

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

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

"На правах рукопису"

УДК 615.281.9

До захисту допущено

в.о. завідувача кафедри

_____ Валентина ПОЛЩУК

(підпис)

(ініціали, прізвище)

“20” грудня 2023 р.

Магістерська дисертація

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

на тему «Виробництво гентаміцину сульфату розчину для ін’єкцій»

Виконала:

студентка VI курсу, групи БТ-21мп

Чашка-Ратушна Аліна Валеріївна _____

Науковий керівник:

Доц. каф.пром. біотехнології та фармації, к.б.н., доц.

Богдан Тетяна Зіновіївна _____

Консультант з апаратурної схеми виробництва:

к.т.н., доцент Шибецький Владислав Юрійович

Консультант з старт-апу

к.е.н., доцент Погребняк Анна Юріївна _____

Рецензент:

Нач. сектору тв. лік. форм служби розвитку

ПрАТ ФФ «Дарниця»

Тимченко Андрій Юрійович _____

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

Студентка _____

Київ – 2024

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

Факультет біотехнології і біотехніки

Кафедра промислової біотехнології та біофармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 162 – Біотехнології та біоінженерія

Освітньо-професійна програма Біотехнології

ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. завідувача кафедри промислової
біотехнології та біофармації

Валентина ПОЛІЩУК
(підпис) (ініціали, прізвище)

“01” вересня 2023 р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студентці
Чашка-Ратушній Аліні Валеріївні**

1. Тема дисертації Виробництво гентаміцину сульфату розчину для ін'єкцій

науковий керівник дисертації Богдан Тетяна Зіновіївна

Доц. каф.пром. біотехнології та фармації, к.б.н., доц.,
затверджені наказом по університету від “ 08 ” листопада 2023 р. № 5193-с

2. Термін подання студенткою дисертації “ 10 ” січня 2024 р.

3. Об'єкт дослідження виробництво аміноглікозидного антибіотику гентаміцину сульфат

4. Вихідні дані призначення продукту - препарат для лікування інфекцій, викликаних аеробними бактеріями; форма випуску – розчин для ін'єкцій, по 2 мл в ампулі;

потужність виробництва - 102 тис. ампул/рік;
препарат повинен відповідати реєстраційному посвідченню № UA/6256/01/01

5. Перелік завдань, які потрібно розробити основна частина

- обґрунтувати вибір продуценту, технології та обладнання для виробництва гентаміцину;

- навести характеристику готового продукту;

- обрати технологічну та апаратурну схеми;

- скласти матеріальний баланс виробництва;

- навести методи і точки контролю виробництва

- розробити будівельну схему виробництва;

- розробити стартап-проект виробництва гентаміцину сульфат.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу

плакати формату А1: технологічна схема, апаратурна схема, план цеху

7. Орієнтовний перелік публікацій 2 тез конференцій

8. Консультанти розділів дисертації

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

9. Дата видачі завдання 01 вересня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання дисертації	Термін виконання етапів	Примітка
1	Нормативно-технічна документація на сировину, проміжні продукти та на готову продукцію	01.09.23 – 08.11.23	
2	Техніко-економічне обґрунтування	10.11.23 – 16.11.23	
3	Технологічна частина	17.11.23 – 24.11.23	
4	Розробка технологічної схеми	24.11.23 – 27.11.23	
5	Розробка апаратурної схеми	24.11.23 – 28.11.23	
6	Розробка стартап-проєкту	29.11.23 – 05.12.23	
7	Будівельна частина	06.12.23 – 17.12.23	
8	Розробка будівельної схеми	17.12.23 – 19.12.23	
9	Оформлення магістерської дисертації	24.12.23 – 25.12.23	
10	Перевірка на плагіат готової дисертації	10.01.2024	

Студентка _____

Аліна ЧАШКА-РАТУШНА

Науковий керівник _____

Тетяна БОГДАН

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація складається з 145 ст., 34 табл., 7 рис., 4 кресл. на аркушах А1, 50 посилань.

Робота присвячена вдосконаленню технології виробництва аміноглікозидного антибіотику гентаміцину сульфату. Готовий препарат – розчин для ін'єкцій «Гентаміцину сульфат» по 2 мл з концентрацією 40 мг гентаміцину в 1 мл, що є найбільш ефективною формою для лікування інфекційних захворювань.

Для виробництва гентаміцину обрано високопродуктивний штам *Micromonospora echinospora* ME-22. Запропоновано оптимальний режим культивування продуценту для отримання максимального виходу антибіотику 2,68 г/л культуральної рідини.

Розроблено технологічну, апаратурну, будівельну схеми та запропоновано основні технологічні рішення промислового виробництва гентаміцину, що забезпечують високу якість готового продукту.

Для реалізації даної технології розраховано техніко-економічні показники, основними з яких є: потужність – 102 000 упаковок в рік, рентабельність виробництва – 19,2%, собівартість готового продукту – 62,9 грн/уп.

ГЕНТАМІЦИН, ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТ, АМІНОГЛІКОЗИД, АНТИБІОТИК, КУЛЬТИВУВАННЯ, БІОСИНТЕЗ, *MICROMONOSPORA ECHINOSPORA* ME-22, ІОНООБМІННА СОРБЦІЯ, ІН'ЄКЦІЇ

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ		
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.			РЕФЕРАТ	Стадія	Арк.
Конс.						Д	4
Керівник		Богдан Т.З.				КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ	
						Аркишів	145

ABSTRACT

The master's thesis consists of 145 pages, 34 tables, 7 figures, 4 drawings on A1 sheets, 50 references.

The work is devoted to the improvement of the production technology of the aminoglycoside antibiotic gentamicin sulfate. The finished product is a 2 ml solution for injection of «Gentamicin sulfate» with a concentration of 40 mg of gentamicin in 1 ml, which is the most effective form for the treatment of infectious diseases.

A highly productive strain of *Micromonospora echinospora* ME-22 was selected for the production of gentamicin. The optimal mode of cultivation of the product was proposed to obtain the maximum yield of antibiotic 2,68 g/l of culture fluid.

The technological, hardware, and construction industry schemes were developed and the main technological solutions for the industrial production of gentamicin were proposed, which ensure high quality of the finished product.

To implement this technology, technical and economic indicators were calculated, the main ones being: capacity – 102 000 packages per year, production profitability – 19,2%, cost of the finished product – 62,9 UAH/unit.

GENTAMICIN, GENTAMICIN SULFATE, AMINOGLYCOSIDE, ANTIBIOTIC, CULTIVATION, BIOSYNTHESIS, *MICROMONOSPORA ECHINOSPORA* ME-22, ION-EXCHANGE SORPTION, INJECTIONS

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.			ABSTRACT	Стадія	Арк.	Архів
Конс.						Д	5	145
						КПІ ім. Ізгоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Богдан Т.З.						

ЗМІСТ

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ	10
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ.....	13
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	20
3.1. Склад підприємства та режим його роботи	20
3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва	21
3.3. Біосинтез продукту	25
3.4. Обґрунтування технологічної схеми виробництва	28
3.5. Характеристика біологічного агенту	31
3.6. Характеристика сировини та матеріалів	34
3.7. Опис стадій технологічного процесу	43
3.8. Матеріальний баланс	53
3.9. Контроль виробництва.....	59
3.10. Стандартизація і фасування продукції	75
РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА	76
РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА	90
5.1. Архітектурно-планувальні рішення	90
5.2. Теплопостачання	92
5.3. Вентиляція.....	92
5.4. Водопостачання	93
5.5. Каналізація	93
5.6. Енергопостачання.....	95
РОЗДІЛ 6. СТАРТАП ПРОЕКТ	96
6.1. Резюме стартапу	96
6.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу	100
6.3. Визначення ключових факторів успіху проекту	106
6.4. Визначення потенційних споживачів	110

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ЗМІСТ	Стадія	Арк.	Архів
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.				Д	6	145
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Богдан Т.З.						

6.5. Ціна інноваційної розробки на ринку	116
6.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта реалізації бізнес-процесів...	125
6.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними	129
ВИСНОВКИ.....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВСТУП

Аміноглікозиди є найбільш поширеною групою антибіотиків, що використовуються при лікуванні інфекційних захворювань, викликаних аеробними бактеріями. Перевагою використання гентаміцину є швидкість дії та низька резистентність мікроорганізмів до нього. Даний антибіотик є ефективним проти широкого спектру аеробних мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., та деяких штамів *Moraxella*, *Neisseria* та *Haemophilus* [1, 2]. Виявляє антимікробні властивості проти видів мікроорганізмів, що стійкі до тетрацикліну, колістину, канаміцину та хлорамфеніколу. Не активний щодо анаеробних мікроорганізмів і слабо активний щодо *Streptococcus haemolyticus* та *Streptococcus pneumoniae* [2].

Даний препарат є ефективним для лікуванням інфекцій, викликаних грампозитивними та грамнегативними аеробними бактеріями, наприклад, очних інфекцій, сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, ендокардиту, пневмоній та важкого захворювання септицемією. Його застосовують у вигляді розчинів для ін'єкцій, очних і вушних крапель та мазі.

Гентаміцин є клінічно цінним аміноглікозидним антибіотиком, виділеним у вигляді комплексу гентаміцину С, що продукується видами роду *Micromonospora*. Дія гентаміцину полягає в інгібуванні синтезу білка, шляхом зв'язування з 16s рРНК бактерії.

В Україні відсутній повний цикл виробництва гентаміцину. Усі фармацевтичні компанії, що виробляють готову форму препарату, імпортують діючу речовину з-за кордону. У зв'язку з цим, власне виробництво «Гентаміцину сульфату» розчину для ін'єкцій матиме переваги на українському ринку.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ		
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.					
Конс.							
Керівник		Богдан Т.З.					
					ВСТУП		
					Стадія	Арк.	Архів
					Д	8	145
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

Метою даного проєкту є вдосконалення технології виробництва гентаміцину сульфату розчину для ін'єкцій.

Для досягнення поставленої мети поставлені наступні задачі :

- Проаналізувати ринок гентаміцину в Україні та світі;
- Обґрунтувати потужність виробництва;
- Обрати продуцент гентаміцину з високою продуктивністю;
- Запропонувати оптимальний режим культивування продуценту для отримання максимального виходу гентаміцину;
- Обґрунтувати технологічні рішення виробничого процесу;
- Скласти матеріальний балансу на одну виробничу серію;
- Скласти технологічну, апаратурну та будівельну схему виробництва, описати технологію процесу;
- Розробити стартап-проєкт для даного виробництва.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ

Готовим продуктом є антибактеріальний препарат «Гентаміцину сульфат» у вигляді розчину для ін'єкцій, який використовується для лікування широкого спектру аеробних інфекцій.

Згідно АТХ (Анатомо-терапевтично-хімічна)-класифікації [3]:

- «J» – Протимікробні засоби для системного застосування;
- «J01» – Антибактеріальні засоби для системного застосування;
- «J01G» – Аміноглікозидні антибактеріальні засоби;
- «J01G B» – Інші аміноглікозиди;
- «J01G B03» – Гентаміцин.

Реєстраційне посвідчення № UA/6256/01/01 препарату представлено вітчизняною компанією ПрАТ «Дарниця» і затверджено наказом МОЗ України № 478 від 28.04.2017 [4].

Готовий продукт випускається в ампулах по 2 мл, що містить 40 мг гентаміцину сульфату/мл.

Основним документом при розробці та виробництві фармацевтичних/біотехнологічних препаратів є Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [5].

Для виробництва діючої речовини гентаміцину використовують музейні культури *Micromonospora echinospora*, що мають мати чинну документацію, щодо безпеки їх використання.

Приміщення на виробництві класифікують згідно GMP (Належна Виробнича Практика) та ДСТУ ISO 14698-1:2008 «Якість повітря. Чисті приміщення та відповідні контрольовані середовища. Контролювання біозабруднень. Частина 1. Загальні принципи та методи» [6].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.			РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ	Стадія	Арк.	Архів
Конс.						Д	10	145
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Богдан Т.З.						

Характеристику виробничих приміщень для виробництва гентаміцину сульфату у вигляді розчину для ін'єкцій представлено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Характеристика виробничих приміщень

Найменування приміщень	Клас чистоти, КУО/м ³ повітря	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря			
		Оснащений стан		Експлуатаційний стан	
		0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
Підготовка посівного матеріалу, зона дозування	В, з зоною А	3500	0	3500	0
Культивування, основні технологічні процеси	В, не більше ніж 10	3500	0	350 000	2000
Приготування і зберігання середовищ, приготування робочих розчинів	С, не більше ніж 100	350 000	2000	3 500 000	20 000
Допоміжні роботи	Д, не більше ніж 200	3 500 000	20 000	не нормується	
Маркування, пакування, підготовка допоміжних матеріалів	Не класифікується	—	—	—	—

Санітарні вимоги до повітря у виробничих приміщеннях представлені у ДСТУ Б А.3.2- 12:2009 ССБП «Системи вентиляційні. Загальні вимоги» [7].

Для досягнення необхідної чистоти виробничих приміщень і обладнань здійснюють прибирання і очистку миючими засобами згідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [5].

При виробництві даного антибіотику використовують питну водопровідну воду, воду очищену та воду для ін'єкцій. Питна вода має відповідати вимогам ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» [8]. Вода очищена та вода для ін'єкцій має відповідати вимогам Державної Фармакопеї України 2.0. Монографія: «Вода для ін'єкцій», «Вода очищена» [9].

НТД щодо вимог до сировини, проміжної продукції та матеріалів разом з регламентованими вимогами представлена у вигляді відповідної таблиці розділу 3.6 Характеристика сировини та матеріалів (див. табл. 3.3) .

Рідкі відходи спершу очищують, нейтралізують та скидають до місцевої мережі каналізації, задля запобігання забруднення поверхневих вод. Таким чином, водопровід має відповідати наступним НТД: ДБН В.2.5-64:2012 «Внутрішній водопровід та каналізація» та «Правила охорони поверхневих вод від забруднення зворотними водами» прийнятим КМУ з 30.10.2013 [10, 11].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

В умовах сьогодення стають все більш поширеними різноманітні інфекційні захворювання, такі як інфекції шлунково-кишкового тракту, м'яких тканин, сечовивідних шляхів, тощо. З їх поширенням світовий ринок антибіотиків лише зростає.

За міжнародними даними обсяг ринку антибіотиків у 2022 році оцінювали в 48,7 млрд доларів США, і очікується, що з 2023 до 2030 року він зростатиме на 4,26% у середньому за рік [12]. На українському ринку не виробляється діюча речовина гентаміцину сульфат, а імпортується з-за кордону, насамперед з Китаю. Найбільшими виробниками гентаміцину є Livzon Group Fuzhou Fuxing Pharmaceutical Co., Ltd. (Китай), FUJIAN FUKANG PHARMACEUTICAL (Китай), Biotechnica Pharma Global (Алжир), Bayer AG (Німеччина), Sandoz B2B (Словенія).

Виробництвом готового лікарського препарату у вигляді розчину для ін'єкцій в Україні займаються такі виробники: ПрАТ ФФ «Дарниця», ТОВ ФК «Здоров'я», ПАТ «Галичфарм». На даний момент, в Україні відсутній повний цикл виробництва гентаміцину. У даній роботі запропоновано технологію виробництва гентаміцину сульфату у вигляді розчину для ін'єкцій безпосередньо на території ПрАТ ФФ «Дарниця». Це є економічно вигідним рішенням, так як виробництво діючої речовини даного антибіотику дозволить зменшити витрати на транспортування та закупівлю із закордону.

Станом на вересень 2022 року хворих на інфекції, що можуть бути вилікувані гентаміцином сульфатом, в Україні за даними МОЗ становило 44505 осіб, на час січень-вересень 2023 року – 55337 [13].

Тобто спостерігається позитивна тенденція зростання захворювання інфекційними хворобами на території України на 24,3%, що означає зростання

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.			РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ	Стадія	Арк.	Архів
Конс.						Д	13	145
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Богдан Т.З.						

попиту на продукцію антибіотиків.

В одній дозі препарату міститься 80 мг гентаміцину сульфату. Максимально за добу можна використати 4 дози протягом 7-10 діб. Отже, річна потужність становитиме:

$$G = 0,08 \cdot 55337 \cdot 4 \cdot 10 = 177078 \text{ г} = 177,01 \text{ кг}$$

Враховуючи можливі витрати при виробництві (20%), річна потужність:

$$G = 177,01 + 177,01 \cdot 0,2 = 212,4 \text{ кг.}$$

Враховуючи використання інших конкурентних антибіотиків і виробників, застосуємо коефіцієнт 0,4, тоді річна потужність виробництва «Гентаміцину сульфату» у формі розчину для ін'єкцій становитиме:

$$G = 212,42 \cdot 0,4 = 81,6 \text{ кг.}$$

Кількість ампул по 0,08 г гентаміцину становитиме:

$$N = (81,6 \cdot 1000) / 0,08 = 1020000$$

В 1 упаковці 10 ампул, тоді кількість упаковок становитиме 102 000.

Серійне виробництво складатиме $102000 / 12 = 8500$ упаковок по 10 ампул.

Аміноглікозиди є природними продуктами та напівсинтетичними похідними з різних актиноміцетів і діють проти багатьох грамнегативних бактерій. Гентаміцин – бактерицидний аміноглікозид, який є одним з найбільш поширених антибіотиків через його спектр дії, низьку вартість і доступність. Пригнічує продукцію бактеріальних білків шляхом зв'язування з субодиницями рибосом, перешкоджаючи трансляції м-РНК. Гентаміцину сульфат виробляють у вигляді офтальмологічних мазей, крапель, а також розчину для ін'єкцій, порошку у флаконах.

Існує додаткова перевага синергії, коли гентаміцин застосовують разом з іншими антибактеріальними засобами, такими як бета-лактати для лікування змішаної інфекції та з бактеріофагом для лікування інфекцій, викликаних *Staphylococcus aureus* [14].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

Продуцентами гентаміцину виступають мікроорганізми роду *Micromonospora*, а саме *Micromonospora purpurea* та *Micromonospora echinospora*.

Традиційна технологія передбачає напрацювання посівного матеріалу в колбах (культура I генерації) та в інокуляторі (культура II генерації), використовуючи поживне середовище Гаузе-1. Промислове культивування відбувається глибинним способом в ферментері, що оснащений барботером, сорочкою і механічним пристроєм перемішування. Напрацьований посівний матеріал вносять не більше 10 % в асептичних умовах. Для досягнення максимальної концентрації гентаміцину в культуральній рідині в ферментері необхідно підтримувати оптимальні для обраного штаму умови культивування. Підтримка тиску здійснюється на рівні 0,05-0,02 кгс/см². При спіненні культуральної рідини додають стерильний піногасник [15].

Для очищення гентаміцину з культуральної рідини здійснюють попередню обробку рідини та подальшу ультрафільтрацію. Культуральну рідину змішують з розчином цетилпіридиній броміду та щавлевої кислоти. Після чого використовують фільтрування як метод відділення гентаміцину зі зруйнованої біомаси.

Вилучення антибіотику гентаміцину з культуральної рідини відбувається очищенням сорбцією на іонообмінних смолах. Сорбція проводиться шляхом подання концентрованого нативного розчину на іонообмінну колонку з катіонітом КБ-2 в амонійній формі. Для елюювання мінорних компонентів домішок використовують 0,043 Н розчин аміаку, який прокачують через шар катіоніту в іонобмінній колонці, рухаючись від верху до низу. Для проведення процедури десорбції гентаміцину використовують 5% розчин аміаку, який пропускають через колону з катіонітом, спрямовану зверху вниз. Під впливом аміаку гентаміцин десорбується з катіоніту, що призводить до його видалення з колони у вигляді окремого продукту. На даному етапі адсорбуються катіонні барвники та інші позитивно заряджені домішки, вивільняючи відносно нейтральний гентаміцин [15].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		15

Через занадто розбавлений розчин гентаміцину наступним етапом є його концентрування. Концентрування гентаміцину відбувається шляхом випарювання в випарній установці [15].

Наступним етапом є переведення гентаміцину в сульфатну форму та його освітлення. Даний процес відбувається в збірнику, куди до концентрованого розчину гентаміцину додають 20-% розчин сульфатної кислоти до досягнення сталого рН 6,0-6,5. Для адсорбції домішок та інших небажаних речовин додають активоване вугілля після чого отриманий розчин нагрівають до 40-45 °С [15]. Висушування очищеного та концентрованого розчину гентаміцину сульфату здійснюється за допомогою розпилювальної сушки.

В промисловому виробництві досить широко розповсюджені традиційні технології. Проте останнім часом задля підвищення продуктивності створюють нові високопродуктивні штами продуцентів, оптимізують склад поживних середовищ та параметрів культивування.

У зв'язку з цим було проведено аналіз даних літератури для вибору найбільш продуктивного по виходу гентаміцину штаму (табл. 2.1).

Для даного виробництва обрали найбільш продуктивний по виходу гентаміцину штам *Micromonospora echinospora* (Me-22).

Для збільшення виходу гентаміцину оптимізували параметри культивування та склад поживного середовища.

Підбір відповідних джерел вуглецю, азоту та інших поживних речовин є одним з найважливіших етапів у розробці ефективного та економічного біопроцесу для виробництва гентаміцину.

Найвища концентрація гентаміцину даного продуцента в культуральній рідині спостерігається при таких умовах: концентрації крохмалю – 7,5 г/л, концентрації соєвого борошна – 4 г/л [17].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

Таблиця 2.1.

Параметри культивування та продуктивність продуцентів гентаміцину

Продуцент	Параметри культивування	Максимальна концентрація гентаміцину, г/л	Склад поживного середовища, г/л
<i>Micromonospora echinospora subs pallida</i> (MTCC 708) [16]	$\tau = 72$ год $t = 31 \pm 1^\circ\text{C}$ $\text{pH} = 6,8$	1,02	Крохмаль – 8,9; Соєве борошно – 3,3; K_2HPO_4 – 0,8; CaCO_3 – 4; FeSO_4 – 0,03; NaCl – 0,1; KNO_3 – 0,5
<i>Micromonospora echinospora</i> NRRL B-2995 [17]	$\tau = 80$ год $t = 34 \pm 1^\circ\text{C}$ $\text{pH} = 7,5$	1	Крохмаль – 50; соєвий шрот – 35; кукурудзяний екстракт – 5; глюкоза – 15; пептон – 2; KNO_3 – 0,5; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 0,5; NH_4Cl – 1; CoCl_2 – 0,01
<i>Micromonospora echinospora</i> ATCC 15838 [18]	$\tau = 72$ год $t = 27 \pm 1^\circ\text{C}$ $\text{pH} = 7,1$	0,88	яловичий екстракт – 3; глюкоза – 1; крохмаль – 24; дріжджовий екстракт – 5; K_2HPO_4 – 1,2; FeSO_4 – 0,03; CoCl_2 – 0,001; CaCO_3 – 4
<i>Micromonospora echinospora</i> (Me-22) [19]	$\tau = 72$ год $t = 27 \pm 1^\circ\text{C}$ $\text{pH} = 6,8$	2,68	картопляний крохмаль – 7,5; соєве борошно – 4; K_2HPO_4 – 1,2; CoCl_2 – 0,01; FeSO_4 – 0,01; NaCl – 0,1

Аерація в аеробній ферментації надзвичайно важлива, оскільки концентрація розчиненого кисню може серйозно впливати на ріст культури і виробництво антибіотику. Найкращий вихід гентаміцину спостерігається при 2 об/об·хв, що зображено на рис.2.1.

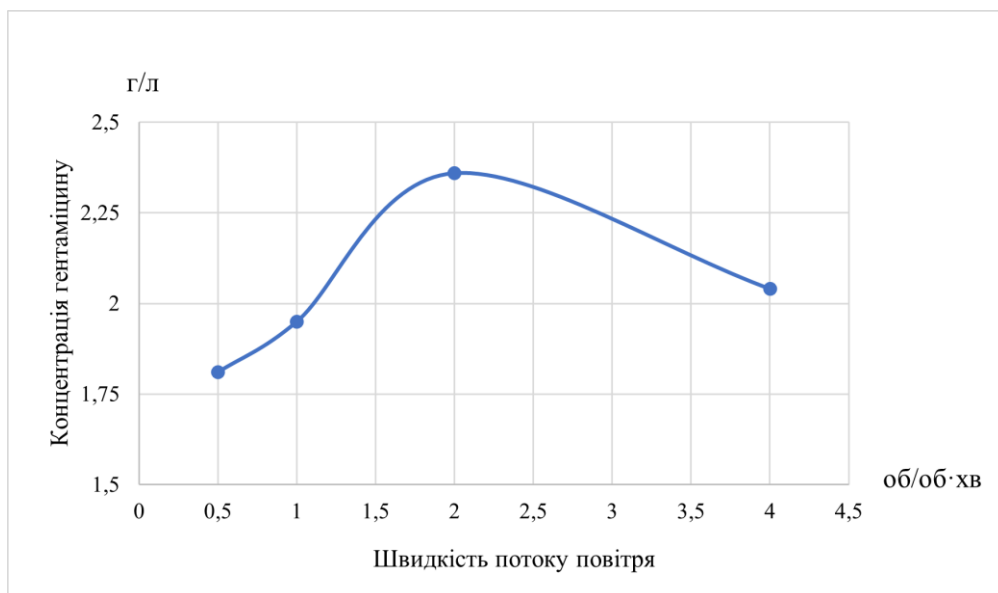


Рис. 2.1. Взаємозв'язок концентрації гентаміцину і швидкості потоку повітря [19]

Вплив швидкості перемішування на виробництво гентаміцину також досліджували, проводячи експерименти на рівнях 100, 200, 300 і 400 об/хв при швидкості повітряного потоку 2 об/об·хв, рис. 2.2 [19]. Внаслідок чого найбільш продуктивним штам спостерігається при 200 об/хв.

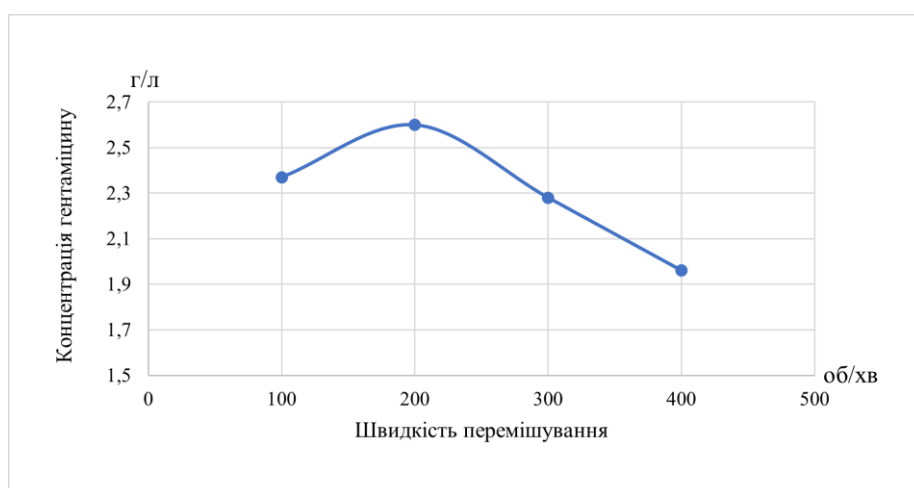


Рис. 2.2. Взаємозв'язок концентрації гентаміцину і швидкості перемішування [19]

Таким чином досягається найвища продуктивність штаму *Micromonospora echinospora* (Me-22) з виходом гентаміцину у 2,68 г/л.

Отже, для даного виробництва обґрунтовано вибір штаму *Micromonospora echinospora* (Me-22) та оптимальні умови його культивування: температура $27\pm 1^{\circ}\text{C}$, швидкість аерації – 2 об/об·хв, швидкість перемішування – 200 об./хв, тривалість ферментації – 72 години.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Склад підприємства та режим його роботи

Процес виробництва антибіотику «Гентаміцину сульфату» включає в себе допоміжні роботи, стадії виробничого процесу, пакування та маркування, стадію знешкодження відходів.

Задля успішного виробництва даного препарату підприємство має мати: приміщення для стерилізації посуду; автоклавну кімнату; приміщення для підготовки поживного середовища та води; приміщення для культивування; приміщення для очистки продукту; приміщення для концентрування; приміщення для сушки; приміщення для ампулювання; лабораторії (мікробіологічна, контролю якості); для приготування робочих розчинів; для зберігання сировини та матеріалів (складське приміщення); роздягальня для працівників; відділ знешкодження відходів.

Енергопостачання фірми проводиться декількома шляхами:

- 1) Власна котельня: генерують теплову енергію, спалюючи тверді палива, газ чи інші джерела.
- 2) Електрична енергія з мережі: використовують електричну енергію з громадської електромережі, завдяки ДТЕК Київські електромережі, для живлення електричного обладнання та виробничих процесів.

- 3) Використання LED-установок в рамках «Зеленого офісу».

Джерелом теплопостачання на підприємство є Дарницька ТЕЦ-4.

Допоміжні секції виконують всебічну підготовку води, повітря та теплоносіїв. На заводі існує єдина система водопостачання, яка об'єднує господарське і питне водопостачання, а також систему для протипожежного забезпечення. Водопостачання здійснюється завдяки вводам Київводоканалу.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ		
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА		
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.					
Конс.							
Керівник		Богдан Т.З.					
					Стадія	Арк.	Архів
					Д	20	145
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

Так як для біосинтезу гентаміцину необхідний цілодобовий контроль параметрів доцільно встановити безперервний режим роботи підприємства позмінно. Для вирахування працюючих днів необхідно врахувати святкові дні, санітарні зупинки та середній період для капітального ремонту – все загалом складає 65 днів. Тобто підприємство працює цілодобово в 3 зміни по 8 годин 300 днів.

3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва

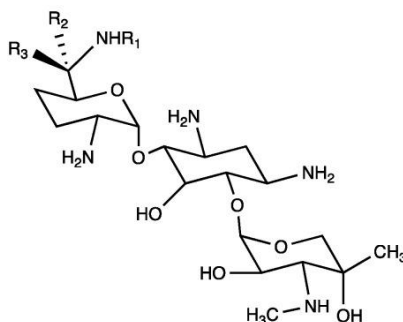
Назва: «Гентаміцину сульфат» розчин для ін'єкцій.

Реєстраційний номер: № UA/6256/01/01, що затверджений наказом МОЗ України № 478 від 28.04.2017.

Молекулярна формула гентаміцину сульфат: $C_{60}H_{125}N_{15}O_{25}S$.

Молекулярна вага: 1488,8 г/моль.

Гентаміцин є лікарським препаратом – це аміноглікозидний антибіотик, що має бактерицидну дію. Використовують для лікування таких хвороб: бактеріальна септицемія, менінгіт, інфекції сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту та інфекції м'яких тканин. Існує у вигляді комплексу тісно пов'язаних між собою аміноглікозидних структур, найбільш значущий – комплекс гентаміцину С, що зображено на рис. 3.1 [1].



	Gentamicin C1	C1a	C2	C2a	C2b
R1	CH ₃	H	H	H	CH ₃
R2	H	H	H	CH ₃	H
R3	CH ₃	H	CH ₃	H	H

Рис. 3.1. Структурна формула компонентів комплексу гентаміцину С [24]

Гентаміцин транспортується через мембрану шляхом активного транспорту, залежного від кисню. Оскільки для транспортування гентаміцину потрібен кисень, аміноглікозиди неефективні для анаеробних бактерій.

Потрапляючи в цитоплазму, гентаміцин та інші аміноглікозиди зв'язуються з 16s рРНК на 30s рибосомній субодиниці, порушуючи трансляцію мРНК і, таким чином, призводячи до утворення нефункціональних білків [22, 23]. Дані білки розміщуються на клітинній стінці, що порушує її непроникність. У той же час накопичення активних форм кисню, як наслідок виснаження білків, які беруть участь в реакціях окислення-відновлення, може також призвести до загибелі бактерій [2, 23].

Даний аміноглікозид виявляє залежну від концентрації дію. Більш високі концентрації корелюють із більшим антимікробним ефектом.

Гентаміцин практично не метаболізується організмом. Виводиться переважно нирками. У пацієнтів з порушенням функцій нирок значно погіршується його виведення [2].

Склад препарату: гентаміцину сульфат – 40,0 мг/мл; натрію метабісульфіт (Е 233), динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

Допоміжні речовини в даному препараті:

- натрію метабісульфіт - антиоксидант;
- динатрій едетат - комплексоутворююча речовина;
- вода для ін'єкцій - розчинник.

Водний розчин гентаміцину сульфату з часом може окислюватися. Цей небажаний процес можна призупинити, додаючи до розчину необхідну кількість антиоксиданту. Гарний результат дає застосування комплексу: натрій метабісульфіт з динатрій едетатом. При додаванні до розчину даних компонентів гентаміцину сульфат практично не зазнає деструктивних змін – це означає, що розчин з часом не змінить свої показники якості.

Контроль готового продукту здійснюється згідно специфікації на готовий продукт «Гентаміцину сульфат», табл. 3.1.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

Специфікація «Гентаміцину сульфат» розчину для ін'єкцій

№	Назви показників	Вимоги	Метод контролю
1	Опис	Прозора безбарвна рідина	Візуально
2	Ідентифікація	А. Хроматограма досліджуваного розчину повинна показувати три основні плями на рівні трьох основних плям на хроматограмі розчину порівняння, що відповідають їм по величині і забарвленню (гентаміцин) В. Препарат дає реакцію на сульфати С. Препарат дає реакцію на сульфіти (натрію метабісульфіт)	ДФУ, 2.2.27, метод ТСХ ДФУ, 2.3.1 ДФУ, 2.3.1, N
3	pH	3,0 – 5,5	ДФУ, 2.2.3, потенціометрично
4	Прозорість	Препарат повинен бути прозорим	ДФУ, 2.2.1
5	Забарвлення	Забарвлення препарату повинне бути не інтенсивніше еталону 6 шкали кольору, що найбільше підходить	ДФУ, 2.2.2, метод II

6	Механічні включення	Практично відсутні Частинки розміром ≥ 10 мкм – не більше 6000 в ампулі; Частинки розміром ≥ 25 мкм – не більше 600 в ампулі	ДФУ, 2.9.20 ДФУ, 2.9.12, метод 1 В
7	Компонентний склад	C1: 25,0% - 50,0% C1a: 10,0% - 35,0% Сума C2 і C2a: 25,0% - 55,0%	ДФУ, 2.2.29, метод ВЕРХ
8	Кількісне визначення Гентаміцину сульфат Натрію метабісульфід	Не менше 36,0 мг і не більше 44,0 мг в 1 мл Не більше 3,52 мг в 1 мл	ДФУ, 2.7.2, мікробіологічний метод Титрометрично
9	Бактеріальні ендотоксини	Не більше 28,4 МО/мл	ДФУ, 2.6.14
10	Стерильність	Препарат має бути стерильним	ДФУ, 2.6.1

Упакування відбувається по 2 мл готового розчину в скляні ампули. Допускається на ампулу наклеювати етикетку з паперу із самоклеючим покриттям. По 5 ампул разом з ножом для розкриття ампул вкладають у контурну чарункову упаковку (касету). При пакуванні ампул із кольоровим кільцем зламу або з кольоровою точкою зламу ножі для розкриття ампул не вкладають.

В пакувальну коробку вкладають заповнені дві контурні чарункові упаковки, а також інструкцію для медичного застосування.

Готовий продукт необхідно зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C без замороження.

Термін придатності становить 3 роки.

3.3. Біосинтез продукту

Шлях біосинтезу гентаміцину з D-глюкози представлений на рис. 3.2. Синтез паромаміну (попереднику гентаміцину) відбувається за допомогою ферментів в такому порядку: D-глюкоза $\rightarrow$ D-глюкозо-6-фосфат $\rightarrow$ 2-деоксицилоінозамін $\rightarrow$ 2-деоксистрептамін $\rightarrow$ 2'-N-ацетилпаромамін $\rightarrow$ паромамін [25].

Ключові ферменти в даному перетворенні [25]:

- 2.7.1.1 – гексокіназа,
- 2.7.1.2 – глюкокіназа,
- 4.2.3.124 – 2-дезоксисцилоінозосинтаза,
- 2.6.1.1.100 – 2-дезоксисцилоінозоамінотрансфераза,
- 1.1.99.38 – 2-дезоксисцилоінозаміндегідрогеназа (SAM-залежна),
- 1.1.1.329 – 2-дезоксисцилоінозаміндегідрогеназа,
- 2.6.1.1.101- 3-аміно-2,3-дидезоксисцилоінозоамінтрансфераза,
- 2.4.1.283 – 2-деоксистрептамін N-ацетил-D-глюкозамінілтрансфераза,
- 3.5.1.112 – 2'-N-ацетилпаромаміндеацетилаза.

Гентаміцин A2 з паромаміну утворюється за допомогою паромамінксилолтрансферази GenM2. Даний гентаміцин A2 є першим псевдотрисахаридним попередником комплексу гентаміцину C [26]. Потім гентаміцин A2 перетворюється в гентаміцин A групою ферментів, що включає дегідрогеназу GenD2, піридоксальфосфатамінотрансферазу GenS2 (PLP-залежна), аденозилметіонінметилтрансферазу GenN (SAM-залежна).

GenD2 і GenS відповідають за амінування гентаміцину A2 (в положенні C3), що надалі метилується GenN з утворенням C3-метиламіногрупи. З гентаміцину A утворюється гентаміцин X2 за допомогою метилтрансферази GenD1, яка встановлює метильну групу в положенні C4. Гентаміцин X2 здійснює

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

перетворення на гентаміцин G418 метилюванням в положенні C6 під дією метилтрансферази GenK [26, 27].

Гентаміцини G418 і X2 амінуються під дією дегідрогенази GenQ і амінотрансферази GenB1, це призводить до утворення гентаміцинів ЛІ-20А і ЛІ-20Ва відповідно [26].

Гентаміцин ЛІ-20А дидезоксигенується фосфотрансферазою GenP для отримання гентаміцину С1а, котрий потім метилюється метилтрансферазою невідомого походження для отримання гентаміцину С2b [26].

Гентаміцин ЛІ-20Ва також піддається дидезоксигенації GenP, внаслідок чого утворюється гентаміцин С2а. При залученні епімерази GenB2 з гентаміцину G418 утворюється гентаміцин ЛІ-20В, що після дидезоксигенації GenP утворює гентаміцин С2. Гентаміцин С2 за участі GenB2 може перетворюватися на гентаміцин С2а чи після метилювання утворює гентаміцин С1 [26, 27].

Гентаміцин ЛІ-20Ва також піддається дидезоксигенації GenP, внаслідок чого утворюється гентаміцин С2а, що метилюється з утворенням гентаміцину С1 [26].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						27
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4. Обґрунтування технологічної схеми виробництва

Будь-яка технологія з метою отримання антибіотиків біотехнологічним способом включає такі типові стадії, як підготовка посівного матеріалу, виробниче культивування, виділення, очищення, концентрування, сушіння та пакування продукту.

Виробниче культивування мікроорганізмів – продуцентів антибіотиків проводять глибинним способом. Таке культивування має ряд переваг перед поверхневим: легше автоматизувати і контролювати, потребує менше площі, менш трудомістке, передбачає механічне перемішування, аерацію, а також легше отримати більший вихід продукції [28].

Глибинне культивування може бути безперервним і періодичним. Головна відмінність в тому, що при періодичному популяція продуцентів проходить певний цикл розвитку, а при безперервному – культура досить довгий час підтримується в одному стані (експоненціального росту) [28]. Враховуючи фізіологічні характеристики обраного штаму *Micromonospora echinospora* ME-22, для даного виробництва обираємо глибинне періодичне культивування.

Процес ферментації *Micromonospora echinospora* ME-22 передбачає застосування аеробного методу з високим вмістом кисню періодичного глибинного культивування з дотриманням суворих асептичних умов, тому необхідно використовувати ферментери механічного перемішування барботажного типу. При культивуванні даного продуценту утворюється псевдоміцелій, що збільшує в'язкість середовища, тому для забезпечення інтенсивного перемішування механічним перемішуючим пристроєм обираємо турбінну мішалку.

Для виробництва необхідної кількості культуральної рідини використовуємо ферментер місткістю 5 м³ з коефіцієнтом заповнення 0,6 з вертикальним циліндричним корпусом з еліптичними кришкою і дном. На кришці ферментера мають бути встановлені штуцери для завантаження посівного матеріалу,

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

поживного середовища, піногасника, для подачі та виходу стерильного повітря, також має бути встановлено привід мішалки. Злив культуральної рідини має відбуватися знизу через відповідний штуцер. Для забезпечення регулювання теплоти має бути водяна сорочка. Стерильність процесу забезпечується торцевими ущільненнями валу [29].

Гентаміцин є ендометаболітом, тому перед його виділенням з культуральної рідини необхідна попередня обробка для дезінтеграції клітин та осадження її білкових структур, при цьому також видаляються полівалентні метали. Для цього використовують хімічний метод – за допомогою цетилпіридиній бромід та розчину щавлевої кислоти [30, 32].

З метою швидкого виділення аміноглікозидного антибіотику гентаміцину зі зруйнованої біомаси недоцільно використовувати сепарування (витрачається набагато більше часу) та екстракційні методи (через високу гідрофільність і нерозчинність в неполярних розчинниках). Для даного виробництва обрано метод ультрафільтрації. Розмір пор мембрани для ультрафільтрації становить від 0,1 мкм до 0,01 мкм – це дозволяє концентрувати розчин високомолекулярних сполук і в той самий час очищувати його від низькомолекулярних домішок.

Одним із інноваційних методів очищення антибіотиків може бути протікова хроматографія (ПТХ). Характерною особливістю такого методу є використання додаткового обладнання – центрифугу для розділення двох фаз, що обертаються планетарним способом (гідродинамічна ПТХ) або ж навколо однієї осі (гідростатична ПТХ). Для виділення гентаміцину методом ПТХ використовували систему розчинників BuWat (10% NH_4OH) – н-бутанол-вода (10% NH_4OH) [19].

Так як дана технологія хроматографії реалізована лише в лабораторних умовах, то забезпечити її реалізацію в промислових масштабах є малоймовірним.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

У зв'язку з тим, що гентаміцин є аміноглікозидом з великим числом аміногруп, для очищення даного аміноглікозидного антибіотику обрано сорбційний метод на іонообмінних смолах [31].

Сорбція гентаміцину проводиться шляхом подання нативного розчину на іонообмінну колонку з слабокислотним катіонітом. Для даної технології виробництва вибрано катіоніт КБ-2, що має функціональну карбоксильну групу. Для десорбції застосовуємо водний розчин аміаку, а не мінеральних кислот, в зв'язку з тим, що його можна використовувати протягом тривалого часу як при повному, так і при неповному насиченні сорбента [31, 32].

На даному етапі відбувається адсорбція катіонних барвників та інших позитивно заряджених домішок. При цьому відносно нейтральний гентаміцин вивільняється.

Через занадто розбавлений розчин гентаміцину після очищення наступним етапом є його концентрування – згущення речовини шляхом видалення розчинника [32].

Найпоширенішими методами концентрування є кристалізація та випарювання. Процес кристалізації можливий лише при пересиченні або переохолодженні вихідної фази відносно твердої, внаслідок збільшення розчинності речовини в результаті зміни температури, що не підходить при концентруванні гентаміцину [33].

Процес випарювання ґрунтується на концентруванні розчинів під час кипіння, внаслідок чого утворюється вторинна пара [33]. Гентаміцин є термостабільним антибіотиком, що дозволяє застосовувати даний метод концентрування в роторній випарній установці при температурі 50°C, та тиску 0,085 МПа.

Сушіння антибіотиків може виконуватися різними способами, залежно від їхніх особливостей і вимог [30]:

- Ліофільна (сублімаційна) сушка: забезпечує біологічну активність, процес відбувається при низьких температурах, сталість хімічного

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		30

складу, але при цьому недоліками є складність обладнання та висока вартість;

- Розпилювальна сушка: методом сушки при високих температурах. Процес полягає в розпиленні розчину антибіотику до мікрокраплинок у камері з нагрітим повітрям, головною перевагою є швидкість даного методу.
- Вакуум-сушильні шафи: використовується при низьких температурах, дешевий та ефективний метод. Недоліками якого є: займає велику площу, отримання матеріалу у вигляді суцільного пласту та обмеження щодо сушіння рідин.

Використання розпилювальної сушки для сушіння очищеного та концентрованого розчину термостабільного гентаміцину сульфату обумовлюється: швидкістю, ефективністю і збереженням якості продукту. Основні параметрами даного процесу: температура на вході 175-185 °С, на виході 103-105 °С, залишкова вологість 3-4%, тривалість 4 години.

Порошок, отриманий на даній стадії, є напівпродуктом даного виробництва.

3.5. Характеристика біологічного агенту

Актинобактерії – один з найбільших типів бактерій, що поширені у всіх природних середовищах існування, можливе існування навіть у екстремальних середовищах.

Рід *Micromonospora* був запропонований Орсковим у 1923 році. Даний рід має каротиноїдні міцеліальні пігменти, тому утворюють здебільшого жовті, коричневі, фіолетові або чорні колонії [34].

Гентаміциновий комплекс був вперше виділений з *Micromonospora* в 1963 році з двох штамів: *M. echinospora* NRRL 2953 і *M. echinospora* NRRL 2985. Компоненти комплексу гентаміцину C1, C1a і C2 складаються з центрального 2-дезоксистрептаміну (ди-аміноцикліту), 4,6-дизаміщеного вторинними цукрами гарозаміном і пурпурозаміном [35].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

Морфологічно *Micromonospora* характеризується добре розвиненим, розгалуженим, перегородчастим субстратним міцелієм, діаметр якого становить у середньому 0,5 мкм. Нерухомі спори зазвичай розташовані поодинокі на коротких чи довгих спорах спорофори, які часто зустрічаються в розгалужених скупченнях [34, 36].

На агаризованих середовищах більшість видів *Micromonospora* утворюють колонії, які спочатку мають світло-помаранчевий колір, що поступово набуває темного відтінку, часто супроводжується утворення темних спор, що зображено на рис.3.3. Утворення спороносців відбувається моноподіально або симподіально. Поодинокі нестатеві спори майже всіх видів мають шипуваті виступи [34, 36].

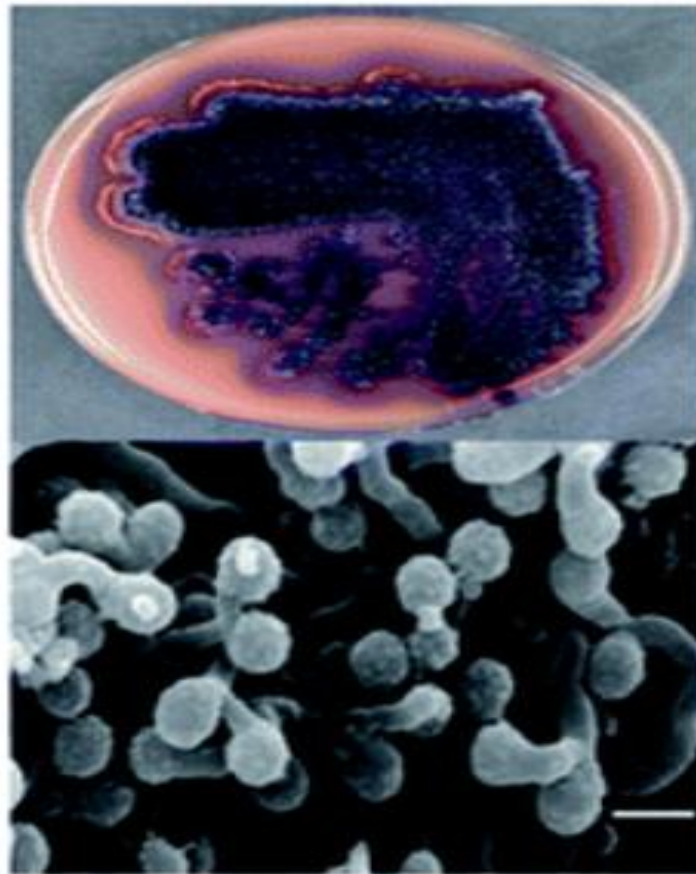


Рис. 3.3. *Micromonospora echinospora* на агаризованому середовищі [34]

Micromonospora echinospora – грампозитивні аеробні паличкоподібні бактерії, що утворюють спори і міцелій (псевдоміцелій) діаметром 0,5 мкм. Одна спора прикріплена до коротких субстратних гіф. Не утворюють повітряний міцелій. Хемоорганотрофи. Оптимальний ріст спостерігається при температурі

20-40 °С, найбільша продукція гентаміцину спостерігається при температурі 26-30 °С. Чутливі до рН нижче 6,0, оптимальним значенням є 6,5-7,2 [36]. Основні ознаки штаму представлено в табл. 3.2. Для отримання високопродуктивного штаму гентаміцину використовують хімічний мутагенез з використанням броміду етидію культури *M. echinospora* subsp. *pallida* [18].

Таблиця 3.2

Ознаки *Micromonospora echinospora* ME-22 [37, 38]

Ознаки	<i>Micromonospora echinospora</i> ME-22
Ріст на	
Агар Чапека з сахарозою	+
Ломтики картоплі	-
Утилізація речовини	
арабіноза	+
аргінін	-
целюлоза	-
фруктоза	-
глюкоза	+
желатин	+
лізин	-
сахарози	+
рафіноза	+
рамноз	+
Максимальна стійкість до NaCl, % (маса/об'єм)	3
Компонент клітини: 3-гідроксидіамінопімелат	+
Основний менахінон	МК-10

Згідно визначника Берджі даний рід належить до 24 групи: Актинопласти [37].

Систематичне положення обраного продуцента [39]:

- Надцарство: Procaryota
- Царство: Bacteria, Bacteriobiota
- Тип: Actinomycetota
- Клас: Actinomycetes
- Порядок: Actinomycetales
- Підпорядок: Micromonosporineae
- Родина: Micromonosporaceae
- Рід: Micromonospora
- Вид: *Micromonospora echinospora*.

Micromonospora echinospora є перспективним мікроорганізмом для вивчення завдяки своїй здатності продукувати ряд антибіотиків: гентаміцин А, В та комплекс гентаміцину С, мікрономіцин, мегаломіцин та каліхеаміцин. Це може збільшити кількість нових фармацевтичних препаратів, що забезпечать лікування пухлинних та інших хвороб [41].

3.6. Характеристика сировини та матеріалів

Характеристику сировини та матеріалів, що застосовуються при виробництві «Гентаміцину сульфату» розчину для ін'єкцій представлено в табл. 3.3.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						34
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Характеристика сировини та матеріалів

Найменування	Категорія та номер НТД, відповідно до якої перевіряються необхідні показники	Характеристика сировини (показники, обов'язкові для перевірки)	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
1.1 Вода для ін'єкцій	ДФУ 2.0, ст. 125	Прозора, безбарвна рідина; рН 5,6-6,4; вміст загального органічного вуглецю не більше 0,5 мг/л, вміст 100 МО/мл; хлоридів менше 0,02 мг/л, сульфатів менше 0,5 мг/л	Компонент готового продукту
1.2 Вода очищена	Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»	Прозора та безбарвна рідина; вміст загального органічного вуглецю не більше 0,5 мг/л, питома електропровідність не більше 1,1 мкСм·см ⁻¹ , вміст 10 МО/мл; бактеріальні ендотоксини мають містити менше 0,25 МО/мл	Компонент поживного середовища

1	2	3	4
1.3 Динатрію едетат	ДФУ 2.0, ст. 200	Кристалічний порошок білого кольору, розчинний у воді. Дає реакцію на натрій. рН 4,0-5,5. Може містити домішки: важкі метали – не більше 0,002% , залізо – не більше 0,008%	Компонент готового продукту
1.4 Картопляний крохмаль	ДСТУ 4286:2004 Крохмаль картопляний. Технічні умови.	Однорідний порошок білого кольору без грудок, масова частка вологи 17-20%	Компонент поживного середовища
1.5 Культура <i>Micromonospora echinospora</i> ME-22	Технологічний регламент	Відсутність сторонньої мікрофлори, морфологічна відповідність штаму	Біологічна культура для культивування

1	2	3	4
1.6 Натрію метабісульфіт	ДФУ 2.0, ст. 482	Кристалічний порошок білого або світло-кремового кольору, має запах двоокису сірки. рН 3,5–5,0, малорозчинний в етиловому спирті (96%). Дає реакцію на сульфати та на натрій. Може містити домішки: Арсен – не більше 0,0005% , важкі метали – не більше 0,002% , залізо – не більше 0,002%	Компонент готового продукту
1.7 Соєве борошно	ДСТУ 4543:2006 Борошно соєве харчове. Технічні умови	Порошок білого або кремового відтінку, масова частка вологи менше 9%	Компонент поживного середовища
1.8 Сульфатна кислота	ДСТУ ГОСТ 2184:2018 Кислота сірчана технічна. Технічні умови	Білий кристалічний порошок, масова частка 92,5%	Для переведення розчину гентаміцину в сульфатну форму

1	2	3	4
1.9 CaCO_3	ГОСТ 8253-79. Крейда хімічна осаджена. Техні- чні умови.	Білий порошок, розчинний у ки- слотах та нерозчинний у воді, масова ча- стка кальцію карбонату не менше 97%	Компонент пожи- вного середовища
1.10 CoCl_2	ГОСТ 4525-77. Кобальт хлорис- тий шестиводний. Технічні умови.	Масова частка кобальтк хло- риду не менше 99%, кількість нерозчинних у воді домішок менше 0,01%	Компонент пожи- вного середовища
1.11 FeSO_4	ГОСТ 4148-78. Залізо сірчано- кисле 7-водне. Технічні умови.	Кристали бла- китно-зеленого кольору, масова частка не менше 99%	Компонент пожи- вного середовища
1.12 K_2HPO_4	ГОСТ 2493-75. Реактиви. Калій фосфорнокис- лий двозаміщений 3- водний. Технічні умови	Безбарвний кри- сталічний порошок, роз- чинний у воді, утворюють кри- сталогідрати, масова частка більше 99,5%	Компонент пожи- вного середовища
1.13 NaCl	ДСТУ 3583- 2015. Сіль ку- хонна. Загальні технічні умови	Кристалічний білий порошок, масова частка не менше 99,9%	Компонент пожи- вного середовища

2. Додаткова сировина			
1	2	3	4
2.1 Активоване вугілля	ДСТУ EN 12915-1:2004 Матеріали для очищення води, призначеної для споживання людиною. Гранульоване активоване вугілля	Гранули чорного кольору без механічних включень, міцність не менше 75%, відносна частка вологості не більше 5%	Для переведення розчину гентаміцину в сульфатну форму
2.2 Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною»	Безбарвна рідина, рН 6,0-9,0; вміст хлоридів не більше 350 мг/л, загальна жорсткість менше 7 моль/л	Для підготовки робочих розчинів
2.3 Мікробак Форте	ДСТУ 2207.1-93 Засоби миючі синтетичні і речовини поверхнево-активні.	Миюча здатність $\geq 85\%$	Для дезінфекції приміщень та обладнань
2.4 Натрію гідроксид	ДСТУ ISO 3196-2001. Натрію гідроксид технічний	Білий порошок, масова частка не менше 99%	Для регулювання рН
2.5 Перекис водню	ТУ У 21.1-25548331.002-2001	Масова частка 30-35%	Для дезінфекції приміщень, обладнань

1	2	3	4
2.6 Піногасник UCON LB-625	ДСТУ EN 12728:2008 Ре- човини поверхнево-ак- тивні	Діюча речовина не менше 98%, рН 5,0-8,5	При піноутво- ренні в ферментері
2.7 Розчин амі- аку	ГОСТ 3760-79. Аміак водний. Технічні умови	Масова частка ≥ 25%	Для очищення гентаміцину та регулювання рН
2.8 Середовище МПА	ТУ У 24.4- 37219230- 001:2011	Прозора з жов- тим забарвленням рідина зі специ- фічним запахом. Відсутність сто- ронніх механічних та біологічних ко- нтамінантів, а також осаду.	Для мікробіологі- чного контролю
2.9 Середовище Сабуро	ТУ У 24.4- 37219230- 001:2011	Термін придат- ності: 14 діб. рН 6.5. Відсут- ність сторонніх механічних та біологічних ко- нтамінантів, а також осаду.	Для мікробіологі- чного контролю
2.10 Цетилпіри- диній броміду	ТУ 140-72-7	Масова частка ≥ 90%	Для попередньої обробки культу- ральної рідини
2.11 Щавлева кислота	ГОСТ 22180-76. Щавлева кис- лота. Технічні умови	Масова частка ≥ 99,5%	Для попередньої обробки культу- ральної рідини

1	2	3	4
3. Матеріали			
3.1 Ампули для лікарських засобів	ТУ У 00480945-005-96	Цілісність, герметичні	Для пакування кінцевого продукту
3.2 Гофрований картон	ДСТУ ГОСТ 9142:2019 Ящики з гофрованого картону. Загальні технічні умови	Цілісність, без дефектів	Пакування продукту в групову тару
3.3 Етикетка з клеючим шаром	ГОСТ 18251-87. Стрічка клейова на паперовій основі	Цілісність, без дефектів	Маркування продукту
3.4 Картон пакувальний	ОСТ64-071-89. Пакети, пачки і коробк для лікарських засобів. Технічні умови	Цілісність, без дефектів	Пакування продукту
3.5 Пакувальна стрічка	ДСТУ ISO 780-2001 Пакування. Графічне маркування щодо поводження з товарами	Цілісність, без дефектів	Пакування продукту в групову тару
3.6 Папір	ДСТУ EN 12281:2008 Папір для друкування й канцелярський	Цілісність, без дефектів	Інструкція

1	2	3	4
4. Напівпродукт			
4.1 Порошок гентаміцину сульфат	ДФУ 2.0, ст.139	Білий або майже білий гігроскопічний порошок, розчинний у воді, майже нерозчинний в етанолі (96%). Дає якісну реакцію на сульфати. рН 3,5 – 5,5. Допустимий вміст: води – не більше 15%, сульфатна зола – не більше 1 %, сульфати (безводна речовина) – 32,0-35,0%.	Діюча речовина
4.2 Посівний матеріал	Технологічний регламент	Відсутність сторонньої мікрофлори, морфологічна відповідність штаму	Для наступного циклу культивування

3.7. Опис стадій технологічного процесу

ДР 1. Санітарна підготовка виробництва

Санітарна підготовка відбувається відповідно до СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [3].

ДР 1.1 Підготовка персоналу

Персонал має відповідати наступним вимогам: мати необхідну кваліфікацію, пройти медичне обстеження, навчання та стажування, інструктаж з охорони праці та санітарним нормам.

Персонал при виконанні операцій в зоні А та В не може носити ювелірні вироби, наручні годинники та косметику. Гумові рукавички слід змінювати після контакту зі шкірою обличчя чи у випадку їх забруднення.

Під час виконання операцій, персонал має бути забезпечений технологічним одягом для відповідного класу чистоти та засобами для індивідуального захисту.

У виробничих приміщеннях класів чистоти А та В необхідно носити брючний костюм/комбінезон, бахіли, маски на обличчя та бороду, гумові рукавички та головний убір.

Для приміщень класу чистоти С достатньо головного убору, брючного костюму та бахіл.

Для класу D необхідно одягнути брючний костюм, головний убір та змінне взуття без ворсу.

ДР 1.2. Приготування миючих та дезінфікуючих розчинів

Відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP) задля зменшення ризику контамінації продукту, що може призвести до бракованої продукції, персоналу та обладнанню слід проводити обробку дезінфікуючими засобами.

ДР 1.2.1. Приготування розчину 6%-вого розчину перекису водню

Перекис водню є гарним засобом для очистки та дезінфекції поверхонь, так як володіє протигрибковою, бактерицидною та противірусною дією.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

Розчин готують 6% концентрації, для цього 0,5 л 35%-вого перекису водню розбавляють 3 л питної води.

ДР 1.2.2. Приготування розчину Мікробак Форте.

Мікробак Форте – біоактивний дезінфікуючий засіб з миючим ефектом. Даний засіб застосовують для миття і дезінфекції поверхонь, обладнання, тари, інвентарю та комунікацій. Розчин готують з концентрацією 0,25%: 20 мл концентрату Мікробак Форте розбавляють 7,98 л питної води.

ДР 1.3. Підготовка виробничих приміщень

Мікробіологічний контроль проводиться 1 раз на тиждень, за потреби частіше: за півтори години до початку виробничого процесу. Не допускається ріст мікроорганізмів на двох паралельних чашках Петрі.

ДР 1.3.1. Щоденне прибирання приміщень

Вологе прибирання в приміщеннях проводиться 1 раз за зміну серветками, змоченими в 6%-вому розчині перекису водню (від ДР 1.2.1). Відпрацьовані розчини відправляються на стадію ЗВ 17. Після вологого прибирання необхідно провести дезінфікуючу обробку бактерицидними лампами протягом 2 годин.

ДР 1.3.2. Генеральне прибирання приміщень

Генеральне прибирання в приміщеннях проводиться не рідше 5 днів, за потреби частіше. Обробка проводиться мийно-дезінфікуючим засобом 0,25% Мікробак Форте (від ДР 1.2.2). Відпрацьований розчин відводиться на стадію ЗВ 17. По завершенню обробки приміщення дезінфікують бактерицидними лампами на 10-12 годин і за 30 хвилин до початку роботи.

ДР 1.4. Підготовка обладнання

Підготовка обладнання та комунікацій здійснюється до та після виробничого процесу. Даний етап регламентується технологічними інструкціями з експлуатації обладнання.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

ДР 1.4.1. Миття обладнання та комунікацій.

Миття здійснюють 0,25% розчином Мікробак Форте та дистильованою водою за допомогою безрозбірної СІР мийки. Відпрацьований миючий розчин направляється на стадію ЗВ 17.

ДР 1.4.2. Ополіскування обладнання.

Ополіскування здійснюється упродовж 10 хвилин холодною водою. Стічні води зливаються і направляються на стадію ЗВ 17.

ДР 1.4.3. Технічний огляд та перевірка на герметичність.

Апарати з трубопроводами перевіряють на герметичність під тиском 0,19 МПа та при температурі 80°C. Фланцеві з'єднання та зварювальні шви перевіряються мильною водою. Тривалість даного процесу становить 2 години.

ДР 1.4.4. Стерилізація обладнання.

Стерилізація обладнання проводиться завдяки подачі насиченої водяної пари температурою $140 \pm 2^\circ\text{C}$ і при тиску $0,29 \pm 0,02$ МПа.

ДР 2. Підготовка очищеного повітря

ДР 2.1 Підготовка вентиляційного повітря

ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери

Через повітрозабірник забирається атмосферне повітря вологістю 80% і температурою 25°C. Здійснюється контроль тиску.

ДР 2.1.2 Попередня очистка повітря

За допомогою фільтру попереднього очищення відбувається очищення насамперед від механічних і біологічних контамінантів діаметром більше за 5 мкм. Ефективність фільтру 80%.

ДР 2.1.3 Транспортування повітря

Транспортування повітря відбувається у відцентровому вентиляторі ВРК потужністю 1650 м³/год, саме тоді відбувається стиснення повітря до 0,2 МПа.

ДР 2.1.4 Стабілізація термодинамічних показників

Для стабілізації термодинамічних показників використовуємо кондиціонер. В апарат поступає насичена водяна пара температурою 120 °C.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

Конденсат відводиться до стадії знешкодження відходів.

ДР 2.1.5 Очищення на тонкому фільтрі

На фільтрі відбувається очищення від біологічних контамінантів розміром менше 5 мкм.

Для контролю ефективності очищення перед фільтром і після нього робиться мікробіологічний контроль. Ефективність становить 99%. Задля контролю перепаду тиску встановлюємо перед і після фільтру датчики тиску.

Відфільтрований матеріал надходить до стадії переробки відходів ПВ20.

ДР 2.2 Підготовка стерильного повітря

ДР 2.2.1 Забір повітря

Через повітрязабірник забирається атмосферне повітря вологістю 80% і температурою 25°C. Здійснюється контроль тиску.

ДР 2.2.2 Механічна очистка

За допомогою фільтру попереднього очищення ФЯВ продуктивністю 3000 м³/м²·год відбувається очищення насамперед від механічних і біологічних контамінантів діаметром більше за 5 мкм. Ефективність фільтру 80%.

ДР 2.2.3 Стиснення повітря

Стиснення повітря відбувається у вентиляторі до 0,2 МПа, де одночасно нагрівається до 200 °С.

ДР 2.2.4 Стабілізація термодинамічних показників повітря

На даному етапі відбувається охолодження повітря до 25-30°C в теплообміннику та конденсація вологи ресивером до 70%.

ДР 2.2.5 Очищення повітря на головному фільтрі

Головний фільтр очищує повітря на 95% .

ДР 2.2.6 Очищення повітря на індивідуальному фільтрі

Індивідуальний фільтр з діаметром пор 0,22 мкм забезпечує остаточну очистку повітря від можливих контамінантів на 99,999%. Для контролю ефективності очищення перед фільтром і після нього робиться мікробіологічний контроль за допомогою встановлених пробовідбірників.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		46

ДР 3. Підготовка води

ДР 3.1 Підготовка води очищеної

ДР 3.1.1 Грубе очищення

З трубопроводу до збірника подається питна вода, що проходить через фільтр грубої очистки для очищення від механічних і біологічних контамінантів діаметром більше 5 мкм.

ДР 3.1.2 Іонообмінне очищення

Вода подається до іонообмінного фільтру, де зменшується кількість солей кальцію і магнію і збільшується кількість солей натрію. В даному випадку іоніти в фільтрі заміщують жорсткі солі на м'які.

ДР 3.1.3 Зворотний осмос

Вода поступає до установки зворотнього осмосу і проходить через напівпроникну мембрану. Внаслідок чого видаляються контамінанти діаметром менше 0,001 мкм.

Здійснюється мікробіологічний контроль, згідно якого нормою вважається не більше 100 МО/мл.

ДР 3.2 Підготовка води для ін'єкцій

Воду очищену подають до дистиляційної установки, де пірогенні речовини будуть видалятися у вигляді краплинної фази внаслідок перегонки до збірника з УФ-випромінювачем. Здійснюється суворий мікробіологічний контроль вміст 10 МО/мл, а бактеріальні ендотоксини мають містити менше 0,25 МО/мл.

ДР 4. Підготовка робочих розчинів

ДР 4.1. Приготування піногасника

Водонерозчинну емульсію полігліколю UCON LB-625 стерилізують у реакторі протягом 20 хвилин за температури 120 °С.

ДР 4.2. Приготування розчину сульфатної кислоти

Для приготування 20% розчину H_2SO_4 у реакторі додаємо 2 кг сульфатної кислоти та заливаємо 8 л очищеної води. Суміш перемішують до повного розчинення.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						47
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДР 4.3 Приготування розчину для оброблення культуральної рідини

Для приготування розчину для попередньої обробки на ваговому дозаторі зважують 4,2 кг щавлевої кислоти та 4,2 кг цетилпіридиній бромідів і подають до збірника. В збірник додають 210 л питної води. Даний процес відбувається при перемішуванні 100 об/хв протягом 30 хв.

ДР 4.4 Приготування розчину 0,043 н розчину аміаку

У збірник заливають 163 л 25% аміачної води до якої додають 787 л води питної. Утворений розчин перемішують 100 об/хв протягом 30 хв.

ДР 4.5 Приготування 5%-розчину аміаку

У збірник заливають 190 л 25% аміачної води до якої додають 760 л води питної. Утворений розчин перемішують 100 об/хв протягом 30 хв.

ДР 4.6 Приготування розчину NaOH

Для приготування 10%-вого розчину NaOH у збірник подають 0,8 кг NaOH та 9 л води питної. Даний процес відбувається при перемішуванні 100 об/хв протягом 30 хв та температури 120 °С. Даний розчин використовується для регуляції рН.

ДР 5. Приготування поживного середовища

ДР 5.1 Стерилізація термостабільних компонентів

Термостабільні компоненти: K_2HPO_4 , $CoCl_2$, $NaCl$, $FeSO_4$, $CaCO_3$ зважують наважки, засипають у реактор та доливають 15 л води питної. Дані компоненти стерилізуються «гострою» парою за тиску 0,3 Мпа, температурі 125°C протягом 15 хвилин. Надалі компоненти охолоджуються до 31°C.

ДР 5.2 Стерилізація термолабільних компонентів

Термолабільні компоненти: картопляний крохмаль, соєве борошно. На вагах зважують наважку крохмалю/соєве борошно, засипають у реактор та доливають 100 л води питної. Стерилізують при температурі 60°C.

ДР 5.3 Гомогенізація поживного середовища

В змішувач подають стерилізовані компоненти середовища та 2900 л води очищеної. Даний розчин перемішують 30 хв до повної гомогенізації та охолоджують до 30°C. рН середовища становить 6,5-6,8.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДР 6. Підготовка посівного матеріалу

ДР 6.1 Відновлення музейної культури

Відновлення музейної культури *Micromonospora echinospora* ME-22 відбувається шляхом посіву в пробірки з поживним середовищем, дотримуючись стерильних умов.

Вміст флаконів з ліофілізованим штамом *Micromonospora echinospora* ME-22 стерильною піпеткою переносять в пробірки з поживним середовищем.

Пробірки тавлять в термостат при температурі 31 ± 1 °C на 3 доби (72 години).

ДР 6.2 Отримання посівного матеріалу I генерації в колбах

Вирощування культури I генерації *Micromonospora echinospora* ME-22 відбувається шляхом посіву у колби, що містять поживне середовище. Колби ставлять на качалки в термостат при температурі 31 ± 1 °C упродовж 48 годин та при 120 об./хв.

ДР 6.3 Отримання посівного матеріалу II генерації в інокуляторі

Для вирощування культури II генерації використовується інокулятор об'ємом 600 л з коефіцієнтом заповнення 0,5. У попередньо простерилізований інокулятор вносять 270 л спеціального поживного середовища. Отриманий посівний матеріал I генерації, в асептичних умовах, вносять в обсязі не більше 30 л. Для здійснення аерації інокулятор має барботер, що має швидкість аерації – 1 об./об.·хв.

Процес культивування відбувається при температурі 27 ± 1 °C при постійній аерації та частотою обертання 120 об./хв.

pH середовища культивування при цьому має становити 6,5-6,8.

ТП 7. Виробниче культивування

Культуру вирощують глибинним способом методом періодичного культивування у виробничому ферментері об'ємом 5 м³ з коефіцієнтом заповнення 0,6. Ферментер оснащений турбінною мішалкою та барботером. Параметри культивування: 200 об/хв, швидкість аерації – 2 об./об.·хв, тривалість 72 години при температурі 27 ± 1 °C, pH культуральної рідини 6,5-6,8.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						49
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Посівний матеріал вносять не більше 270 л.

При виробничому культивуванні можливе утворення піни, тому необхідне введення розчину піногасника з ДР 4.1.

Здійснюється мікробіологічний контроль та контроль технологічних показників.

ТП 8. Фільтрування культуральної рідини

ТП 8.1 Попередня обробка культуральної рідини

У реактор подається культуральна рідина, а також розчин для попередньої обробки, що складається з цетилпіридиній броміду та щавелевої кислоти з ДР 4.3.

Процес відбувається при параметрах: температура 33°C, тиск $P = 0,2$ МПа, частота обертання 250 об./хв.

ТП 8.2 Ультрафільтрація культуральної рідини

Рідина подається до ультрафільтраційної установки, де культуральна рідина подається циркуляційним насосом на попередні фільтри, після до мембранного апарату та повертається у ємність.

Основні параметри процесу: температура 20°C, тиск $P = 1,5$ МПа, розмір пор мембрани 0,01-0,1 мкм.

ТП 9. Очищення гентаміцину

ТП 9.1 Сорбція гентаміцину

На іонообмінну колонку з катіонітом КБ-2 в амонійній формі подається відфільтрований розчин гентаміцину. Рідина подається зверху вниз при температурі 20°C.

ТП 9.2 Елюювання мінорних компонентів

Через іонообмінну колонку пропускають розчин 0,043 Н розчин аміаку з ДР 4.4, рухаючись зверху донизу. Температура проведення процесу 20°C.

ТП 9.3 Десорбція гентаміцину

У іонообмінну колонку подається розчин 5%-розчину аміаку з ДР 4.5 зверху донизу. Гентаміцин десорбується з катіоніту. Процес відбувається при температурі 20°C.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

ТП 10. Концентрування розчину гентаміцину

Розчин з ТП 9.3 подають в роторну випарну установку. Процес відбувається при температурі 50°C, $P=0,085$ МПа протягом години для отримання $C_{\text{тм}} = 60$ г/л.

ТП 11. Переведення розчину гентаміцину в сульфатну форму

Концентрований розчин подається в збірник, додають 20%-вий розчин сульфатної кислоти (рН 6,0-6,5). Після чого додають 3 кг активованого вугілля. Процес відбувається при перемішуванні з частотою обертання 100 об./хв, при температурі 40-45 °С протягом 30 хвилин.

ТП 12. Сушіння розчину гентаміцину сульфату

Розчин подається на розпилювальну сушку. Отриманий порошок є напівпродуктом. Сушильним агентом є очищене повітря.

Основні параметрами даного процесу: температура на вході 175-185 °С, на виході 103-105 °С, залишкова вологість 3-4%, тривалість 4 години.

ТП 13. Приготування розчину для ін'єкцій гентаміцину сульфату

В реактор подають воду для ін'єкцій, охолоджують її до температури 20-25°C, при швидкості роботи мішалки 200 об/хв. Воду насичують азотом під тиском 0,05 МПа протягом 20 хвилин.

До води поступово додають наважки натрію метабісульфіту 0,64 кг, ди-натрію едетату 0,02 кг, гентаміцину сульфату 7,2 кг при перемішуванні 10, 5, 20 хвилин відповідно при швидкості роботи мішалки 250 об/хв.

ТП 14. Фільтрування розчину для ін'єкцій

Отриманий розчин під тиском азоту 0,3 МПа по лінії подачі продукту через фільтрувальну систему перефільтрувати в наступний реактор і подати перефільтрований розчин на машину наповнення і запайки ампул. При цьому фільтруються можливі домішки розміром більше 0,45 мкм.

Основні параметри процесу: тиск $P = 0,3$ МПа, розмір пор мембрани 0,45 мкм.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

ТП 15. Ампулювання розчину

Наповнення і запайка ампул з розчином проводиться під тиском не менше 0,1 МПа, швидкість машини становить 20-400 амп./хв. При виконанні даної операції необхідно контролювати і відбраковувати ампули з пригарами. Здійснюється контроль дози наповнення щогодини (мінімальна доза – 2,13 г, максимальна доза – 2,25 г).

ТП 16. Стерилізація розчину в ампулах

Стерилізація відбувається в паровому стерилізаторі з наступним режимом: 121 °С, протягом 8 хвилин.

ТП 17. Контроль розчину в ампулах

Після стерилізації відбувається контроль розчину в ампулах на якість. Контроль на відсутність механічних включень та на герметичність відбувається за допомогою автоматичної інспекційної машини.

ПМВ 18. Пакування та маркування продукту

Після перевірки контролю ампул з розчином, вони поступають на етикувальний автомат для маркування. На блістерному апараті в контурну чарункову упаковку упаковують по 5 ампул. Готова пакувальна коробка має містити інструкцію, 2 контурні чарункові упаковки та 10 ампул. Коробки вкладаються в гофрокороб.

ЗВ 19. Знешкодження відходів

До виробничих відходів відносять:

- рідкі : мийні дезінфікуючі засоби, відпрацьована вода та розчини, конденсат;
- культуральна рідина;
- відпрацьоване повітря;
- тверді матеріали (ампули, коробки, і т.д.).

ЗВ 19.1 Знешкодження рідких відходів

Рідкі відходи нейтралізуються до рН 7,0 і можуть зливатися у місцеву каналізаційну мережу.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

ЗВ 19.2 Знешкодження мікробіологічних відходів

Культуральну рідину слід обробити гострою парою з метою остаточного видалення контамінантів, після чого нейтралізують і можуть зливати у місцеву каналізаційну мережу.

ЗВ 19.3 Знешкодження твердих відходів

Тверді відходи слід відсортувати і відправити на переробку на спеціально відведені для цього заводи або на міське сміттєзвалище.

ПВ 20. Переробка відходів

На цю стадію поступають фільтраційні матеріали, які можна очистити та знешкодити від контамінантів та використовувати в виробництві ще раз. Це відбувається за допомогою термічної обробки «гострою» парою або хімічними методами.

Режим стерилізації: 120 °С, 0,2 МПа.

3.8. Матеріальний баланс

Матеріальний баланс розраховано на одну виробничу серію 8500 упаковок по 10 ампул (80 мг гентаміцину/ампулу) та представлено в табл. 3.4.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 3.4

Матеріальний баланс виробництва «Гентаміцину сульфат» розчину для
ін'єкцій на одну виробничу серію

Використано				Одержано			
Назва сировини, продуктів, матеріалів	Кількість			Назва сировини, продуктів, матеріалів	Кількість		
	кг	л	шт		кг	л	шт
1	2	3	4	5	6	7	8
ДР 5 Приготування поживного середовища							
Крохмаль картопляний	23,6			ПС		3015	
Соєве борошно	12,1			Втрати (2%)		52,66	
K ₂ HPO ₄	3,6						
CoCl ₂	0,03						
FeSO ₄	0,03						
NaCl	0,3						
CaCO ₃	3						
Вода очищена		3025					
Всього:	3067,66			Всього:	3076,66		
ДР 6 Підготовка посівного матеріалу							
ПС		315		ПМ		300	1
Культура <i>M. echinospora</i> ME-22			1	Втрати (5%)		15	
Всього:	316			Всього:	316		

1	2	3	4	5	6	7	8
ТП 7 Виробниче культивування							
ПС		2700		Культуральна рідина		2897,5	
Посівний ма-теріал		300		Втрати (5%)		152,5	
Піногасник		50					
Всього:	3050			Всього:	3050		
ТП 8 Фільтрування культуральної рідини							
Культуральна рідина		2897,5		Відфільтрований розчин		2645	
Цетилпіридиній бромід	4,2			Вологий осад	115,9		
Щавелева кислота	4,2			Втрати (5%)		145	
Вода питна		210					
Всього:	2905,9			Всього:	2905,9		
ТП 9 Очищення гентаміцину							
Відфільтрований розчин		2645		Очищений розчин гентаміцину		1058	
0,043 н розчин аміаку		950		Відходи		3464,1	
5%-вий розчин аміаку		950		Втрати (5 %)		52,9	
Всього:	4220			Всього:	4220		

1	2	3	4	5	6	7	8
ТП 10 Концентрування розчину гентаміцину							
Очищений розчин гентаміцину		1058		Концентрований розчин гентаміцину		162	
				Конденсат		892,76	
				Втрати (2%)		3,24	
Всього:	1058			Всього:	1058		
ТП 11 Переведення розчину гентаміцину в сульфатну форму							
Концентрований розчин ген-таміцину		162		Розчин ген-таміцину сульфат		172	
20%-вий розчин H2SO4		10		Відходи		99,5	
Активоване вугілля	3			Втрати (2%)		3,5	
Вода очищена		100					
Всього:	275			Всього:	275		
ТП 12 Сушіння напівпродукту гентаміцину							
Розчин ген-таміцину сульфат		172		Порошок ген-таміцину сульфат	7,2		
				Конденсат		161	
				Втрати (5%)		0,55	
Всього:	172			Всього:	172		

1	2	3	4	5	6	7	8
ТП 13 Приготування розчину гентаміцину сульфату							
Порошок ген- таміцину сульфату	7,2			Розчин для ін'єкцій		180	
Динатрію едетат	0,02			Втрати (0,5%)		0,86	
Натрію ме- табісульфіт	0,64						
Вода для ін'єкцій			173				
Всього:	180,86			Всього:	180,86		
ТП 14 Фільтрування розчину для ін'єкцій							
Розчин для ін'єкцій		180		Відфільтрова- ний розчин для ін'єкцій		178	
				Вологий осад	0,52		
				Втрати (1 %)		1,48	
Всього:	180			Всього:	180		
ТП 15 Ампулювання розчину							
Відфільтрований розчин для ін'єкцій		178		Ампули з роз- чином гентаміцину сульфат		174,6	87307
Ампули			8904 7	Втрати (2%)		3,4	1740
Всього:	89225			Всього:	89225		

1	2	3	4	5	6	7	8
ТП 16 Стерилізація розчину в ампулах							
Ампули з розчином гентаміцину сульфат			8730 7	Стерилізований розчин в ампулах			86873
				Втрати (0,5%)			434
Всього:	87307			Всього:	87307		
ТП 17 Контроль ампул з розчином							
Стерилізовані ампули з розчином			8687 3	Ампули готового препарату			85170
				Втрати (2%)			1703
Всього:	86873			Всього:	86873		
ПМВ 16 Пакування та маркування продукту							
Ампули з готовим препаратом гентаміцину сульфат			8517 0	Упакований препарат: ампули з наклеєними етикетками в контурних чарункових упаковках з інструкцією в пакувальній коробці, що запаковані в гофрокороб з пакувальною стрічкою	2,1		85000 85000 17000 8500 8500 850

1	2	3	4	5	6	7	8
Контурна чарункова упаковка			17034	Втрати (0,2%)	0,1		410
Етикетки			85170				
Інструкція			8517				
Пакувальна коробка			8517				
Гофрокороб			852				
Пакувальна стрічка	2,2						
Всього:	205262,2			Всього:	205262,2		

3.9. Контроль виробництва

Контрольні точки виробництва «Гентаміцину сульфат» та їх методи контролю наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Контрольні точки виробництва «Гентаміцину сульфат» розчину для ін'єкцій

Назва стадії та номер контрольної точки	Об'єкт контролю та показник, що контролюється	Метод контролю	Періодичність перевірки	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5
ДР 1.1. Підготовка персоналу Км	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод	1 раз на зміну	<100 КУО

1	2	3	4	5
ДР 1.2.1 Приготування 6%-вого роз- чину перекису водню Кх	Концентрація розчину перо- ксиду водню	Концентра- томір	Кожну операцію	$C = 6\%$
ДР 1.2.2 Приготування розчину Мікро- бак Форте Кх 1.3.2	Концентрація розчину Мік- робак Форте	Концентра- томір	Кожну операцію	$C = 0,25\%$
ДР 1.3.1 Щоденне при- бирання Км	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний: посів змиву з поверхонь	Кожну операцію	КУО/м ³ : Клас В<10 Клас С<100 Клас D <200
ДР 1.3.2 Генеральне прибирання Км	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний: посів змиву з поверхонь	Кожну операцію	КУО/м ³ : Клас В<10 Клас С<100 Клас D <200
ДР 1.4.1 Миття обладнання та комунікацій Кх, Кт	Температура мийного роз- чину	Термометр	Кожну операцію	40-60°C
	Тиск стру- меню води	Манометр		0,6 МПа
	pH рідких від- ходів	pH-метр		6,8-8,5

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
ДР 1.4.2 Ополіскування обладнання Кх, Кт	Температура води	Термометр	Кожну операцію	20°C
	pH рідких від- ходів	pH-метр		6,8-7,5
	Час	Годинник		10 хвилин
ДР 1.4.3 Технічний огляд та переві- рка на герметичність Кт	Температура водяної пари	Термометр	Кожну операцію	80°C
	Тиск газу	Манометр		0,19 МПа
	Час	Годинник		2 години
ДР 1.4.4 Стерилізація обладнання Км, Кт	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний	Безперер- вно під час усієї стадії	Відсутність сторонньої мікрофлори
	Температура	Термометр		$140 \pm 2^\circ\text{C}$
	Тиск водяної пари	Манометр		$0,29 \pm 0,02$ МПа
	Час	Годинник		2 години

1	2	3	4	5
ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери Кт	Кількість повітря	Витратомір	Протягом процесу	Відповідно до інструкції на виробництві
	Вологість повітря	Психрометр		80%
	Температура	Термометр		25°C
ДР 2.1.2 Попередня очистка повітря Км, Кт	Тиски на вході та виході з фільтру	Манометри	Протягом процесу	0,2 МПа
ДР 2.1.3 Транспортування повітря Кт	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,2 МПа
	Температура	Термометр		120 °C
ДР 2.1.4 Стабілізація термодинамічних показників Кт	Температура	Термометр	Протягом усієї операції	20-25°C
	Вологість	Гігрометр		40-60%

1	2	3	4	5
ДР 2.1.5 Очищення на тонкому фільтрі Км, Кт	Тиск	Манометр	Протягом усієї опе- рації	0,2 МПа
	Мікробіологі- чна чистота	Імпактор Кротова, посіви на МПА	По завер- шенню операції	КУО/м ³ : Клас В<10 Клас С<100 Клас D <200
ДР 2.2.1 Забір повітря Кт	Кількість по- вітря	Витратомір	Протягом усієї опе- рації	Відповідно до інструк- ції на виробниц- тві
	Вологість по- вітря	Психрометр		80%
	Температура	Термометр		25°C
ДР 2.2.2 Механічна очи- стка Км, Кт	Тиски на вході та виході з фі- льтру	Манометри	Протягом усієї опе- рації	0,2 МПа
ДР 2.2.3 Стиснення по- вітря Кт	Тиск	Манометр	Протягом усієї опе- рації	0,2 МПа
	Температура	Термометр		200 °C

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
ДР 2.2.4 Стабілізація термодинаміч- них показників повітря Кт	Вологість по- вітря	Психрометр	Після за- вершення операції	70%
	Температура	Термометр		25-30°C
ДР 2.2.5 Очищення по- вітря на головному фі- льтрі Кт	Кількість час- тинок	Ефектив- ність очищення	Протягом усієї опе- рації	Ефектив- ність фільтру 95%
ДР 2.2.6 Очи- щення повітря на індивідуаль- ному фільтрі Км, Кт	Кількість час- тинок	Ефектив- ність очищення	Протягом усієї опе- рації	Ефектив- ність фільтру 99,999%
	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний метод (імпа- ктор Кротова та подільший висів на МПА)	Після за- вершення операції	Відсутність мікрофлори
ДР 3.1 Підготовка води очищеної Км	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний: посіви на різні сере- довища	Після за- вершення операції	Має міс- тити менше 100 МО/мл

1	2	3	4	5
ДР 3.2 Підготовка води для ін'єкцій Км	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний: посіви на різні сере- довища	Після за- вершення операції	Має міс- тити менше 10 МО/мл, бактеріаль- них ендотокси- нів менше 0,25 МО/мл
ДР 4.1 Приго- тування піногасника Кт	Температура	Термометр	Протягом усієї опе- рації	120 °С
	Час	Годинник		20 хвилин
ДР 4.2 Приго- тування розчину суль- фатної кислоти Кх	Концентрація сульфатної ки- слоти	Концентра- томір	Протягом усієї опе- рації	C = 20%
	pH розчину	pH-метр		6,0-6,5
ДР 4.3 Приго- тування розчину для об- роблення культуральної рідини Кт	Вміст компо- нентів	Ваги	Протягом усієї опе- рації	Згідно ви- робничій рецептурі
	Швидкість обертання мі- шалки	Тахометр		100 об./хв
	Час	Годинник		30 хв
ДР 4.4 Приготування розчину 0,043 н розчину аміаку Кт	Коцентрація аміаку	Концентра- томір	Протягом усієї опе- рації	C = 0,043 Н
	Швидкість обертання мі- шалки	Тахометр		100 об./хв
	Час	Годинник		30 хв

1	2	3	4	5
ДР 4.5 Приготування 5%-розчину аміаку Кт	Концентрація аміаку	Концентра-томір	Під час виконання операції	$C = 5\%$
	Швидкість обертання мішалки	Тахометр		100 об./хв
	Час	Годинник		30 хв
ДР 4.6 Приготування розчину NaOH Кт	Концентрація NaOH	Концентра-томір	Під час виконання операції	$C = 10\%$
	Швидкість обертання мішалки	Тахометр		100 об./хв
	Температура	Термометр		120 °C
	pH	Годинник		30 хв
ДР 5.1 Стерилізація термостабільних компонентів Кт	Вміст компонентів	Ваги, ваговий дозатор	Під час виконання операції	Згідно виробничій рецептурі
	Тиск	Манометр		0,3 МПа
	Температура стерилізації	Термометр		125 °C
	Час	Годинник		15 хв
	Кінцева температура	Термометр		31°C

1	2	3	4	5
ДР 5.2 Стерилізація термолабільних компонентів Кт	Вміст компо- нентів	Ваги, ваго- вий дозатор	Під час виконання операції	Згідно ви- робничій рецептурі
	Температура стерилізації	Термометр		60 °С
	Час	Годинник		30 хв
	Кінцева тем- пература	Термометр		31°С
ДР 5.3 Гомогенізація поживного се- редовища Кх, Кт	рН	рН-метр	Під час виконання операції	6,5-6,8
	Температура	Термометр		30°С
	Час	Годинник		30 хв
ДР 6.1 Відновлення музейної куль- тури Км, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	31±1 °С
	Час	Годинник		72 год
	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний метод		Відсутність сторонньої мікроф- лори, морфологі- чна відповід- ність штаму

1	2	3	4	5
ДР 6.2 Отримання посівного матеріалу I генерації в колбах на качалках Км, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	$31 \pm 1^\circ\text{C}$
	Швидкість обертання качалки	Тахометр		120 об./хв
	Час	Годинник		48 год
	Мікробіологічна відповідність штаму	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори
ДР 6.3 Отримання посівного матеріалу II генерації в інокуляторі Км, Кх, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	$27 \pm 1^\circ\text{C}$
	Швидкість обертання мішалки	Тахометр		120 об./хв
	Швидкість аерації	Витратомір		1 об./об.·хв
	pH	pH-метр		6,5-6,8
	Час	Годинник		48 годин
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
ТП 7 Виробниче культивування Км, Кх, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	27±1°C
	Швидкість обертання мішалки	Тахометр		200 об./хв
	Швидкість аерації	Витратомір		2 об./об.·хв
	pH	pH-метр		6,5-6,8
	Час	Годинник		72 год
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 8.1 Попередня обробка культуральної рідини Км, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	33°C
	Тиск	Манометр		0,2 МПа
	Швидкість обертання мішалки	Тахометр		250 об./хв
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
ТП 8.2 Ультрафільтрація культуральної рідини Км, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	20°C
	Тиск	Манометр		1,5 МПа
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 9 Очищення ген- таміцину Км, Кт 9.1 Км, Кт 9.2 Км, Кт 9.3	Температура	Термометр	Під час виконання операції	20°C
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 10 Концентрування розчину гентаміцину Кх, Кт	Температура	Термометр	Під час виконання операції	50°C
	Тиск	Манометр		0,085 МПа
	Концентрація гентаміцину	Концентра- томір		C = 60 г/л
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
ТП 11 Переведення розчину гента- міцину в сульфатну фо- рму Км, Кх, Кт	рН	рН-метр	Під час вико- нання операції	6,0-6,5
	Швидкість обертання мі- шалки	Тахометр		100 об./хв
	Температура	Термометр		40-45 °С
	Час	Годинник		30 хв
	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 12 Сушіння роз- чину гентаміцину су- льфату Кт	Температура на вході	Термометр	Під час вико- нання операції	175-185 °С
	Температура на виході	Термометр		104±1 °С
	Залишкова во- логість	Психрометр		3-4%
	Час	Годинник		4 год

1	2	3	4	5
ТП 13 Приготування розчину для ін'єкцій гента- міцину сульфат Кт	Температура води	Термометр	Під час виконання операції	20-25°C
	Початкова швидкість обертів міша- лки	Тахометр		200 об./хв
	Тиск	Манометр		0,05 МПа
	Час насичення	Годинник		20 хв
	Вміст компо- нентів	Ваги, ваго- вий дозатор		Згідно ви- робничій рецептурі
	Час перемішу- вання	Годинник		35 хв
ТП 14 Фільтрування розчину для ін'єкцій Км, Кт	Швидкість обертів міша- лки при перемішу- ванні	Тахометр	Під час виконання операції	250 об./хв
	Тиск	Манометр		0,3 МПа
	Мікробіологі- чна чистота	Мікробіоло- гічний метод		Відсутність сторонньої мікрофлори

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
ТП 15 Ампулювання розчину Кт	Тиск	Манометр	Під час вико- нання операції	0,1 МПа
	Контроль дози наповнення	Ваги		2,13 – 2,25 г в одній дозі
	Герметичність	Візуально		Ампули без пригарів
ТП 16 Стерилізація розчину в ам- пулах Кт	Температура	Термометр	Під час вико- нання операції	121 °С
	Час	Годинник		8 хв
ТП 17 Контроль роз- чину в ампулах Кх, Км, Кт	Відповідність специфікації готового про- дукту	Згідно спе- цифікації	Під час вико- нання операції	Згідно спе- цифікації та ДФУ 2.0
	Механічні до- мішки	Інспекційна машина		Відсутність механічних домішок
	Герметичність			Відсутність мікротрі- щин

1	2	3	4	5
ПМВ 18 Пакування та маркування продукту Кт	Маркування	Візуально	Кожного виробни- чого циклу	Ампули ма- ють бути з відповідним маркуван- ням. Одна упаковка го- тового препарату містить: ін- струкцію, 2 картонні ча- рункові упаковки, 10 ампул
ЗВ 19.1 Знешкодження рідких відходів Кх, Кт	pH	pH-метр	Під час виконан- ня операції	7,0
	Температура	Термометр		20-25 °С
ЗВ 19.2 Знеш- кодження мікробіологіч- них відходів Км, Кх, Кт	pH	pH-метр	Під час виконан- ня операції	7,0
	Температура	Термометр		120 °С
	Тиск	Манометр		0,2 МПа
	Вміст КУО	Мікробіоло- гічний метод		Відповідно до держав- них санітарних норм та правил

1	2	3	4	5
ПВ 20 Переробка від- ходів Кт	Температура	Термометр	Під час вико- нання операції	120 °С
	Тиск	Манометр		0,2 МПа
	Вміст КУО	Мікробіоло- гічний	Після за- вершення операції	Відсутність КУО

3.10. Стандартизація і фасування продукції

Відбувається згідно контролю параметрів (табл.3.2) та ДФУ 2.0 [7].

Маркування ампул включає в себе нанесення наступної інформації на етикетку та її подальше нанесення на ампули :

- назву препарату, концентрацію діючої речовини, фармакод;
- назву виробника;
- строк придатності або дату виробництва;
- номер серії;
- умови споживання;
- товарний знак згідно з ДСТУ 2296-93.

При маркуванні ампул відбувається автоматичний контроль наявності етикетки на ампулі і контроль фармакоду на етикетці. Упаковка ампул в контурну чарункову упаковку відбувається на блістерному автоматі. Дві чарункові упаковки разом з інструкцією з медичного застосування запаковують в пакувальну коробку. Коробки, вкладені в гофрокороб, вручну обклеюють пакувальною стрічкою і наносять групову етикетку з вказанням номеру серії і терміну придатності препарату.

РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА

Апаратурна схема представлена в графічній частині. Специфікація обладнання, що використовується при виробництві «Гентаміцину сульфату» розчину для ін'єкцій наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Специфікація обладнання виробництва «Гентаміцину сульфату» розчину для ін'єкцій

Буквене позначення та номер на апаратурній схемі	Найменування	Кількість одиниць	Технічна характеристика
Д-1, Д-2, Д-4, Д-5, Д-28, Д-31, Д-32, Д-36, Д-39, Д-40, Д-43, Д-44, Д-47, Д-48, Д-52, Д-54, Д-55, Д-62, Д-66, Д-74, Д-78, Д-85	Дозатор об'ємно-ваговий	22	Ваговий дозатор для рідин 1-1000 л. Матеріал: нержавіюча сталь SS304. Похибка дозування 1%. Виробник: «Titan Ultrasonic» (Україна)
Д-35, Д-51, Д-53, Д-77, Д-82, Д-83, Д-84	Дозатор	7	Ваговий дозатор ФС 125+. Діапазон зважування: 0,15-50 кг. Похибка дози 1%. Виробник: «ТехноМашСтрой» (Україна)

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА	Стадія	Арк.	Архів
Розробив	Чашка-Ратушна А.В.					Д	76	145
Конс.	Шидецький В.Ю.							
Керівник	Богдан Т.З.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ	

Продовження табл. 4.1

Р-3, Р-4	Реактор-змішувач	2	Реактор-змішувач для рідин номінальним об'ємом 40 л. Сорочка забезпечує нагрівання 20-160°C. Швидкість обертання мішалки: 40 об./хв. Виробник: «Хіммікс» (Україна)
ЗП-5, ЗП-10	Повітрозабірник	2	Висота труби 20-30 м, діаметр труби 300 мм
Ф-6, Ф-11	Фільтр для грубої очистки	2	Фільтр попереднього очищення повітря ФЯВ запиленістю до 5мг/м³. Пилоємність: 260 г/м². Ефективність: 75%. Питома продуктивність 3000 м³ / м² год. Виробник: «УКРВЕНТСИСТЕМИ» (Україна)
В-7, В-12	Вентилятор	2	Відцентровий вентилятор ВРК одностороннього всмоктування з робочими лопатками. Напрямок обертання - лівий. Корпус вентилятора виготовлений з оцинкованої сталі. Потужність: 1540 м³ /год. Виробник: «Галич.Клімат.Техніка» (Україна)

Продовження табл. 4.1

Кн-8	Кондиціонер	1	Центральний кондиціонер VRS-500 з потужністю 3150 м ³ /год. Каркас кондиціонерів виготовляють із алюмінієвого профілю. Виробник: ССК ТМ (Україна)
Ф-9, Ф-15, Ф-60, Ф-64	Фільтр тонкої очистки	4	Фільтр тонкої очистки ФТОВ. Фільтроматеріал: скляні волокна. Діаметр: 0,65 - 6,5 мкм. Відстань між волокнами: 10-40 мкм. Ефективність фільтру складає 99%. Виробник: ТД «СКБ Технофільтр» (Україна)
ТО-13	Теплообмінник	1	Теплообмінник трубчастого типу, мідно-алюмінієвий. Теплоносій: вода. Виробник: «Roen Est» (Італія)
РС-14	Ресивер	1	Ресивер стисненого повітря КР-400-11 об'ємом 400 л. Матеріалом є нержавіюча сталь. Виробник: «Airpol» (Польща)

Продовження табл. 4.1

Ф-61, Ф-65	Індивідуальний фільтр	2	Фільтр НЕРА Н-14. Фільтрувальний матеріал: міроскловолокно. Діаметр: 0,5-2 мікрона. Ефективність фільтру складає 99,999%. Продуктивність: 3000 м³/год. Виробник: «ТЕКО Україна» (Україна)
ЗБ-16	Збірник	1	Збірник об'ємом на 40 л. Швидкість обертання мішалки: 40 об./хв. Виробник: «Хіммікс» (Україна)
Н-17, Н-21, Н-27	Насос перистальтичний	3	Перистальтичний насос SEKO MS1 з мембранним дозатором. Продуктивність: 500 л/год. Тиск: 3 бар. Виробник: «SEKO S.P.A.» (Італія)
Ф-18	Фільтр дисковий	1	Дисковий фільтр Arkal 2"Dual. Продуктивність: 25 м³/год. Температура води: 5-30°C. Виробник: ТОВ «Еко-софт» (Україна)

Продовження табл. 4.1

Ф-19	Фільтр-пом'якшувач води	1	Фільтр-пом'якшувач FU 1665CE Twin з двокопусним іонообмінним модулем. Продуктивність: 5,2 м³/год. Виробник: ТОВ «Еко-софт» (Україна)
Ф-20	Фільтр змішаної дії	1	Фільтр змішаної дії MB 1665. Смола: Dowex MB-50. Продуктивність: 2,6 м³/год. Виробник: «Аквалюкс» (Україна)
ЗОМ-22	Система зворотнього осмосу	1	Установка зворотнього осмосу УО 4000. Продуктивність: 4 м³ /год. Робочий тиск: 16 бар. Виробник: «BWT AG» (Австрія)
ЗБ-23	Збірник гідроакуючий для води	1	Гідроакуюлятор VAV 300 об'ємом 300 л. Мембрана: EPDM гума Sefa. Матеріал установки: чорна сталь. Виробник: «AquaSystem» (Італія)

Продовження табл. 4.1

Дс-24	Багатокорпусна дистиляційна установка	1	Бідистилятор DE-10C MICROmed. Продуктивність: 10 л/год. Матеріал: нержавіюча сталь. Виробник: ТД «МІКРОМЕД» (Україна)
ЗБ-25	Збірник для нако- пичення і зберігання води	1	Збірник для накопичення і зберігання води для ін'єкцій об'ємом 60 л. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316L. Виробник: «МК Tech» (Україна)
УФ-26	Ультрафіолетовий випромінювач	1	Ультрафіолетовий знеза- ражувач Е-480. Потужність: 1,81 м³/год. Ефективність: 99,8%. Виробник: ТОВ «Еко- софт» (Україна)
Р-29, Р-33, Р-49	Реактор-змішувач для приготування робочих розчинів	3	Реактор об'ємом 15 л. Перемішування здійсню- ється якірною мішалкою. Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Швидкість обертання: 20- 200 об./хв. Виробник: «Хіммікс» (Україна)

Продовження табл. 4.1

P-37	Реактор-змішувач для приготування робочих розчинів	1	Реактор з робочим об'ємом 500 л. Перемішування здійснюється якірною мішалкою. Потужність реактора: 27 кВт Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Швидкість обертання: 20-100 об./хв. Виробник: «STS Group» (Україна)
P-41, P-45	Реактор-змішувач для приготування робочих розчинів	2	Реактор з робочим об'ємом 1000 л. Перемішування здійснюється рамною мішалкою. Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Швидкість обертання: 20-100 об./хв. Виробник: «STS Group» (Україна)

Продовження табл. 4.1

P-52, P-54	Реактор-змішувач для приготування компонентів поживного середовища	2	Хімічний реактор об'ємом 35 л. Завантаження компонентів через штуцери чи завантажувальний люк. Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Перемішування здійснюється рамною мішалкою. Швидкість обертання: 20-200 об./хв. Виробник: «Хіммікс» (Україна)
P-56	Реактор-змішувач для приготування поживного середовища	1	Реактор-змішувач об'ємом 3500 л. Ємність оснащена сорочкою, донною пропелерною мішалкою з магнітною муфтою. Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «Хіммікс» (Україна)

Н-30, Н-34, Н-38, Н-42, Н-46, Н-50	Насос відцентровий	6	Насос відцентровий EBARA 3М 32-125/1.1. Продуктивність: 6-20 м ³ /год. Тиск: до 10 бар. Потужність: 1,1 кВт. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 304. Виробник: «EBARA» (Італія)
Пр-57	Пробірка	50	Пробірки скляні діаметром 20 мм, висотою 90 мм. Виробник: ТД «МІКРОМЕД» (Україна). Пробірка з рідким поживним середовищем для відновлення музейної культури.
Кл-58	Колба	27	Колба качалочна ULTRA YIELD об'ємом 2,5 л, коефіцієнт заповнення 0,4. Матеріал: скло. Виробник: «Thomson» (США)
Т-59	Термостат	1	Термостат сухоповітряний ТСО-80. Діапазон температур: +1-+70 °С. Граничне можливе відхилення температури: 0,4°С. Матеріал: нержавіюча сталь. Виробник: ТД «МІКРОМЕД» (Україна).

Пф-63	Посівний фермен-тер	1	Біореактор з номінальним об'ємом 600 л. Робочий об'єм: 300 л. Ємність оснащена барботером, турбінною мішалкою, сорочкою. Тиск: 0-20 бар. Робоча температура: 20-300°C. Швидкість обертання мішалки: 0-400 об/хв. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «Flowtam» (Китай)
ФВ-67	Виробничий фермен-тер	1	Ферментер Vxbio для біологічної ферментації з номінальним об'ємом 5 м³. Робочий об'єм: 3 м³. Ємність оснащена барботером, турбінною мішалкою, сорочкою. Тиск: 0-20 бар. Робоча температура: 20-300°C. Швидкість обертання мішалки: 0-400 об/хв. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «BAOXING Bio-Engineering Equipment» (Китай)

P-68	Реактор	1	Реактор-змішувач об'ємом 3500 л. Ємність оснащена донною пропелерною мішалкою з магнітною муфтою. Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «Хіммікс» (Україна)
H-69, H-71, H-73, H-80, H-87	Насос перистальтичний	5	Насос перистальтичний модель L/S. Продуктивність: 12 л/хв. Швидкість обертання: 600 об./хв. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 304. Виробник: «Masterflex» (США)
Ф-70	Фільтр	1	Ультрафільтраційна установка FlowMem-025. Продуктивність: 30 л/год. Тиск: 5 бар. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 304. Виробник: «BTS Engineering» (Китай)
ЗБ-72	Збірник	1	Збірник об'ємом 2500 л. Тиск: 0,1-0,6 МПа. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «TANGLIAN» (Китай)

KI-75	Іонообмінна колонка	1	Іонобмінна колонка HYRO. Висотою 2200 мм. Продуктивність: 1000 л/год. Виробник: «JISHUI» (Китай)
AB-76	Роторний випарний апарат	1	Роторний випарник FFE-2000L. Продуктивність: 2000 л/год. Швидкість обертання: 20-110 об/хв. Виробник: «LAB1ST» (Китай)
P-79	Реактор-змішувач	1	Реактор-змішувач об'ємом 250 л. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «Хіммікс» (Україна)
СШ-81	Сушка	1	Розпилювальна сушка JP-SD. Продуктивність: 50 л/год. Теплоносій: гаряча пара. Температура на вході: 140-550 °С. Температура на виході: 60-120 °С. Виробник: «SHJUMP» (Китай)

Р-86, Р-89	Реактор-змішувач	2	Реактор-змішувач об'ємом 250 л. Оснащений сорочкою та пропелерною мішалкою. Температура нагрівання сорочки: 20-160°C. Швидкість обертання мішалки: 20-300 об/хв. Матеріал: нержавіюча сталь AISI 316. Виробник: «Хіммікс» (Україна)
Ф-88	Фільтр	1	Фільтр Tetpor з фільтрувальним елементом Tetpore Liquid . Розмір пор: 0,45 мкм. Виробник: Італія.
За-90	Закупорювальна машина	1	Автомат для наповнення і закупорювання фла-конів, тип ML662: - вузол наповнення; - вузол закупорювання. Продуктивність: 6000 фл/год. Виробник: «Marchesini group» (Італія)
AB-91	Стерилізатор	1	Паровий стерилізатор Sterivar HP IL 9618. Об'єм камери: 1260 л. Температура: 120-132°C. Виробник: «BMT Medical Technology» (Чехія)

ІМ-92	Інспекційна машина	1	Автоматична інспекційна машина тип LTM / Y0818 Продуктивність: 20 000 ампул/год (для ампул 5 мл), 24 000 ампул/год (для ампул 1-2 мл). Виробник: «BREVETTI» Італія
ПМ-93	Пакувальна машина	1	Пакування включає в себе: етикетувальний автомат, блістерну машину, картонажний автомат та машину групової упаковки. Етикетувальний автомат, тип BL600 / MBSA029. Продуктивність: 36 000 ампул/год. Виробник: «NERI» (Італія). Блістерна машина, тип K260N. Максимальна швидкість: 30 тактів/хв. Виробник: «FARMORES» (Італія). Картонажний автомат, тип MA255/ M3100023. Продуктивність: 160 пачок/хв. Виробник: «Marchesini group» (Італія). Машина групової упаковки, тип PS300/ L8100007. Продуктивність: 200 пачок/хв. Виробник: «Marchesini group» (Італія)

РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Архітектурно-планувальні рішення

Виробництво антибіотику «Гентаміцину сульфат» передбачається в одноповерховій будівлі, так як рух матеріальних потоків (рідини, сировини) переважно горизонтальний. Організація розміщення дільниць залежить насамперед від класів приміщень, в яких буде проходити технологічний процес. Цех складається з дільниць:

- Виробнича : приміщення для підготовки повітря та води, підготовки робочих розчинів, підготовки поживного середовища, виробничого культивування, для очистки, для концентрування, для сушки, для приготування готового розчину готового продукту та чисті приміщення класу А для підготовки посівного матеріалу, лабораторії мікробіологічного контролю та замулювання продукту.
- Санітарна: приміщення для стерилізації посуду, для підготовки миючих і дезінфікуючих розчинів, гардеробна для працівників.
- Складська: приміщення для зберігання сировини, напівпродукту та матеріалів.

Промислові будівлі складаються з несучих елементів, що приймають на себе основне навантаження, та захисні – для забезпечення комфортних умов праці для працівників та захисту від можливих атмосферних впливів. Несучими елементами є: фундамент, колони, балки, і т.д. Захисними елементами є: зовнішні і внутрішні стіни, підлога, вікна, двері [45].

Даний цех має таку характеристику: крок колон – 3 м, висота поверху – 4,8 м, проліт – 6 м, висота будівлі до низу несучих пролітної балки – 7,2 м.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ		
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА		
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.					
Конс.							
Керівник		Богдан Т.З.					
					Стадія	Арк.	Архивів
					Д	90	145
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

Матеріалом для фундаменту слугує збірний залізобетон у вигляді монолітної плити. Для внутрішніх перегородок слід використовувати листи гіпсокартону або збірні панелі. Матеріалом для стін використовують газоблок товщиною 40 см та щільністю 600 кг/м³.

Покриття стін, підлоги потрібно використовувати матеріали стійкі до мийно-дезінфікуючих засобів та ультрафіолету, вологи, пари, високої температури, дії кислот та є безпечними для працівників. Тому покриття стін відбувається полімерними емульсійними фарбами, що не будуть утворювати мікротріщини. Для покриття підлоги використовують лінолеум, що злегка піднятий на стіну, не утворюючи стиків між підлогою та стіною. Для попередження контамінації в місцях стиків стелі та стін використовують антигрибковий герметик.

Необхідні матеріали до чистих приміщень подаються через тамбуршлюзи.

При виробництві асептичного препарату необхідно проєктувати дві гардеробні кімнати: I – для залишення забрудненого одягу та особистих речей, II – для одягнення в чистий стерилізований одяг в пакетах. Верхній одяг працівники залишають в загальнозаводській роздягальні [46].

Для дотримання умов асептики існує пряме коридорне сполучення виходу з чистого приміщення з гардеробною I. Гардеробна I оснащена двома шафами на працівника: в одній – для зберігання особистих речей, в іншій – для зберігання технологічного одягу. Суміжно з гардеробними розміщено душова кімната з 3 душовими кабінами. Розмір закритої душової кабіни становить 1,8х0,9 м.

На весь цех передбачено 2 санвузли.

При вході до чистого приміщення розташовано 2 умивальники.

Евакуаційні виходи передбачено з лівого та правого боків.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		91

5.2. Теплопостачання

Тепло постачається через місцеву магістральну мережу Дарницьку ТЕЦ-4. На території підприємства ПрАТ ФФ «Дарниця» є власна котельня, що генерує теплову енергію, спалюючи тверді палива та газ. Отримане тепло йде на підтримання комфортних температурних режимів всередині будівлі та на роль теплоносія при технологічному процесі.

Необхідна кількість тепла на опалення даної будівлі [44]:

$$Q_{\text{буд}} = q_0 \cdot (t_{\text{вн}} - t_{\text{зов}}) \cdot V_{\text{буд}},$$

де q_0 – питома теплова характеристика будівлі, Вт/м³·К, $t_{\text{вн}}$ – температура всередині будівлі, °С, $t_{\text{зов}}$ – температура зовні в найхолоднішу п'ятиденку, °С, $V_{\text{буд}}$ – об'єм будівлі, м³.

$$Q_{\text{буд}} = 0,4 \cdot (20 - (-21)) \cdot 1800 = 29520 \text{ Дж}$$

5.3. Вентиляція

Основними документами, що регламентують проєктування вентиляції на виробництві, є ДБН В.2.5-67:2013 «Опалення, вентиляція та кондиціонування» та ДСТУ Б А.3.2- 12:2009 ССБП [5,47].

Вентиляція приміщень необхідна для створення комфортних метеорологічних умов праці для працівників та досягнення необхідного класу чистоти в виробничих приміщеннях. Для даного виробництва використовуємо комбіновану вентиляцію, що характеризується використанням механічних пристроїв через які проходить основний повітрообмін, а натуральна складова – слугує для часткового видалення повітря. Мінімальна кількість, що потрібно подавати, у виробничу дільницю становить 60 м³/год [45].

Забір повітря відбувається через повітрозабірник, який конструюється в найчистішій зоні. Для отримання необхідних метеорологічних параметрів виробничих приміщень використовують вентилятори та кондиціонери, внаслідок дії яких температура повітря складає 21 ± 2 °С, вологість повітря – 40-60%.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		92

Для досягнення необхідної чистоти встановлюємо фільтри різного ступеня очистки на вході та виході приміщення, внаслідок чого повітря має відповідати вимогам GMP та ДСТУ ISO 14698-1:2008 [4], див. табл. 1.1. По мірі забруднення дані фільтри замінюють або ж відправляють на стерилізацію з можливістю подальшого їх використання.

5.4. Водопостачання

Біотехнологічні виробництва є великими споживачами води. Основна її кількість відводиться на приготування поживних середовищ, приготування робочих розчинів, фільтрування продукту, охолодження обладнання. Для виконання цих процесів необхідна питна вода з відповідною якістю, що регламентується ДСанПіН 2.2.4-171-10 [6]. Витрати питної води регламентуються згідно Наказу №179 від 25.06.2014 «Про затвердження Порядку розроблення та затвердження технологічних нормативів використання питної води підприємствами» [48].

Вода очищена та вода для ін'єкцій готується на виробництві за допомогою дистиляційної установки й установки зворотного осмосу та має відповідати вимогам ДФУ 2.0 [7].

Вода технічна потрібна для задоволення господарсько-побутових та пожежних потреб.

Протипожежні труби утворюють закритий контур і живляться вони з двох вводів водопроводу або через групу пожежних насосів, які отримують воду з протипожежного резервуара об'ємом 500 м³. Водопостачання здійснюється завдяки вводам Київводоканалу.

5.5. Каналізація

На території підприємства прокладені системи для промислово-господарської каналізації. Каналізаційна система складається зі сталевих труб, а виливи обладнані чавунними каналізаційними трубами. У всіх приміщеннях збираються зливні трубопроводи у вигляді коротких відводів, що мають запірну арматуру та гідрозатвори, згідно ДБН В.2.5-64:2012 [8].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		93

Слід зауважити, що підприємство генерує певний обсяг стічних вод внаслідок виробничих процесів, які потім скидаються в загальну каналізаційну мережу. Можливі виробничі рідкі відходи очищують та нейтралізують перед скиданням у каналізаційну мережу.

Процедура нейтралізації проводиться за наступними етапами:

- 1) Приготування лужного розчину для нейтралізації: виконує технік-технолог, використовують натрій гідроксид.
- 2) Приготування розчину лимонної кислоти: виконує технік-технолог, використовують лимонну кислоту.
- 3) Підготовка системи нейтралізації стічних вод: виконує інженер, відбувається заповнення баків зі стічними водами за допомогою системи візуалізації водопідготовки.
- 4) Нейтралізацію стічних вод виконує технік-технолог:
 - Перемішування стічних вод з розчином для нейтралізації;
 - Відбір проб та вимірювання рН;
 - Нейтралізація лужних стоків з розчином лимонної кислоти;
 - Відбір проб та вимірювання рН, якщо рН вище 7 – повторити процедуру;
 - Злив повністю нейтралізованих стічних вод у місцеву мережу каналізації.

Якщо вода відповідає всім необхідним стандартам, вона скидається в міську каналізаційну систему міста Києва. До міської каналізації допускається скидати лише безпечні стічні води відповідно до умов спеціального дозволу на водокористування для скиду зворотних вод в річку Дніпро, згідно «Правил охорони поверхневих вод від забруднення зворотними водами» прийнятим з 30.10.2013 [9].

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						94
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5.6. Енергопостачання

Енергопостачання ПрАТ ФФ «Дарниця» здійснюється місцевою електромережою – ДТЕК «Київські електромережі».

Двигуни реакторів, ферментерів, насосні станції споживають струм від трансформаторів з напругою 10 кВ. Усе інше устаткування використовує напругу 220/380 В [46].

Освітлення приміщень проектується згідно ДБН В.2.5-28:2018 «Природне і штучне освітлення» [49]. В даній будівлі проектуємо комбіноване штучне освітлення. У виробничих приміщеннях використовуємо люмінесцентні лампи, у «чистих» - закриті, що не допускають скупчення пилу. При виробничому процесі використовуємо бактерицидні лампи для дезінфекції приміщень.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						95
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 6. СТАРТАП ПРОЕКТ

6.1. Резюме стартапу

Темою даного стартапу є виробництво аміноглікозидного антибіотику «Гентаміцину сульфат» у вигляді розчину для ін'єкцій.

Метою його є створення цеху повного циклу виробництва «Гентаміцину сульфат» на підприємстві ПрАТ ФК «Дарниця». Резюме стартап-проекту представлено в табл. 6.1

Таблиця 6.1

Резюме стартап-проекту

Показник	Характеристика
1. Ідея	Виробництво «Гентаміцину сульфат» розчин для ін'єкцій
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	ПАТ «Галичфарм», ТОВ ФК «Здоров'я»
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Потреба в препараті, що має бактерицидні властивості і може застосовуватися проти інфекційних хвороб
4. Ступінь розробленості технології реалізації	70-80 %
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Клас 5. Фармацевтичні препарати
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	21.20. Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 6. СТАРТАП ПРОЕКТ	Стадія	Арк.	Архівів
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.				Д	96	145
Конс.		Погребняк А. Ю.				КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Богдан Т.З.						

Продовження табл. 6.1

7. Очікувана потужність стар-тапу	Середнє
8. За масштабом виробництва	Серійне
9. За рівнем спеціалізації	Вузкопрофільне
10. За ресурсами, що спожива-тимуться	Працемістке, матеріаломістке, капіталомістке
11. За чисельністю персоналу	Середнє
12. Органи управління при ре-алізації стартапу	Національні
13. Бажане географічне розта-шування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачаль-ників комплектуючих	Потужність стартапу: м.Київ , ПрАТ «Дарниця» Офіс стартапу: м.Київ, ПрАТ «Дарниця» Збутова мережа: вся територія України, можливий експорт в інші країни; Постачальники комплектуючих: українські та іноземні компанії
14. Місце ідеї у ланцюжку цін-ностей інноваційного процесу	Розробка
15. Гранична корисність ідеї стартапу	Можливість придбання препа-рату «Гентаміцину сульфату» розчину для ін'єкцій українсь-кого виробника
16. Бізнес-модель стартапу	B2B2C
17. Конкуренти вітчизняні	ТОВ ФК «Здоров'я», ПАТ «Га-личфарм»

18. Конкуренти іноземні	Виробники діючої речовини гентаміцину сульфат: Livzon Group Fuzhou Fuxing Pharmaceutical Co., Ltd. (Китай), FUJIAN FUKANG PHARMACEUTICAL (Китай), Biotechnica Pharma Global (Алжир), Bayer AG (Німеччина), Sandoz B2B (Словенія) Конкурентні переваги: налагоджене виробництво діючої речовини Фактори успіху: бізнес розвивається, збільшується асортимент виробів
19. Ключові фактори успіху стартапу	Можливість виробництва діючої речовини гентаміцину сульфат українського виробника, що значно здешевлює ціну готової лікарської форми на території України
20. Споживачі (основні на етапі впровадження)	Підприємства сфери будівництва, торгівлі та фізичні особи
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	Одна серія – 8500 упаковок по 10 ампул

Продовження табл. 6.1

22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	12050 упаковок
23. Споживачі на етапі розвитку	Аптечні мережі
24. Споживачі на етапі зрілості	Аптечні мережі, медичні установи, фармацевтичні компанії
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	75 гривень
26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	19,2 %
27. Капіталовкладення в проект	7313860,3 грн
28. Строк окупності проекту	5,9 років
29. Джерела фінансування	Зовнішні, національні, іноземні
30. Основні компоненти продукції стартапу	Гентаміцину сульфат (власного виробництва), динатрію едетат, натрію метабісульфіт, вода для ін'єкцій
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки	Постачальниками сировини та матеріалів є українські виробники. Постачальниками обладнання є зарубіжні виробники, зокрема Італія (MARCHESINI), Німеччина (HEBOLD), Польща (GMPproces)

Продовження табл. 6.1

32. Планове місце реалізації результату розробки (місце, планова доля реалізації продукту через це місце)	Аптечні мережі (70 %); медичні установи (30%) В разі успіху стартапу – власне постачання іншим фармацевтичним компаніям напівпродукту – діючої речовини
33. Наявність посередників при реалізації	Аптечні мережі, медичні установи
34. Методи просування результатів розробки на ринок	Реклама в побуті, співпраця з аптечними мережами та медичними установами

6.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Загрози та можливості зовнішнього середовища для даного виробництва описано в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Загрози та можливості зовнішнього середовища

	Загрози	Можливості
Економіка		
Зміна валютних курсів, підвищення податків, інфляція	Підвищення цін на сировину, затримка поставки сировини, зміна терміну виробничого циклу	Висока швидкість обороту капіталу
Політика		
Воєнний стан, нестабільність політичної влади, зміни в законодавстві	Підвищення податків, зменшення робочої сили (через мобілізацію), втрата партнерів	Пошук та розробка нових штабів, підвищення попиту на робочі місця, підвищення попиту на вітчизняні продукти, підтримка економіки країни
Географія		
Стихійні лиха в межах географічної області	Аварії на виробництві, затримка виробництва	Можливість використання природних ресурсів в межах області (сировина, вода з природних водойм)
Науково-технічний прогрес		
Модернізація обладнання та технології	Зниження попиту на продукцію, старіння обладнання	Висока кваліфікація персоналу, поява нового економічно вигідного обладнання

Фактори зовнішнього оперативного середовища формують позитивні і негативні аспекти підприємства [50]. Такими факторами є: споживачі, конкуренти, посередники та постачальники (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Споживачі	При появі споживачів як фізичних осіб виникає перспектива збільшення кількості виробничої продукції	Соціально-економічна нестабільність
Постачальники	Достатня кількість українських постачальників сировини, що полегшує і пришвидшує доставку та зменшує витрати	Постійний контроль за поставками, що передбачає пошук відповідальних постачальників
Конкуренти	Поява нової структури товару на ринку, що дасть можливість конкурувати з існуючими підприємствами	Середня ціна товару та контроль ринку конкурентами є перепорою у встановленні вигідної позиції при збуті товару
Посередники	Здійснюється збут продукції. Співпраця як з великими аптечними мережами, медичними установами, так і з фармацевтичними компаніями	Погіршення якості продукції, внаслідок недоутримання умов зберігання на складах.

Аналіз зацікавлених сторін наведено в табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Аналіз зацікавлених сторін

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
1	2	3	4
Суб'єкти внутрішнього середовища			
Виробник			
Іноземні	Діюча речовина від конкурентів є перевіреною і застосовується в виробництві	28%	26%
Вітчизняні		24%	
Постачальник			
Сировини	Значний вплив, адже від постачання сировини/матеріалів залежить виробництво нашої продукції	31 %	28 %
Обладнання		28 %	
Матеріалів		25 %	
Споживачі			
Внутрішні ринки	Зацікавлені в товарі, бо це є рушійною силою поширення нашого виробництва і розвитку проекту	37 %	35%
Міжнародні ринки		25 %	
Фізичні особи		43 %	

1	2	3	4
Посередники			
Аптечні мережі	Зацікавлені, бо отримують прибуток при продажі нашої продукції	10 %	11 %
Фармацевтичні компанії	Зацікавлені, бо ми можемо стати постачальниками діючої речовини	12 %	
Зовнішнє середовище			
Політичні структури			
Міські ради	Можливість співпраці з політичними структурами, постачання товару для медичних державних установ	15 %	13 %
Обласні державні адміністрації		11 %	
Суб'єкти економічного середовища			
Податкова служба	Співпраця для вирішення економічних питань	10 %	24 %
Інвестори		38 %	
Фінансові установи		24 %	
Власники географічних об'єктів	Не зацікавлені	0 %	0 %

1	2	3	4
Суб'єкти демографії			
Молоді люди	Збільшення кількості захворюваності на інфекційні хвороби збільшує попит на нашу продукцію	25 %	48 %
Люди середнього віку		79 %	
Люди похилого віку		40 %	
Суб'єкти культурного середовища	Не зацікавлені	0 %	0 %
Суб'єкти НТП			
Університети	Можливість співпраці з метою отримання більш продуктивних штамів продуцентів та оптимізації виробничого процесу	14 %	15 %
Лабораторії		16 %	

Проаналізувавши внутрішнє середовище, визначено його переваги і недоліки, що описані в табл. 6.5.

Переваги і недоліки внутрішнього середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Організація	Кваліфікований персонал, креативність	Навчання нових кадрів
Виробництво	Власне виробництво діючої речовини, відповідно менша ціна на продукцію. Наявність технічної документації	Тривай виробничий цикл, можливість відсутності досвіду роботи з сучасним біотехнологічним обладнанням
Локація	Дешевші ціни на тарифи, працю, матеріали	Проблеми з кадрами: не всі матимуть бажання працювати поза столицею
Фінанси	Можливість виграти тендери, внаслідок чого можливе подальше використання у державних лікарнях	Відсутність грошових державних/закордонних інвестицій

6.3. Визначення ключових факторів успіху проєкту

Наша продукція націлена на споживачів, котрим важлива ефективність, якість, зручність у використанні (зручне пакування), українське виробництво.

Методом спостереження визначено вагомість кожної характеристики продукції з точки зору споживача від 0,0 до 1,0, відображено в табл. 6.6.

Конкурентами, які виготовляють схожу продукцію є компанії ТОВ ФК «Здоров'я» та ПАТ «Галичфарм».

Методом спостереження оцінено від 1 до 5 балів кожен характеристику для нашої продукції і для конкурентів та сформовано зведену таблицю оцінки характеристик продукції (див. табл.6.6).

Таблиця 6.6

Оцінка характеристик продукції

Характеристика	Коеф. вагомості характеристики	Оцінка характеристик		
		Наша продукція	ТОВ ФК «Здоров'я»	ПАТ «Галичфарм»
Ціна	0,2	5	4	3
Пакування та маркування	0,1	4	3	4
Ефективність препарату	0,3	5	4	5
Відповідність вимогам НТД	0,2	5	4	4
Допоміжна сировина	0,2	4	3	3

З урахуванням коефіцієнту вагомості характеристики визначено бальну оцінку кожної характеристики для нашої продукції і для конкурентів, представлено в табл. 6.7.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
						107
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Бальна оцінка характеристик продукції

Характеристика		Балова оцінка		
		Наша продукція	ТОВ ФК «Здоров'я»	ПАТ «Галичфарм»
1	Ціна	1,0	0,8	0,6
2	Пакування та маркування	0,4	0,3	0,4
3	Ефективність препарату	1,5	1,2	1,5
4	Відповідність вимогам НТД	1,0	0,8	0,8
5	Допоміжна сировина	0,8	0,6	0,8

На підставі отриманих бальних оцінок будемо графік порівняння конкурентних переваг нашого виробництва з конкурентами, що зображено на рис. 6.1.

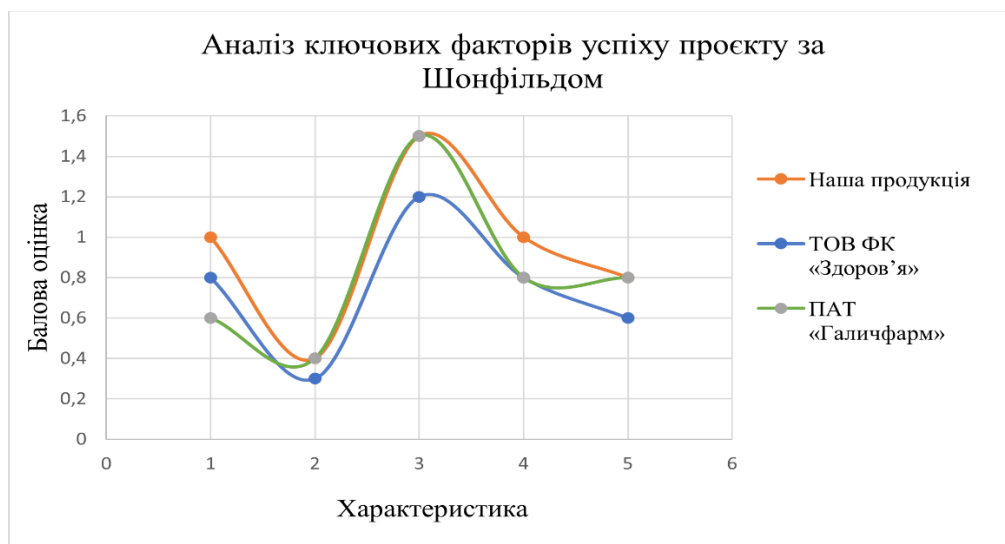


Рис. 6.1. Порівняння конкурентних переваг нашого виробництва з конкурентами

Наша продукція є конкурентоспроможною на українському ринку. Основною перевагою є якість і ефективність готового продукту, на зацікавленість споживачів також може впливати менша ціна, що досягається внаслідок повного циклу виробництва. На основі цього складено можливі варіанти розвитку даного стартап-проекту в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Варіанти розвитку ідеї стартапу

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
1. Впровадження «Гентаміцину сульфат» на українському ринку	Наш продукт є ефективним та якісним, низька ціна значно підвищить попит серед споживачів
2. Експорт порошку гентаміцину сульфат, як діючої речовини	Конкурентні виробники використовують готову діючу речовину для виробництва розчину для ін'єкцій. Наше виробництво повного циклу може забезпечити виготовлення діючої речовини з європейською якістю
3. Впровадження гентаміцину сульфат на іноземному ринку	Можливість експорту як готового продукту (розчин для ін'єкцій), так і напівпродукту (порошок гентаміцину сульфату) нашого виробництва. Дана продукція відповідає нормам Європейської фармакопеї, що дозволяє постачати її в країни Європи

6.4. Визначення потенційних споживачів

Потенційними споживачами даного продукту можуть бути як юридичні особи, так і фізичні. Детальна класифікація споживачів наведена в табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Класифікація потенційних споживачів

Критерій	Значення
Юридична особа	
1. Форма власності	Державне, приватне
2. КВЕД	21.20. Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів
3. За потужністю	Середні
4. За масштабом виробництва	Серійні
5. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільні
6. За ресурсами, що споживаються	Працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі
7. За чисельністю персоналу	Середні
8. За сферою діяльності	Виробничі, комерційні
9. За приналежністю капіталу і контролю	Національні
10. За географічним розташуванням	На всій території України
11. За віддаленістю органів управління	Національні, міжнародні

12. За характером господарської діяльності	Фармацевтичні, медичні
13. За рівнем технологічної цілісності	Провідні, дочірні
14. За долею іноземного капіталу	Більше 10 %
15. За формуванням статутного капіталу	Унітарні, корпоративні
16. За організацією виробничих процесів	Безперервні
17. За роботою протягом року	Позасезонні
18. За географічним розташуванням на території України	Розташовані у великих містах України
19. За наявністю вільних ОБЗ (коштів)	Наявні
20. За динамікою розвитку регіону розташування юридичної особи: • Регіон • Чисельність населення • Динаміка росту регіону • Структура регіону	Великий регіон Чисельність населення більше 100000 Динаміка росту регіону позитивна Структура регіону: великі міста

Фізична особа	
1. Вік	Від 18 років
2. За платоспроможністю (визначити розмір готовності платити за придбання продукту, послуги)	200 – 300 гривень
3. За соціальним рівнем споживачів	Для лікування всіх верств населення
4. За способом життя (звички, традиції, стереотипи поведінки)	Люди, хворі на інфекційні захворювання
5. Тип особистості споживачів	Не залежить від типу особистості
6. За ставленням до товару • Мотивація придбання • Пошук вигоди • Ставлення до товару • Інформованість про товар • Інтенсивність споживання товару	Мотивація: бажання одужати та бути здоровою людиною Вигода: лікування у державних медичних установах, знижки у аптечних мережах. Ставлення до товару: вимогливість до якості Інтенсивність споживання: 4 упаковки по 10 ампул на 10 днів

7. За сімейними цінностями	Не має значення
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі («місячний дохід – вартість одиниці товару»)	Ціна 1 упаковки – 75 грн 6800 грн/75 грн 91:1
9. За інтенсивністю споживання товару	Разове придбання, за необхідністю періодичне
10. За інформованістю	Самоосвіта, медичні установи, лікарі

Результати визначення клієнтських потреб наведено в таблиці 6.10.

Таблиця 6.10

Основні групи потенційних споживачів та їх потреби

Категорія клієнтів	Потреби, які він задовольняє за допомогою нашого продукту
Фармацевтичні підприємства	За допомогою нашої продукції фармацевтичні підприємства можуть здешевити виробництво готових лікарських препаратів на основі діючої речовини гентаміцину сульфату та збільшити власний прибуток
Аптечні мережі, що знаходяться у містах	За допомогою нашої продукції аптечні мережі зможуть збільшити різноманітність продукції, розширити свою клієнтську базу та збільшити власний прибуток

Державні та приватні медичні установи	Внаслідок використання нашої продукції може здійснюватися лікування хворих інфекційними захворюваннями, збудниками яких є аеробні мікроорганізми
Фізичні особи віком від 18 років	Наш продукт дозволить вилікуватися від інфекційних захворювань. Дана форма препарату (розчин для ін'єкцій) є досить ефективною, а також може використовуватися безпосередньо людиною та під наглядом медичних працівників

На основі попередніх досліджень розроблено паспорт потенційних клієнтів, табл. 6.11.

Таблиця 6.11

Паспорт клієнта

Характеристика	Значення
Організаційно-правова форма	Товариства з обмеженою відповідальністю та приватні товариства
Класифікація виробництва: - За потужністю - За чисельністю персоналу - За обсягом - За сезонністю	- Мале, середнє, велике - Мале, середнє, велике - Серійне - Позасезонне
Розташування	Переважно великі міста, села

Вид продукту, який потрібен даному споживачеві	Аміноглікозидний антибіотик «Гентаміцину сульфат» розчин для ін'єкцій
Призначення придбаної розробки	Лікування інфекційних захворювань, збудниками якого є переважно грам-негативні аеробні бактерії
Кваліфікація персоналу підприємства	Вища освіта
Потенційний обсяг споживання розробки	Закупівля серії продукції за цикл виробництва

На основі визначення потенційних споживачів розроблено плановий обсяг випуску продукції за місяцями (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Запланований обсяг продукції

	Лютий 2024	Березень 2024	Квітень 2024	Травень 2024	Червень 2024	Липень 2024	Серпень 2024	Вересень 2024	Жовтень 2024	Листопад 2024	Грудень 2024	Січень 2025
За-планований обсяг	8500	8500	8500	8500	8500	8500	8500	8500	8500	8500	8500	8500

6.5. Ціна інноваційної розробки на ринку

Ціна нашого препарату та конкурентів наведено в табл. 6.13.

Таблиця 6.13

Проектні ціни продажу ідеї

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналог, прототип №1 ТОВ ФК «Здоров'я»		Аналог, прототип №2 ПАТ «Галичфарм»	
	Кількість, уп.	Ціна, грн/уп.	Кількість, уп.	Ціна, грн/уп.	Кількість, уп.	Ціна, грн/уп.
«Гентаміцину сульфат» розчин для ін'єкцій	102 000	75	100 000	80	100 000	88

Для обчислення ціноутворення готового препарату необхідно врахувати основні фонди, оборотні засоби та забезпечення трудовими ресурсами виробництва. Так як заплановано розширення підприємства ПрАТ ФК «Дарниця», то можна уникнути деякі витрати на обладнання та персонал. Витрати на основні фонди запланованого виробництва представлено в табл. 6.14.

Таблиця 6.14

Основні фонди виробництва

Назва ОЗ	Кількість	Термін експлуатації	Вартість / Амортизація	Постачальник	Джерело фінансування
Вентилятор	1	25	5500 / 220	Галич.Клімат.Техніка	Власні кошти
Фільтр	4	2	16000 / 8000	СКБ Техно-фільтр	Власні кошти
Ресивер	1	5	10000 / 2000	Airpol	Власні кошти
Кондиціонер	1	5	8000 / 1600	ССК ТМ	Власні кошти
Насос	10	5	18000 / 3600	SEKO S.P.A.	Власні кошти
Термостат	1	10	4000 / 400	МІКРОМЕД	Інвестиції
Інокулятор	1	5	80000 / 16000	Flowtam	Гранти
Дозатор	23	2	11500 / 5750	Titan Ultrasonic	Власні кошти
Виробничий ферментер	1	5	245000 / 49000	BAOXING	Гранти, інвестиції
Бідистилятор	1	5	40000 / 8000	МІКРОМЕД	Інвестиції
Іонообмінна колонка	1	5	38000 / 7600	JISHUI	Власні кошти
Випарювач	1	5	64000 / 12800	LAB1ST	Гранти
Сушка	1	5	120000 / 24000	SHJUMP	Інвестиції
Фільтраційна установка	1	5	25000 / 5000	BTS Engineering	Власні кошти
Машина для наповнення і запайки ампул	1	10	25000 / 2500	Marchesini group	Власні кошти
Автоматична інспекційна машина	1	10	185000 / 18500	BREVETTI	Власні кошти
Всього			895000/ 164970		

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ

Арк.

117

Оборотними засобами виробництва є: основна та допоміжна сировина, матеріали, водо- та енергопостачання [50]. Витрати на оборотні фонди охарактеризовано в табл. 6.15.

Таблиця 6.15

Оборотні фонди виробництва

Назва ОБФ	Норма витрат на рік	Загальна вартість, грн/рік	Постачальник	Джерело фінансування
Основна сировина	3805,44 кг	40536,04	Українські виробництва	Власні кошти
Допоміжна сировина	451,2 кг	126260,3	Українські та іноземні виробництва	Власні кошти та інвестиції
Матеріали	1428000 шт	3840300	Українські виробництва	Власні кошти та інвестиції
Водопостачання	71,7 м ³	1634,76	«Київводоканал»	Власні кошти
Енергопостачання	84530 кВт	223159,2	«ДТЕК Київські електромережі»	Власні кошти
Всього		4231890,3		

Для якісного виробництва препарату необхідне забезпечення кваліфікованими кадрами, що представлені в табл. 6.16.

Таблиця 6.16

Забезпечення трудовими ресурсами

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати, грн/рік	Джерело фінансування ФОП
Робочі основні	Оператор	4	Вища освіта	576000	Власні кошти, інвестиції та з прибутку
	Технолог	1	Вища освіта	120000	
Робочі допоміжні	Пакувальник	2	Вища освіта	228000	
	Прибиральниця	2	Закінчена середня освіта	204000	
Спеціалісти	Біотехнолог	1	Вища закінчена освіта, досвід роботи по спеціальності більше 3 років	180000	
	Мікробіолог	1	Вища закінчена освіта, досвід роботи по спеціальності більше 3 років	156000	
Молодший персонал обслуговування	Лаборант	3	Вища освіта, бажано досвід роботи	342000	
Керівники	Начальник зміни	1	Вища закінчена освіта, досвід роботи по спеціальності більше 5 років	216000	
Всього		16		2022000	

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ

Арк.

119

Загальні витрати на оборотні засоби підсумовано в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Витрати оборотних фондів

Назва	Витрати, грн/рік
Сировина і матеріали	4007096,34
Електроенергія	223159,2
Водопостачання	1634,76
ФОП	2022000
Всього	6253890,3

Існує декілька основних методів ціноутворення. Згідно витратного методу ціноутворення необхідно розрахувати річну собівартість [50]:

$$C = A + \text{ОбФ} = 164970 + 6253890,3 = 6418860,3 \text{ грн}$$

Собівартість на упаковку:

$$C = 6418860,3 / 102000 = 62,9 \text{ грн/уп.}$$

При розрахунку витратним методом фіксований відсоток від собівартості беремо 3-5%:

$$\begin{aligned} \text{Ц} &= C + \text{фіксований відсоток прибутку (від C)} = C + 0,05 \cdot C = \\ &= 62,9 + 0,05 \cdot 62,9 = 66 \text{ грн/уп.} \end{aligned}$$

Згідно параметричного методу розрахуємо нашу ціну, порівнюючи з конкурентною компанією ТОВ ФК «Здоров'я», використовуючи балову оцінку з табл. 6.7. Тут ціна за 1 упаковку складає 80 грн.

Ціна одного балу складає:

$$P_{16} = \frac{80}{3,7} = 21,6 \text{ грн}$$

Тоді ціна нашого виробу:

$$\text{Ц} = 21,6 \cdot 4,7 = 101,5 \text{ грн}$$

Згідно параметричного методу:

$$Ц_{\text{н}} = Ц_{\text{б}} \cdot \frac{\text{Балова оцінка нової моделі}}{\text{Балова оцінка базової моделі}},$$

Це означає, що наша ціна становитиме:

$$Ц_{\text{н}} = 80 \cdot \frac{4,7}{3,7} = 101,5 \text{ грн/уп.}$$

Конкурентний метод базується на аналізі поточних цін на даний товар на ринку. Враховуючи, що діапазон цін на товари-аналоги становить до 80-90 грн, вирішено обрати цінову категорію – 75 грн.

Ціни нашого продукту, утворені різними методами, представлено в табл.6.18.

Таблиця 6.18

Утворені ціни продукту різними методами

Метод ціноутворення	Ціна, грн/уп.
Параметричний	101,5
Конкурентний	75
Витратний	66

Задля успішності проекту використовуємо конкурентний метод з ціною 75 гривень за упаковку.

Для аналізу точки беззбитковості вирахуємо:

- 1) Змінні витрати – 6 253 890,3 грн
- 2) Постійні витрати – 164 970 грн
- 3) Повні витрати = 6 253 890,3 + 164 970 = 6 418 860,3 грн
- 4) Виручка: 75 · 102 000 = 7 650 000 грн

Так як вирішено обрати ціну 75 грн/уп., тоді точку беззбитковості вираховуємо:

$$Q = \frac{\text{ПВ}}{\text{Ц} - \text{ЗВ}}, \text{ де}$$

ПВ – постійні витрати , ПВ = 164 970 грн;

ЗВ – змінні витрати на одну упаковку: $6\,253\,890,3 / 102\,000 = 61,31$ грн/уп.

Кількість упаковок, що забезпечує беззбитковість:

$$Q = \frac{ПВ}{Ц - ЗВ} = \frac{164\,970}{75 - 61,31} = 12050,4 = 12050 \text{ уп.}$$

Загальний аналіз точки беззбитковості зображено на рис.6.2.

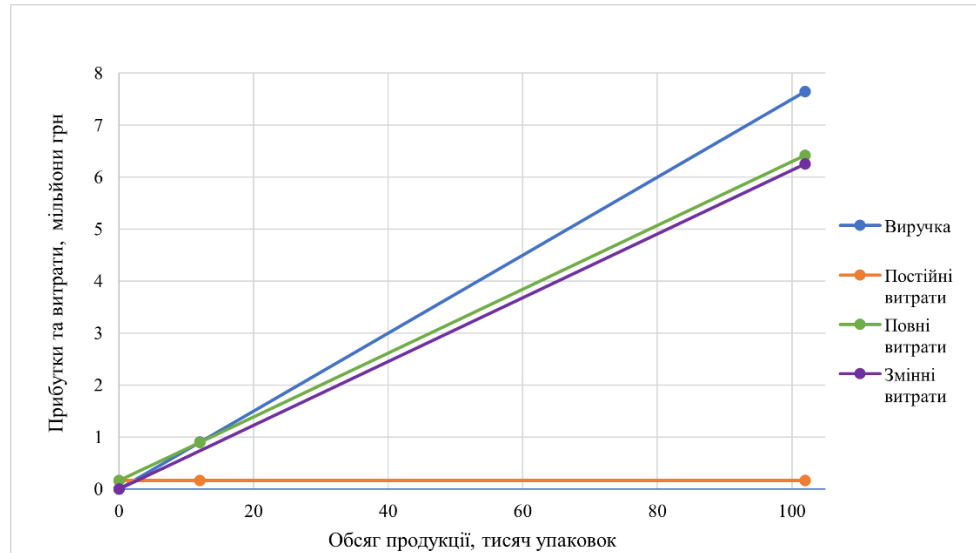


Рис. 6.2. Аналіз точки беззбитковості

Таблиця 6.19

Калькуляція собівартості стартап-продукту

№	Етап розробки /елемент собівартості	Кількісний показник	Вартісний показник (грн)
1	Етап розробки ідеї та дослідження ринку заробітна плата і нарахування (ЄСВ) електроенергія	1	16000
		20 кВт	180
2	Етап впровадження ідеї сировина, матеріали заробітна плата і нарахування (ЄСВ) електроенергія, вода	100 упаковок	
		4,2 кг, 1400 шт.	3928,5
		2	28000
		82,9 кВт, 0,1м³	220,4

Продовження табл. 6.19

3	Етап дослідне впровадження сировина, матеріали амортизація заробітна плата і нарахування (ЄСВ) електроенергія, вода	3500 упаковок 146,1 кг, 49000 шт. 7 2900 кВт, 2,5 м ³	2 094 000 65988 85500 7713,5
4	Етап виробництва : 102 000 уп. сировина, матеріали амортизація заробітна плата і нарахування (ЄСВ) електроенергія, вода	8500 упаковок/ серія 204,5 кг, 1377600 шт. 16 81526,6 кВт, 69,2м ³	 3865669,4 98982 1920500 216680,1

Розраховані техніко-економічні показники наведено в табл. 6.20.

Таблиця 6.20

Техніко-економічні показники проєкту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення, формула розрахунку
1	2	3
1. Річний обсяг реалізації ідеї, технології, методики	Уп.	$B = 102000$
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком (окремо на процес розробки і на процес реалізації проєкту)	Осіб	Розробка: $\text{Чсп} = \text{Чяв} \times \text{Кпер} = 1 \times 1,1 = 1 \text{ особа}$ Реалізація: $\text{Чсп} = \text{Чяв} \times \text{Кпер} = 16 \times 1,1 = 18 \text{ осіб}$

1	2	3
3. У тому числі	Осіб	Кількість
- основних	2	5
- допоміжних	2	4
- спеціалістів	2	2
- молодшого персоналу обслуговування	1	3
- керівників	1	1
4. Середньорічний виробіток робітника	Уп./особу	$ППс.p. = B/Ч_{сп} = 102000 / 18 = 5666,67$
5. Капіталовкладення у проект:	Грн	7313860,3
- всього	Грн/уп.	$K = 71,7$
- на одиницю продукції		
6. Повна собівартість:	Грн	6418860,3
- всього	Грн/уп.	$C = 62,9$
- на одиницю продукції		
7. Відносний прибуток	Грн/уп	$\Pi = 75 - 62,9 = 12,1$
8. Рентабельність	%	$P = 12,1/62,9 * 100\% = 19,2$
9. Період повернення капіталовкладень	Років	$T_{пов} = K/\Pi = 71,7/12,1 = 5,9$
10. Фондовіддача виробничих фондів	Грн/грн	$\Phi B = (75 * 102000) / 895000 = 8,54$
11. Фондоємкість	Грн/грн	$\Phi C = 1/\Phi B = 1/8,54 = 0,12$
12. Продуктивність праці	Грн/особу	$ПП = 102000 / (18 * 5,9) = 960,45$
13. Коефіцієнт економічної ефективності		$E = \Pi/K = 12,1/71,7 = 0,7$

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

Моделюємо бізнес-процес нашого виробництва, карту викладено у табл.6.21.

Таблиця 6.21

Карта бізнес-процесів виконання стартап-проекту

Стадія реалізації стартап-проекту	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу	Верхня межа фінансових витрат
1	2	3	4	5
Розробка ідеї стартапу	Виникнення ідеї	Інтелектуальні	1 год	-
	Аналіз ринку		2 дні	-
	Визначення потенційних споживачів та їх потреб		10 днів	16 180 грн
Реалізації ідеї	Пошук спеціалістів для розробки технології виробництва	Інтелектуальні	10 днів	-
	Розробка оптимального складу поживного середовища та пошук найбільш продуктивного штаму, розрахунок обладнання, персоналу, сировини та матеріалів	Інтелектуальні, фінансові	7 днів	2000 грн

Продовження табл. 6.21

1	2	3	4	5
Реалізації ідеї	Розрахунок кількості коштів, що необхідні для проекту	Інтелектуальні, фінансові	7 днів	1000 грн
	Пошук інвесторів	Інтелектуальні	7 днів	-
	Розробка та підписання договорів з інвесторами	Інтелектуальні, фінансові	10 днів	5000 грн
	Пошук та влаштування працівників	Інтелектуальні, фінансові	20 днів	2000 грн
Впровадження у виробництво	Валідація виробничих методик	Інтелектуальні, фінансові, матеріальні	10 днів	10000 грн
	Створення допромислових серій та їх випробування	Інтелектуальні, матеріальні	7 днів	2 094 000 грн
	Закупівля остаточної сировини та матеріалів	Матеріальні	7 днів	3 865 669,4 грн
Масова реалізація	Пошук клієнтів та укладання з ними договорів	Інтелектуальні, фінансові	15 днів	6000 грн
	Розробка та розповсюдження реклами	Інтелектуальні, фінансові	15 днів	15000 грн

Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції	Елементи								
	Розробник ідеї	Начальник зміни	Біотехнолог	Мікробіолог	Бухгалтер	Оператор	Лаборант	Маркетолог	Юрист
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Виникнення ідеї	+								
Аналіз ринку	+								
Визначення потенційних споживачів та їх потреб	+								
Пошук спеціалістів для розробки технології виробництва	+								
Розробка оптимального складу поживного середовища та пошук найбільш продуктивного штаму, розрахунок обладнання, персоналу, сировини та матеріалів	+	+	+	+					
Розрахунок кількості коштів, що необхідні для проекту	+				+				
Пошук інвесторів	+				+				

Продовження табл.6.22

Розробка та підписання договорів з інвесторами	+				+				+
Пошук та влаштування працівників	+								+
Валідація виробничих методик			+	+		+	+		
Створення допромислових серій та їх випробування		+	+	+		+	+		
Закупівля остаточної сировини та матеріалів		+		+	+				+
Пошук клієнтів та укладання з ними договорів	+				+				+
Розробка та розповсюдження реклами	+							+	

6.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними

На кожній стадії реалізації можуть виникати зовнішні та внутрішні ризики, які детальніше описано в табл. 6.23.

Таблиця 6.23

Ризики інноваційної розробки

Назва процесу/стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Розробка ідеї стартапу	Дослідження ринку	Відсутність зацікавленості споживача у товарі	Неправильна оцінка аналізованої інформації
Реалізація ідеї	Розробка оптимальної технології, закупівля сировини і матеріалів, найм кадрів	Відсутність відповідної сировини та кваліфікованих працівників	Збитки через неправильно обрану технологію виробництва, недостатньо продуктивний штат продуцента, підвищення цін на сировину, некваліфікований персонал
Впровадження у виробництво	Організація лінії виробництва	Вихід з ладу обладнання та зіпсування сировини	Збитки через вихід з оптимальних термінів виробництва

Масова реалізація	Укладення договорів з аптечними мережами, державними та приватними медичними установами	Відсутність рентабельності через комісію	Комерційні ризики (недоставка продукції, недотримання умов зберігання через що знижується якість нашої продукції)
	Постачання товару	Затримки доставки	
	Рекламування товару	Відсутність зацікавленості споживача у товарі	Неправильна оцінка інформації

Таблиця 6.24

Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання

№	Сфера	Перелік ризиків інноваційної розробки	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
1	2	3	4	5
1	Постачальники	Зміна ціни на сировину	Середня	Підвищення цін готової продукції
		Затримка постачань		Зупинка виробничого процесу, не дотримання терміну виробничого плану, перевитрати через зірвану роботу

Продовження табл.6.24

1	2	3	4	5
		Виникнення додаткових вимог з боку постачальника	Середня	Можливі проблеми з постачанням сировини та затримка виробництва, внаслідок чого збільшення витрат
2	Споживачі	Ринковий ризик	Низька	Відсутність споживачів, банкрутство
		Виявлення претензій з боку споживачів	Низька	Витрати в зв'язку з відшкодуванням збитків клієнтів, втрата репутації
		Зміна вимог споживачів	Середня	Винайдення більш ефективного антибіотику, внаслідок чого втрачається актуальність даного препарату, збитки
3	Конкуренти	Зменшення ціни на продукцію в конкурентів, покращення якісних характеристик	Низька	Надання переваги конкурентам серед споживачів

1	2	3	4	5
4	Політика	Українсько-російська війна	Висока	Відсутність кваліфікованих працівників (мобілізація чоловіків); можливі проблеми з постачальниками та підприємствами для експорту і за кордон в тому числі
		Заборона на діяльність	Низька	Припинення виробництва, збитки
		Нестабільність політичної влади (страйки)	Середня	Часткове припинення роботи
5	Економіка	Економічна нестабільність в Україні та підвищення податків	Велика	Великі збитки, можливе банкрутство підприємства
		Банкрутство партнерів	Середня	Збитки, затримка виробництва, пошук нових партнерів
		Зміна валютних курсів	Висока	Підняття ціни на виробництво продукції, відповідно, і на сам продукт
6	Географія	Стихійні лиха в межах географічної області	Низька	Аварії на виробництві, травмування працівників

1	2	3	4	5
7	Демографія	Підвищення середнього віку населення України у зв'язку з еміграцією робото- та платоспроможної частини населення, внаслідок воєнного стану в Україні	Висока	Зменшення кількості реальних споживачів, що відносяться до категорії фізичних осіб
		Нестача робочої сили в регіоні	Низька	Затримка виробництва
8	НТП	Розробка нових технологій та продуктів даної сфери	Висока	Зменшення попиту на нашу продукцію
		Зміна параметрів нової техніки та технології	Середня	Витрати в зв'язку з новим обладнанням та впровадженням нових технологій в виробництво

Підсумувавши усі ризики та ймовірність їх настання, складено матрицю оцінку ризиків, що наведено у табл.6.25.

Матриця оцінки ризиків

За впливом ризиків на очікуваний результат		За ймовірністю настання ризиків		
Критерій ризику	Числове значення	Низька ймовірність	Середня ймовірність	Висока ймовірність
		1	2	3
Високий рівень впливу	3	Виникнення додаткових вимог з боку постачальника	Зменшення ціни на продукцію в конкурентів, покращення якісних характеристик	Зміна валютних курсів
			Зміна ціни на сировину	Економічна нестабільність в Україні та підвищення податків
Середній рівень впливу	2	Ринковий ризик	Банкротство партнерів	Підвищення середнього віку населення України у зв'язку з еміграцією частини населення
		Зміна вимог споживачів	Затримка постачань	
Низький рівень впливу	1	Стихійні лиха в межах географічної області	Виявлення претензій з боку споживачів	Розробка нових технологій та продуктів даної сфери
		Заборона на діяльність	Зміна параметрів технології	
		Нестача робочої сили в регіоні		

Для успішної реалізації стартапу розроблено план заходів з управління ризиками, що представлено в табл. 6.26.

Таблиця 6.26

План заходів з управління ризиками

Перелік ризиків інноваційної розробки	Методи управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання / застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління
1	2	3	4	5
Зміна ціни на сировину, затримка поставок, виникнення додаткових вимог з боку постачальника	Запобігання та контролювання ризику (укладання довгострокових контрактів, введення штрафів за затримки поставок)	Директор, бухгалтер, юрист	Під час впровадження у виробництво та під час масової реалізації	Зниження частоти збитків, пов'язаних з постачальниками та сировиною
Ринковий ризик	Запобігання та контролювання (грамотна маркетингова кампанія), страхування	Маркетолог	З початку реалізації ідеї	Збільшення зацікавленості споживачів
Виявлення претензій з боку споживачів	Запобігання та контролювання (проведення максимально ретельної роботи з контролю якості продукції відповідно до GMP та ДФУ 2.0)	Біотехнолог, оператор, лаборант	Під час масової реалізації	Зниження частоти збитків, пов'язаних з браком та неякісним товаром

1	2	3	4	5
Зміна вимог споживачів	Запобігання та контролювання (постійний моніторинг актуальності препарату)	Маркетолог	З початку реалізації ідеї	Збільшення зацікавленості споживачів
Зменшення ціни на продукцію в конкурентів, покращення якісних характеристик	Запобігання та контролювання (постійне вдосконалення якості нашої продукції)	Директор, біотехнолог, мікробіолог	Під час впровадження у виробництво і масової реалізації	Збільшення зацікавленості споживачів
Українсько-російська війна, Заборона на діяльність Нестабільність політичної влади (страйки)	Запобігання та контролювання (попереднє створення комплексу заходів, спрямованих на мінімізацію збитків, укладання договорів з іноземними клієнтами), страхування ризику	Директор, бухгалтер, юрист	З початку реалізації ідеї	Покриття збитків внаслідок несприятливих ситуацій для виробництва

1	2	3	4	5
Економічна нестабільність в Україні та підвищення податків, Банкротство партнерів, Зміна валютних курсів	Страховання ризику, запобігання та контролювання (резервування певних коштів для покриття додаткових витрат)	Директор, бухгалтер, юрист	З початку реалізації ідеї	Покриття збитків внаслідок несприятливих ситуацій для виробництва
Стихійні лиха в межах географічної області	Страховання	Директор, бухгалтер, юрист	З початку реалізації ідеї	Покриття збитків внаслідок несприятливих ситуацій для виробництва
Підвищення середнього віку населення України у зв'язку з еміграцією робото- та платоспроможної частини населення, внаслідок воєнного стану в Україні, Нестача робочої сили в регіоні	Запобігання та контролювання (надання робочих місць з конкурентною заробітною платою)	Директор, бухгалтер	З початку реалізації ідеї	Зниження частоти збитків, пов'язаних з нестачею працівників

1	2	3	4	5
Розробка нових технологій та продуктів даної сфери, Зміна параметрів нової техніки та технології	Запобігання та контролювання (впровадження нових технологічних рішень, співпраця з науковими інститутами та лабораторіями), поглинання ризику	Біотехнолог, мікробіолог	Під час впровадження у виробництво і масової реалізації	Збільшення зацікавленості споживачів, збільшення якості та інновацій продукту

В даній роботі було розроблено стартап-проект виробництва повного циклу «Гентаміцину сульфат» розчину для ін'єкцій. Описані загрози та можливості зовнішнього середовища, проаналізовано внутрішнє середовище та потенційних споживачів. Ключовим фактором успіху за методом Шонфільда є ефективність та якість готового продукту.

Розробивши стартап-проект даного виробництва, отримали такі економічні показники:

- ціна продукції: 75 грн/уп.;
- собівартість продукції: 62,9 грн/уп.;
- відносний прибуток: 12,1 грн/уп.;
- точка беззбитковості: 12050 упаковок;
- плановий рівень рентабельності: 19,2 %;
- період повернення капіталовкладень: 5,9 років.

Отримані дані є нормальними для даної галузі, що свідчить про можливу успішну подальшу реалізацію даної технології виробництва, задля задоволення потреб споживачів.

ВИСНОВКИ

В магістерській дисертації вдосконалено технологію виробництва «Гентаміцину сульфат» у вигляді розчину для ін'єкцій по 2 мл, що містить 40 мг гентаміцину в 1 мл розчину.

1. Для даного виробництва обрано високопродуктивний штам *Micromonospora echinospora* (Me-22) з максимальним виходом гентаміцину 2,68 г/л культуральної рідини.

2. Визначено оптимальні умови культивування продуценту: температура $27 \pm 1^\circ\text{C}$, швидкість аерації – 2 об/об·хв, швидкість перемішування – 200 об./хв, тривалість культивування – 72 години.

3. Обґрунтовано основні технологічні рішення: використання методу ультрафільтрації для виділення антибіотику з культуральної рідини та методу іонообмінної сорбції для подальшої очистки, що забезпечує високу якість очищення продукту від можливих домішок.

4. Складено матеріальний баланс на одну виробничу серію продукції, яка складає 8500 упаковок по 10 ампул.

5. Розроблено технологічну і апаратурну схему виробництва гентаміцину сульфату, основними стадіями якого є: виробниче культивування, виділення та очистка, концентрування, переведення в сульфатну форму, сушіння антибіотику, приготування готового розчину для ін'єкцій та розлив у ампули по 2 мл.

6. Наведено будівельну схему для реалізації технологічного процесу, де враховані вимоги нормативно-технічної документації щодо будівельних норм.

7. Розроблено стартап-проект виробництва, в якому розраховано собівартість продукції, що складає 62,9 грн/уп., плановий рівень рентабельності становить 19,2%, виробнича потужність – 102 000 упаковок на рік.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ		
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.			ВИСНОВКИ	Стадія	Арк.
Конс.						Д	139
							Архів
							145
Керівник		Богдан Т.З.			КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chen C, Chen Y, Wu P, Chen B. Update on new medicinal applications of gentamicin: evidence-based review. J Formos Med Assoc. 2014 Feb;113(2):72-82. doi: 10.1016/j.jfma.2013.10.002.
2. Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin. 2023 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32491482.
3. The WHO Collaborating Centres ATC/DDD Index. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=J01GB03 (дата звернення: 22.10.2023).
4. Офіційний сайт ПрАТ «Дарниця»: <https://www.darnitsa.ua/> (дата звернення: 12.10.2023)
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – К.: МОЗ України. - 2020 р.
6. ДСТУ ISO 14698-1:2008. Якість повітря. Чисті приміщення та відповідні контрольовані середовища. Контролювання біозабруднень. Частина 1. Загальні принципи та методи. Чинний від 2011-01-01.
7. ДСТУ Б А.3.2- 12:2009 ССБП. «Системи вентиляційні. Загальні вимоги». Чинний від 2009-12-23.
8. ДСанПіН 2.2.4-171-10. Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною. Чинний від 2022-04-01.
9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — 724 с. — ISBN 978-966-96478-8-7

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ		
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Чашка-Ратушна А.В.			СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		
Конс.							
Керівник		Богдан Т.З.					
					Стадія	Арк.	Архів
					Д	140	145
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

- 10.ДБН В.2.5-64:2012. Внутрішній водопровід та каналізація. Частина І. Проектування. Частина ІІ. Будівництво. Чинний від 2019-03-01.
- 11.Правила охорони поверхневих вод від забруднення зворотними водами. – К.: Кабінет Міністрів України. – Чинний від 30.10.2013.
- 12.Antibiotics Market Size, Share & Trends Report, 2023-2030. Market Research Reports & Consulting | Grand View Research, Inc. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/antibiotic-market> (дата звернення: 08.11.2023).
- 13.Інфекційна захворюваність населення України | Центр громадського здоров'я. Центр громадського здоров'я України | МОЗ. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini> (дата звернення: 09.11.2023).
- 14.Chen C, Chen Y, Wu P, Chen B. Update on new medicinal applications of gentamicin: evidence-based review. J Formos Med Assoc. 2014 Feb;113(2):72-82. doi: 10.1016/j.jfma.2013.10.002. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24216440.
- 15.Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология: производство биологически активных веществ : учеб. пособие : в 2 ч. Ч. 1 / Ю. М. Краснопольский, Н. Ф. Клещев ; Нац. техн. ун-т "Харьков. политехн. ин-т". – Харьков : НТУ "ХПИ", 2012. – 304 с.
- 16.M.Rajasimman and S.Subathra. Process Parameter Optimization for the Production of Gentamicin using Micromonospora Echiniospora Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2010; 37(1): 973-975.
- 17.Shaza Y. A. Qattan, Khattab A.A., (2020), “Gentamicin Production by Cultural Optimization System and Genetically Improved Mutants of Micromonospora echinospora”, Pharmacophore, 11(1), 15-26.
- 18.M. Himabindu, P. Ravichandra, K. Vishalakshi, Annapurna Jetty. Optimization of Critical Medium Components for the Maximal Production of Gentamicin by Micromonospora echinospora ATCC 15838 Using

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		141

Response Surface Methodology. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2006; 134(1): 143-146.

19. Meenavilli H, Potumarthi R, Jetty A. Gentamicin production by *Micromonospora echinospora* (Me- 22) in stirred tank reactor: effect of various parameters. J Basic Microbiol. 2008 Feb;48(1):53-8.
20. Himabindu, M., Potumarthi, R., & Jetty, A. Enhancement of gentamicin production by mutagenesis and non-nutritional stress conditions in *Micromonospora echinospora*. Process Biochemistry. 2007; 42(9), 1352–1356.
21. Countercurrent Separation of Natural Products: An Update / J. B. Friesen et al. Journal of Natural Products. 2015. Vol. 78, no. 7. P. 1765–1796.
22. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2018 Jul 02;67(2):303-309.
23. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence CA, Collins JJ. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. Cell. 2007 Sep 07;130(5):797-810.
24. Wei Z, Shi X, Lian R, Wang W, Hong W, Guo S. Exclusive Production of Gentamicin C1a from *Micromonospora purpurea* by Metabolic Engineering. Antibiotics. 2019; 8(4):267.
25. KEGG PATHWAY: Neomycin, kanamycin and gentamicin biosynthesis. *KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*. URL: <https://www.kegg.jp/pathway/ko00524> (дата звернення: 19.11.2023)
26. Yu Y, Zhang Q, Deng Z. Parallel pathways in the biosynthesis of aminoglycoside antibiotics. F1000Res. 2017 May 18;6:F1000 Faculty Rev-723. doi: 10.12688/f1000research.11104.1.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		142

- 27.Kudo, F., Eguchi, T. Biosynthetic genes for aminoglycoside antibiotics. J Antibiot 62, 471–481 (2009). <https://doi.org/10.1038/ja.2009.76>
- 28.Мосичев М.С., Складнев А.А., Котов В.Б. Общая технология микробиологических производств/ М.С. Мосичев, А.А. Складнев, В.Б. Котов. Учебное пособие, - М.: Легкая и пищевая промышленность, 1982 - 264 с.
- 29.Апарати мікробіологічної промисловості [Текст]: навч. посібник/ І.П.Данилов, С.І. Самійленко. – Харків : НТУ «ХП», 2008. – 272 с.
- 30.Гапонов К.П. Процессы и аппараты микробиологических производств. М.: Легкая и пищевая пром-ть, 1981. 240 с.
31. Буценко, Л. М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів : навчальний посібник для студ. вузів, які навч. за напрямом підготовки "Біотехнологія" / Л. М. Буценко, Ю. М. Пенчук, Т. П. Пирог. - К. : НУХТ, 2010. - 323 с.
- 32.Сорбционные методы выделения продуктов биосинтеза : учеб. пособие / В.С. Берсенёва, В.А. Бакулев.— Екатеринбург : Издво Урал. ун-та, 2018.— 80 с.
- 33.Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология: производство биологически активных веществ : учеб. пособие : в 2 ч. Ч. 1 / Ю. М. Краснопольский, Н. Ф. Клещев ; Нац. техн. ун-т "Харьков. политехн. ин-т". – Харьков : НТУ "ХПИ", 2012. – 304 с.
- 34.Rosenkrantz, Bernard E., et al. "Gentamicin sulfate." Analytical profiles of drug substances. Vol. 9. Academic Press, 1981. 295-340.
- 35.Технологія ліків промислового виробництва / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; За ред. В.І. Чуєшова. — Х., 2003.
- 36.The genus Micromonospora as a model microorganism for bioactive natural product discovery / M. S. Hifnawy et al. RSC Advances. 2020. Vol. 10, no. 35. P. 20939–20959.

37. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA, Coniglio CT, Charney W, Herzog HL, Black J. GENTAMICIN, A NEW ANTIBIOTIC COMPLEX FROM MICROMONOSPORA. J Med Chem. 1963 Jul;6:463-4. doi: 10.1021/jm00340a034.
38. Mullins J. A. A study of the ecology and taxonomy of micromonospora in the natural environment. [s.l.] : typescript, 1993. 258 p.
39. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулта, Р. Крига, П. Снита и др. – М.: Мир, 1997. – Т. 1–2. 9.
40. Micromonospora echinospora subsp. echinospora. BacDive | The Bacterial Diversity Metadatabase. URL: <https://bacdiv.dsmz.de/strain/7972#ISP%202> (дата звернення: 19.11.2023).
41. Taxonomy browser (Micromonospora echinospora). National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=1877&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock> (дата звернення: 19.11.2023).
42. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — 724 с. — ISBN 978-966-96478-8-7
43. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»
44. Сидоров Ю.І., Влязло Р.Й., Новіков В.П. Процеси і апарати мікробіологічної та фармацевтичної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Основи проектування: Навчальний посібник. - Львів: “Інтелект-Захід”, 2008, - 736 с.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		144

45. Галстян А. Г., Шапкін В. П., Бушуєв А. С. Основи проектування виробництв активних фармацевтичних інгредієнтів: навч. посіб. / за заг. ред. проф. Г. А. Галстяна. Київ: КНУТД, 2022. 316 с
46. Магістерська дисертація. Організація виконання і захисту, вимоги до структури, змісту та оформлення: навчальний посібник для здобувачів ступеня магістра за освітньою програмою «Біотехнології» спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія/ КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: Т. С. Тодосійчук, І. Р. Клечак, В. М. Ліновицька. – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. – 37 с.
47. ДБН В.2.5-67:2013 «Опалення, вентиляція та кондиціонування» чинний від 01.01.2014.
48. Наказ від 25.06.2014 № 179 «Про затвердження Порядку розроблення та затвердження технологічних нормативів використання питної води підприємствами, які надають послуги з централізованого водопостачання та/або водовідведення» чинний від 07.06.2022
49. ДБН В.2.5-28:2018 «Природне і штучне освітлення» чинний від 01.03.2019
50. Розроблення стартап-проекту: Практикум [Електронний ресурс]: навч. посіб. для студ. спеціальності 151 «Автоматизація та комп'ютерно-інтегровані технології» та спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» / О.А. Підлісна, Ю.В. Тюленєва ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – Електронні текстові дані (1 файл: 0,2 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. – 46 с.

					МД 162.БТ-2111.00.00.ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		145