from *Corynebacterium crenatum* fermentation broth. Journal of Separation Science. 2020. Vol. 43, No. 13. P. 2611–2621. DOI: 10.1002/jssc.202000060

26. Конспект лекцій з дисципліни «Асептика біотехнологічних виробництв» освітньо-професійної програми другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» усіх форм навчання / Укл.: Головей О.П., Гуляєв В.М. – Кам'янське, ДДТУ, 2017 р., 140 с.

27. Мікробіологія та вірусологія. Методичні вказівки до виконання практичних робіт здобувачами вищої освіти денної та заочної форм навчання факультету агрономії та лісівництва галузі знань 20 «Аграрні науки та продовольство», спеціальності 201 «Агрономія» першого (бакалаврського) освітнього рівня / Т.М. Коваленко; Вінницький національний аграрний університет. Вінниця: ВНАУ, 2023. 60 с. (3,0 у.д.а.)

28. Конспект лекцій з дисципліни «Процеси і апарати біотехнологічних виробництв та енерготехнологія» для здобувачів вищої освіти першого (бакалаврського) рівня зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» за освітньо-професійною програмою «Біотехнології та біоінженерія» /Укладач: к. т. н., доцент кафедри ПБЗХ Анацький А.С., Кам'янське, ДДТУ, 2020 р. - 125 с.

29. Апарати мікробіологічної промисловості [Текст]: навч. посібник / І. П. Данилов, С. І. Самійленко. – Харків: НТУ «ХП», 2008. – 272 с.

30. Теплообмінні апарати в системах теплопостачання: навч. посіб. Для студентів спеціальності 144 «Теплоенергетика» / О. О. Алексахін, А. М. Ганжа, О. В. Круглякова. Харків: вид-во «Друкарня Мадрид», 2023. 249 с.

31. Василенко С.М., Бессараб О.С., Шутюк В.В. Теплообмінні апарати. Основи розрахунку та вибору. Цикл лекцій з дисципліни "Процеси та обладнання фармацевтичної та мікробіологічної промисловості" для студ. спец. 6.090200

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    | 115  |
| Зм. | Арк. | № док.м. | Підпис | Дата |                    |      |

"Обладнання фармацевтичної та мікробіологічної промисловості" ден. форми навчання — К.: УДУХТ, 2001. — 24 с.

32. Zhang Y., Morar M., Ealick S. E., Begley T. P. *The Structural Biology of Thiamin Biosynthesis*. Journal of Bacteriology. 2013. Vol. 195, No. 4. P. 631–639. DOI: [10.1128/JB.01635-12](https://doi.org/10.1128/JB.01635-12)

33. Gopinath V., Nampoothiri K. M. *Corynebacterium glutamicum*. In: Encyclopedia of Food Microbiology. 2nd ed. Elsevier, 2014. P. 504–517. DOI: [10.1016/B978-0-12-384730-0.00076-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00076-8)

34. Smith K. F., Oram D.M. *Corynebacteria (including diphtheria)*. In: Encycl. Microbiol. (2009), pp. 94-106, [10.1016/B978-012373944-5.00216-9](https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00216-9)

35. Пирог Т. П., Ігнатова О.А. Загальна біотехнологія: Підручник. – К.: НУХТ, 2009. – 366 с

36. Kuepper, Jannis & Otto, Maike & Dickler, Jasmin & Behnken, Swantje & Magnus, Jorgen & Jäger, Gernot & Blank, Lars & Wierckx, Nick. (2020). Adaptive laboratory evolution of *Pseudomonas putida* and *Corynebacterium glutamicum* to enhance anthranilate tolerance. Microbiology. 166. 1025-1037. 10.1099/mic.0.000982.

37. Tanaka Y, Ehira S, Teramoto H, Inui M, Yukawa H. Coordinated regulation of *gnd*, which encodes 6-phosphogluconate dehydrogenase, by the two transcriptional regulators GntR1 and RamA in *Corynebacterium glutamicum*. J Bacteriol. 2012 Dec;194(23):6527-36. doi: 10.1128/JB.01635-12. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23024346; PMCID: PMC3497509.

38. Man, Z., Xu, M., Rao, Z., You, H., Zhang, L., Yang, T., Wang, X., & Xu, Z. (2016). Systems pathway engineering of *Corynebacterium crenatum* for improved L-arginine production. *Scientific Reports*, 6(1), Article 27301. <https://doi.org/10.1038/srep27301>

39. Park J., Lim S. A Review of the Proteomics and Metabolic Properties of *Corynebacterium glutamicum*. *Microorganisms*. 2024. Vol. 12, no. 8. Art. no. 1681. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081681>.

40. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. [Чинний від 2020-05-04]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020. 338 с

41. Поводзинський В.М. Конспект лекцій для студентів спеціальності 6.092.900 та 7.092.901 "Біотехнологія біологічно активних речовин" напрямку 0929 "Біотехнологія" «Основи проектування фармацевтичних виробництв» денної форми та заочної форми навчання. К.: НУХТ, 2007 -210 с.

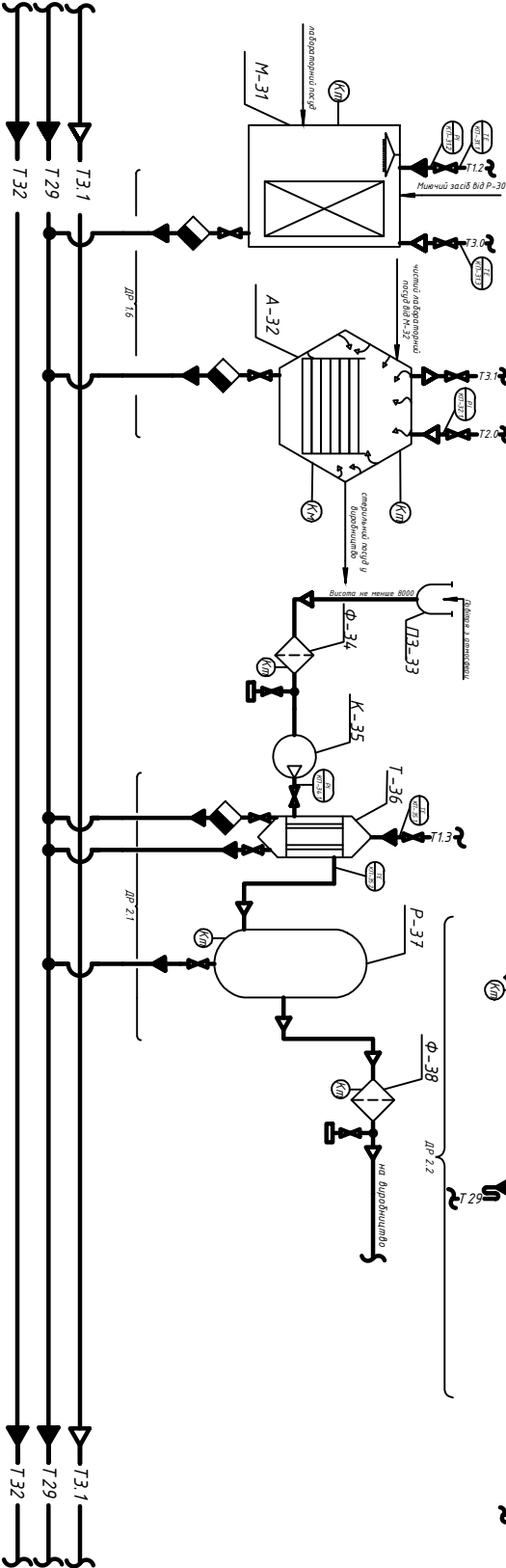
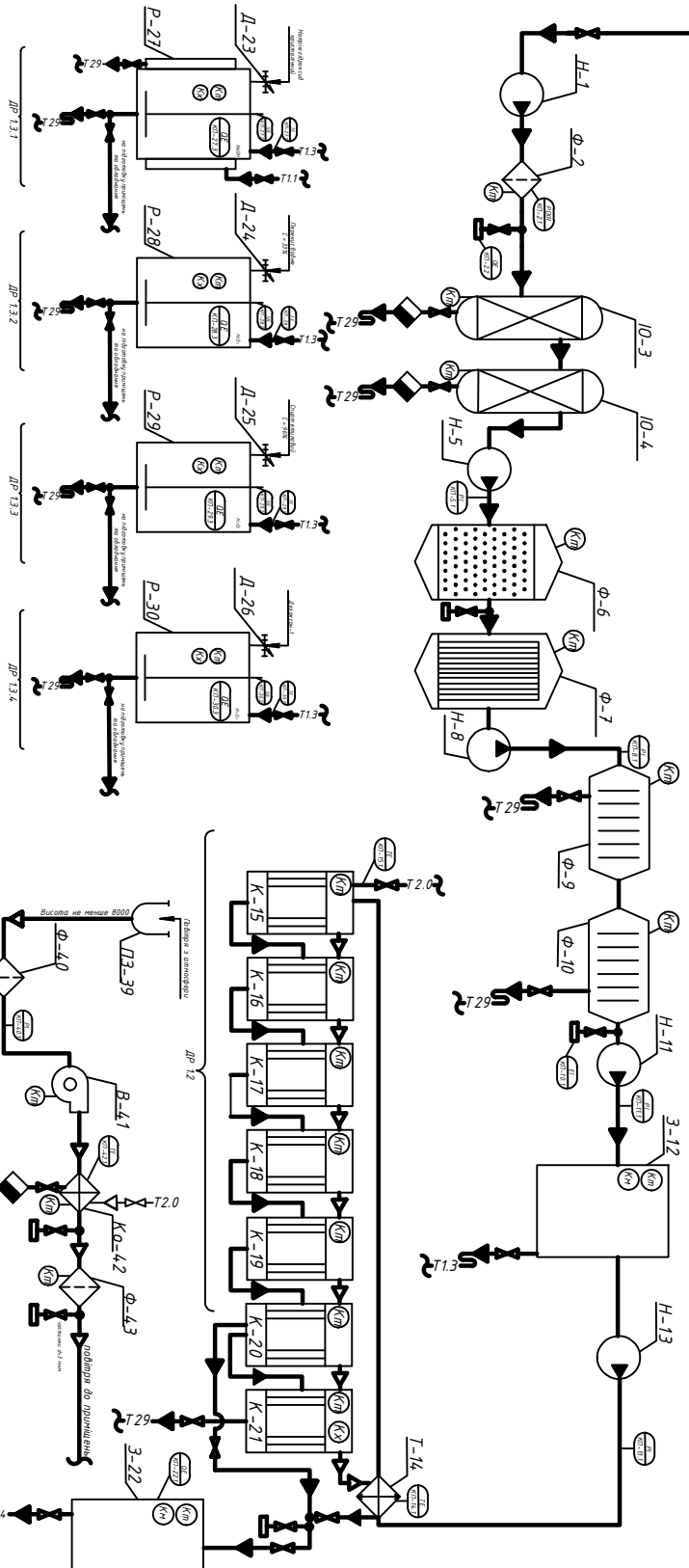
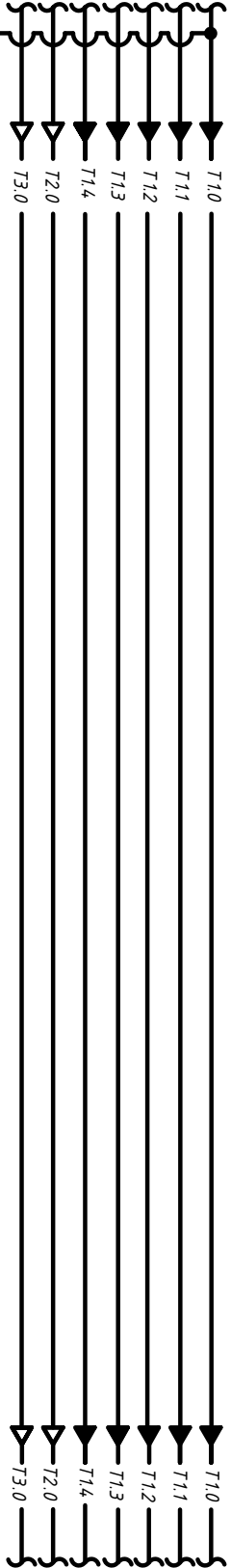
|     |      |           |        |      |                    |      |
|-----|------|-----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |           |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |           |        |      |                    | 117  |
| Зм. | Арк. | № док.им. | Підпис | Дата |                    |      |

Додатки

|     |      |          |        |      |                    |      |
|-----|------|----------|--------|------|--------------------|------|
|     |      |          |        |      | ДП БІ21. 04.000 ПЗ | Арк. |
|     |      |          |        |      |                    |      |
| Зм. | Арк. | № докцм. | Підпис | Дата |                    | 118  |

## **Додаток А**

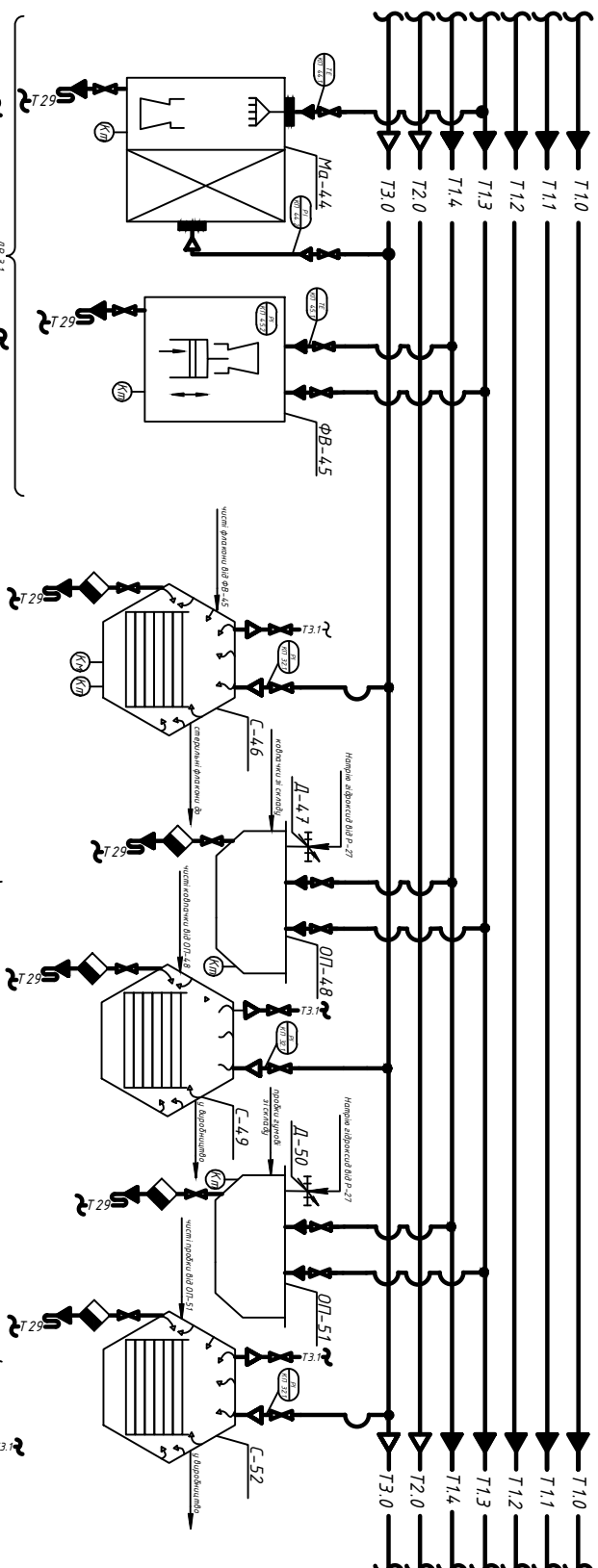
### **Апаратурна схема виробництва**



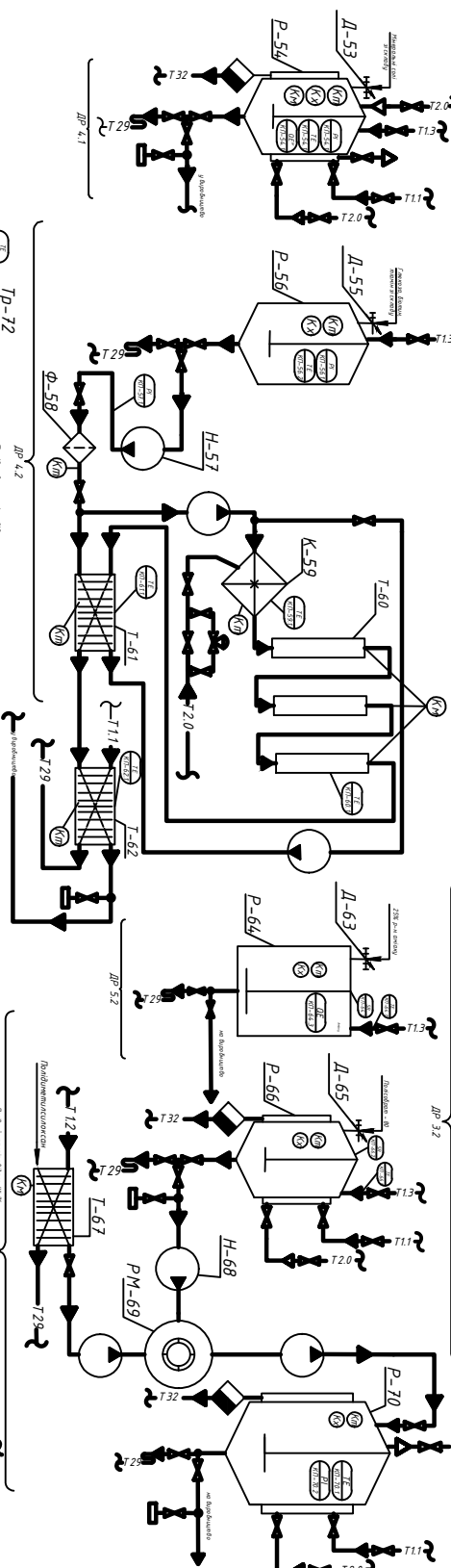
| Условные обозначения |                           |
|----------------------|---------------------------|
| Лит.                 | Наименование              |
| Т10                  | Вода техническая холодная |
| Т11                  | Вода питьевая холодная    |
| Т12                  | Вода питьевая горячая     |
| Т13                  | Вода питьевая горячая     |
| Т14                  | Вода питьевая горячая     |
| Т20                  | Вода питьевая горячая     |
| Т29                  | Вода питьевая горячая     |
| Т30                  | Вода питьевая горячая     |
| Т31                  | Вода питьевая горячая     |
| Т32                  | Вода питьевая горячая     |

| Поз. № | Наименование      | К-ть | Прим. |
|--------|-------------------|------|-------|
| 1      | Насос             | 1    |       |
| 2      | Фильтр            | 1    |       |
| 3      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 4      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 5      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 6      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 7      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 8      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 9      | Водоподогреватель | 1    |       |
| 10     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 11     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 12     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 13     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 14     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 15     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 16     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 17     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 18     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 19     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 20     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 21     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 22     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 23     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 24     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 25     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 26     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 27     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 28     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 29     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 30     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 31     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 32     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 33     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 34     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 35     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 36     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 37     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 38     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 39     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 40     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 41     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 42     | Водоподогреватель | 1    |       |
| 43     | Водоподогреватель | 1    |       |

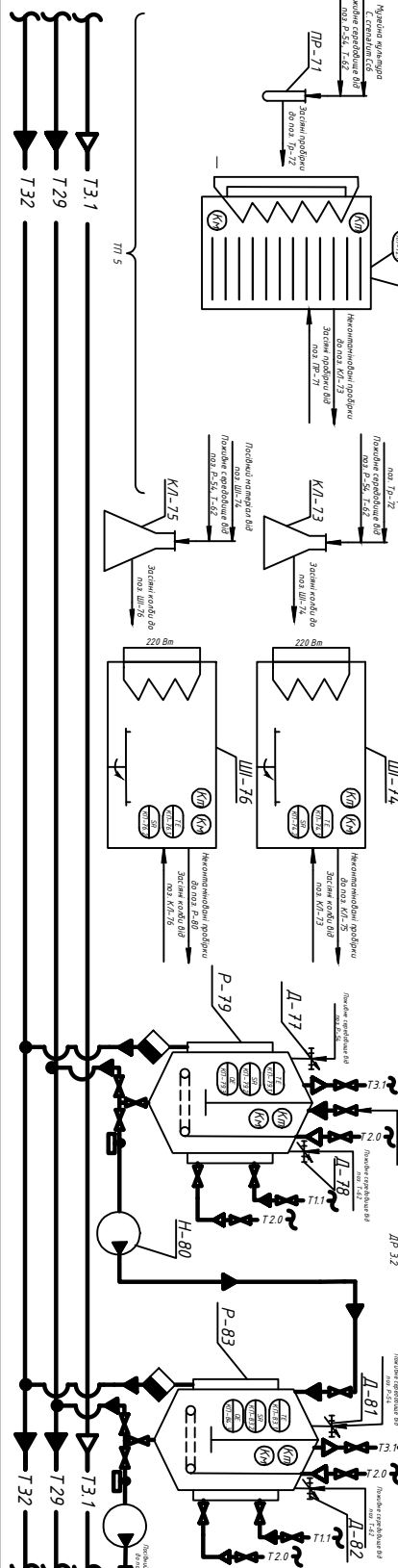
|      |                           |      |       |
|------|---------------------------|------|-------|
| Лит. | Наименование              | К-ть | Прим. |
| Т10  | Вода техническая холодная | 1    |       |
| Т11  | Вода питьевая холодная    | 1    |       |
| Т12  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т13  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т14  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т20  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т29  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т30  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т31  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |
| Т32  | Вода питьевая горячая     | 1    |       |



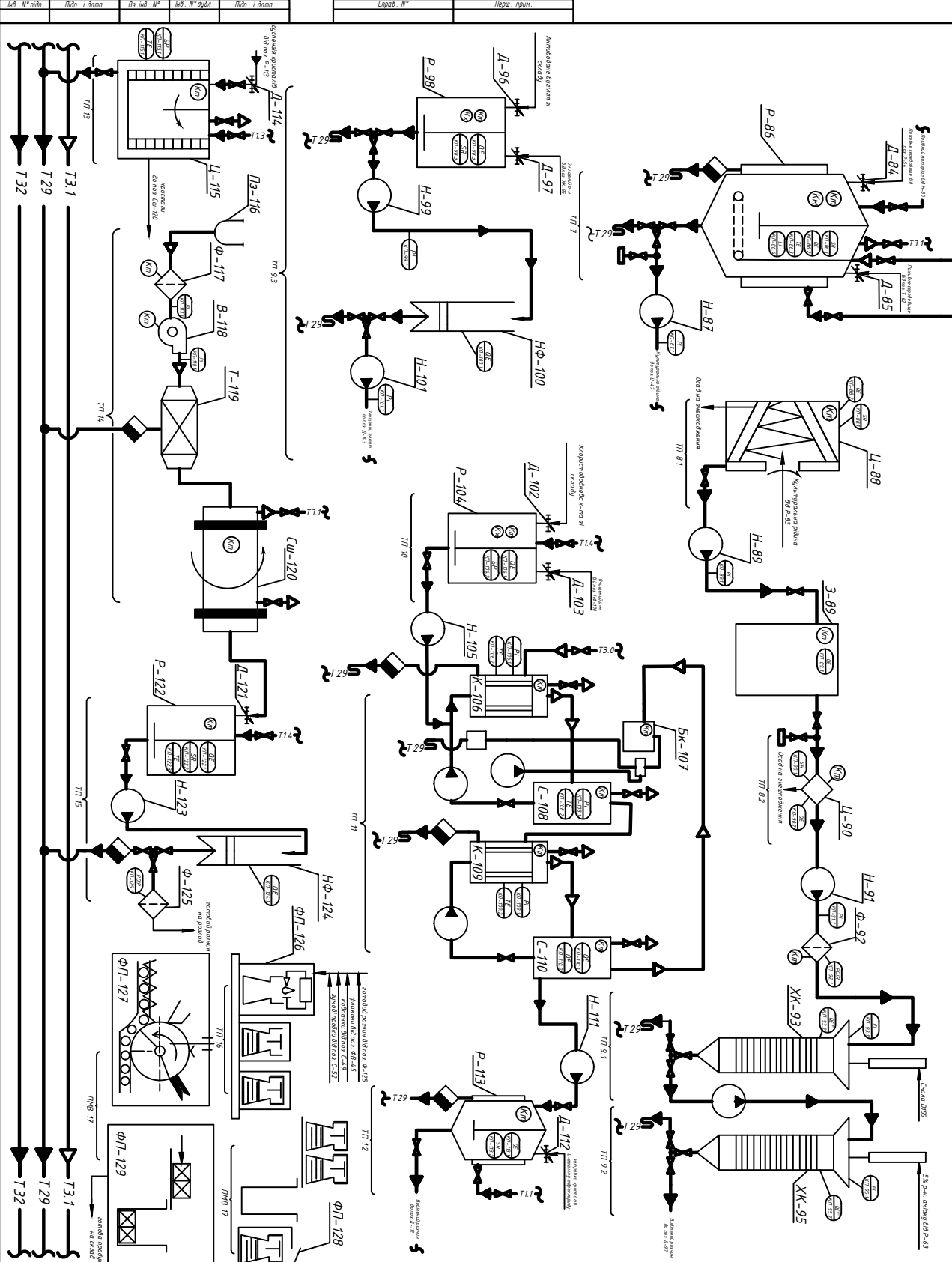
| Умовні позначення |           | Надписування середовища в трубопроводі |
|-------------------|-----------|----------------------------------------|
| Лит.              | І рафінне |                                        |
| T10               | Ш10       | Вода технічна холодна                  |
| T11               | Ш11       | Вода питна холодна                     |
| T12               | Ш12       | Вода питна холодна                     |
| T13               | Ш13       | Вода опалення                          |
| T14               | Ш14       | Вода для інженії                       |
| T20               | Ш20       | Підсумок пара P=0,2 MPa                |
| T30               | Ш30       | Підпір стиснутого                      |
| T31               | Ш31       | Підпір відрахована                     |
| T29               | Ш29       | Відводи ріди                           |
| T32               | Ш32       | Комплекс                               |



| №  | Позначення | Надписування                            | К-ть | Прим. |
|----|------------|-----------------------------------------|------|-------|
| 44 | Ma         | Машина для заповнення каліпа флоронд    | 1    |       |
| 45 | ФВ         | Машина для випливаючого каліпа флоронд  | 1    |       |
| 46 | С          | Стегилізатор                            | 1    |       |
| 47 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 48 | ОП         | Комп                                    | 1    |       |
| 49 | С          | Стегилізатор                            | 1    |       |
| 50 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 51 | ОП         | Комп                                    | 1    |       |
| 52 | С          | Стегилізатор                            | 1    |       |
| 53 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 54 | Р          | Ректор-змінювач для енергетичних станів | 1    |       |
| 55 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 56 | Р          | Ректор-змінювач для р-нч живого         | 1    |       |
| 57 | Н          | Носок відрахований                      | 1    |       |
| 58 | Ф          | Фільтр сімпліфі                         | 1    |       |
| 59 | К          | Каліпа відрахований                     | 1    |       |
| 60 | Т          | Випливаючі-енікст                       | 3    |       |
| 61 | Т          | Термодинамік-режисератор                | 1    |       |
| 62 | Т          | Термодинамік-режисератор                | 1    |       |
| 63 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 64 | Р          | Ректор-змінювач р-нч живого             | 1    |       |
| 65 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 66 | Р          | Ректор-змінювач водної флз пловатника   | 1    |       |
| 67 | Т          | Термодинамік-режисератор                | 1    |       |
| 68 | Н          | Носок відрахований                      | 3    |       |
| 69 | Р          | Ректор-змінювач                         | 1    |       |
| 70 | Р          | Ректор-змінювач пловатника              | 1    |       |
| 71 | ПР         | Підпір каліпа                           | 1    |       |
| 72 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 73 | КП         | Каліпа 250 см³                          | 1    |       |
| 74 | Ш          | Шукач-змінювач                          | 1    |       |
| 75 | Ш          | Шукач-змінювач                          | 1    |       |
| 76 | КП         | Каліпа 300 см³                          | 1    |       |
| 77 | Ш          | Шукач-змінювач                          | 1    |       |
| 78 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 79 | Р          | Ректор-змінювач                         | 1    |       |
| 80 | Н          | Носок відрахований                      | 2    |       |
| 81 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 82 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 83 | Р          | Ректор-змінювач                         | 1    |       |



| №   | Позначення | Надписування                            | К-ть | Прим. |
|-----|------------|-----------------------------------------|------|-------|
| 84  | Ma         | Машина для заповнення каліпа флоронд    | 1    |       |
| 85  | ФВ         | Машина для випливаючого каліпа флоронд  | 1    |       |
| 86  | С          | Стегилізатор                            | 1    |       |
| 87  | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 88  | ОП         | Комп                                    | 1    |       |
| 89  | С          | Стегилізатор                            | 1    |       |
| 90  | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 91  | ОП         | Комп                                    | 1    |       |
| 92  | С          | Стегилізатор                            | 1    |       |
| 93  | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 94  | Р          | Ректор-змінювач для енергетичних станів | 1    |       |
| 95  | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 96  | Р          | Ректор-змінювач для р-нч живого         | 1    |       |
| 97  | Н          | Носок відрахований                      | 1    |       |
| 98  | Ф          | Фільтр сімпліфі                         | 1    |       |
| 99  | К          | Каліпа відрахований                     | 1    |       |
| 100 | Т          | Випливаючі-енікст                       | 3    |       |
| 101 | Т          | Термодинамік-режисератор                | 1    |       |
| 102 | Т          | Термодинамік-режисератор                | 1    |       |
| 103 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 104 | Р          | Ректор-змінювач р-нч живого             | 1    |       |
| 105 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 106 | Р          | Ректор-змінювач водної флз пловатника   | 1    |       |
| 107 | Т          | Термодинамік-режисератор                | 1    |       |
| 108 | Н          | Носок відрахований                      | 3    |       |
| 109 | Р          | Ректор-змінювач                         | 1    |       |
| 110 | Р          | Ректор-змінювач пловатника              | 1    |       |
| 111 | ПР         | Підпір каліпа                           | 1    |       |
| 112 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 113 | КП         | Каліпа 250 см³                          | 1    |       |
| 114 | Ш          | Шукач-змінювач                          | 1    |       |
| 115 | Ш          | Шукач-змінювач                          | 1    |       |
| 116 | КП         | Каліпа 300 см³                          | 1    |       |
| 117 | Ш          | Шукач-змінювач                          | 1    |       |
| 118 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 119 | Р          | Ректор-змінювач                         | 1    |       |
| 120 | Н          | Носок відрахований                      | 2    |       |
| 121 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 122 | Д          | Дозатор вагаючі                         | 1    |       |
| 123 | Р          | Ректор-змінювач                         | 1    |       |

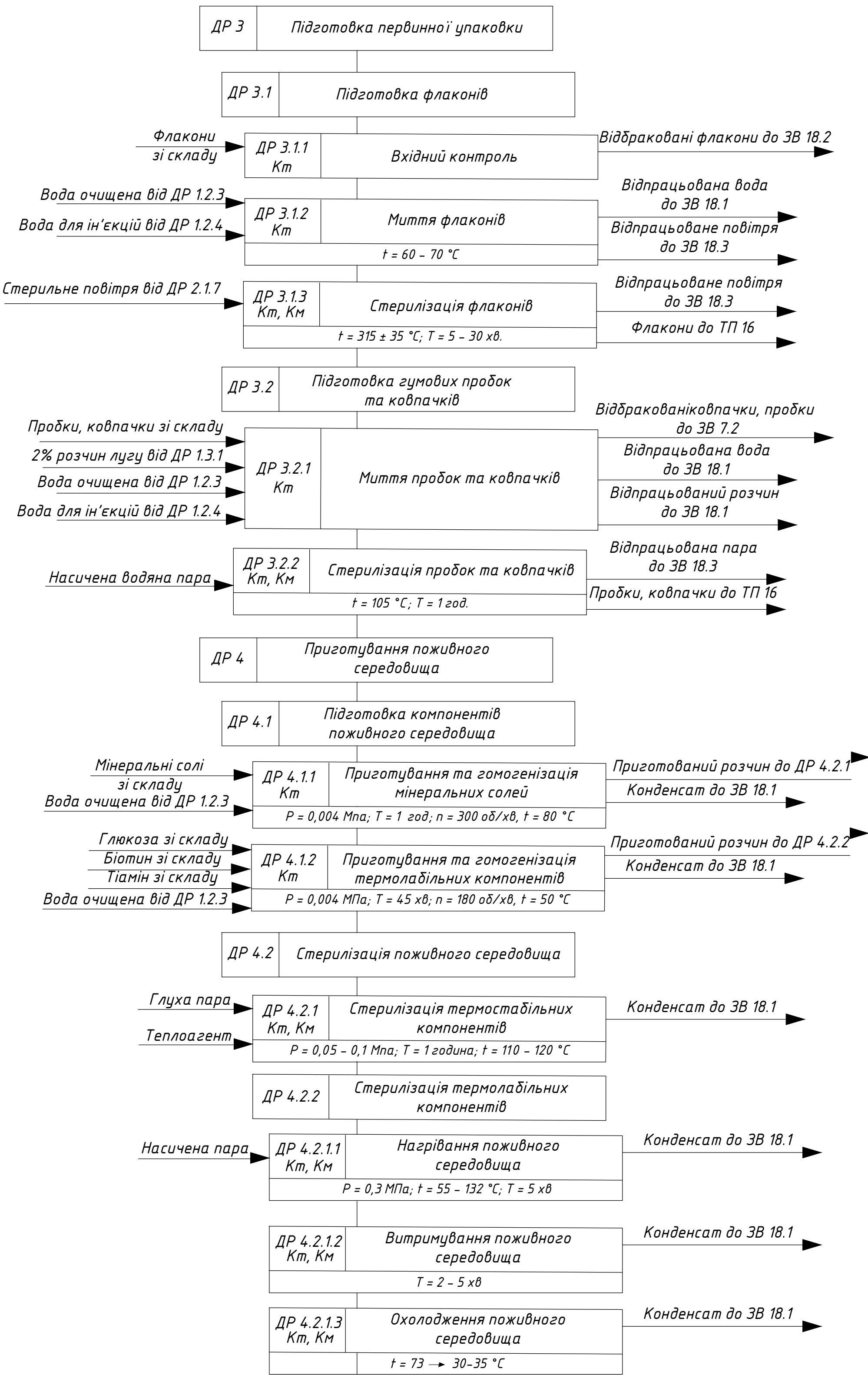
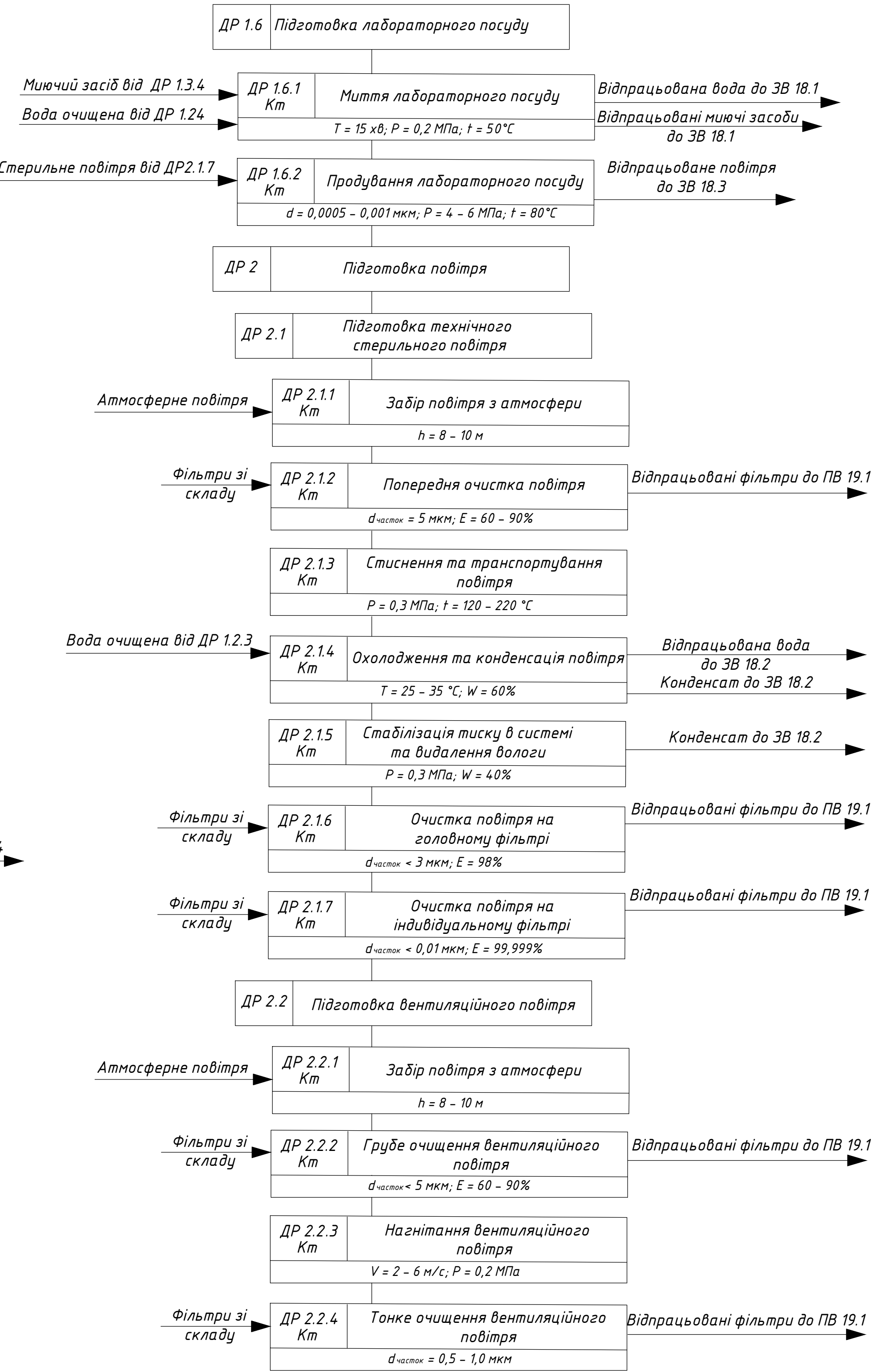
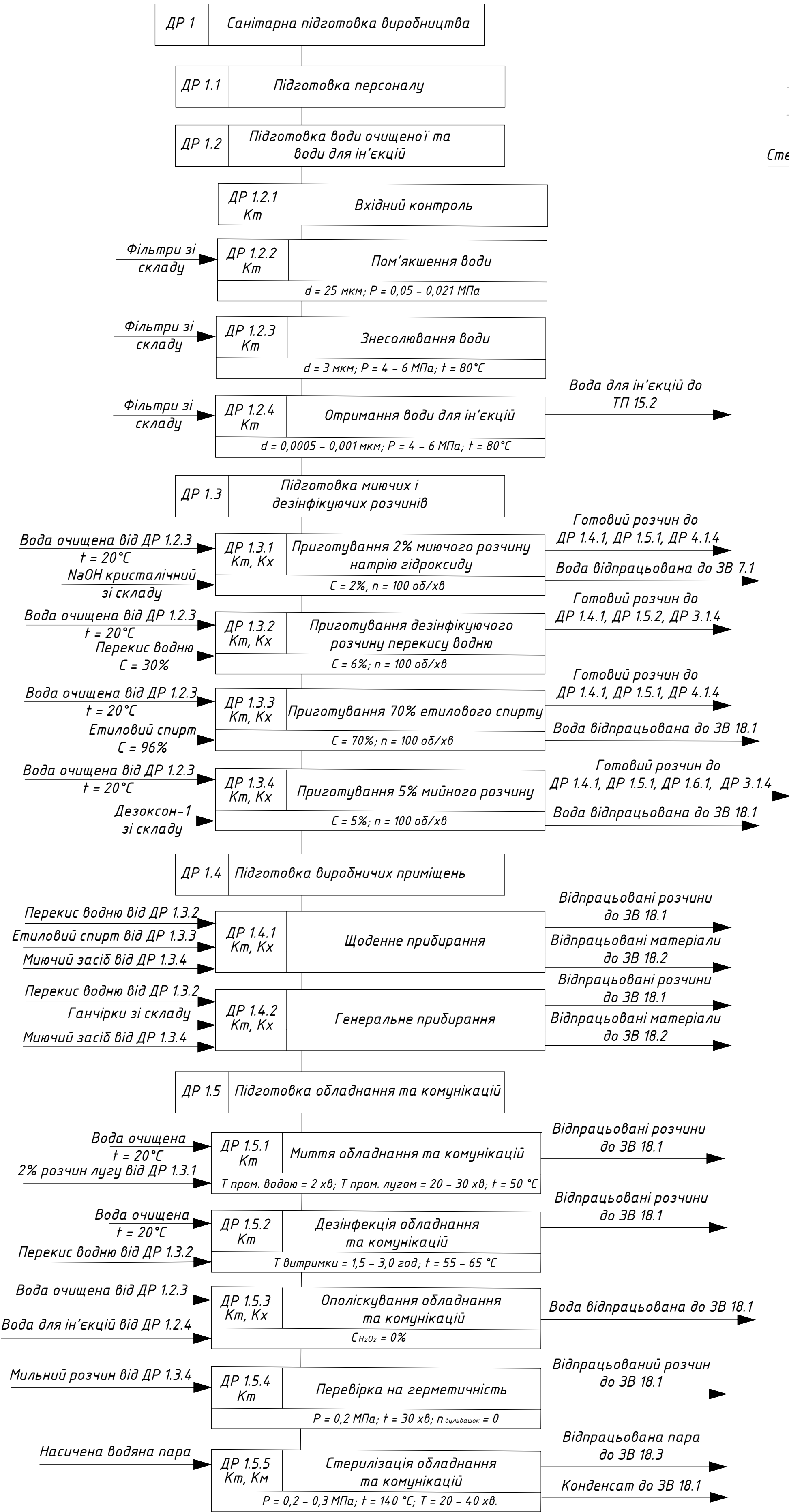


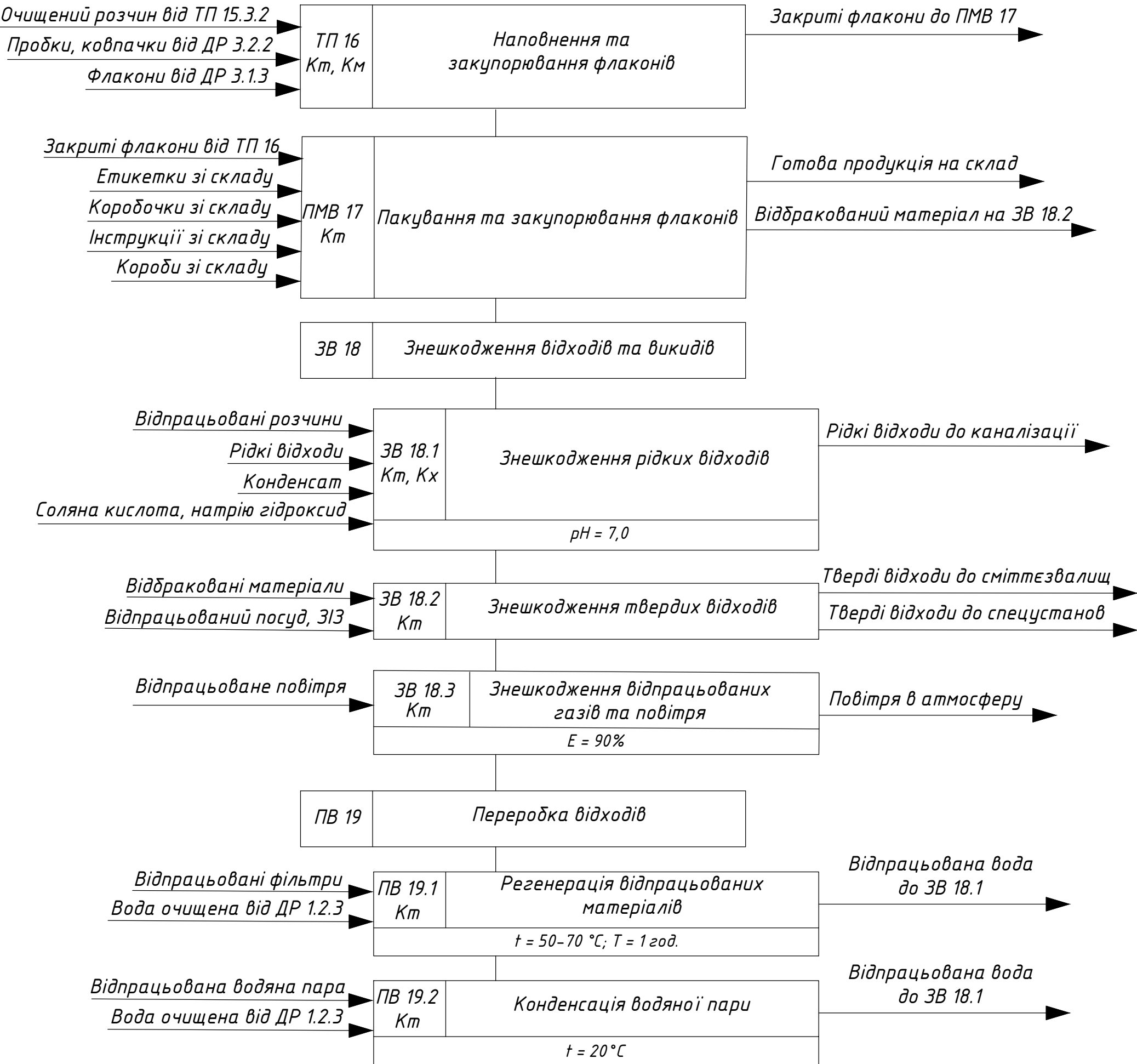
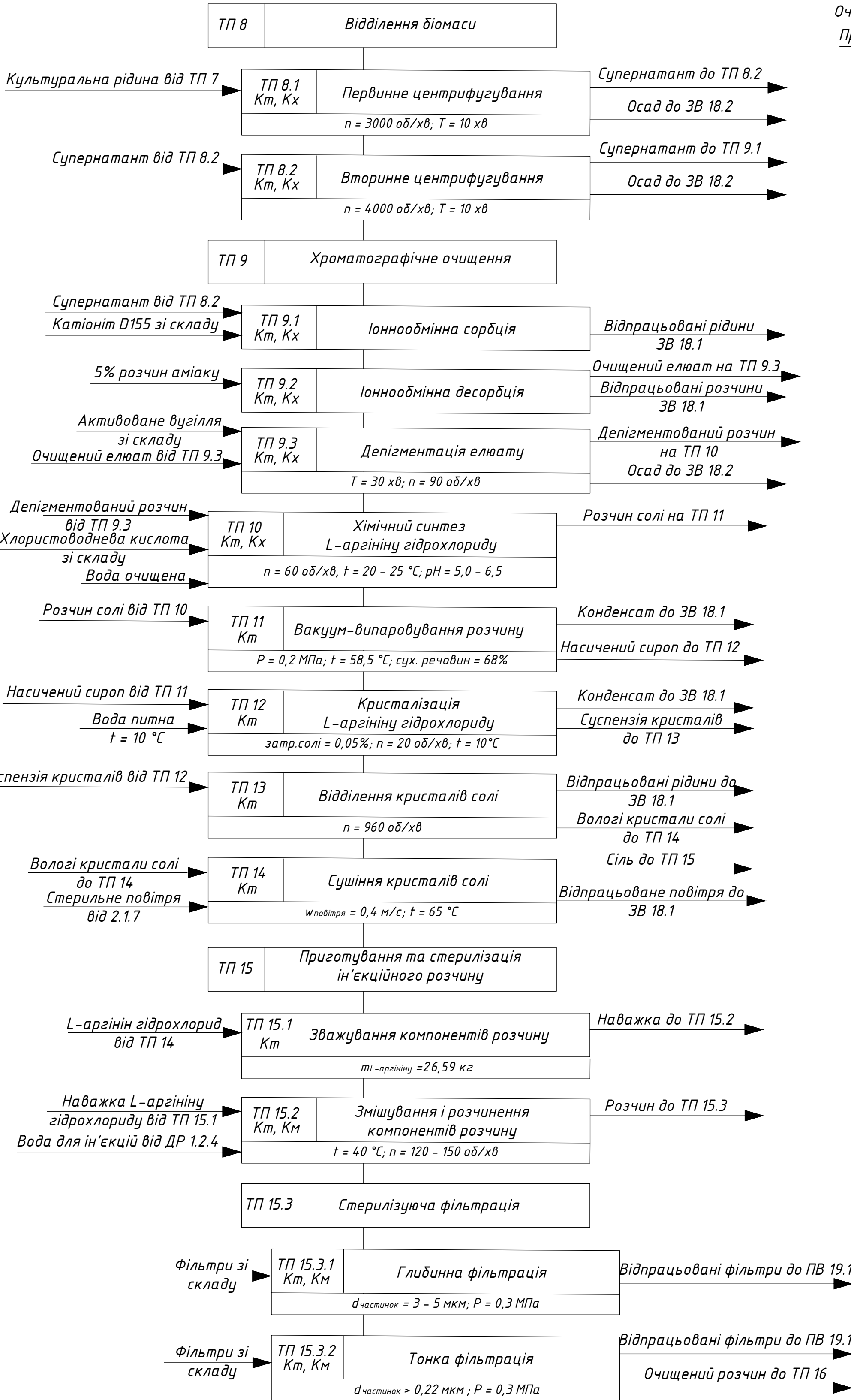
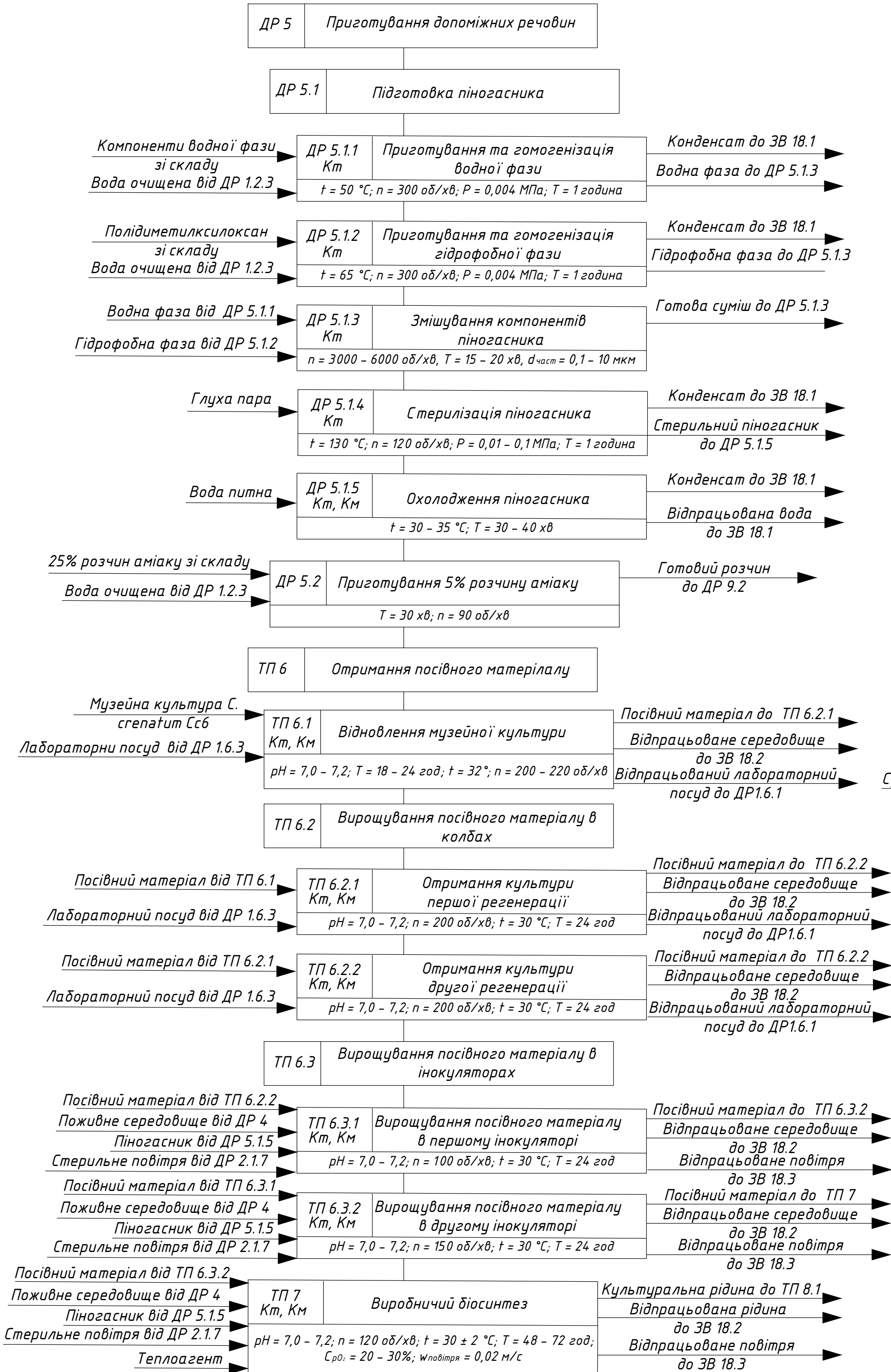
| № п/п | Наименование  | К-ть | Прим. |
|-------|---------------|------|-------|
| 100   | Насос водяной | 1    |       |
| 101   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 102   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 103   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 104   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 105   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 106   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 107   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 108   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 109   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 110   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 111   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 112   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 113   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 114   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 115   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 116   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 117   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 118   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 119   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 120   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 121   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 122   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 123   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 124   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 125   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 126   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 127   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 128   | Дозатор воды  | 1    |       |
| 129   | Дозатор воды  | 1    |       |

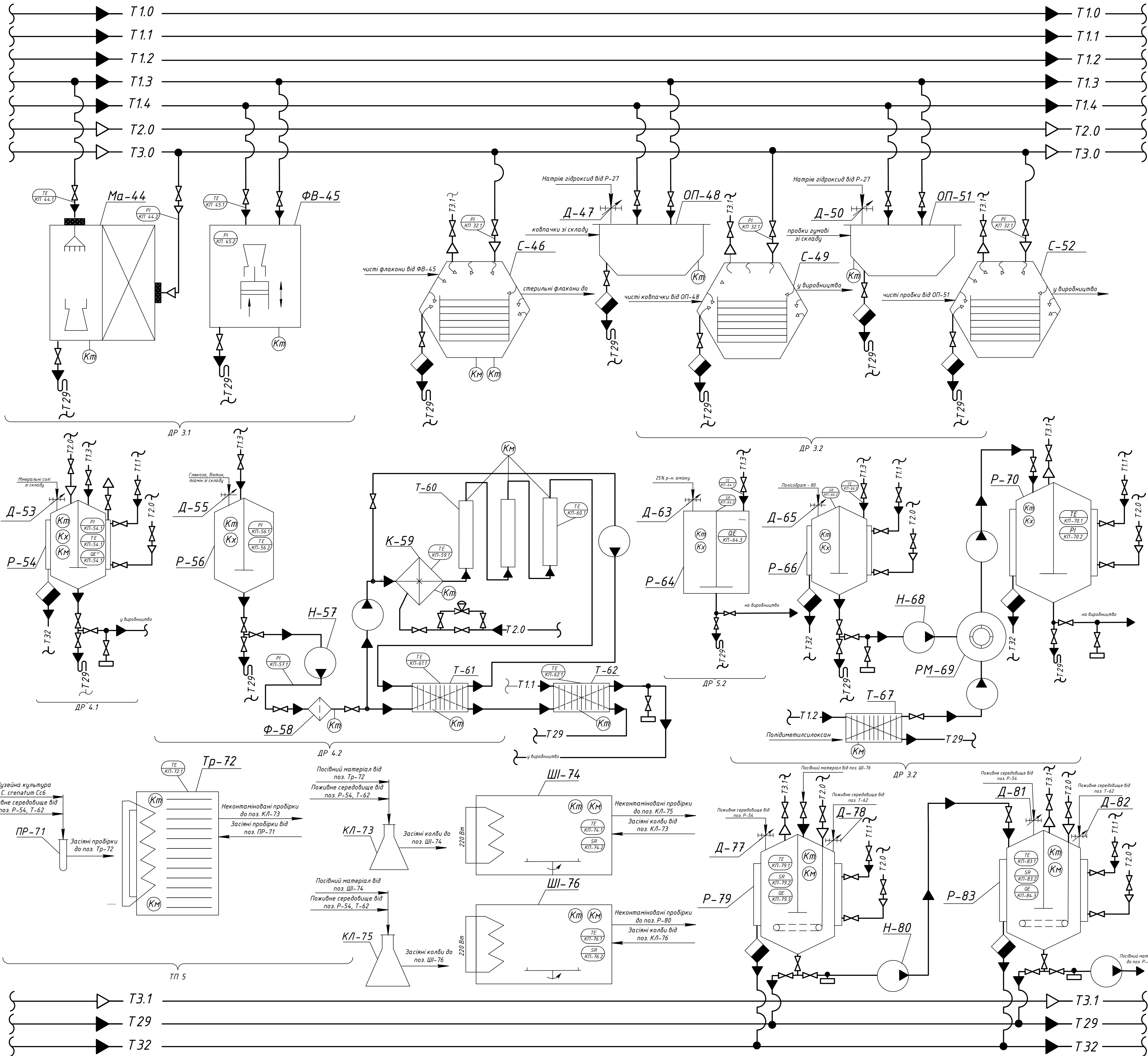
**Додаток Б**  
**Специфікація обладнання**







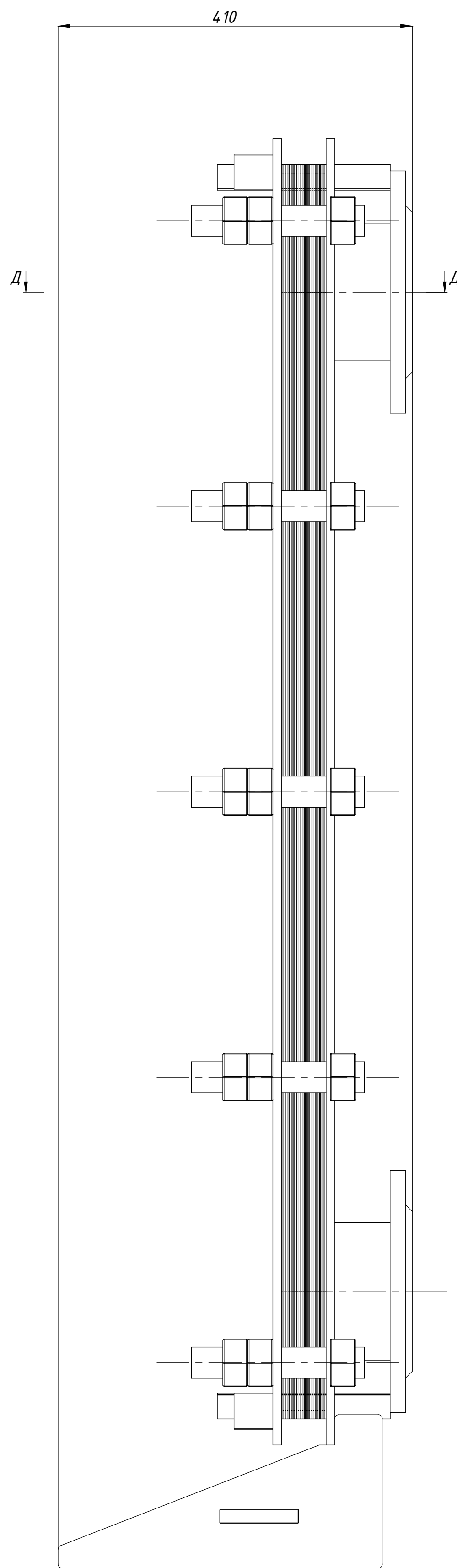
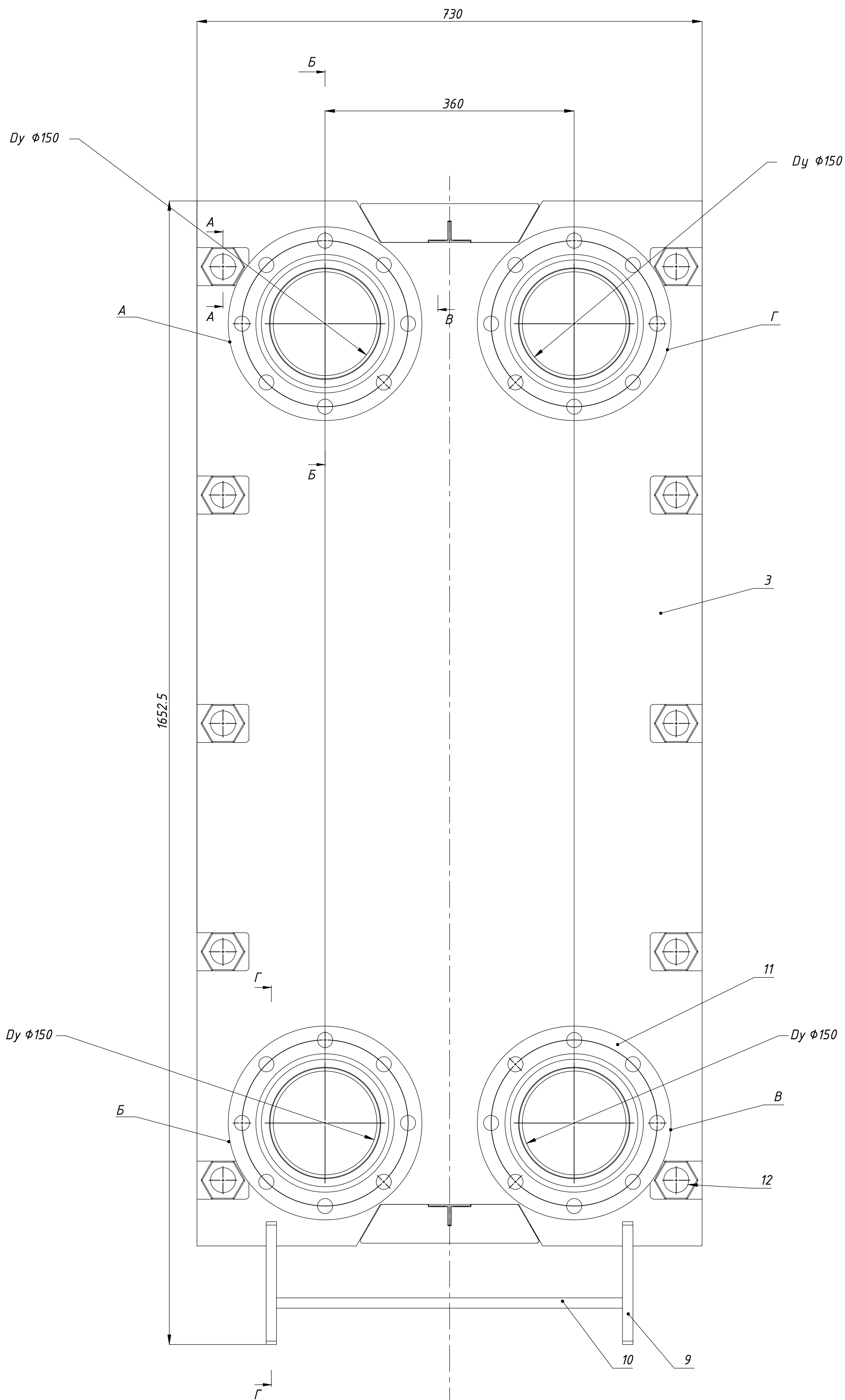




| Умовне позначення |          | Найменування середовища в трубопроводі |
|-------------------|----------|----------------------------------------|
| Літ.              | Графічне |                                        |
| T1.0              |          | Вода технічна холодна                  |
| T1.1              |          | Вода питна холодна                     |
| T1.2              |          | Вода питна гаряча                      |
| T1.3              |          | Вода очищена                           |
| T1.4              |          | Вода для ін'єкцій                      |
| T2.0              |          | Насичена пара P = 0,2МПа               |
| T3.0              |          | Повітря стерильне                      |
| T3.1              |          | Повітря відпрацьоване                  |
| T29               |          | Відходи рідкі                          |
| T32               |          | Конденсат                              |

| По з. | Позна-чення | Найменування                             | К-ть | Прим. |
|-------|-------------|------------------------------------------|------|-------|
| 44    | Ма          | Машина для зовнішнього миття флаконів    | 1    |       |
| 45    | ФВ          | Машина для внутрішнього миття флаконів   | 1    |       |
| 46    | С           | Стерилізатор                             | 1    |       |
| 47    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 48    | ОП          | Котел                                    | 1    |       |
| 49    | С           | Стерилізатор                             | 1    |       |
| 50    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 51    | ОП          | Котел                                    | 1    |       |
| 52    | С           | Стерилізатор                             | 1    |       |
| 53    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 54    | Р           | Реактор-змішувач для мінеральних солей   | 1    |       |
| 55    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 56    | Р           | Реактор-змішувач для р-ну глюкози        | 1    |       |
| 57    | Н           | Насос відцентровий                       | 1    |       |
| 58    | Ф           | Фільтр сітчастий                         | 1    |       |
| 59    | К           | Колонка швидкісного нагріву              | 1    |       |
| 60    | Т           | Витримувач-ємність                       | 3    |       |
| 61    | Т           | Теплообмінник-рекуператор                | 1    |       |
| 62    | Т           | Теплообмінник-охолоджувач                | 1    |       |
| 63    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 64    | Р           | Реактор-змішувач р-ну аміаку             | 1    |       |
| 65    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 66    | Р           | Реактор-змішувач водної фази піногасника | 1    |       |
| 67    | Т           | Теплообмінник-нагрівач                   | 1    |       |
| 68    | Н           | Насос відцентровий                       | 3    |       |
| 69    | РМ          | Диспергатор                              | 1    |       |
| 70    | Р           | Реактор-змішувач піногасника             | 1    |       |
| 71    | ПР          | Пробірка лабораторна                     | 1    |       |
| 72    | А           | Автоклав                                 | 1    |       |
| 73    | КЛ          | Колба 250 см³                            | 1    |       |
| 74    | ШІ          | Шейкер-інкубатор                         | 1    |       |
| 75    | КЛ          | Колба 900 см³                            | 1    |       |
| 76    | ШІ          | Шейкер-інкубатор                         | 1    |       |
| 77    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 78    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 79    | Р           | Реактор-інкубатор                        | 1    |       |
| 80    | Н           | Насос відцентровий                       | 2    |       |
| 81    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 82    | Д           | Дозатор ваговий                          | 1    |       |
| 83    | Р           | Реактор-інкубатор                        | 1    |       |

|                                                                                                     |                                                               |                               |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| ДП БІ21. 04.002 АС                                                                                  |                                                               |                               |                  |
| Лінія виробництва ін'єкційного розчину на основі L-аргініну. Стадія підготовки поживного середовища |                                                               |                               |                  |
| Розроб. Конс. Керівн. Затв.                                                                         | Прізвище Козуб О. Р. Тітова Л. О. Фесенко С. В. Мельник В. М. | Підп.                         | Дата             |
| Апаратурна схема                                                                                    |                                                               | Стадія Д                      | Маса Масштаб 1:1 |
|                                                                                                     |                                                               | Арх. 1                        | Архів 1          |
|                                                                                                     |                                                               | КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ |                  |



Таблиця штуцерів

| Позначення | Найменування                      | Кільк.   | Прохід умовний<br>Du, мм | Тиск умовний<br>Pu, мм |
|------------|-----------------------------------|----------|--------------------------|------------------------|
| <i>A</i>   | <i>Вхід гарячого теплоносія</i>   | <i>1</i> | <i>150</i>               | <i>0,2</i>             |
| <i>Б</i>   | <i>Вихід гарячого теплоносія</i>  | <i>1</i> | <i>150</i>               | <i>0,2</i>             |
| <i>В</i>   | <i>Вхід холодного теплоносія</i>  | <i>1</i> | <i>150</i>               | <i>0,2</i>             |
| <i>Г</i>   | <i>Вихід холодного теплоносія</i> | <i>1</i> | <i>150</i>               | <i>0,2</i>             |

### Технічна характеристика

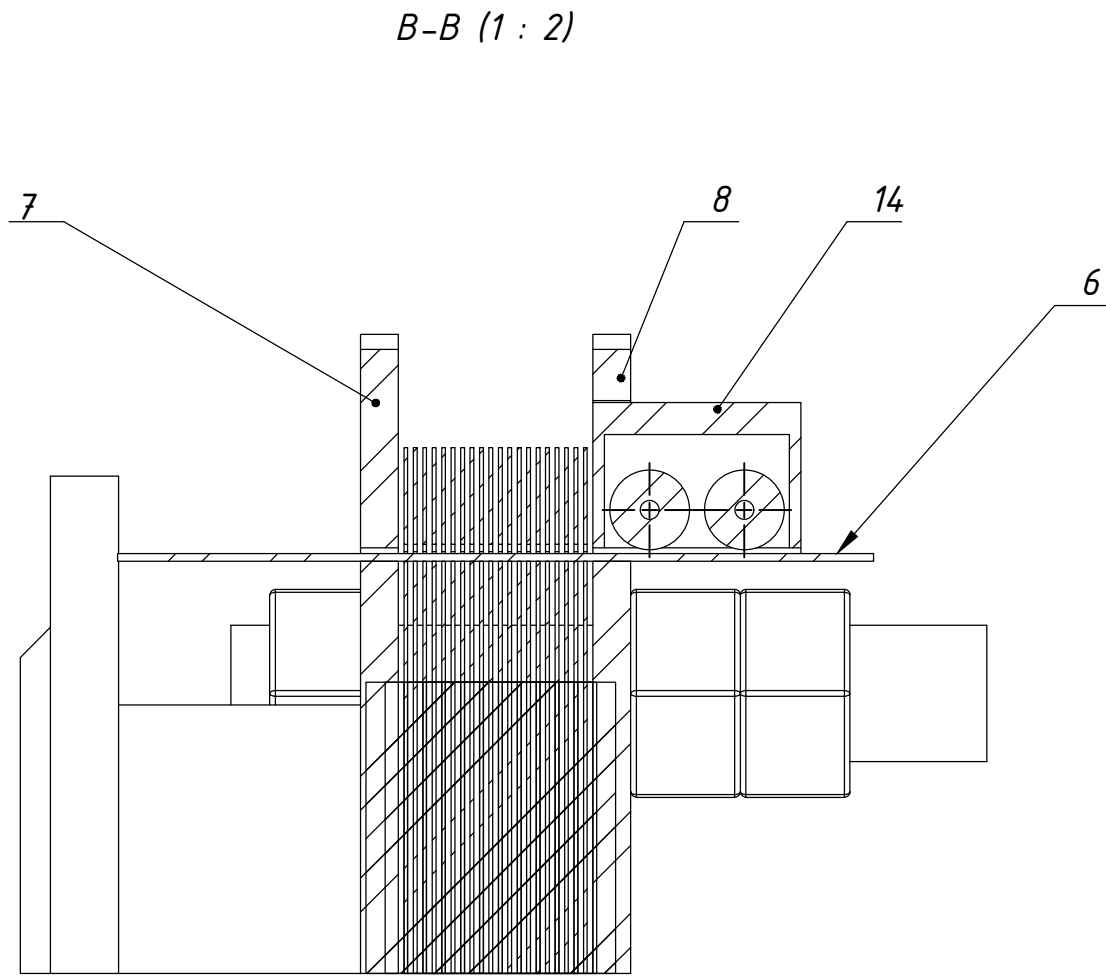
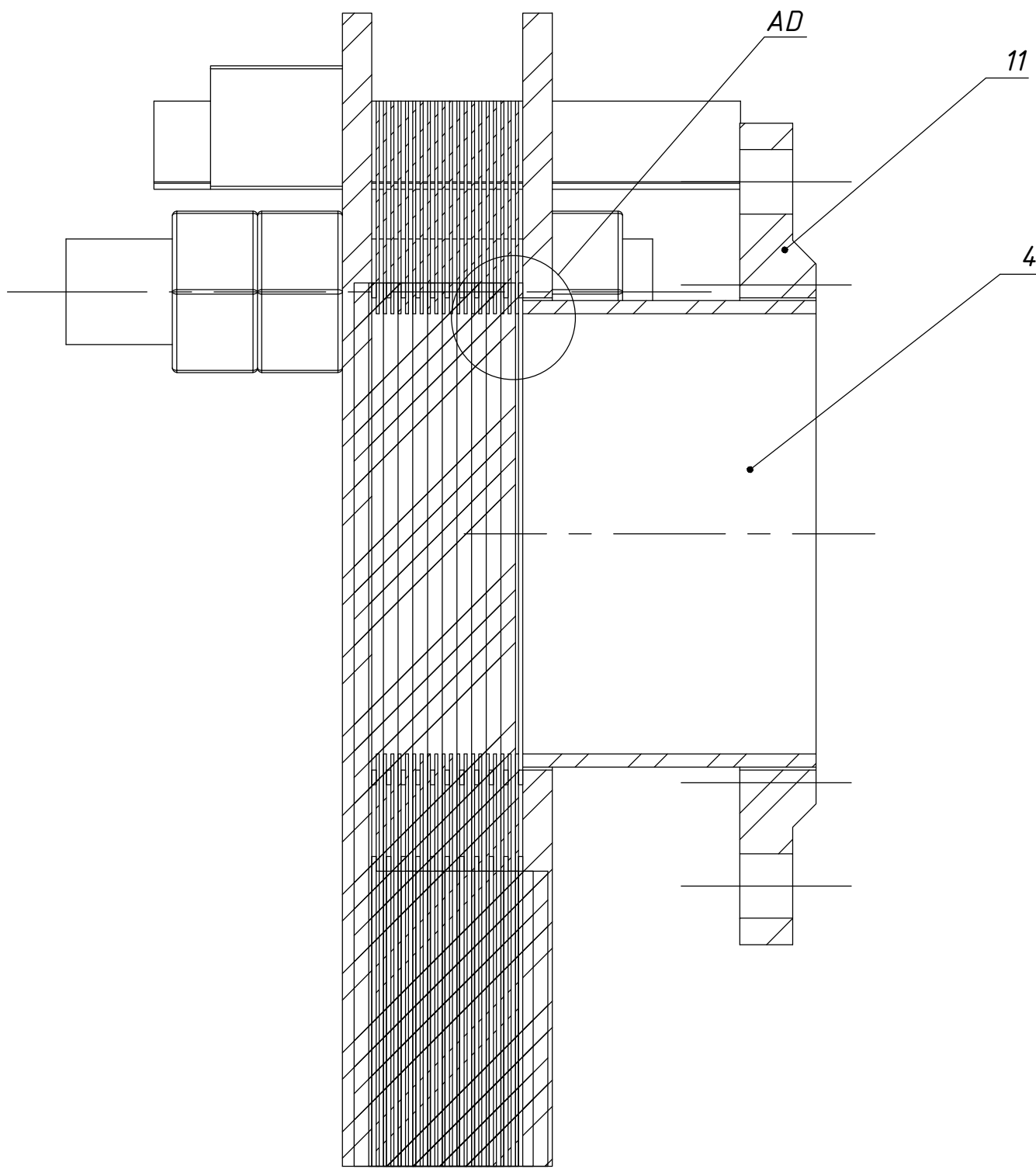
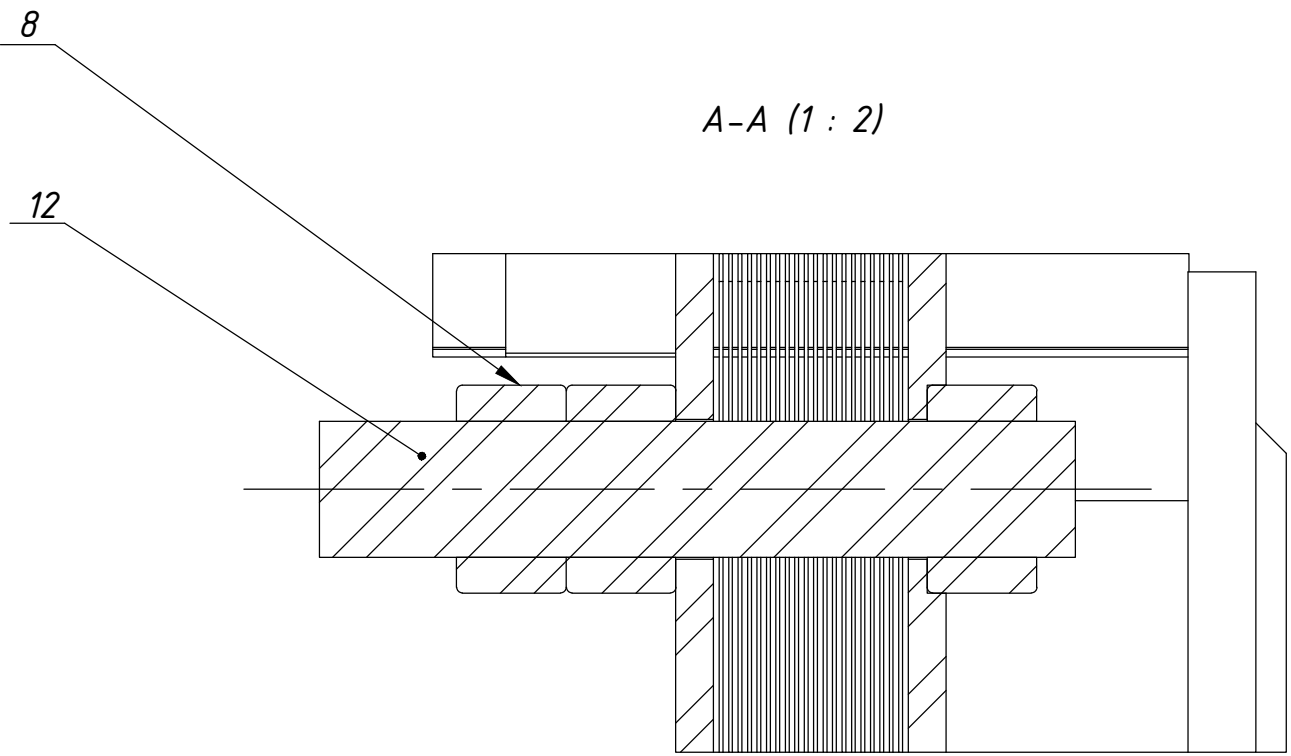
- |                                                                                                                          |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1. Апарат призначений для нагріву р-ну глюкози, що поступає на стерилізацію та охолодження р-ну, що пройшов стерилізацію |                   |
| 2. Поверхня теплообмінну, м <sup>2</sup>                                                                                 | 10                |
| 3. Робочий тиск, МПа                                                                                                     | 1                 |
| 4. Середовище в апараті:                                                                                                 |                   |
| - Розчин глюкози (зріючий агент)                                                                                         |                   |
| - Розчин глюкози (охолоджуючий агент)                                                                                    |                   |
| 5. Температура теплоносії, °C                                                                                            |                   |
| - Гарячого теплоносія                                                                                                    |                   |
| · початкова - 132                                                                                                        |                   |
| · кінцева - 73                                                                                                           |                   |
| - Холодного теплоносія                                                                                                   |                   |
| · початкова - 25                                                                                                         |                   |
| · кінцева - 87,48                                                                                                        |                   |
| 6. Кількість пластин, шт                                                                                                 | 20                |
| 7. Тип пластин                                                                                                           | 0,6p.             |
| 8. Площа пластини, м <sup>2</sup>                                                                                        | 0,6               |
| 9. Матеріал пластин                                                                                                      | сталь 10X17H13M2T |
| 10. Товщина пластин, мм                                                                                                  | 1,0               |
| 11. Габаритні розміри апарату, мм:                                                                                       |                   |
| - Висота                                                                                                                 | 1652,5            |
| - Ширина                                                                                                                 | 730               |
| - Довжина                                                                                                                | 410               |
| 12. Маса апарату, кг                                                                                                     | 315               |

## Технічні вимоги

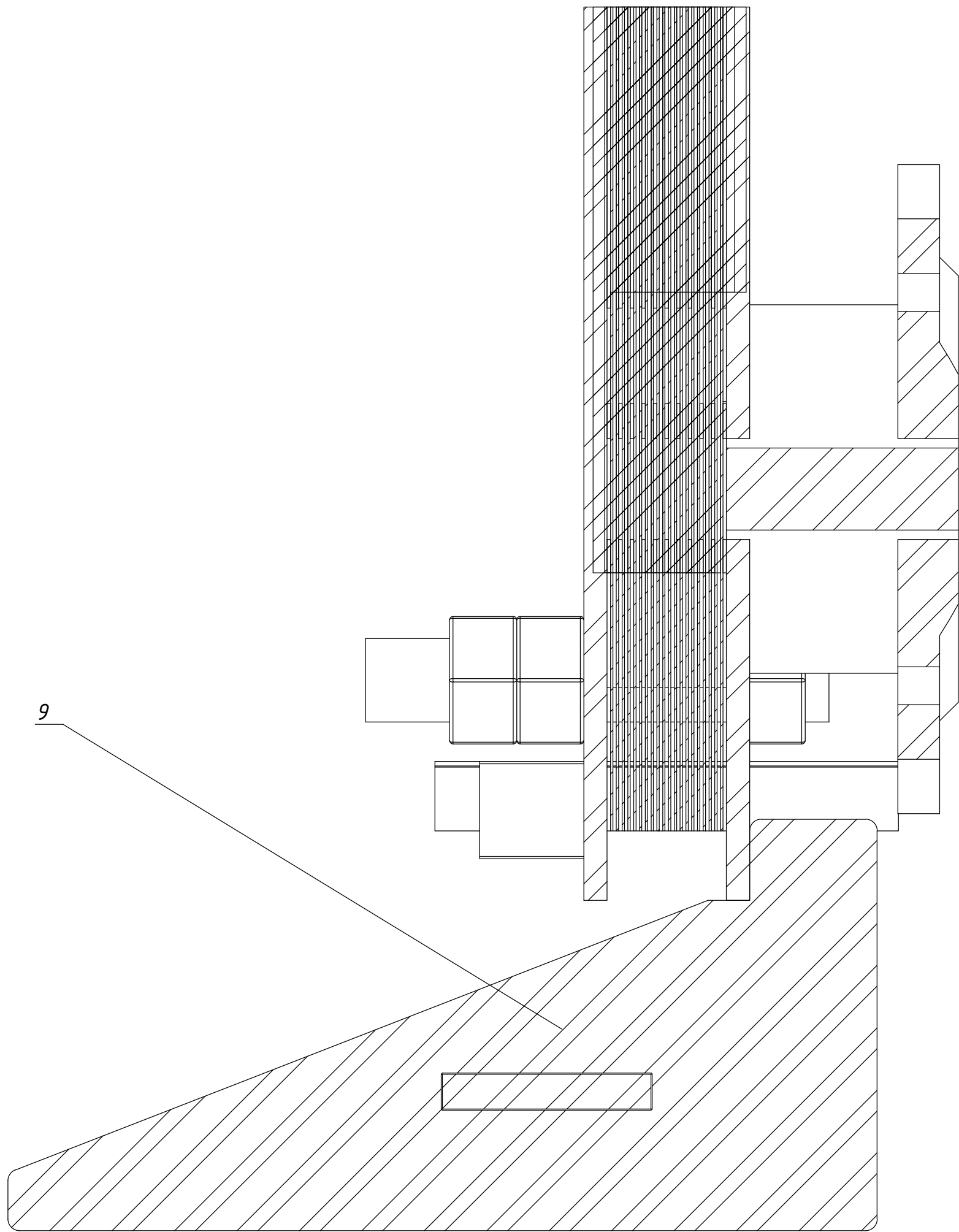
1. Апарат випробовують на міцність і щільність гідравлічним тиском 0,8 МПа.
2. Зварні шви в об'ємі 100% контролювати рентгенопробілюванням
3. Зварні шви повинні відповідати вимогам ОСТ 26-01-82-77 "Зварювання в хімічному машинобудуванні".
4. Тиск в теплообміннику потрібно змінювати плавно. Швидкість підняття або опускання тиску не повинна перевищувати 0,1 МПа за хвилину
5. Апарат не призначений для роботи з вибухонебезпечними середовищами групи 1 за ГОСТ 12.1.007-76.

| Поз. | Позначення | Найменування                | Кільк. | Маса<br>1 шт. | Найменування<br>і марка<br>матеріалу | Примітки |
|------|------------|-----------------------------|--------|---------------|--------------------------------------|----------|
| 1    |            | Пластина                    | 20     |               | 10Х17Н13М2Т                          |          |
| 2    |            | Прокладка резинова          | 21     |               | Гума 4326 ТУ                         |          |
| 3    |            | Фронтальна пластина         | 1      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 4    |            | Труба сталева               | 4      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 5    |            | Зажимна плита               | 1      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 6    |            | Кутик                       | 4      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 7    |            | Фронтальна обойма напрямної | 2      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 8    |            | Задня обойма напрямної      | 2      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 9    |            | Консольна стійка            | 2      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 10   |            | Розпорка консольної стійки  | 1      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |
| 11   |            | Фланець                     | 4      |               | сталь<br>10Х17Н13М2Т                 |          |
| 12   |            | Шпилька різьбова            | 10     |               | 30Х<br>сталь                         |          |
| 13   |            | Гайка М36                   | 30     |               | 30Х<br>сталь                         |          |
| 14   |            | Напрямна каретка            | 2      |               | сталь<br>12Х18Н10Т                   |          |

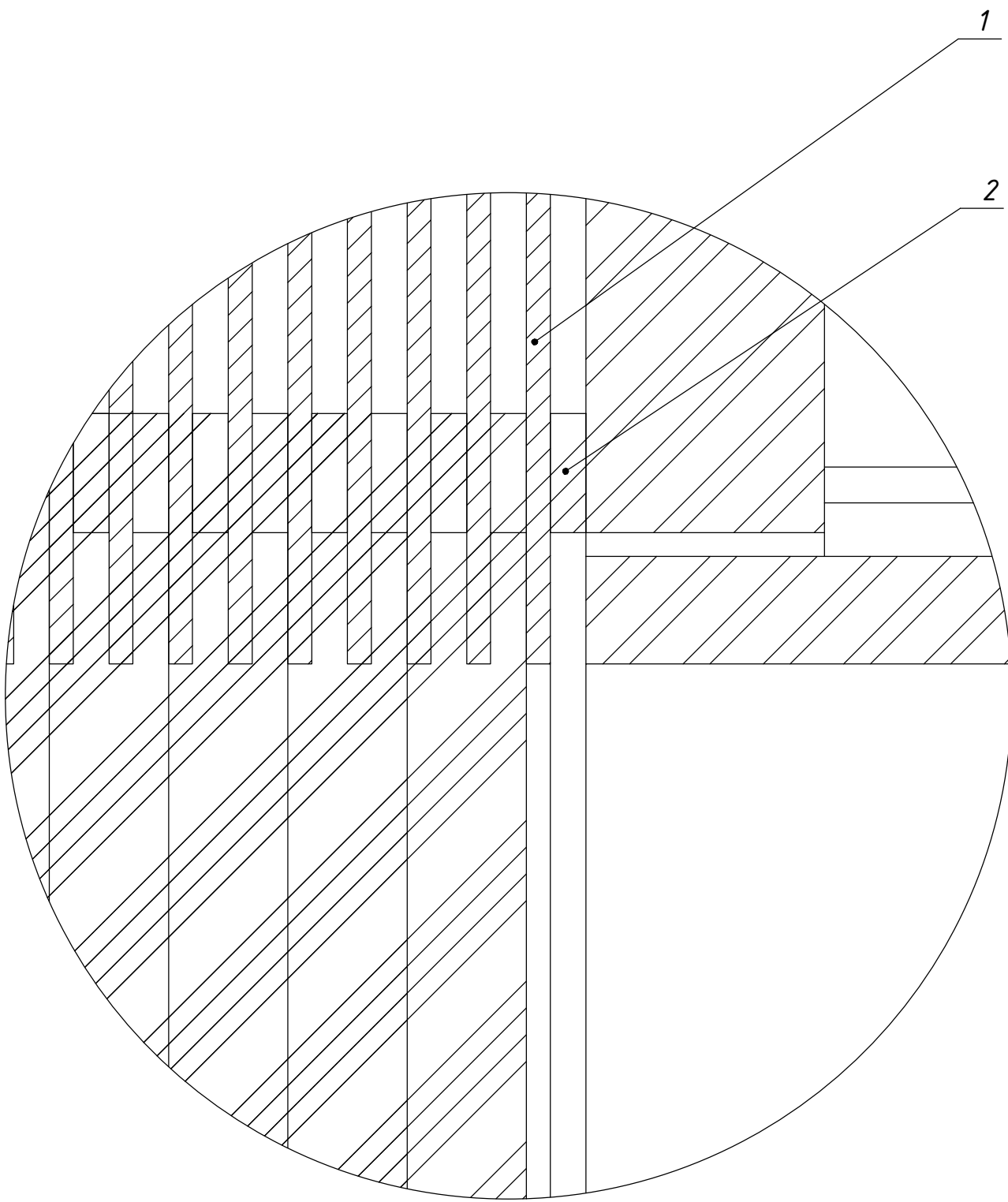
|         |               |       |      |  |                                                                                                    |                              |           |         |
|---------|---------------|-------|------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|---------|
|         |               |       |      |  | ДП БІ21. 04.003 КА                                                                                 |                              |           |         |
|         |               |       |      |  | Лінія виробництва інекційного розчину на основі L-аргініну. Стадія підготовки поживного середовища | Стадія                       | Маса      | Масштаб |
|         |               |       |      |  |                                                                                                    | Д                            | 315       | 1:4     |
|         |               |       |      |  |                                                                                                    | Арк. 1                       | Аркшвид 2 |         |
|         |               |       |      |  |                                                                                                    | КПІ ім. Ізбры Сікарскаго ФБТ |           |         |
|         |               |       |      |  |                                                                                                    | Креслення апарату            |           |         |
|         | Прізвище      | Підп. | Дата |  |                                                                                                    |                              |           |         |
| Розроб. | Козидуб О. Р. |       |      |  |                                                                                                    |                              |           |         |
| Конс.   | Тімоша Л. О.  |       |      |  |                                                                                                    |                              |           |         |
| Конс.   |               |       |      |  |                                                                                                    |                              |           |         |
| Керівн. | Фесенко С. В. |       |      |  |                                                                                                    |                              |           |         |
| Затв.   | Мельник В. М. |       |      |  |                                                                                                    |                              |           |         |



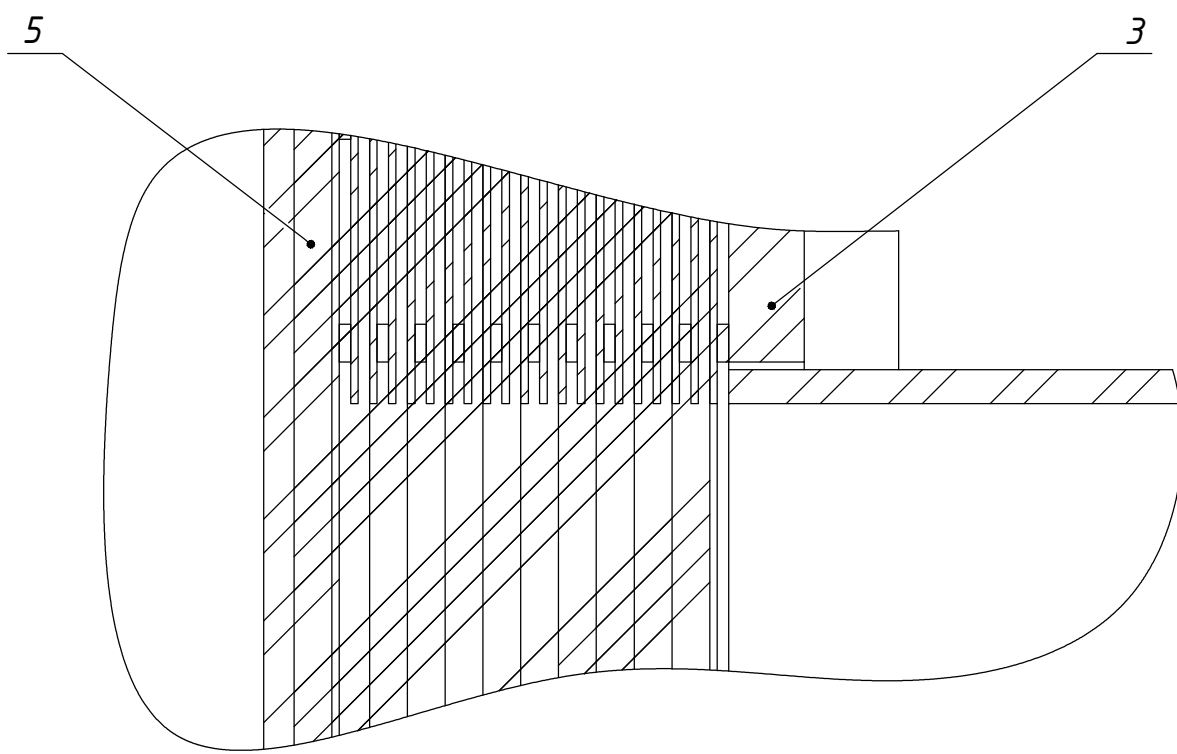
Г-Г (1 : 2)



AD (4 : 1)



Д-Д (1 : 1)



| Поз. | Позначення | Найменування                | Кільк. | Маса<br>1 шт. | Найменування<br>і марка<br>матеріалу | Примітка |
|------|------------|-----------------------------|--------|---------------|--------------------------------------|----------|
| 1    |            | Пластина                    | 20     |               | 10X17H13M2T<br>сталь                 |          |
| 2    |            | Прокладка резинова          | 21     |               | Гума 4326 ТУ                         |          |
| 3    |            | Фронтальна пластина         | 1      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 4    |            | Труба сталева               | 4      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 5    |            | Зажимна плита               | 1      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 6    |            | Кутик                       | 4      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 7    |            | Фронтальна обойма напрямної | 2      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 8    |            | Задня обойма напрямної      | 2      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 9    |            | Консольна стійка            | 2      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 10   |            | Розпорка консольної стійки  | 1      |               | сталь<br>12X18H10T                   |          |
| 11   |            | Фланець                     | 4      |               | 10X17H13M2T<br>сталь                 |          |
| 12   |            | Шпилька різьбова            | 10     |               | 30X<br>сталь                         |          |
| 13   |            | Гайка М36                   | 30     |               | 30X<br>сталь                         |          |
| 14   |            | Напрямна каретка            | 2      |               | 12X18H10T                            |          |