

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

Факультет біотехнології і біотехніки

Кафедра промислової біотехнології

"На правах рукопису"

УДК 615.012.6

До захисту допущено

Завідувач кафедри

_____ Тетяна ТОДОСІЙЧУК

(підпис)

(ініціали, прізвище)

“ 18 ” листопада 2020 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

зі освітньо-професійною програмою 162 – Біотехнології та біоінженерія

на тему: Виробництво гризеофульвіну у таблетках

Виконала:

студентка 2 курсу, групи БТ-91мп

Конанчук Катерина Юріївна

(прізвище, ім'я, по батькові)

_____ (підпис)

Керівник: к.ф.-м.н кафедри промислової

біотехнології, проф.Литвинов Григорій Сергійович

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

_____ (підпис)

Консультант по апаратурній схемі виробництва:

к.т.н., доцент Шибецький Владислав Юрійович

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ініціали)

_____ (підпис)

Консультант з старт-апу

к.е.н., доцент Ткаченко Тетяна Петрівна

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ініціали)

_____ (підпис)

Рецензент: завідуючий кафедри трансляційної медичної

біоінженерії, д.б.н, професор Галкін Олександр Юрійович

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

_____ (підпис)

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

Студент _____
(підпис)

Київ – 2020

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського»
Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра промислової біотехнології

Рівень вищої освіти - другий (магістерський)

Спеціальність 162 – Біотехнології та біоінженерія

Освітньо-професійна програма Біотехнології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової
біотехнології

(підпис) Тетяна ТОДОСІЙЧУК
(ініціали, прізвище)

“16” вересня 2020 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студентці

Конанчук Катерині Юріївні

1. Тема дисертації Виробництво гризеофульвіну в таблетках

науковий керівник дисертації Литвинов Григорій Сергійвич
проф., к.ф.-м.н каф. пром. біотехнології,

затверджені наказом по університету від “ 12 ” листопада 2020 р. № 3294-с

2. Термін подання студенткою дисертації “ 12 ” грудня 2020 р.

3. Об’єкт дослідження технологія отримання лікарського засобу
гризеофульвіну

4. Вихідні дані призначення продукту - препарат для лікування дермато-
мікозів; форма випуску – таблетки, по 125г у таблетці;

потужність виробництва - 55650 таблеток/рік;

препарат повинен відповідати 571ДС ТПР .

5. Перелік завдань, які потрібно розробити
основна частина

- обґрунтувати вибір продуценту, технології та обладнання для її реалізації;

- обрати технологічну та апаратурну схеми;

- скласти матеріальний баланс виробництва;

- навести методи і точки контролю виробництва;

- розробити будівельну схему виробництва

економічна частина

– конкретизувати бізнес-ідею, мету стартапу, об’єкту дослідження;

– визначити граничну користь ідеї та конкретні переваги;

– проаналізувати зовнішнє та внутрішнє середовища стартапу;

- визначити ключові фактори успіху проекту та категорії потенційних споживачів;
- розрахувати собівартість стартап-продукту та визначити ціну на продукт;
- розробити карту бізнес-процесів виконання проекту;
- сформулювали перелік ризиків стартап-проекту та методи управління ними.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу
плакати формату A1: технологічна схема, апаратурна схема, план цеху

7. Орієнтовний перелік публікацій відсутній

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.	16.09.2020	01.11.2020
Старт-ап	к.е.н., доц. Ткаченко Т.П.	16.09.2020	15.11.2020

7. Дата видачі завдання 16 вересня 2020 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	06.10.2020	
2	Техніко-економічне обґрунтування	12.10.2020	
3	Розробка технологічної схеми	23.10.2020	
4	Розробка апаратурної схеми	01.11.2020	
5	Технологічна частина	08.11.2020	
6	Старт-ап	15.11.2020	
7	Будівельна частина	20.11.2020	
8	Розробка будівельної схеми	26.11.2020	
9	Оформлення магістерської дисертації	10.12.2020	

Студентка

Катерина КОНАНЧУК

Науковий керівник

Григорій ЛИТВИНОВ

РЕФЕРАТ

Об'єм магістерської дисертації складає 3 аркуші креслень у перерахунку на формат А1 та пояснювальна записка. Пояснювальна записка складається з вступу, п'яти розділів, висновків, переліку посилань та додатків. Об'єм роботи становить 126 сторінки, 4 рисунка, 29 таблиць і перелік посилань з 61 найменувань.

Об'єкт дослідження: технологія отримання лікарського засобу гризеофульвін.

Предмет дослідження: лікарський засіб гризеофульвін в таблетках.

Метою магістерської дисертації є удосконалення виробництва гризеофульвіну в таблетках використовуючи для культивування штам *Penicillium griseofulvum* PG3 і випускаючи його в таблетованій формі методом прямого пресування.

Запропонована технологія виробництва гризеофульвіну шляхом використання високопродуктивного штаму, оптимального поживного середовища та раціональних параметрів культивування. Розкриті технологічні процеси з розрахунком і вибором конструкції технологічного обладнання, на основі яких складена апаратурна схема технологічного процесу. Надані рекомендації щодо вибору штаму, складу поживного середовища та параметрів культивування, проведений патентний пошук. Запропоновані ефективні заходи з охорони праці. Проведений економічний розрахунок виробництва, який підтверджує конкурентоспроможність продукту, що випускається.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ГРИЗЕОФУЛЬВІН, ТЕХНОЛОГІЯ, ПРОДУЦЕНТ, ГЛИБИННЕ КУЛЬТИВУВАННЯ.Ю ФЕРМЕНТЕР, ТАБЛЕТУВАННЯ.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РЕФЕРАТ	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.						Д	4	126
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.						
Затверд.								

ABSTRACT

The volume of the master's dissertation consists of 3 sheets of drawings in terms of A1 format and an explanatory note. The explanatory note consists of an introduction, five sections, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the work is 126 pages, 4 figures, 29 tables and a list of links from 61 titles.

Object of research: technology for obtaining the drug griseofulvin.

Subject of research: griseofulvin drug in tablets.

The aim of the master's dissertation is to improve the production of griseofulvin in tablets using for cultivation a strain of *Penicillium griseofulvum* PG3 and releasing it in tablet form by direct compression.

The technology of griseofulvin production by using a highly productive strain, optimal nutrient medium and rational cultivation parameters is proposed. Technological processes with calculation and choice of a design of the technological equipment on the basis of which the hardware scheme of technological process is made are opened. Recommendations for the choice of strain, nutrient composition and cultivation parameters, patent search. Effective labor protection measures are proposed. An economic calculation of production, which confirms the competitiveness of the product.

KEY WORDS: DRUG, GRIZEOFULVIN, TECHNOLOGY, PRODUCER, DEEP CULTIVATION, FERMENTER, TABLETING.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РЕФЕРАТ	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.						Д	5	126
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.						
Затверд.								

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. Нормативно-технічна документація на сировину, допоміжні матеріали та на готову продукцію.....	11
РОЗДІЛ 2. Техніко-економічне обґрунтування	14
РОЗДІЛ 3. Технологічна частина.....	20
3.1. Склад підприємства та режим роботи.....	20
3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва.....	21
3.3. Обґрунтування вибору технологічної схеми виробництва.....	25
3.4. Технологічна схема виробництва.....	30
3.5. Характеристика біологічного агенту та процесу біосинтезу продукту.....	30
3.5.1. Характеристика біологічного агенту	30
3.5.2. Процес біосинтезу продукту.....	35
3.6. Апаратурна схема виробництва	37
3.7. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів.....	46
3.8. Опис технологічного процесу.....	57
3.9. Матеріальний баланс виробництва	74
3.10. Контроль виробництва	76
3.11. Відходи виробництва: технологічні та вентиляційні, їх використання та знешкодження.....	83
4. Будівельна частина	85
4.1. Генеральний план цеху.....	85
4.2. Теплопостачання.....	85
4.3. Вентиляція.....	86
4.4. Водопостачання	86
4.5. Каналізація.....	87

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Конанчук К.Ю.			ЗМІСТ	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.						Д	6	126
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.						
Затверд.								

4.6. Електропостачання	88
РОЗДІЛ 5. Стартап проект	89
5.1. Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження, місця розробки у інноваційному ланцюжку цінності.....	89
5.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу	92
5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту.....	98
5.4. Визначення категорій потенційних споживачів.....	101
5.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку.....	105
5.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту	112
5.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними.....	115
ВИСНОВКИ.....	120
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	121

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		7

ВСТУП

Останніми роками в світі спостерігається зростання кількості випадків грибкових захворювань. Сьогодні грибкові ураження шкіри є однією з актуальних проблем сучасної дерматовенерології, так як вони зустрічаються приблизно у 20% населення світу, та майже у 30% осіб, старших за 60 років. Згідно даними світової статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я відомо, що у кожної третьої людини лікарі діагностують мікоз [1].

Пріоритетним завданням Державної стратегії України щодо реалізації Державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на 2017–2025 рр. є поліпшення здоров'я населення шляхом забезпечення якісними, безпечними та ефективними лікарськими препаратами необхідного асортименту, зокрема протигрибковими засобами, що максимально задовільняють потреби споживачів.

Ринок протигрибкових лікарських засобів для лікування дерматомікозів є досить насиченим в основному за рахунок препаратів іноземного виробництва, що обумовлює достатньо високу вартість даних лікарських засобів, і, як наслідок, негативно впливає на їх соціально-економічну доступність для українського споживача.

Першочерговими завданнями щодо забезпечення населення протигрибковими лікарськими засобами залишаються: підвищення рівня доступності ліків для населення; подальше налагодження виробництва вітчизняних ліків.

В 2019 році протигрибкові препарати представляли 13 вітчизняних виробників та 45 закордонних компаній. Серед закордонних фірм провідними є «Schering"Plough», «Janssen"Cilag», «Bayer», «Elegant India», «Synmedic», серед українських - ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я», ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця",

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Конанчук К.Ю.			ВСТУП	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.						Д	8	126
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.						
Затверд.								

ВАТ "ХФЗ "Червона зірка", ВАТ «Вітаміни», ПАТ «Галичфарм», Львівтехнофарм «Юрія Фарм». На території України гризеофульвін виготовляє ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

За анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією лікарських засобів гризеофульвін відноситься до групи «D – Дерматологічні засоби», зокрема «D01BA01 – протигрибкові препарати для системного застосування».

Він став першим препаратом системного застосування для лікування поверхневих мікозів і вплинув на характер терапії дерматомікозів і оніхомікозів [2]. Неполієновий фунгістатичний антибіотик з групи грізанов гризеофульвін активний відносно нитчастих грибів видів *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*

Механізм дії гризеофульвіну пов'язаний з інгібуванням функції мітотичного веретена, в результаті чого порушується синтез ДНК та інгібується поділ грибкових клітин в метафазі. Резистентність до гризеофульвіну практично не розвивається.

Гризеофульвін застосовується для лікування дерматомікозів, ефективний при різному ступені захворювання на дерматомікозів у тварин, використовується у якості кормової добавки та для лікування сільськогосподарських рослин.

Актуальність полягає у виробництві таблетованих форм гризеофульвіну натомість порошку, суспензії, які виготовляються методом прямого пресування, що знижує собівартість лікарського засобу. Позитивні якості таблеток забезпечують: належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, що забезпечує високу продуктивність, чистоту і гігієнічність виробництва цих лікарських форм; точність дозування лікарських речовин, що входять у таблетку; портативність таблеток, що забезпечує зручність їх відпускання, зберігання і транспортування; тривалу цілісність лікарських речовин у спресованому стані; локалізацію дії лікарської речовини у певному відділі шлунково-кишкового тракту нанесенням оболонки, розчинних у кислому або лужному середовищі; запобіганню помилок при відпусканні і прийманні ліків. Тому випуск

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		9

гризеофульвіну у таблетованій формі призведе до збільшення збуту препарату, дозволить досягти його високої концентрації і отримати хороший місцевий ефект.

Новизною проекту є використання штаму *Penicillium griseofulvum* PG3, який був отриманий з гнилих яблук, зібраних в Північній Італії. Даний продуцент здатний синтезувати 54 г/л гризеофульвіну [3,4]. Крім того, *Penicillium griseofulvum* PG3 легко доступний, тому додаткові кошти не потрібно витратити.

Метою роботи є удосконалення виробництва гризеофульвіну в таблетках використовуючи для культивування штам *Penicillium griseofulvum* PG3 і випускаючи його в таблетованій формі методом прямого пресування .

Відповідно до поставленої мети, є необхідним вирішення наступних завдань:

- розробити вимоги до об'єкту проектування;
- вибрати і обґрунтувати оптимальні технологічні рішення щодо отримання біологічного агенту;
- підібрати та охарактеризувати штам антибіотика;
- розглянути основні фізико-хімічні характеристики кінцевого продукту та біохімічні основи його виробництва; скласти матеріальний баланс виробництва;
- розробити технологічну схему отримання гризеофульвіну; у відповідності до технологічної схеми скласти апаратурну схему технологічного процесу;
- вибрати та обґрунтувати основне обладнання, провести технологічний та конструктивний розрахунки;
- зробити креслення розрізу виробничих приміщень;
- розробити стартап проекту.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						10
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

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

Назву готового продукту затверджено в Державній Фармакопеї України [5] – гризеофульвіну таблетки (Griseofulvin tablets). Відомості про гризеофульвін, дозволеного для виробництва і застосування в Україні, містяться в Державному реєстрі лікарських засобів згідно наказу МОЗ № 537 від 01.08.2014 року за номером реєстраційного посвідчення UA/1280/01/01, за масовою часткою діючої речовини: 1 таблетка містить гризеофульвіну 125 мг [6].

Препарат має відповідати вимогам монографії «Таблетки» .

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я та Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення від 27.10.2004 року № 287 «Про рішення щодо погодження нормативно-технічної документації з виробництва лікарських засобів» погоджений 571ДС технологічний промисловий регламент на виробництво гризеофульвіну, таблетки по 0,180 г, 20таблеток x 2 у контурних чарункових упаковках ТПР 64-23518596-054-2004 [7].

Вода, що використовується у виробництві гризеофульвіну, є очищеною водою. Вона має бути придатною для застосування відповідно до передбачуваного призначення і відповідати вимогам Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України щодо води очищеної [8]. Крім того враховуються рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації» [9].

Для забезпечення здорових і безпечних умов праці людини, повітряне середовище повинно відповідати встановленим нормам виробничого мікроклімату за ДСН 3.3.6.042-99 «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень». Серед цих нормативів особливе значення мають: температура повітря в приміщенні; відносна вологість повітря; рухливість

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ				
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ НА ГОТОВУ		Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.							Д	11	126
							КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.							
Затверд.									

повітря; теплове випромінювання [10].

Для створення здорових і безпечних умов праці на виробництві визначаються концентрації шкідливих речовин у повітрі і забезпечується їх знешкодження. В залежності від ступеня токсичності встановлюються допустимі норми їх в повітрі робочої зони виробничих приміщень [10]. Вміст шкідливих речовин в повітрі робочої зони підлягає систематичному контролю для попередження їх перевищення.

До виробництва стерильних лікарських засобів ставлять такі загальні вимоги:

1. Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах. Доступ в них персоналу, надходження обладнання, сировини і матеріалів має здійснюватись через повітряні шлюзи. Повітря в них постачається крізь фільтри відповідної ефективності.

2. Операції з виготовлення продукції та дозування мають здійснюватися в окремих зонах чистої зони.

3. Чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікуються відповідно до їх характеристик згідно з вимогами Належної виробничої практики. Ці зони повинні забезпечувати визначений рівень чистоти повітря в оснащеному стані. Оснащений стан чистого приміщення — це умова, згідно якої виробниче обладнання встановлене і придатне до роботи. Функціонуючий стан чистого приміщення — це умова, згідно якої обладнання використовується у встановленому режимі з визначеною кількістю працюючого персоналу.

Для виробництва стерильних лікарських засобів виділяють чотири класи.

Належна виробнича практика регламентує основні вимоги до чистоти повітря при виробництві стерильних лікарських засобів в оснащеному і експлуатованому стані. Для виробництва стерильних лікарських засобів виділяють чотири типи зон.

Клас А — локальна зона для операцій, при яких контамінація може становити високий ризик для якості продукції. Такі умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						12
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Клас В — навколишнє середовище для зони класу А у разі виготовлення і дозування в асептичних умовах.

Клас С і Д — чисті зони для здійснення менш критичної стадії виробництва стерильної продукції.

Фасування продукції, коли ризик для якості продукції внаслідок контамінації майже виключений, проводять в приміщеннях з класом чистоти А. Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізаційній фільтрації, проводять в приміщеннях з класом чистоти С. Приготування розчинів і підготовка компонентів первинного пакування для подальшого фасування проводять в приміщеннях з класом чистоти D [11].

Для досягнення зон класів чистоти В, С і D необхідна кратність обміну повітря, що враховує розмір кімнати, обладнання і персонал, які в ній знаходяться. Для зон з класом чистоти А, В і С система постачання повітря повинна мати відповідні фільтри [12].

Заходи щодо безпечного ведення технологічних процесів, які раніше викладалися у відповідних розділах регламентів, складених за ГНД 09-001-98 ГНД 09-001-98 «Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження» та ОСТ 42У-2-92 «Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения», згідно із законом України «Про охорону праці» повинні бути викладені в нормативних актах з охорони праці підприємства. Ці документи повинні бути обов'язковими додатками до виробничої технологічної нормативної документації. Що стосується заходів з охорони навколишнього середовища, то вони повинні бути викладені в документах системи управління охороною навколишнього середовища відповідно до положень ДСТУ ISO серії 14000 [13].

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		13

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Одним з можливих шляхів отримання протигрибкового засобу - гризеофульфіну є біотехнологічний спосіб, а саме використання продуценту *Penicillium griseofulvum* в умовах глибинного культивування в середовищі, що містить: кукурудзяний екстракт; глюкозу; лактозу; KH_2PO_4 ; NaNO_3 , KCl ; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$; $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ і $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Удосконалення технології отримання цільового продукту здійснюється завдяки використанню високоефективного штаму – *Penicillium griseofulvum* PG3, культивування якого забезпечує високий вихід гризеофульвіну, продуктивність якого складає до 54 г/л, при інтенсивності аерації, оптимальній температурі 24 -30°C, рівні pH = 6,5 - 7,2.

Отримання гризеофульвіну шляхом мікробіологічного синтезу - найбільш перспективний і економічно вигідний спосіб одержання антибіотика. Перевагами мікробіологічного синтезу є те, використовуючи оптимальне живильне середовище для культивування, високопродуктивні штами мікроорганізмів, покращуючи умови культивування можливо значно збільшувати вихід гризеофульвіну.

Кожний п'ятий житель України страждає грибковим захворюванням шкіри, волосся та нігтів. Незважаючи на очевидні успіхи і досягнення медицини, кількість таких хворих щороку збільшується [14].

Протигрибкові засоби є надзвичайно привабливою фармакотерапевтичною групою для фірм виробників та реалізаторів продукції, оскільки певна частина препаратів або навіть окремі дози дозволено продавати без рецепта лікаря.

Нині в Україні зареєстровано майже 100 торгових назв протигрибкових препаратів. Однак якщо 4 роки тому приблизно 80% асортименту становив імпорту, то тепер його частка знизилася до 65%, що слід розцінювати як позитивне структурне зрушення на українському фармацевтичному ринку. У 2019 році

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ				
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО- ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ		Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.							Д	14	126
							КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.							
Затверд.									

протигрибкові препарати в Україні представляли 13 вітчизняних виробників та 45 закордонних компаній. Серед закордонних фірм провідними за кількістю торгових назв є «Schering"Plough», «Janssen"Cilag», «Bayer», «Elegant India», «Synmedic». Активно пропонують свої препарати фірми «Зентіва», «Актавіс», «KRKA», «Agio». Вітчизняні ліки поступово витісняють тотожні за ціновими і споживчими характеристиками.. Загалом на ринку представлені препарати 25 міжнародних назв активних речовин. Із них в Україні випускають 8 (без урахування комбінацій). Це біфоназол (ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»), грізеофульвін (ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»), клотримазол (ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»), міконазол (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"), мірамістин (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"), ністатин (ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»), ВАТ «Вітаміни», «Технолог», ПАТ «Галичфарм», ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я», Львівтехнофарм), флуконазол (Львівтехнофарм «Юрія Фарм», ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»), еконазол (ПАТ «Лекхім – Харків», ВАТ "ХФЗ "Червона зірка").

Для лікування мікозів шкіри, волосся та нігтів основним препаратом з 1959 р. в Україні та інших країнах світу є грізеофульвін. На зміну йому прийшли нові антимікотичні препарати, однак і на сьогодні грізеофульвін лишається ефективним системним антимікотиком у лікуванні мікозів шкіри. Це доведено дослідженнями і практичним досвідом застосування препарату в Україні та інших країнах світу [15, 16, 17].

Після аналізу публікацій, звітів та статистики типом проектних дій обрано реконструкцію діючого виробництва. Вона дозволяє збільшити випуск продукції за рахунок використання більш продуктивного штаму *Penicillium griseofulvum* і підвищити якість продукції за рахунок випуску продукції в таблетованій формі; створювати маловідходні та безвідходні виробництва; поліпшувати техніко-економічні показники з меншими витратами і в коротші терміни, ніж при будівництві нових виробництв [18].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		15

Гризеофульвін застосовується для лікування дерматомікозів. Тому для розрахунку річної потреби проаналізовано статистику саме цих захворювань на території України. Згідно даних наведених в медичних журналах, статтях та інтернетних джерелах загальна кількість людей, які страждають мікозами становить сьому частину населення країни [19]. Враховуючи те, що чисельність населення України, за оцінками Держстату, на 1 грудня 2019 році становило 41 млн 922,7 тис осіб, серед них дітей – 6480979 осіб, можемо розрахувати кількість хворих. Отже, загальна кількість хворих – 5990 тис. чоловік, серед них дітей – 926 тис. осіб. Треба розрахувати необхідну кількість препарату для лікування дорослих та дітей. Курс лікування для дорослих становить по 8 таблеток на добу від 2 до 6 неділь, у разі тяжких випадків до 12 місяців, а для дітей – по 3-5 таблеток на добу від 2 до 6 неділь. Тобто курс лікування для дорослого щонайменше становить становить 112 таблеток, а для дітей – 42 таблеток. Щонайменша потрібна кількість таблеток для дорослих на рік становить: $112 \text{ табл.} \times (5990 - 926) \text{ тис.чоловік} = 567168000 \text{ табл./рік} = 14179200 \text{ уп/ рік}$, для дітей: $42 \text{ табл.} \times 926 \text{ тис.чол.} = 38892000 \text{ табл./рік} = 972300 \text{ уп/рік}$, всього: 15151500 уп/рік.

Крім того гризеофульвін застосовується при лікуванні захворювань на дерматомікозів у тварин, для лікування сільськогосподарських рослин і використовується у якості кормової добавки.

На даний час в Україні необхідно збільшити об'єм виробництва гризеофульвіну, який можливий за рахунок використання більш продуктивного штаму *P.griseofulvum*.

Запропонована технологія виробництва гризеофульвіну з використанням штаму *Penicillium griseofulvum* PG3, який був отриманий з гнилих яблук, зібраних в П'ємонті, Північна Італія [20], здатний синтезувати 54 г/л антибіотику.

Досить високий вихід гризеофульвіну, що складає до 54 г/л, забезпечує культивування штаму *Penicillium griseofulvum* PG3 в середовищі наступного складу (г/л): кукурудзяного екстракту – 1; глюкози – 11; лактози – 28; KH_2PO_4 –

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						16
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

0,5; NaNO_3 – 3, KCl – 1; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,25; $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ – 0,02; $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,044 і $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ – 1.

Для отримання антибіотику використовувався *P. nigricans*, вихід гризеофульвіну складав понад 30-35 г/л [21]. *P. nigricans* в процесі розвитку утворював незначну концентрацію патуліну (до 26,4 мг/кг⁻¹) – токсичну цвіль (мікотоксин).

Гризеофульвін отримували культивуванням *Penicillium urticae*, який синтезував 42 г/л гризеофульвіну в глибинних умовах після 150 годин культивування в середовищі, що потребувало багато кукурудзяного екстракту, високої концентрації амонійних сполук та високої концентрації NaCl [22].

Найбільш продуктивним для виготовлення препарату став *Penicillium griseofulvum*. Вивчено мінливість штаму *P. griseofulvum* PG3 за рівнем синтезу антибіотику при вирощуванні на повноцінних живильних середовищах. Антибіотик синтезується в глибинних умовах культивування. Найвищу антибіотичну активність він має на вищезазначеному середовищі, коли джерелом вуглецю служить глюкоза і лактоза. Споживання лактози починається не відразу, а після деякого періоду адаптації, протягом якого відбувається утворення ферменту, який розчеплює її. Тому стає недоцільним вносити середовище дробно. Вихід гризеофульвіну на лактозному середовищі підвищується в порівнянні з використанням сахарози на 15%.

Наявність кукурудзяного екстракту в середовищі повністю забезпечує продуцент гризеофульфіну азотом і містить додатковий вуглець. Необхідно зазначити, що культивування цього штаму дозволяє вносити в поживне середовище NaCl набагато в менших кількостях [23].

Для кращого виходу продукту в середовище культивування вносять органічні кислоти та проводять аерацію культури. Максимальне його накопичення відбувається при інтенсивності аерації, близькою до одиниці [24]. В залежності від рН культура може змінювати культуральні, морфологічні ознаки, що впливає на фізіологічну активність гриба. Кількість клітин краще розвивається при рН = 4,5 – 5,5. А синтез антибіотику краще проходить при рН = 6,5 – 7,2.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						17
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

В якості джерел фосфору *P. griseofulvum* PG3 може використовувати як фосфати, так і фітати. Це свідчить, що забезпечити культуру всіма потрібними сполуками для біосинтезу можливо без особливих складностей [25].

Отже, культивування штаму *Penicillium griseofulvum* PG3, який має високий рівень продуктивності, більш економічний, буде використовуватися в запропонованій технології для виробництва гризеофульвіну з метою збільшення об'єму виробництва і для досягнення збільшення його ефективності [3].

Вихідна сировина та матеріали для отримання гризеофульвіну мають відповідати вимогам науково-технічної документації. Для виробничого вирощування *Penicillium griseofulvum* PG3 необхідно забезпечити виробництво кукурудзяним екстрактом (ОСТ 18005-94); глюкозою (ДСТУ 4464:2005); лактозою (ГОСТ ISO 12779-2014); калієм дигідрофосфатом KH_2PO_4 (ГОСТ 4198-75); нітратом натрію NaNO_3 (ГОСТ 19906-74), калієм хлоридом KCl (ГОСТ 45-68-95); магнієм сірчаноокислим $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4523-77); сульфатом марганця $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 435-77); цинком сірчаноокислим 7-водним $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4174) і кальцієм вуглеокислим $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4221-76).

Для виробництва гризеофульвіну в таблетованій формі необхідна забезпеченість допоміжними речовинами, що входять до складу препарату : лактози моногідрат (ГОСТ 6038-74), крохмаль кукурудзяний (ДСТУ 3976 –2000), поліетиленгліколь (ГОСТ 25163-82), повідон (ГОСТ 4159-79), магнію стеарат (ГОСТ 32770-2014) [26].

Такий склад дає можливість використовувати метод прямого пресування для отримання таблеток гризеофульвіну, а саме зменшити насипну густину, збільшити пресованість, покращити плинність таблеткової маси, а також анулювати адгезію таблеткової маси до робочих частин інструменту. З цією метою у лікарському засобі використовують магнію стеарат. Для досягнення необхідної сили зчеплення при невеликих тисках до таблетованої маси додається поліетиленгліколь, який при заповненні міжчасткових просторів збільшує площу контактуємих поверхонь. До складу гризеофульвіну також включено повідон і крохмаль кукурудзяний, які виконують не лише своє основне функціональне

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						18
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

призначення – зв’язувальної речовини та дезінтегранту, а й сприяють покращенню властивостей пластичності таблетованої маси. Це дозволяє забезпечити міцність і стираність лікарського засобу.

Важливе значення має вибір технологій для таких етапів як: санітарна підготовка виробництва та персоналу, приготування поживного середовища, отримання посівного матеріалу, виробниче культивування, виділення, очищення, сушіння, виробництво таблеток, розфасовка й пакування антибіотика, переробка відходів і вторинних продуктів.

Для ефективної роботи підприємство по виробництву гризеофульвіну розташоване недалеко від транспортної мережі, що зменшує величину витрат на доставку сировини та матеріалів, забезпечено водою, електроенергією, парою, паливом [13].

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						19
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

РОЗДІЛ 3.ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Склад підприємства та режим його роботи

Основне виробництво підприємства забезпечують допоміжні дільниці, які здійснюють підготовку повітря, отримання енергоносіїв, пари, води та оброблення відходів виробництв.

Допоміжні дільниці здійснюють підготовку повітря попередньою очисткою від механічних часток та пилу, на головних, індивідуальних фільтрах за допомогою фільтрів тонкої очистки типу «ФТОВ» з ефективністю очистки 99,9 %.

Сучасна практика виробництва лікарських засобів орієнтована на застосування способів водопідготовки у відповідності з якими воду очищену отримують методом дистиляції в дистиляційних апаратах.

Джерелом теплопостачання підприємства є власна ТЕЦ. Теплоносієм є пара з температурою +130°C і перегріта вода з початковою температурою +150°C і кінцевою + 70°C.

На підприємстві живлення електроустаткування здійснюється від трифазної 4-х провідної електричної мережі змінного струму промислової частоти із глухозаземленою нейтраллю напругою 380/220 В.

На даному виробництві постає питання оброблення відходів виробництва без ризику перехресного забруднення. Для цього діє система поводження з небезпечними відходами на виробництві. Система призначена для перетворення Відходів і використовує, як стерилізуючий агент, пар. Вона включає в себе: герметичне підключення до приміщень, де утворюються відходи; автоматичне переміщення відходів через систему трубопроводу; обробку - стерилізацію та подрібнення відходів під тиском; автоматичне вивантаження в контейнер

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.						Д	20	126
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.						
Затверд.								

мусорних відходів; стерилізацію всієї системи парою. Після обробки відходи стерильні, фрагментовані, нетоксичні, в основному тверді можуть бути утилізовані як звичайні комунальні відходи.

Підприємство працює в змінному режимі без вихідних. Проведення капітальних та планових зупинень для проведення ремонту на підприємстві передбачає 5% від загального календарного часу, тобто кількість робочих днів з урахуванням капітальних та планових зупинень для проведення ремонту складає: $P_{\text{роб.дн.}} = 365 - 0,05 \times 365 = 347$ днів.

3.2 Характеристика кінцевої продукції виробництва

Гризеофульвін (грицин) – протигрибковий антибіотик, який виділений із *Penicillium griseofulvum* (синонім *P. patulum*) в умовах глибинного культивування в середовищі, що містить кукурудзяний екстракт, лактозу, KHPO_4 і KCl .

Міжнародне найменування – *Griseofulvinum*. По АТС класифікації відноситься до лікарських засобів класу – D01B A01.

Також існують назви дульцин, фульцин, фульвицин, гризовин, грицин, грифульвін [27].

Гризеофульвін широко використовують у дерматології. Це - ефективний засіб проти трихофітії (стригучого лишая), що викликається грибом *Trichophyton rubrum*. Він проявляє позитивну дію при лікуванні ряду інших шкірних захворювань і хвороб нігтів. Препарат має спектр протигрибкової дії, спрямований на збудників дерматомікозів, таких, як трихофітони, епідермофітони, мікроспори, фавус.

Також антибіотик гризеофульвін застосовується в онкології. Препарат блокує процеси розходження хромосом під час мітотичного поділу ракових клітин і це призводить до їх руйнуванню [28,29].

Гризеофульвін ефективний при різному ступені захворювання на дерматомікози у тварин, а також при зниженому імунітеті при проведенні специфічної профілактики і вакцинотерапії. Також можливим є використання його у якості кормової добавки [30].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						21
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Гризеофульвін використовуються для лікування сільськогосподарських рослин. Це ефективний препарат для боротьби з борошнистою росою полуниці, огірків, зі збудником в'янення цитрусових; він проявляє біологічну дію проти збудника кили капусти [31].

Таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

Препарат у вигляді готової лікарської форми випускається у формі таблеток. 1 таблетка містить гризеофульвіну 125 мг; по 20 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці. Допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, поліетиленгліколь, повідон, магнію стеарат.

Температура плавлення гризеофульвіну ($C_{17}H_{17}O_6Cl$) складає $T_{\text{плав}} = 218 - 219^\circ \text{C}$, субстанція має білий або білий з жовтуватим відтінком колір. Знаходиться у вигляді кристалічного порошку зі слабким специфічним (грибним) запахом. Практично не розчиняється у воді. Малорозчинний в етанолі, метанолі, ацетоні, бензолі, етилацетаті, оцтовій кислоті. Розчинність у диметилформаміді при 25°C становить 12 - 14 г/100 мл. Стабільний при високій температурі до 160°C . В ультрафіолетовому опроміненні гризеофульвін має максимум поглинання при 236, 252, 291, і 324 нм. [27].

Практично нерозчинний у воді, добре розчинний у диметилформаміді і в тетрахлоретані, малорозчинний у безводному етанолі та в метанолі.

Встановлено будову гризеофульвіну, молекула якого за хімічною природою є гетероциклічним антибіотиком з заміщенням в 7 положенні атомом хлору (рис.3):

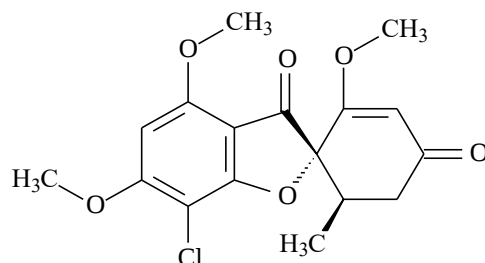


Рис.3 Структурна формула гризеофульвіну

Також існують назви дульцин, фульцін, фульвіцин, грізовін, гріцин, гріфульвін [27].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						22
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Хімічна назва (2S,6'R)-6'-Метил-2',4,6-триметокси-7-хлор-3H,4'H-спиро[1-бензофуран-2,1'-циклогекс[2]ен]-3,4'-діон.

Хімічна формула – $C_{17}H_{17}ClO_6$. Відомо точну масу однієї молекули, яка дорівнює 352,7663 М. [32]. Вміст гризеофульвіну у таблетці не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від вмісту гризеофульвіну, зазначеного в маркуванні.

Таблиця 3.1

Специфікація на таблетки гризеофульвіну

Найменування показника	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею. На поверхні таблеток допускається мармуровість	За п. 1, візуально
Ідентифікація	Метод тонкошарової хроматографії. УФ-спектр ідентичний спектру розчину стандартному зразку гризеофульвіну і має максимум при (236 ± 2) нм, (291 ± 2) нм.	За п. 2, ДФУ 2.2.7, 236; 291
Розмір часток	Розмір часток не більше 4 мкм	За п. 3, ДФУ 2.9.5, 3,4 мкм
Середня маса таблеток	$0,180 \pm 7,5\%$	За п. 5, ДФУ 2.9.7, 0,180
Залишкова волога	Не більше 3,0%.	За п. 6, ДФУ 2.5.72, 1,8%
Стиранність	Не більше 0,25%.	За п. 5, ДФУ 2.9.7
Супутні домішки	Сумарний вміст не більше 2,0%.	За п. 7, ДФУ 2.2.25, 1,4%.
Розчинення	Кількість гризеофульвіну, що перейшла в розчин через 45 хв, має бути не менше 95 %	За п. 8, ДФУ 2.9.3
Мікробіологічна чистота	Препарат повинен відповідати вимогам ДФУ 2.6.12, 2.6.13	За п. 9, ДФУ 2.6.12, 2.6.13
Кількісне визначення	Обчислюють вміст $C_{17}H_{17}ClO_6$ у таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, враховуючи заявлений вміст $C_{17}H_{17}ClO_6$ у ФСЗ гризеофульвіну для кількісного визначення методом РХ та ідентифікації. Вміст гризеофульвіну у таблетці має бути від 0,119 г до 0,131 г рахуючи на середню масу однієї таблетки.	За п. 10, ДФУ 2.2.29, 0,125
Зберігання	Зберігати у сухому, захищеному від світла місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.	

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докum.	Підпис	Дат		23

Термін придатності	4 роки	
--------------------	--------	--

Упаковка - по 20 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці [33].

На сьогоднішній день антибіотик гризеофульвін знайшов широке використання як лікарський та ветеринарний препарат.

Гризеофульвін — природний протигрибковий препарат. Він активний відносно нитчастих грибів: трихофітон (*Trichophyton spp.*), всіх видів (*T. mentagraphytes*, *T. rubrum*, *T. gallinae*, *T. concentricum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. quinckeanum*, *T. ferrugineum*, *T. equinum*, *T. verrucosum*, *T. megninii*), багатьох видів *Microsporum spp.* (*M. udouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*), а також *Epidermophyton floccosum*, *Epidermophyton achorionum*. Фунгістатичні концентрація гризеофульвина становить 0,2- 0,5 мкг / мл. До нього стійкі гриби Кандіда, актиноміцети, а також більшість збудників глибоких мікозів (криптококки, кокцидії, гістоплазми і ін.). Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні з протеїнами (димерами тубуліну) в мікротрубочках клітинних ядер грибів, порушення веретена поділу, пригніченні реплікації ДНК, що призводить до пригнічення мітозу грибових клітин на стадії метафази. Крім того, препарат пригнічує синтез білка в грибової клітці через порушення зв'язку з матричною РНК. Зв'язуючись з мікротрубочками цитоплазми, антибіотик порушує внутрішньоклітинний транспорт компонентів клітинної стінки гриба [34].

Гризеофульвін метаболізується в печінці з утворенням основних метаболітів: 6-метилгризеофульвіну та глюкуронідного похідного. Період напіввиведення становить 24 години. Виводиться нирками. Із сечею у незміненому вигляді виводиться менше 1 %, з калом - 36 %.

Таблетки гризеофульвіну фасуються в блістери. Відповідно нормативних документів зовнішня упаковка гризеофульвіну має забезпечувати належний захист від впливу всіх зовнішніх факторів, а також мати чітке маркування, що не видаляється [35]. До основних переваг блістерних упаковок відносяться їх

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докum.	Підпис	Дат		24

надійність, захист від перехресного забруднення, відносна недоступність для маленьких дітей, захист таблеток від механічних пошкоджень при транспортуванні, більш висока стабільність продукту, економія місця при зберіганні.

Вторинна упаковка гризеофульвіну – пачки з картону, що забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Пачки з картону марковані із зазначенням назви й адреси виробника, назви лікарського засобу -гризеофульвін, міжнародної назви лікарського засобу – *Griseofulvinum*, масової частки діючої речовини – 1 таблетка містить гризеофульвіну – 125 мг, допоміжних речовин, фармацевтичної форми - таблетки, номера серії, дати закінчення терміну придатності [36, 37.]. У пачки вкладають інструкцію із застосуванням.

На пачці й етикетці групової тари указують: назву виробника, його товарний знак, адресу, назву препарату, лікарську форму, масової частки діючої речовини, дату виготовлення, умови збереження, спосіб застосування, ТУ, номер серії, термін придатності. На етикетці групової тари додатково вказують кількість пакувань. У групову тару вкладають пакувальний аркуш з указівкою чи прізвища номера пакувальника. Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-96. При транспортуванні гризеофульвіну слід дотримувати визначених умов зберігання (при температурі нижче 25°C) і транспортувати з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

Умови зберігання гризеофульвіну мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації. При зберіганні антибіотика приміщення мають бути сухими та добре вентильованими [38].

3.3. Обґрунтування технологічної схеми виробництва

До технології виробництва гризеофульвіну в таблетках в даному дипломному проекті ставиться ключова основна вимога – забезпечення ефективного технологічного процесу з метою створення якісного кінцевого продукту. В даній технології як і будь якому біосинтезі використовуються типові

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		25

технологічні рішення і типове обладнання опираючись на специфіку завдання. Сучасне біотехнологічне виробництво висуває ряд вимог до *Penicillium griseofulvum*: висока продуктивність, середовище для ферментації повинно бути дешевим за відсутністю негативного впливу на якість гризеофульвіну.

У виробництві гризеофульвіну застосовують мікробіологічний синтез, який можливо проводити глибинним або поверхневим способом культивування. Поверхнєве культивування не вважається перспективним. В порівнянні з ним глибинне культивування має переваги: може бути економічно більш вигідним, надає можливість масштабування біотехнологічного процесу та керування ним. Міцеліальна культура розвивається в однакових повністю контрольованих умовах, що забезпечують фізіологічні потреби гриба. Крім того, аерація і механічне перемішування середовища, яке значно прискорює дифузію речовин, сприяють максимальному росту міцелію і накопиченню продуктів метаболізму. Стає можливим абсолютне дотримання стерильності на всіх етапах ферментаційного процесу. Все це дозволяє скоротити тривалість процесу, підвищити вихід продукту з сировини та отримувати однорідну стандартизовану продукцію високої якості із заданими властивостями, що гарантує ефективність та безпечність одержуваних препаратів цільового призначення [39].

Всі перераховані переваги привели до висновку, що для виробництва гризеофульвіну потрібно забезпечити глибинні умови культивування *P. griseofulvum*, так як цей мікрорганізм росте на рідкому поживному середовищі, потребує постійної аерації, частого технологічного контролю.

Також, є недоцільним проведення безперервного процесу культивування, оскільки, періодичний спосіб культивування відрізняється від безперервного меншою вірогідністю контамінації і простотою проведення процесу. Таким чином оптимальним для *P. griseofulvum* буде періодичне культивування.

Важливе значення має вибір рішень, методик і технологій для таких етапів як:

- Санітарна підготовка виробництва та персоналу
- Приготування поживного середовища

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						26
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

- Отримання посівного матеріалу
- Виробниче культивування
- Виділення, очищення, сушіння
- Виробництво таблеток
- Розфасовка й пакування антибіотика
- Переробка відходів і вторинних продуктів

Перед початком виробничого процесу проводиться підготовка обладнання та комунікацій, що включає в себе миття, ополіскування обладнання, перевірку його на герметичність та стерилізацію; промивання повітророзподільних систем, фільтруючих матеріалів, устаткування; приготування дезінфікуючих розчинів і підготовка миючих розчинів, піногасника. Всі працівники підприємства проходять інструктаж з техніки безпеки, медичний огляд. Крім того проводиться підготовка повітря та води.

Далі проводиться приготування живильних середовищ. Готові до розчинення компоненти подають при постійному помішуванні в ємність для приготування середовища в певній послідовності. Проводять періодичну стерилізацію середовища. Середовище нагрівається до температури 120 – 130°C, витримується при цій температурі протягом 30 – 60 хвилин (залежно від об'єму середовища і його складу), після чого охолоджується до 27 – 30 °C.

Стерилізуються також всі комунікації і апарати гострою парою з надлишковим тиском 0,15-0,35 МПа. Повітря очищається до і після аерації.

Отримання посівного матеріалу полягає в збільшенні маси продуцента в 4 стадії. Для засіву живильного середовища матеріал готують глибинним методом. При підготовці посівного матеріалу мікроорганізми попередньо вирощують на агаризованому середовищі в пробірках, потім роблять висіви в колби з рідким живильним середовищем.

На наступному етапі проводять висів у спеціальний інокулятор невеликого обсягу (100л), з якого добре розвинену культуру переносять в більший (1м³) ферментер, звідси і роблять висів в основний ферментер.

Виробниче культивування. Для засіву в основний ферментер

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Адк.
						27
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		

використовується об'ємна частка інокулята 10%. Біосинтез ферментів в глибинній культурі протікає протягом 70 годин при безперервній подачі повітря і перемішуванні. Температурний режим знаходиться в інтервалі 24-30°C.

Ведеться безперервне визначення вмісту в середовищі кількості метаболітів, що утворилися, і концентрації клітин. Дані визначають стратегію корекції процесу. Цим досягається максимальна продуктивність і якнайкраща якість продуктів.

Виділення, очищення, сушіння. В культуральній рідині зазвичай залишається не більше 15% ферментів. Гризеофульвін виділяється з розчину екстракцією розчинником CH_2Cl_2 та кристалізуванням. Екстрагування гризеофульвіну проводиться органічним розчинником дихлорметаном - CH_2Cl_2 . У зв'язку з тим, що використовується ефективний розчинник, екстракція буде проводитися одноступенева. Це дозволить за один раз виділити максимально велику кількість цільового продукту. Враховуючи вартість і кількість розчинника одноразова екстракція знизить вартість вихідної продукції.

Очистка гризеофульвіну відбувається центрифугуванням. У результаті центрифугування виходить осад з деяким вмістом рідкої фази та освітлена рідина. В сепараторах відбувається відділення міцелію. При швидкості обертання барабана сепаратора, що дорівнює 7000-7500 об/хв, завдяки відцентрової силі тверді частинки спрямовуються до стінок барабана і осідають там, а отсепарирована рідина прагне до центру барабана і переходить в спеціальну камеру.

Далі отриманий продукт висушують. Сушіння продукту у вакуум-сушильній шафі триває декілька годин, після закінчення процесу продукт охолоджують і вивантажують із сушарки, потім процес сушіння знову повторюють.

Для виробництва таблеток використовується метод прямого пресування, який має низку переваг: усунення впливу вологи та підвищення температури на діючі речовини, незначні енергетичні витрати, висока продуктивність праці, низька собівартість лікарського засобу.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						28
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Впровадження методу прямого пресування можливе, тому що виконуються наступні фармакотехнологічні умови: - збалансований фракційний склад маси, при цьому часток дрібної фракції (до 100 мкм) є не більше 40 %; - частки діючої та допоміжних речовин ізометричної форми; - насипна (об'ємна) густина маси – не менше від 0,45 г/мл та більше; - маса характеризується текучістю/плинністю не менш як 6 м/с і здатністю до пресування 100-120 Н; - здатність до пресування – 10 Ньютон на кожен міліметр діаметра таблетки.

Виробництво таблеток включає зважування та просіювання сировини. Одержання маси для таблетування здійснюється у змішувачі. Таблетування відбувається на таблетковому пресі, а знепилення таблеток - при їх виході з зони пресування. На цій стадії здійснюється періодичний контроль зовнішнього вигляду таблеток. Дозволяється зберігання таблеток у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.

Упаковують лікарський засіб по 2 блістера № 20 з таблетками в пачку (з відповідним маркуванням) разом з однією інструкцією по медичному застосуванню. Картонні коробки з препаратом упаковують у коробки з гофрокартону.

Окрім опису і вибору основних етапів технології, що були розглянуті вище, слід згадати про технологію переробки побічних продуктів і відходів.

Відходами виробництва гризеофульвіну, що знешкоджуються є:

- Тверді і рідкі відходи після проведення контрольних аналізів (контроль мікробної контамінації повітря, приміщень, обладнання, персоналу) та після культивування біологічного агенту.

- Рідкі відходи, що не містять токсичних компонентів.

- Води стічні з відпрацьованого поживного середовища та промивних вод.

Тверді відходи збираються в поліетиленові мішки та по мірі їх накопичення вивозяться спецтранспортом на міське звалище.

Рідкі відходи, що не містять токсичних компонентів, перед зливом у міську каналізацію розводять значною кількістю водопровідної води.

Стічні води перед спуском очищують від органічних речовин.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						29
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Промивні дезінфікуючі розчини та відпрацьовану воду в збірниках нейтралізації стоків розводять водою в 3-4 рази, встановлюють рН на рівні 7,0 85%-ю ортофосфорною кислотою чи 20% розчином їдкого натру, та направляють на очисні споруди, після чого вже в каналізацію [40].

3.4. Технологічна схема виробництва

3.5 Характеристика біологічного агенту та процесу біосинтезу продукту

3.5.1 Характеристика біологічного агенту

P. griseofulvum є основними продуцентами грзеофульвіну. Штам *PG3 Penicillium griseofulvum Dierckx* (синонім: *P. urticae Bainier*) з інвентарним номером CBS 140421, паспорт культури KJ467353 був отриманий Банани Х., Аббрускато П. та Спадаро Д. з гнилих яблук, зібраних в П'ємонті, Північна Італія [20].

Відділ - *Ascomycobacteria*

Клас - *Ascomycobacteria*

Підклас – *Ascomycota*,

Порядок – *Eurotiales*,

Родина – *Trichocomacea*,

Рід – *Penicillium*,

Вид – *griseofulvum* [41].

Penicillium griseofulvum має триярусні з домішкою чотирьох- і п'ятиярусних, часто дугоподібні або хвилясті, гладкостінні конідієносці з розбіжними гілочками. Метули завдовжки 75-10 мкм і завтовшки 3,5-4 мкм. Фіаліди фляговидні, виключно короткі, 4,5-6,5 × 2,2-2,5 мкм. Конідіогенез сіро-зеленого відтінку. Міцелій дуже галузистий, септований (рис.3.2).

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						30
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

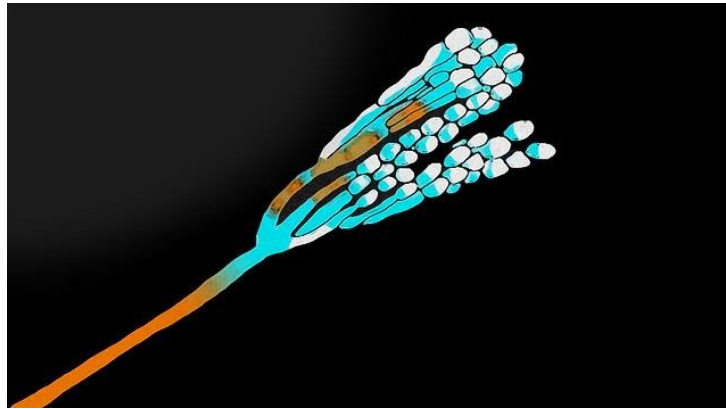


Рис. 3.2 *Penicillium griseofulvum* [20]

Конідії *Penicillium griseofulvum* є одноядерними, витягнутими сфероїдами середнього діаметра 2,6 мкм. Під час проростання вони стають кулястими, збільшуючись у діаметрі приблизно в 6 разів. Кожен конідій утворює одну зародкову трубку до завершення набрякання та ще одну-три зародкові трубки після завершення набрякання. Ядро спори ділиться приблизно в момент утворення першої зародкової трубки, і одне дочірнє ядро мігрує в зародкову трубку. Дочірнє ядро, що залишається в спорі, врешті-решт ділиться, забезпечуючи ядра для пізніше сформованих зародкових труб. Невеликі, подібні до центріолі тіла, на деяких стадіях пов'язані з ядрами (рис.3.3).

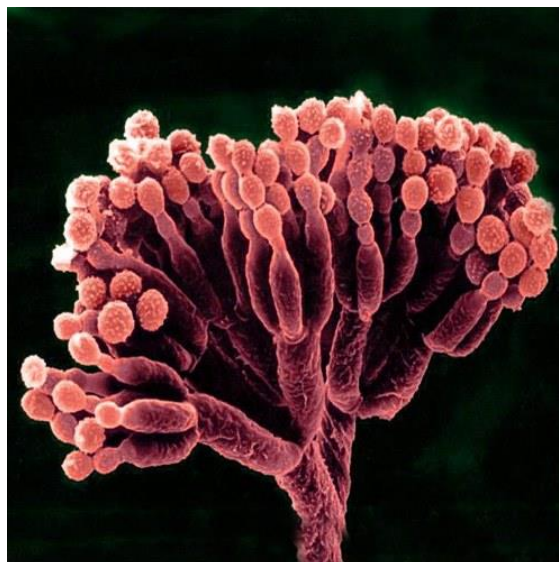


Рис.3.3 Конідієносці у пеніцил під мікроскопом [20]

В основному поширення грибів відбувається при утворенні екзогенних коній (коніоспори). Можливе також вегетативне розмноження (частинами міцелію) [42]. Час, необхідний для формування конієносців, тобто індукції інтервал становить 7-14 год, а його довжина збільшується з віком гриба [3].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		31

Penicillium griseofulvum має округлі колонії 3-5 мм в діаметрі, в залежності від щільності посіву, можуть досягати 11 мм в діаметрі. Поверхня колоній слабо шорстка, пухка, консистенція м'яка. Повітряний міцелій має колір сірувато-зелений. [43] та містяться склероції, для перенесення несприятливих умов.

Найвідомішим є те, що цей гриб, є продуцентом гризеофульвіну, який використовується як антибіотик.

P. griseofulvum відноситься до фітопатогенних грибів.

Колонії на агарі Чапека обмежено зростаючі, які досягають діаметра 1,8-2 см за 7 днів, пучковаті, з середньо рясним до рясного спороношенням в брудно-зелених або сіро-зелених тонах. Зазвичай присутні краплі безбарвного або жовтого ексудату. Реверс оранжево-коричневий до червоно-коричневого, іноді виділяється червонувато-коричневий розчинний пігмент. На СҮА колонії на 7-му добу 2-3 см в діаметрі, зернисті, з кремовим, бежевим або коричневим реверсом, іноді з червонувато-коричневим розчинним пігментом. На агарі з солодовим екстрактом (МЕА) колонії інтенсивно спороносящі, з блідим до коричневого реверсом. Колонії на агарі з дріжджовим екстрактом і сахарозою (YES) 3-4,5 см в діаметрі на 7-му добу. При 37 ° С зростання відсутнє[3].

Гриби є гетеротрофами, які в якості постачальника енергії та вуглецю використовують органічні сполуки, ростуть в аеробних умовах та позбавлені хлорофілу. В якості джерела вуглецю поживні середовища зазвичай містять лактозу. Лактозу можна замінити легко засвоюваними вуглеводами (глюкозою, сахарозою, галактозою, ксилозою) за умови їх безперервного введення в середовище [3].

Види *Penicillium* віддають перевагу прохолодному та помірному клімату, який зазвичай присутній скрізь, де органічний матеріал доступний. *P. griseofulvum* росте в інтервалі температур 10 – 38°C, це означає що він є мезофільним. Пряме світло пригнічує ріст гриба, але чергування освітлення і темноти стимулює спороутворення [3].

Велике значення для *P. griseofulvum* має аерація. Максимальне його накопичення відбувається при інтенсивності аерації, близькою до одиниці, тобто

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						32
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

P. griseofulvum є аеротолерантими мікроорганізмами. В залежності від рН можуть змінюватись культуральні, морфологічні ознаки і це впливає на фізіологічну активність гриба. Отже, кількість клітин краще розвивається при рН = 4,5 – 5,5. А синтез антибіотика інтенсивніший при рН = 6,5 - 7,2 [42].

Таким чином, високий вихід гризеофульвіну отримують при наступних умовах розвитку гриба: хороший ріст міцелію, достатнє забезпечення культури поживними речовинами і киснем, оптимальна температура (в період першої фази 28°C, в період другої фази 24°C), рівень рН = 6,5 – 7,2 .

Penicillium griseofulvum PG3 зберігається на скошеному агарі зі складом (г/л): сахарози – 30; K_2HPO_4 – 1; $NaNO_3$ – 2, KCl – 0,5; $MgSO_4 \times 7H_2O$ – 0,5; $FeSO_4 \times 7H_2O$ – 0,01; $ZnSO_4 \times 7H_2O$ – 0,01 і $CuSO_4 \times 5H_2O$ – 0,005. Фізіологічна активність перевіряється кожен місяць, і зберігається при 1 – 4 °C [3].

Схема підготовки посівного матеріалу включає в себе: вирощування культури в колбах на качалках, культивування посівного матеріалу у ферментері V=100 л, у ферментері V=1м³, у ферментері V=10м³.

В колбу місткістю 1 л зливаються стерильні розчини: розчин 1- глюкози і кукурудзяного екстракту, розчин 2 - KH_2PO_4 , розчин 3 - $MgSO_4 \times 7H_2O$, $MnSO_4 \times H_2O$, $ZnSO_4 \times 7H_2O$, $NaNO_3$, KCl , $CaCO_3 \times 2H_2O$. Розливається дане поживне середовище по 100 мл в попередньо простерилізовані качалочні колби місткістю 750 мл. В кожену колбу вноситься посівний матеріал зі скошеного агаризованого середовища. Колби ставляться на качалки з частотою обертання 160 об/хв., впродовж 24 год при температурі 24°C.Отримується готовий посівний матеріал.

У простерилізований ферментер V = 100 л подаються розчини : розчин 1- глюкози і кукурудзяного екстракту, розчин 2 - KH_2PO_4 , розчин 3 - $MgSO_4 \times 7H_2O$, $MnSO_4 \times H_2O$, $ZnSO_4 \times 7H_2O$, $NaNO_3$, KCl , $CaCO_3 \times 2H_2O$. Потім засівається інокулятор посівним матеріалом. Вирощується протягом 24 годин, t = 24 °C, рН = 4,5 – 5 при постійному перемішуванні. Для аерації середовища подається стиснене стерильне повітря.

У попередньо простерилізоване поживне середовище, після змішування всіх компонентів середовища, додається посівний матеріал. Вирощується у

Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат

МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ

Арк.
33

простерилізованому ферментері $V = 1\text{м}^3$ протягом 19 годин, $t = 24^\circ\text{C}$ і при рН 4,5 – 5 при постійному перемішуванні та аерації.

У попередньо простерилізоване поживне середовище, після змішування всіх компонентів середовища, додається посівний матеріал. Вирощується у простерилізованому ферментері $V = 10\text{м}^3$ протягом 19 годин, $t = 24^\circ\text{C}$ і при рН 4,5 – 5 при постійному перемішуванні та аерації.

У процесі виробничого біосинтезу контролюються такі параметри культивування: рН середовища; тиск та температура у біореакторів; рівень і маса середовища культивування; швидкість обертання мішалок (для регуляції рівня піни); концентрація солей у живильному середовищі.

У процесі виробничого біосинтезу *Penicillium griseofulvum* PG3 здійснюється мікробіологічний контроль.

Перевірка чистоти культуральної рідини проводиться з використанням методу мікроскопіювання. Результати методу стануть позитивними, якщо виявленими будуть лише клітини *P. griseofulvinum*. Наступною стадією контролю виробничого біосинтезу є виділення ізольованих колоній на чашках Петрі з м'ясо-пептонним агаром та сусло-агаром.

Для цього необхідно провести контроль чистоти культуральної рідини в колбах на качалках, в ферментерах об'ємом 100 л, 1м^3 , 10м^3 та на етапі виробничого біосинтезу.

У 1 г препарату допустима наявність не більше 10^3 бактерій або 10^2 грибів, також не допускається наявність бактерій роду *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonasaeruginosa* та *Staphylococcus aureus*.

Для перевірки наявності бактерій *Escherichia coli* в культуральній рідині випробування проводять методом прямого висівання. Ріст характерних малинових колоній з металевим блиском або рожевих колоній діаметром від 2 мм до 4 мм вказує на наявність бактерій *E. coli*.

Для перевірки наявності бактерій *Salmonella* в культуральній рідині випробування проводять методом прямого висівання. Наявність росту на середовищі чорних колоній із характерним металевим блиском, під якими

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
						34
Зм.	Адк.	№ докum.	Підпис	Дат		

ділянка середовища профарбується у чорний колір, або світлих зеленуватих колоній вказує на наявність бактерій *Salmonella*.

Для перевірки наявності бактерій *Staphylococcus aureus* в культуральній рідині випробування проводять методом прямого висівання. Ріст золотаво-жовтих колоній, оточених жовтими зонами (що свідчать ферментацію маніту) вказує на можливість забруднення культуральної рідини бактеріями *Staphylococcus aureus*.

Для перевірки наявності бактерій *Pseudomonas aeruginosa* в культуральній рідині випробування проводять методом прямого висівання. Ріст зеленуватих флуоресціюючих колоній, блакитних в ультрафіолетовому світлі, вказує на можливість забруднення культуральної рідини бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*.

Частота перевірки стерильності культуральної рідини становить приблизно кожних 4 години [33].

3.5.2 Процес біосинтезу продукту

За своєю хімічною природою гризеофульвін є ароматичним з'єднанням, що складається з трьох кілець. Кільця А і В утворюють з'єднання, зване кумарон. Характерною особливістю гризеофульвіну є наявність в кільці А атома хлору. Молекула, позбавлена хлору, має незначну антибіотичну активність. Таке з'єднання називається дехлоргризеофульвіном.

Біосинтез гризеофульвіну здійснюється шляхом полімеризації ацетатних одиниць [3].

Вуглецевий скелет молекули гризеофульвіну формується з з одної молекули ацетил-КоА і шести молекул малоніл-КоА. Ацетил-КоА утворюється шляхом окиснення пірувату. Реакція каталізується мультиферментним піруватдегідрогеназним комплексом, який складається трьох ферментів, один з яких є піруватдегідрогеназа. Малоніл-КоА утворюється шляхом карбоксилювання ацетил-КоА.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						35
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Для подовження ланцюга спочатку вони повинні активуватися, яка відбувається за рахунок тіоефірного зв'язку з коферментом А (КоASH). Завдяки наявності тіоефірного зв'язку ацетил-КоА та малоніл-КоА переносяться на ферментну систему, що здійснює полімеризацію. Ацетил-КоА безпосередньо бере участі тільки в ініціації ланцюга, а малоніл-КоА є основною мономерною одиницею [22].

У реакціях конденсації уворюється полікетидний ланцюг, у якому чергуються метиленові і карбонільні групи. Метиленові групи у цій структурі високоактивні і конденсуються з карбонільними групами з утворенням ароматичної структури (бензофенон), яка далі перетворюється на гризеофенон С, гризеофенон В та гризеофенон А, який в свою чергу перетворюється на гризеофульвін.

Проміжний продукт синтезу гризеофульвіну - гризеофенон С (2,4,6-диокси-2,4-диметокси-6'-метілбензофенон) є субстратом хлорування. Наступний - гризеофенон В (5-хлор-2,4,6-тріоксі-2', 4'-диметокси-6'-метілбензофенон) - субстратом метилування, в результаті чого утворюється гризеофенон А (5-хлор-4',6-диокси-2,2'-4-тріметоксі-6'-метілбензофенон). Решта реакції носять гіпотетичний характер. Хлорування забезпечується присутнім в середовищі хлористим калієм. При наявності в складі середовища бромидов, йодидів, фторидів або тіосечовини не відбувається включення атома хлору в молекулу антибіотика. При цьому утворюється дехлоргризеофульвін.

Перетворення гризеофенона В в гризеофенон А відбувається шляхом реакції метилування, чутливої до інгібірує аміноптерин. Якщо аміноптерин вводити на ранніх етапах культивування, то не відбувається утворення гризеофульвіна С. Замість останнього синтезувалася 6-метілсаліцилова кислота.

Додавання етіоніном веде до синтезу проєтил гомологів. Перетворення гризеофенона А в гризеофульвін є окислювально-відновної реакцією, також залежною від фолієвої кислоти [30].

На рис. 3.4 показано головні етапи синтезу гризеофульвіну [30,32].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						36
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

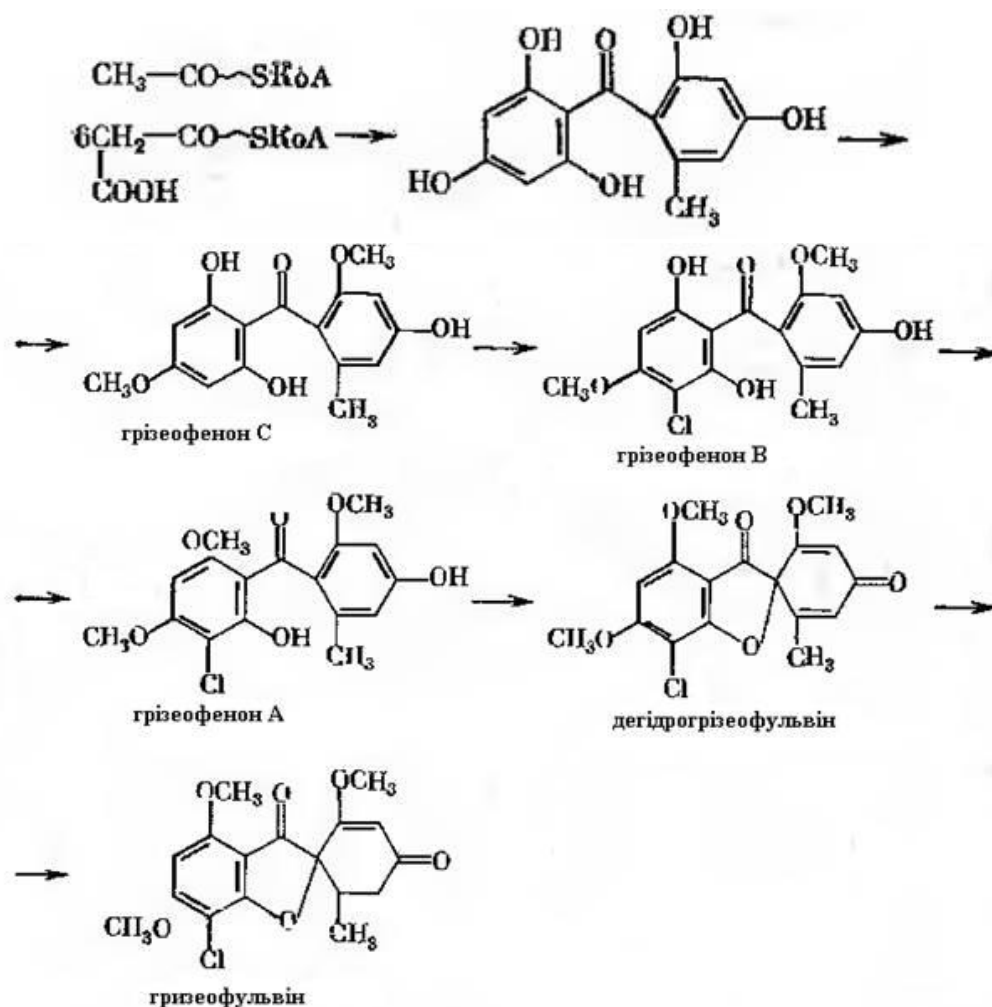


Рис. 3.4. Схема біосинтезу молекулі гризеофульвіну

3.6 Апаратурна схема виробництва

Для визначення ферментеру необхідно керувати даними про процес культивування, які зазначені раніше. При глибинному культивуванні в аеробних умовах необхідно постійно забезпечувати надходження у середовище кисню. В залежності від цього відрізняються і конструкції ферментерів. Перевагами у виборі є простота конструкції перемішуючого пристрою, довговічність і надійність його роботи, мінімальна матеріало- та енергоємність.

Оптимальним, за значеннями тепломасопередачі, є ферментер з підводом енергії до газової та рідкої фаз. До цієї групи апаратів відносяться найбільш поширені ферментери з перемішуючими пристроями та барботером. Ферментери

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		37

такого типу дозволяють легко змінювати технологічні умови та ефективно доставляти до зростаючих клітин повітря. Основними перевагами таких ферментерів є можливість проведення процесу культивування продуценту в асептичних умовах при інтенсивних аерації та масообмінних процесах в середині біореактора [44].

Для ферментерів з механічними перемішувачами пристроями характерна наявність уніфікованого конструкційного елементу, що здійснює первинне диспергування газу і він називається первинним диспергатором. Функції такого диспергатора виконує барботер. Первинно диспергований газ може знову бути диспергований вторинним диспергуючим пристроєм – мішалкою.

Барботер – апарат, у нижній частині якого розташований пристрій (як правило, у вигляді трубок з отворами) для подачі тонкими струменями газу або пари. Функція барботеру полягає у продавлюванні газу або пари крізь шар рідини. Барботер використовують з метою перемішування рідини в різних хімічних процесах, створення сприятливих умов для хімічної взаємодії газів з рідиною.

Принцип роботи барботера зводиться до підведення під шар рідини дрібних бульбашок газу, які потім спричиняють підйом угору часток рідини і тим самим створюють інтенсивне її перемішування [45].

Так як, *P. griseofulvum* PG3 є аеробом, то обов'язковою вимогою щодо проведення культивування є безперервна аерація поживного середовища. Аерація культуральної рідини забезпечується шляхом подачі повітря через барботер, який встановлений у нижній частині ферментера. Барботер повинен забезпечувати інтенсивну аерацію культуральної рідини і складати 1 об'єм повітря на 1 об'єм культуральної рідини.

Для забезпечення високого значення тепломасообміну в середині ферментера повинен бути встановлений перемішувач пристрій, конструктивним елементом якого є мішалка [46].

При виборі мішалки слід враховувати особливості штама продуцента. При культивуванні *P. griseofulvum* PG3 потрібно забезпечити мінімум стресових ситуацій. Лопатева мішалка морського типу забезпечить такі умови. Вона має

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						38
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

просту конструкцію, невисокі затрати на електроенергію, що дуже важливим є для застосування у промисловому виробництві.

Аналізуючи дані, робимо висновки, що вибір конкретного ферментеру залежить від вимог поставлених до проведення процесу культивування. Так як робочий об'єм становить 6000 л, з коефіцієнтом заповнення 0,6, то доцільно використовувати ферментер з геометричним об'ємом 10 м^3 .

Необхідний ферментер з механічним перемішуванням рідини барботажного типу. Перевагою механічного типу перемішування є його простота, ефективність та відносна економічність. В якості перемішуючого пристрою будуть слугувати лопатева мішалка морського типу. Ферментер має бути обладнаний тепловою сорочкою для підтримання температурного режиму культивування.

Вихідні дані для розрахунку:

Загальний об'єм апарату: $V_{\text{заг}} = 10 \text{ м}^3$;

Коефіцієнт заповнення: $K_3 = 0,6$;

Розраховуємо робочий об'єм апарата:

$$V_p = V_{\text{заг}} \cdot K_3 = 10 \cdot 0,6 = 6 \text{ м}^3$$

Для реакторів об'ємом 10 м^3 стандартний діаметр складає 2200 мм. Виходячи з діаметру апарату визначимо конструктивні розміри еліптичного днища:

- $h_n = 550 \text{ мм}$ – висота еліптичного днища;
- $h_1 = 60 \text{ мм}$ – висота основи еліптичного днища;
- $F_{\text{внд}} = 5,66 \text{ м}^2$ – внутрішня поверхня еліптичного днища;
- $V_{\text{дн}} = 1,61 \text{ м}^3$ – об'єм еліптичного днища;
- $\delta_d = 22 \text{ мм}$ – товщина стінки еліптичного днища.

Повна висота еліптичного днища:

$$h_{\text{дн}} = h_1 + h_n = 0,06 + 0,55 = 0,61 \text{ м.}$$

Об'єм циліндричної частини реактора:

$$V_{\text{ц}} = V_{\text{п}} - 2 V_{\text{дн}} = 10 - 2 \cdot 1,61 = 6,78 \text{ м}^3.$$

Висота циліндричної частини реактора:

$$H_{\text{ц}} = \frac{4V_{\text{ц}}}{\pi D^2} = 4 \cdot 6,78 / 3,14 \cdot 2,2^2 = 1,78 \text{ м.}$$

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						39
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

Вибираємо ферментер з сухим нагріванням CSLFS-02 виробництва Cleaver Scientific (Великобританія).

Загальна кількість виробничих ферментерів з урахуванням запасу потужності (резерв апаратів) становить:

$$n = V_1 \cdot K_1 \cdot T_{ц} / 24 \cdot V_2 \cdot K_2$$

Повний цикл роботи одного ферментер складається з блоків стандартних робіт підготовчого характеру та основного виробництва.

Відповідно балансу об'єм рідкої маси за одну ферментацію становить $5,4 \text{ м}^3$, ферментація триває 77 годин, тобто добовий об'єм рідкої маси становить $5,4 \text{ м}^3$ /добу : 3.2 доби = $1,686 \text{ м}^3$ /добу

$$n = 1,686 \cdot 1,1 \cdot 77 / 24 \cdot 10 \cdot 0,6 = 0,99 = 1$$

Приймаємо 1 ферментер.

Кількість посівних апаратів:

$$n_1 = (n \times \tau_3) / 48 \text{ год},$$

$$n_1 = (1 \times 24) / 24 \text{ год} = 1$$

$$n_2 = (1 \times 19) / 24 \text{ год} = 1$$

Приймаємо для посівного відділення 1 посівний апарат об'ємом $0,1 \text{ м}^3$ та 1 посівний апарат об'ємом $1,0 \text{ м}^3$.

Таблиця 3.2

Специфікації обладнання та КВП

Індекс та № за апаратурною схемою	Найменування	Кількість одиниць	Технічна характеристика
1	2	3	4
Вг-54,58, 60,64,66,70, 72,76,78,82	Ваги електронні	10	ВЕУ –6-1/2. Клас точності – 2. Межі зважування: 0,02-6000 г. Споживча потужність: 20 Вт. Час прогріву – не більше 10 хв. Робочий діапазон температур. Маса – 6,6 кг.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		40

Продовження табл. 3.2

Вс-55,61, 67,73,79	Вібросито	5	Розміри: висота – 940 мм, ширина – 930 мм, довжина – 1100 мм. Продуктивність – 300 кг/ч. Тип вібраційного механізму – де балансний регульований. Потужність – 0,12-0,2 кВт. Частота коливань – 3000 кол\хв.
Д-1,2,4, 5,7,8,10,11, 13,14,16,17, 32,35,38,99	Ваговий дозатор для сипких речовин	16	Об'єм 0,6 м ³ , вага: 20 кг, розміри: 870 / 870 / 1100 мм
36-27,44, 53,56,57,62, 63,65,68,69, 71,74,75,77, 80,81,84,86, 87,89	Збірник	20	Об'єм 1м ³ з паро-водяною сорочкою для накопичення фільтрату перед подачею рідини у іонообмінну колонну.
Зм-2	Змішувач для приготування розчину антиформіну	1	Місткість 1 м ³ , коефіцієнт заповнення 0,7, потужність електродвигуна з редуктором 20 кВт, частота обертання вала мішалки 1с ⁻¹ . Транспортування розчину антиформіну насосом.
Зм-6	Змішувач для приготування поживного середовища	9	Місткість 8 м ³ , коефіцієнт заповнення 0,7, D = 1800. Транспортування поживного середовища насосом.
Зм-9	Змішувач для приготування розчину каустичної соди	1	Місткість 150л, коефіцієнт заповнення 0,7. Транспортування розчину каустичної соди насосом.
Зм-12	Змішувач для приготування розчину 76% етилового спирту	1	Місткість 150л, коефіцієнт заповнення 0,7. Транспортування розчину 76% етилового спирту насосом.
Зм-15	Змішувач для приготування розчину хлораміну Б	1	Місткість 150л, коефіцієнт заповнення 0,7. Транспортування розчину хлораміну Б насосом.
36-18	Збірник для миючого розчину «Прогрес»	1	Місткість 1 м ³ , коефіцієнт заповнення 0,7. Транспортування розчину «Прогрес» насосом.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		41

Продовження табл.3.2

Зб-50	Збірник накопичувальний	2	Місткість 1 м ³ , коефіцієнт заповнення 0,7.
Зм-100	Змішувач для приготування емульсії піногасника	1	З еліптичними кришкою та днищем, з суцільною сорочкою, місткість 1,0 м ³ , коефіцієнт заповнення до 0,9 від номінального об'єму, D = 1200. Пароводяна суцільна сорочка.
К-94	Компресор повітряний	1	Продуктивність 970 м ³ повітря /хв. Тиск на виході 0,34МПа. Потужність електродвигуна 3500кВт. Температура повітря на виході до 200°С.
Ко-31	Колба (качалочна)	12	Колба (качалочна) для рідкофазного культивування вегетативного посівного матеріалу об'єм-0,750л
КП	Термометр		Межа вимірювання – 20 - 100 °С. Точність ±2 °С
Кр-46	Кристалізатор	1	Місткість 7,0 м ³ . Перемішування механічною мішалкою якірного типу.
Н-19,22, 28,41,47,49	Насос	6	Відцентровий горизонтальний консольний одноступеневий з робочим колесом закритого типу Габаритні розміри насосу: 529/277/190 мм, а маса становить 40 кг.
П-30	Пробірки	12	Пробірка з рідким поживним середовищем для культивування вихідної спорової культури, об'єм 0,145 л
Пз-92	Повітрозбірник	1	Висота труби 10 м, діаметр труби 300мм
Рс-96	Ресивер	1	Об'єм 5 м ³ . Всередині змонтовані відбійні пластини. Видалення конденсату та масляної емульсії через нижній злив. Стерилізація парою з відведенням конденсату через конденсатовідвідник.

Продовження табл.3.2

С-48	Сепаратор	1	Розміри: висота – 365 мм, ширина – 365 мм, довжина – 520 мм. В барабані 10-12 тарілок. Частота обертання барабану: 10500 об/хв.
Сш-52	Вакуум-сушка	1	Об'єм препарату 6 м ³ , залишковий тиск в сушарці 2,63 кПа, температура стінки плити 150 ⁰ С, тиск в плитах 0,4 МПа
Т-45,95	Теплообмінник	2	Теплообмінник рекуператор розбірний пластинчатого типу на консольній рамі. Загальна поверхня теплообміну 100 м ² . Поверхня одної пластини 0,5м ²
Ф-20,21,23, 24,25,26,29	Фільтр	7	Продуктивність 60-1000 м ³ /год Площа поверхні фільтрування 1-10 м ² . Ефективність очистки 99,9999%.
Ф-34,37,40	Індивідуальний фільтр ферментеру для стерилізації (тонкої очистки) аераційного (технологічного) повітря	3	Продуктивність 60-1000 м ³ /год, швидкість руху повітря – 0,05м/с, площа поверхні фільтрування 1-10м ² , гідравлічний опір потоку повітря 600 Па, коефіцієнт проскоку – 0,001.
Ф-93,97,98	ФЯР тип Рекка	3	Пилоємність фільтру 200г/м ² . Ефективність очистки 75%. Питома продуктивність 3000 м ³ / м ² год. Гідравлічний опір – 40 Па. Цикл роботи до регенерації – 70 год.

Фр-33	Ферментер	1	Посівний ферментер (інокулятор) об'єм 0,1 м ³ з нижнім зливом та трубою передавлювання. Коефіцієнт заповнення до 0,6, потужність електродвигуна з редук-тором 5 кВт, частота обертання вала мішалки 0,67 с ⁻¹ . Пароводяна суцільна сорочка.
Фр-36	Ферментер	1	Посівний ферментер об'ємом 1 м ³ з нижнім зливом. Коефіцієнт заповнення 0,6. Потужність електродвигуна з редуктором 10 кВт, частота обертання вала мішалки 0,67 с ⁻¹
Фр-39	Ферментер	1	Виробничий ферментер об'ємом 10 м ³ , CSLFS-02 виробництва Cleaver Scientific (Великобританія з механічним перемішуванням рідини барботажного типу. Коефіцієнт заповнення до 0,6 від номінального об'єму, D = 2200, потужність електродвигуна з редуктором 30 кВт, частота обертання вала мішалки 1с ⁻¹ .
Е-42	Екстрактор	1	Об'єм препарата 8 м ³ , швидкість обертів 1860 об/хв., діаметр 635 мм
В-43	Випарник	1	Об'єм препарата 8 м ³ габаритні розміри 1185/1410/2050 мм, маса 550 кг

Продовження табл.3.2

Ц-51	Центрифуга відстійникова	1	Вивантаження осаду через днище. Завантаження 6 м ³ , фактор розділення 670, частота обертання ротора 1000хв ⁻¹ .
Зм-83	Змішувач для таблетування	1	ДМК – 400, FLAST, Германия, потужність 3,6кВт швидкість 6 ± 0,1 об/хв.
Тм-85	Машина для таблетування	1	Kilian S250, Тиск пресування 120-160 МПа, потужність 4,8 кВт
Зн-90	Знепилювач	1	Kraemer 92/750, потужність 2,5 кВт
Тс-88	Термосклеювальна машина	1	TR135, потужність 35 кВт
Ап-90	Автомат пакування в пачку	1	557-РК, габаритні розміри 1200/435/1770
Пм-91	Пакувальна машина	1	Потужність – 2,4 кВт. Розміри: висота – 1150 мм, ширина – 540 мм, довжина – 1770 мм.
ТЕ	Термометр	2	ТСП, збірний, межа вимірювання – 50 - 250 °С. Точність ±2 °С.
ТІ	Потенціометр	17	КСП, збірний, точність ±3 °С.
РІ	Манометр	10	MS-100, збірний, межа вимірювання 0 – 0,25 МПа
РІS	Електроконтактний манометр	2	Межа вимірювання 0 – 0,3 МПа. Кластичності 1.збірний

LI	Рівнемір	1	Діапазон вимірювання рівня - 0,001-3,5 м ² , похибка вимірювання рівня - ±0.5мм, діапазон вимірювання температури - -25/+60 °С, похибка вимірювання температури ±0,5/±0,2°С, діапазон вимірювання рівня підтоварної води - 0,001-3,5 м, похибка вимірювання рівня підтоварної води - ±0.5 мм, напруга живлення - 12-24 В
QE	Датчик рН-метра	1	Діапазон вимірювання рН: від -2 до +16 рН, крок вимірювання рН: 0,01 рН, точність для рН: ± 0,01 рН, розміри: 175 x 39 x 23 мм, вага: 100 г

3.7. Характеристика сировини та матеріалів

Таблиця 3.3

Характеристика сировини й матеріалів

Найменування	Категорія і номер НТД	Сорт, артикул тощо	Показники обов'язкові для перевірки	НТД для	Функціональне призначення
1	2	3	4		5
Основна сировина					
Лактози моногідрат	ГОСТ 6038-74	Зовнішній вигляд, запах, колір	безбарвні, без запаху та солодкі на смак кристали або білий кристалічний порошок		Входить до складу препарату
		індекс перелому	0,0362		

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		46

		індекс зчеплення	0,0049	
		сила пресування	177,8 МПа	
		щільність (об'ємна)	0,68 г/см ³	
Крохмаль кукурудзяний	ДСТУ 3976 – 2000	Зовнішній вигляд, запах, колір	білий, сипучий порошок без запаху	Входить до складу препарату
		для 10% суспензії при 25 °С	pH 9,5–10,8	
		щільність	1,48 г/см ³	
		щільність (bulk)	0,47–0,59 г/см ³	
		щільність (установлена)	0,64–0,83 г/см ³	
		плинність	24–30% (індекс Карра)	
		вологість	10–15%	
		розподіл часток за розмірами	6–25 мм, середній діаметр — 16 мм	
Поліетиленгліколь	ГОСТ 25163-82	Зовнішній вигляд, колір	білий, воскоподібний за консистенцією маси, що нагадує парафін, негігроскопічний	Входить до складу препарату
		ступінь полімеризації	ПЕГ – 6000	
		середній ступінь полімеризації	185	

Повідон	ГОСТ 4159-79	Зовнішній вигляд, колір, розчинність	безбарвний або жовтувато-білий аморфний порошок, розчинний (у воді та інших розчинниках), гідрофільний, висока схильність до комплексоутворення	Входить до складу препарату
		pH	3,0–7,0 (5% водного розчину)	
		щільність (насипна)	0,29–0,39 г/см ³	
		коефіцієнт щільності	0,39–0,54 г/см ³	
		щільність (справжня)	1,180 г/см ³	
		сипкість	16–20 г/с	
Магнію стеарат	ГОСТ 32770- 2014	Зовнішній вигляд, колір, запах, розчинність	дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти, практично нерозчинний в етанолі (95%), етері та воді	Входить до складу препарату

		насипна густина до усадки	0,159 г/см ³	
		насипна густина після усадки	0,286 г/см ³	
		щільність справжня	1,092 г/см ³	
		питома поверхня	1,6–14,8 м ² /г	
Глюкоза	ДСТУ 4464:2005	Зовнішній вигляд	кристалічна, гідратна	Компонент поживного середовища
Лактоза	ГОСТ ISO 12779-2014	Зовнішній вигляд	кристалічна, гідратна	Компонент поживного середовища
Калій хлорид (KCl)	ГОСТ 45-68-95	Зовнішній вигляд	кристалічний, гідратний	Компонент поживного середовища
Магній сірчаноокислий «чистий» (реактив) (MgSO ₄ ×7H ₂ O)	ГОСТ 4523-77	Зовнішній вигляд, колір, розчинність	Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, на повітрі вивітряється	Компонент поживного середовища
		Сірчаноокислий магній (MgSO ₄ ·H ₂ O), %, не менше	99	
		У перерахунку на окис магнію (MgO), %, не менше	16,3	
		Миш'як (As), %, не більше	0,002	

Продовження табл.3.3

		Нерозчинний у воді залишок, %, не більше	4,0	
		Волога, %, не більше	2,5	
Ферум (II) сірчаноокислий 7- водний $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	ГОСТ 4148-78	Зовнішній вигляд	кристалічний, гідратний	Компонент поживного середовища
Цинк сірчаноокислий 7- водний $(\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O})$	ГОСТ 4174	Зовнішній вигляд	кристалічний. гідратний, леткий	Компонент поживного середовища
Калій фосфорноокислий двозаміщений 3- водний $(\text{K}_2\text{HPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O})$	ГОСТ 2493-75	Зовнішній вигляд	кристалічний. гідратний, сильно гігроскопічний	Компонент поживного середовища
Купорос мідний $(\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O})$	ГОСТ 19347- 2014			Компонент поживного середовища

Продовження табл.3.3

Кукурудзяний екстракт	ОСТ 18005-94	Зовнішній вигляд Колір Запах	Густа непрозора рідина з бавовнеподібною суспензією, здатною відстоюватись, чи майже однорідна паста від жовтого до темно-коричневого характерний для кукурудзяного екстракту, не допускаються сторонній чи гнилістий запах	Компонент поживного середовища
Калію дигідрофосфату (K_2HPO_4)	ГОСТ 4198-75	Зовнішній вигляд	кристалічний, гідратний, слабо гігроскопічний	Компонент поживного середовища
Нітрат натрію (NaNO_3)	ГОСТ 19906-74	Зовнішній вигляд	Білий кристалічний сіруватого або жовтуватого відтінку	Компонент поживного середовища
		Масова доля нітрат натрію	0.8- 1	
		Масова доля хлористого натрію	0,1-0,17	
		Масова доля води	1.4-2,5	
Кальцій вуглекислий ($\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$)	ГОСТ 4221-76	Зовнішній вигляд	кристалічний, негідрат-ний, розчиняється у кислоті	Компонент поживного середовища

Продовження табл.3.3

Калій фосфорнокислий однозаміщений (KH_2PO_4)	ГОСТ 4198-75	Зовнішній вигляд	кристалічний, гідратний, слабо гігроскопічний	Компонент поживного середовища
Сульфат марганця ($\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$)	ГОСТ 435-77	Зовнішній вигляд	кристалічний, гідратний	Компонент поживного середовища
Допоміжна сировина				
Вода питна	ГОСТ 2874- 82	Зовнішній вигляд		Для санобробки виробництва
		pH	6,0-9,0	
		сухий залишок	не більше 1000 мг/дм ³	
		жорсткість загальна	не більше 7,0 моль/м ³	
		залізо	не більше 0,3 мг/дм ³	
		марганець	не більше 0,1 мг/дм ³	
		хлориди	не більше 350 мг/дм ³	
		сульфати	не більше 500 мг/дм ³	
Речовина рідка миюча «Прогрес»	ТУ 38- 10719	Зовнішній вигляд	Марка 20 - рідина від світло-жовтого до янтарного кольору Марка 30 - рідина від безбарвного до бурштинових кольорів	

		Вміст поверхнево-активної речовини (суміші вторинних алкілсульфатів натрію), %, не менш	Марка 20 - 24,0 Марка 30 – 32,0	
		Сульфат натрію, мас. %, не більше	Марка 20 – 3,5 Марка 30 – 3,5	
		Несульфатовані вуглеводні стосовно активної речовини, мас. %, не більше	Марка 20 – 0,9 Марка 30 – 0,9	
		pH товарного продукту	Марка 20 – не більше 9 Марка 30 – 7,5-8,5	
Вода питна H ₂ O	ГОСТ 2874-82	Смак і запах при 20°C і при підігріванні води до 60°C, бали, не більше	2	
		Кольоровість по платинокобальтовій, або шкалі, що імітує, градуси, не більше	20	
		Мутність по стандартній шкалі, мг/дм ³ , не більше	0	

		Бактеріологічні показники: загальна кількість бактерій в 1 см ³ нерозбавленої води, не більше	10	
		Кількість бактерій групи кишкової палички в 1 дм ³ води (колі-індекс), не більше	3	
Сода кальцинована (технічна) Na ₂ CO ₃	ГОСТ 5100-85Е	Зовнішній вигляд	Дрібнокристалічний порошок або гранули білих кольорів	
		Na ₂ CO ₃ у прожареному продукті, %, не менш	I класу – 99,2 II класу – 99,0	
		Cl ⁻ за NaCl %, не більше	I класу – 0,5 II класу – 0,8	
		Fe за Fe ₂ O ₃ %, не більше	I класу – 0,003 II класу – 0,008	
		Речовини, нерозчинні у воді, %, не більше	I класу – 0,04 II класу – 0,08	
		Сульфати в перерахунку на Na ₂ SO ₄ %, не більше	I класу – 0,05 II класу – не нормується	

Продовження табл.3.3

Етиловий спирт	ГОСТ 5962– 67	Зовнішній вигляд Вміст основної речовини Маркування	76%	Для протирання обладнання
Формалін технічний (CH ₂ O)	ГОСТ 1625-89	Зовнішній вигляд	Вищий сорт - безбарвна прозора рідина 1 сорт - безбарвна прозора рідина. При зберіганні допускається утворення каламуті або білого осаду, розчинних при температурі не вище 40 °С	
		Формальдегід, %	Вищий сорт – 37,0 1 сорт – 37,0	
		Метиловий спирт, %	Вищий сорт – 5,0-8,0 1 сорт – не більше 11,0	
		Кислоти, у перерахунку на мурашину кислоту, %, не більше	Вищий сорт – 0,02 1 сорт – 0,8	
		Залізо Fe, не більше	Вищий сорт – 0,0001 1 сорт – 0,0005	
Вапно — хлорна суміш CaCl ₂ і Ca(OC1) ₂ й ін.	ГОСТ 1692-85	Зовнішній вигляд та колір	Порошкоподібний продукт білого кольору	
		Активний хлор, %, не менш	Марки А - 35 Марки Б - 35 Марки В – 32	
		Волога, % , не більше: для довготривалого зберігання	Марки А - 2 Марки Б - 10 Марки В - не нормується	

Продовження табл.3.3

		для поточного споживання	Марки А - 2 Марки Б - - Марки В - те ж	
Кислота олеїнова C ₁₇ H ₃₃ COOH технічна марок А і Б	ГОСТ 7580-91	Жирні кислоти в безводному продукті, %, не менш	Марки А - - Марки Б - 96	
		Температура замерзання, °С, не більше	Марки А - 10 Марки Б - 16	
		Волога, %, не більше	Марки А - 6,5 Марки Б - 0,5	
Матеріали				
Листок-вкладиш	ОСТ 64-7- 382-84	Зовнішній вигляд.		Відповідно до регламенту виробництва
Блістерна упаковка з подівінілхлоридн ої (ПВХ) плівки та фольгою алюмінієвої друкованої лакованої	ГОСТ 17527— 2014 (ISO 21067:200 7)	Маркування, цілісність, міцність, герметичність		Відповідно до регламенту виробництва

Картона пачка на 2 блістера	ГОСТ 12303	Маркування, цілісність, міцність, герметичність		Відповідно до регламенту виробництва
Картоні коробки на 10 кг	ГОСТ 12290-80	Маркування, цілісність, міцність, герметичність		Відповідно до регламенту виробництва
Напівпродукти				

3.8 Опис стадій технологічного процесу

При виробництві гризеофульвіну з застосуванням штаму *Penicillium griseofulvum* PG3 використовується періодичний спосіб культивування. Хоча при безперервному способі продуктивність обладнання підвищується на 60% і більше, однак складність у даному процесі полягає в забезпеченні стерильності.

ДР 1 Санітарна підготовка виробництва

Дотримання правил виробничої та особистої гігієни обслуговуючого персоналу повинно забезпечити випуск високоякісного готового продукту, охорону здоров'я працюючого персоналу, безпечні умови праці технологічного процесу у виробництві.

ДР 1.1 Підготовка персоналу

Весь персонал проходить медичне обстеження і отримує всі необхідні інструкції по роботі, вступний інструктаж, а також забезпечується засобами індивідуального захисту

ДР 1.2. Підготовка виробничих приміщень

Виробничі приміщення підлягають щоденному і генеральному прибиранню для запобігання контамінації на виробництві.

ДР 1.2.1 Щоденне прибирання

Підготовку приміщень проводять з хлораміном 2% від ДР.1.4.1. після кожної зміни. Для протирання столів та боксів користуються розчином спирту від ДР 1.4.3.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						57
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР 1.2.2 Генеральне прибирання

Проводять миття розчином хлораміну 6 % від ДР.1.4.1 [47]. Проводять очищення та дезінфекційну обробку повітроводів і вентиляційних камер, а також виконують усі заходи щотижневої підготовки приміщень.

ДР 1.3 Підготовка технологічного обладнання і комунікацій

Підготовка технологічного обладнання включає в себе миття, ополіскування обладнання, перевірку його на герметичність та стерилізацію.

ДР 1.3.1 Підготовка технологічного обладнання та комунікацій

Через технологічне обладнання та комунікації пропускають миючий засіб «Прогрес». З'ємні частини (вузли) обладнання вимиваються в розчині миючого засобу «Прогрес» при температурі 70–80 °С.

Миття устаткування проводять розчином каустичної соди 2 % від ДР.1.4.2.

Після проводять стерилізацію обладнання. Стерилізація устаткування здійснюється парою при температурі 130°С і надлишковому тиску 0,3 МПа.

ДР 1.3.2 Підготовка фасувального відділення

Устаткування фасувального відділення – транспортери, автомати й бункери – очищають і промивають не рідше одного разу в зміну.

ДР 1.3.3 Підготовка повітророзподільних систем

Аналогічним способом промивають всі види повітророзподільних систем.

Після перевірки якості промивання повітророзподільну систему збирають і в апарат подають розчин для пінної обробки в концентрації 0,01% хлорного вапна.

ДР 1.4 Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів

До дезінфікуючих розчинів висувають наступні основні вимоги: ефективність очистки та знищення мікроорганізмів; нешкідливість та безпечність для людини.

ДР.1.4.1. Приготування розчину хлораміну Б

Для приготування 2 % розчину хлораміну Б беруть 2000 г сухого хлораміну Б засипають у мірну колбу на 100 л та доводять до позначки водопровідною водою. Вода, що додається до хлораміну Б повинна бути 50 – 60 °С, тривалість приготування 10 - 15 хв. Зберігати готовий розчин слід не більше 15 діб. Розчин подають до ДР.1.1; ДР.1.4.2.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						58
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР.1.4.2. Приготування розчину каустичної соди

Для приготування 2 % розчину каустичної соди беруть 200 г сухої каустичної соди засипають його у мірку колбу на 100 л води та доводять до мітки водопровідною водою, температура води повинна бути 20 °С, тривалість приготування 10 - 15 хв. Розчин подають на ДР.1.3.1.

ДР.1.4.3. Підготовка 76 % етилового спирту

Етиловий спирт з концентрацією 76 % готують для оброблення боксів. Персонал протирає стіл перед початком роботи та руки для запобігання контамінації. Розчин подають до ДР.1.1; ДР.1.2.1.

ДР.1.4.4. Підготовка антиформіну

В даному виробництві використовується комбінований антисептик – антиформін, оскільки він більш ефективний ніж окремі детергенти.

Для одержання 1 м³ комбінованого антисептика антиформіну розчиняють при 60 °С 100 кг хлорного вапна в 430 л води й 75 кг кальцинованої соди в 500 л води. Перший розчин змішують із другим і до отриманої суміші додають 10 кг каустичної соди, розчиненої в 70 л гарячої води. Суміш відстоюють 12-24 годин. Перед застосуванням антиформін розводять водою у співвідношенні 1:30 для отримання концентрації активного хлору 0,1%. Антиформін непридатний для обробки алюмінієвого посуду та резинових шлангів.

ДР 2. Підготовка повітря

Метою підготовки повітря є досягнення необхідного технологічного ефекту, що забезпечує якість продукції. Підготовка повітря включає в себе: очистку при заборі повітря, попередню очистку повітря від механічних часток, транспортування та стабілізацію термодинамічних показників повітря, очищення повітря в головних та індивідуальних фільтрах.

ДР 2.1 Забір атмосферного повітря

Повітря з атмосфери забирають повітрозбірником Пз-92 заввишки 10 м. Труба розташовується в найменш забруднених ділянках підприємства. Очистка ведеться з початку при заборі повітря. Повітря проходить крізь решітку встановлену у повітропроводі для видалення крупних механічних часток – листя, гілок тощо.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						59
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР 2.2 Попередня очистка повітря від механічних часток

Попередня очистка повітря від механічних часток проходить на фільтрі попередньої очистки Ф-93. В результаті вилучаються механічні частки розміром більше 5 мкм. Ефективність очистки складає не менше, ніж 60%. Ф-93 - ситовий фільтр Рекка типу ФЯР (самоочищувальні з гофрованою металічною сіткою). Фільтр має 12 шарів перфорованих листів з металу. Цей фільтр запобігає забрудненню вентилятора та знижує кількість контамінантів.

ДР 2.3 Транспортування та стабілізація термодинамічних показників повітря

Повітря надходить на турбокомпресор К-94, за допомогою якого повітря стискається до тиску 0,2 МПа. Стиснене повітря надходить у теплообмінник Т-95, в якому воно охолоджується до 25°C, при цьому волога випадає з повітря у вигляді мікроскопічних крапель. Потім повітря надходить у ресивер Рс-96, в якому мікрокраплі зливаються між собою, утворений конденсат виводять з апарату. Теплообмінник та ресивер – є системою регуляції та стабілізації термодинамічних показників, що забезпечують відповідно до вимог технології потрібну температуру та вологість повітря.

ДР 2. 4 Очищення повітря на головних фільтрах

Для підготовки повітря для виробничих приміщень використовують попередньо очищене повітря. Відділяються часточки діаметром більше 1,5 мкм. Фільтруючий матеріал – шар активованого вугілля висотою 700 мм, над яким шар скляної вати 100 мм, ефективність очистки 95%.

Контроль якості очистки повітря визначається вмістом механічних часток та мікробної контамінації.

ДР 2. 5 Очищення повітря в індивідуальних фільтрах

Для чистих виробничих приміщень встановлюють фільтр. Цей фільтр призначений для тонкої очистки, тобто доочищення повітря до ступеня очистки від мікроорганізмів та їх спор 99%. При експлуатації фільтрів необхідна їх стерилізація. Стерилізація фільтрів здійснюється аерозолем формаліну [47, 48].

Стерильне повітря для біосинтезу очищується на індивідуальних фільтрах, розташованих на ферментері.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						60
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР 3. Підготовка допоміжних розчинів

У процесі культивування мікроорганізмів при перемішуванні культурального середовища виникає піна, яка є негативним фактором. Піноутворення зменшує коефіцієнт заповнення апарату. Тому при вирощуванні штаму *Penicillium griseofulvum* на всіх стадіях від апаратів чистої культури до виробничих ферментерів необхідно застосовувати засоби примусового гасіння піни.

ДР 3.1 Підготовка емульсії піногасника

У процесі культивування мікроорганізмів при перемішуванні культурального середовища виникає піна, яка є негативним фактором. Піноутворення зменшує коефіцієнт заповнення апарату. Тому при вирощуванні штаму *Penicillium griseofulvum* на всіх стадіях від апаратів чистої культури до виробничих ферментерів необхідно застосовувати засоби примусового гасіння піни.

У загальновизнаних існуючих технологіях в якості піногасника використовують жирові засоби (олеїнова кислота).

ДР 3.1.1 Приготування емульсії піногасника

Доцільним і більш економним є використання не чистого піногасника, а його емульсії. Емульсію готують з масовою часткою піногасника 5 – 10 %, перед подачею емульсії в колектор піногасника її попередньо стерилізують з метою попередження занесення сторонньої мікрофлори в поживне середовище.

Емульсію піногасника готують у змішувачі Зм-100. Спершу нагрівають воду до температури 60°C, а потім подають піногасник. Розчин перемішують протягом 15 – 25 хв. Після гомогенізації розчину він відбувається процес стерилізації отриманої емульсії.

ДР 3.1.2 Стерилізація емульсії піногасника

Отриману суміш у змішувачі Зм-100 стерилізують при температурі 120 °С подачею пари з робочим тиском 0,2 МПа в сорочку апарата протягом 20 хв при працюючій мішалці. Простерилізовану емульсію піногасника самозливом подають у збірник на зберігання.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						61
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР 3.1.3 Зберігання емульсії піногасника

Приготована емульсія зберігається у Зм-100, який оснащений гомогенізуючим пристроєм (механічною мішалкою) для запобігання розшарування емульсії.

Охолоджену до температури 25 – 30 °С емульсію піногасника подають у колектор піногасника.

ДР 4 Підготовка води питної

Воду питної якості добувають із власної свердловини з глибини 300 м. Вода питна контролюється згідно вимог ДСТУ 7525:2014 «Вода питна. Вимоги та методи контролювання якості» [49]. Відпрацьована вода після очистки потрапляє у міську каналізацію.

ДР 5 Підготовка поживного середовища

Готові до розчинення компоненти подають при постійному помішуванні в ємність для приготування середовища в певній послідовності для качалкових колб, для ферментера V=100 л, для ферментера V=1м³ та для ферментера V=10м³. Далі проводять періодичну стерилізацію середовищ. Середовища нагріваються до температури 110 – 130 °С, витримуються при цій температурі протягом 30 – 60 хвилин, після чого охолоджується до 27 – 30 °С.

ДР 5.1 Підготовка та стерилізація компонентів поживного середовища для качалкових колб

Для культивування *Penicillium griseofulvum* на качалкових колбах Ко-31, необхідно перерахувати кількість всіх компонентів для приготування 6000 мл.

Склад поживного середовища, г/л: розчин 1: глюкоза – 400,0, кукурудзяний екстракт – 10; розчин 2: КН₂РO₄ – 5,0; розчин 3: МgSO₄×7Н₂О – 2,5, МnSO₄×Н₂О – 0,2, ZnSO₄ ×7Н₂О – 0, 44, NaNO₃ – 30,0, KCl – 10,0; СаСО₃ × 2Н₂О – 10,0.

ДР 5.1.1 Приготування та стерилізація розчину 1

Зважуються компоненти розчину 1. Готується 40 % розчин глюкози. 240 г глюкози розчиняють в 600 мл питної води. 6,0 г кукурудзяного екстракту розчиняють в 1400 мл водопровідної води. Два розчини зливаються в одну ємність.

Стерилізація проводиться в автоклаві при температурі 131 °С протягом 40 хв.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						62
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР 5.1.2. Приготування та стерилізація розчину 2

3 г KH_2PO_4 зважують і розчиняють в 1500 мл водопровідної води.

Стерилізується розчин в автоклаві при таких параметрах: $t = 112^\circ\text{C}$, $\tau = 30$ хв.

ДР 5.1.3. Приготування та стерилізація розчину 3

Зважують 1,5 г $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 0,12 г $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$; 0,26 г $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 10,8 г; 10,8 г NaNO_3 ; 6,0 г KCl ; 6,0 г $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ і розчиняють у 2500 мл водопровідної води.

Стерилізація розчину 3 проводиться в автоклаві при таких параметрах: $t = 131^\circ\text{C}$, $\tau = 40$ хв.

ДР 5.2 Підготовка та стерилізація компонентів поживного середовища для ферментера $V=100$ л

Для ферментера $V_{\text{заг.}} = 100$ л потрібно приготувати поживне середовище об'ємом 60 л, так як коефіцієнт заповнення складає 0,6, з яких 6000 мл складатиме посівний матеріал, а об'єм всього поживного середовища повинен дорівнювати $60 \text{ л} - 6 \text{ л} = 54,0 \text{ л}$.

ДР 5.2.1 Приготування та стерилізація розчину 1.

Зважуються компоненти розчину 1.

Готується 40 % розчин глюкози. 2400 г глюкози розчиняють в 6 л водопровідної води.

60 г розчину кукурудзяного екстракту розчиняють в 18 л водопровідної води.

Два розчини зливаються в одну ємність.

Стерилізується розчин в автоклаві при таких параметрах: $t = 112^\circ\text{C}$, $\tau = 30$ хв.

ДР 5.2.2 Приготування та стерилізація розчину 2

30 г KH_2PO_4 зважують і розчиняють в 10 л водопровідної води.

Стерилізація проводиться в автоклаві при температурі 131°C , протягом 40 хв.

ДР 5.2.3 Приготування та стерилізація 3

15,0 г $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 1,2 г $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$; 2,64 г $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 108,0 г NaNO_3 ; 60 г KCl ; 60 г $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ зважують і розчиняють у 20 л водопровідної води.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						63
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Стерилізація розчину 3 проводиться в автоклаві при таких параметрах: $t = 131\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 40\text{ хв}$.

ДР 5.3 Підготовка та стерилізація компонентів поживного середовища для ферментера $V=1\text{ м}^3$

Робочий об'єм 1 м^3 ферментера з коефіцієнтом заповнення 0,6 буде дорівнювати 600 л, тобто для даного апарату вміст поживного середовища та культуральної рідини повинен дорівнювати 600л.

ДР 5.3.1. Приготування та стерилізація розчину 1.

Зважуються компоненти розчину 1.

6600 г глюкози розчиняють в 16,0 л водопровідної води. 600 г розчину кукурудзяного екстракту розчиняють в 174,0 л водопровідної води.

Два розчини зливають в один збірник.

Стерилізація проводиться при $t = 112\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 30\text{ хв}$. у окремому збірнику об'ємом 300 л, який має сорочку, для регулювання температури.

ДР 5.3.2. Приготування та стерилізація розчину 2

Зважування компонентів розчину - 300 г KH_2PO_4 ; 150 г $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 12,0 г $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$; 26,4 г $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 1080 г NaNO_3 ; 600 г KCl ; 600 мг $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$.

Наважки солей завантажуються у ферментер місткістю 1000 л і заливаються 350 л водопровідної води. Для запобігання випадання фосфорних солей в осад, рН середовища доводиться до значення 4,5 – 5 за допомогою 6 % HCl . Необхідності доводити поживне середовище до $\text{pH} = 7$ немає, тому що максимальне накопичення клітин для культури *P. griseofulvum* краще відбувається при $\text{pH} = 4,5\text{--}5$.

Параметри стерилізації: $t = 131\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 40\text{ хв}$. Після стерилізації розчин охолоджують.

ДР 5.4 Підготовка та стерилізація компонентів поживного середовища для ферментера $V= 10\text{ м}^3$

Коефіцієнт заповнення - 0,6; об'єм ферментера 10 м^3

$V_p = 10000 \cdot 0,6 = 6000\text{ л}$

Потрібно приготувати поживного середовища та додати посівного матеріалу згідно робочого об'єму ферментера - 6000 л.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						64
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ДР 5.4.1. Підготовка та стерилізація розчину 1

Зважуються компоненти розчину 1.

66000 г глюкози розчиняють в 170 л водопровідної води. 6000 г кукурудзяного екстракту розчиняють в 1000 л водопровідної води. 16800 г лактози розчиняють в 1000 л водопровідної води.

Зливаються три розчини в один збірник.

Стерилізація проводиться при $T = 112\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 30\text{ хв.}$ у окремому збірнику об'ємом 3000 л, який має сорочку для регулювання температури.

ДР 5.4.2. Приготування, стерилізація та стабілізація розчину 2

Зважування компонентів розчину 2 - 3000 г KH_2PO_4 ; 1500 г $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 120 г $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$; 264,0 г $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$; 10800 г NaNO_3 ; 6000 г KCl ; 6000 г $\text{CaCO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$.

Наважки солей завантажуються у ферментер місткістю 10 м^3 і заливаються 3730 л водопровідної води. Для запобігання випадання фосфорних солей в осад, рН середовища доводиться до значення 4,5 – 5 за допомогою 6 % HCl .

Параметри стерилізації: $t = 131\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 40\text{ хв.}$ Після стерилізації розчин охолоджується.

Розчин рН доводиться до значення 7,0 за допомогою стерильного 10 % розчину NaOH .

ТП 6. Підготовка посівного матеріалу

Отримання посівного матеріалу полягає в збільшенні маси продуцента в 4 стадії. Підготовка посівного матеріалу включає основні стадії: вирощування на агаризованому середовищі в пробірках, в колбах на висівках з колб і рідким живильним середовищем; вирощування у спеціальних інокуляторах 100л, з якого добре розвинену культуру переносять в більший (1 м^3) ферментер, звідки роблять висів в основний ферментер.

ТП 6.1. Відновлення музейної культури

Музейну культуру зберігають на скошеному агарі зі складом (кг/м^3): сахарози – 30; K_2HPO_4 – 1; NaNO_3 – 2, KCl – 0,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,5; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,01; $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,01 і $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – 0,005 [3].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		65

ТП 6.1.1 Вирощування культури в колбах на качалках

У колбу місткістю 1 л зливаються стерильні розчини 1, 2, 3 відповідно від ДР 5.1.1., ДР 5.1.2., ДР 5.1.3. Вирощену культуру (1-5% від обсягу) з поверхні скошеного агарового середовища стерильно змивають водою середовища (робимо змиви культури з 12 пробірок) і переносять в колби Ерленмейера на 750 мл Ко-31, що містять 100 мл рідкого живильного середовища. Засіяні колби вирощують на гойдалці з частотою обертання 160 об/хв при температурі 28° С протягом 18 годин, тобто глибинним способом, що збільшує швидкість росту культури. Всі стадії росту продуцента контролюють по морфологічними показниками мікроорганізмів.

Отримується 6000 мл готового посівного матеріалу.

ТП 6.1.2 Культивування посівного матеріалу у ферментері V=100 л

В простерилізований ферментер Фр-33 V = 100 л подаються розчини 1, 2, 3 відповідно від ДР 5.2.1; ДР 5.2.2; ДР 5.2.3. Потім засівається інокулятор 6000 мл посівного матеріалу, через зливний бачок в стерильних умовах (за допомогою палаючого факела). Вирощується протягом 24 годин, t = 24 °С, рН = 4,5-5 при постійному перемішуванні. Для аерації середовища подається стиснене стерильне повітря від ДР.2.6. Відпрацьоване повітря, що виходить з ферментера, йде на знешкодження відходів.

ТП 6.1.3 Культивування посівного матеріалу у 1000 л ферментері

У попередньо простерилізоване поживне середовище, після змішування всіх компонентів середовища, додається посівний матеріал зі стадії ДР 5.3.1; ДР 5.3.2. Вирощується протягом 19 годин, t = 24°С і при рН 4,5-5 при постійному перемішуванні та аерації (стиснене стерильне повітря від ДР.2.6.) Відпрацьоване повітря, що виходить з ферментера, йде на знешкодження відходів.

ТП 7 Виробничий біосинтез

Для засіву в основний ферментер використовується об'ємна частка інокулята 10%. Виробниче культивування проводиться глибинним методом при безперервній подачі повітря і перемішуванні.

ТП 7.1 Виробниче культивування

У ферментер Фр-39 V = 10 м³ подається 6000 л інокуляту від ТП. 6.1.3. До сорочки ферментера подають технічну воду t = 30 °С для потреби регулювання

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						66
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

необхідного температурного режиму. Для аерації подається через барботер стерильне стиснуте повітря ДР.2.

Об'єм ферментера Фр-39 заповнюється на 60% інокульованим середовищем. Тривалість виробничого культивування – 77 год. У процесі ферментації дозовані потоки поживних середовищ, посівного матеріалу подаються у ферментер. Із ферментера відводиться культуральна рідина, тепло, відпрацьоване повітря. В процесі виробничого біосинтезу вимірюються необхідні для *Penicillium griseofulvum* PG3 параметри культивування (рН, концентрація розчиненого кисню, температура). Під час ферментації кожні 4 – 8 год відбирають проби культуральної рідини та здійснюють мікробіологічний та хіміко-технологічний контроль. У процесі виробничого біосинтезу необхідним є використання стерильного поживного середовища та повітря, вибір яких зумовлений морфолого-культуральними та фізіолого-біохімічними особливостями *Penicillium griseofulvum*. Продуценти у вигляді суспензії певної густини подають у ферментер, в якому міститься стерильне рідке поживне середовище. При цьому поживне середовище не повинні потрапляти сторонні мікроорганізми – усі з'єднання у системі повинні бути герметично закриті.

Важливу роль у розвитку мікоміцетів і біосинтезі гризеофульвіну має температура культивування організму. Підвищення температури вище 32°C призводить практично до зупинки утворення антибіотика. Оптимум температури для синтезу гризеофульвіну 28°C.

Кращим початковим рН середовища для розвитку актиноміцета є рН = 4,5-5,5. Утворення гризеофульвіну відбувається при значенні рН, яке знаходиться між 6,5-7,2.

Швидкість утворення антибіотика при глибинному рості мікроорганізму у 2 – 3 рази вища, ніж при поверхневому. Це пов'язано з тим, що *P. griseofulvum* є високо аеробним організмом. Продуцент поглинає велику кількість кисню.

ТП 8 Виділення продукту

Відділення продукту проходить в два етапи: перший етап – метод екстрагування органічним розчинником дихлорметаном - CH_2Cl_2 , другий етап – кристалізація, що переводить антибіотик в інший агрегатний стан.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						67
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

ТП 8.1 Екстрагування

Оптимальним способом виділення антибіотику є екстракція, цей процес не потребує значних витрат енергії та не заснований на підвищенні температури. Основною ж вимогою до розчинника є його селективна здатність та нерозчинність у суміші яку ми екстрагуємо. Екстрагування гризеофульвіну проводиться органічним розчинником дихлорметаном - CH_2Cl_2 . У зв'язку з тим, що використовується ефективний розчинник, екстракція буде проводитися одноступенева. Це дозволить за один раз виділити максимально велику кількість цільового продукту з водного розчину. Враховуючи вартість і кількість розчинника одноразова екстракція знизить вартість вихідної продукції, навіть, враховуючи втрати цільового продукту, що залишиться у водній фазі.

Для здійснення одноступеневої екстракції використовується один апарат, в якому будуть проходити змішування, а потім розділення. Для проведення екстракції вибраний екстрактор Е-42 з перемішуючим пристроєм, що характеризує потужність екстрактору, чим краще буде проходити процес змішування фаз тим продуктивніше буде стадія екстрагування. Однак, в даному випадку не потрібні високі швидкості оберту мішалки, цілком достатньою буде швидкість у 150-200 об/хв. Під час процесу відстоювання екстрагент буде верхньою фазою (за рахунок меншої густини), а водна фаза буде знаходитись знизу апарата. Після завершення процесу водна фаза зливається першою у випарник В-43 і слідом за нею через інший трубопровід зливається осад.

Рідку фазу випарюють для збільшення концентрації екстракту і транспортують її у збірник Зб-44 для накопичення. Потім рідину направляють у теплообмінник Т-45, де вона охолоджується до потрібної температури для кристалізації.

ТП 8.2 Кристалізація

Кристалізація полягає у різкому зменшенні розчинності в результаті зміни температури розчину і переведенні у інший агрегатний стан і відбувається у кристалізаторі Кр-46.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						68
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ТП. 9 Очистка продукту

Очистка продукту здійснюється методами сепаруванням та центрифугуванням.

ТП.9.1 Сепарування

Відділення міцелію відбувається в сепараторі С-48. При швидкості обертання барабана сепаратора, що дорівнює 7000-7500 об/хв, завдяки відцентрової силі тверді частинки спрямовуються до стінок барабана і осідають там, а отсепарирована рідина прагне до центру барабана і переходить в спеціальну камеру.

ТП. 9.2 Центрифугування

Центрифугування застосовується для розділення суспензій з об'ємною концентрацією твердої фази до 40%, як складається з часток від 0,5 мкм до 10 мм. У результаті центрифугування виходить осад з деяким вмістом рідкої фази та освітлена рідина, що називається фугатом.

У відстійні центрифугі Ц-51 із суцільними стінками проводять розділення емульсій та суспензій за принципом відстоювання, при якому дія сили тяжіння замінюється діючою відцентровою силою.

У відстійній центрифугі Ц-51 розділювана суспензія відкидається відцентровою силою до стінок ротора, тверда або рідка фаза з більшою густиною розташовується ближче до стінок ротора, а інша фаза з меншою густиною розміщується ближче до вісі. Осад утворює шар коло стінок ротора, а фугат переливається через верхній край ротора.

Процес центрифугування відбувається періодично.

ТП 10. Сушіння продукту

Після виділення і очищення антибіотика його необхідно висушити. Перевагами сушіння продукту у вакуум-сушильній шафі Сш-52 є можливість сушіння матеріалів при невисоких температурах, менша витрата тепла, кращі санітарні та безпечні умови роботи обслуговуючого персоналу. Недоліками таких сушарок є необхідність застосування ручної праці, більші витрати часу на сушіння, завантаження й вивантаження матеріалу.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						69
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

У вакуум-сушильній шафі Сш-52 висушування осадів проводиться в тонкому шарі (не більш 0,5 см) при температурі близько 30°C і залишковому тиску не більше 136 Па. Спочатку матеріал нагрівається до температури сушки, при якій видаляється вся поверхнева волога.

Другий період сушки менш інтенсивний, так як відбувається видалення вологи з глибинних шарів матеріалу. Підігрів здійснюється теплотою радіації, що надходить від води, що має температуру на вході близько 80-85°C на першій стадії сушіння і близько 40-50°C на другий. Тривалість висушування опадів в вакуум-сушильних шафах становить 8 годин. Висушений препарат подрібнюється.

ТП 11 Виробництво таблеток

Використовується метод прямого пресування, який має низку переваг: усунення впливу вологи та підвищення температури на діючі речовини, незначні енергетичні витрати, висока продуктивність праці, низька собівартість лікарського засобу. Ця технологія дозволяє використовувати меншу кількість одиниць обладнання і приміщень, що, в свою чергу, зменшує навантаження на виробничий процес за рахунок виключення цілої низки технологічних операцій, зменшення кількості необхідних контролів в процесі виробництва, контролів проміжної продукції, а також спрощення процедур очищення, і, як наслідок, зменшення ризику перехресної контамінації [50, 51].

ТП 11.1 Підготовка сировини

Сировина для таблетування повинна мати збалансований фракційний склад маси, при цьому часток дрібної фракції (до 100 мкм) є не більше 40 %; насипна (об'ємна) густина маси – не менше від 0,45 г/мл та більше; маса характеризується текучістю/плинністю не менш як 6 м/с і здатністю до пресування 100-120 Н.

ТП 11.1. 1 Просіювання та зважування сировини

На вагах Вг-54,60,66,72,78 відважують (лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, поліетиленгліколь, повідон, магнію стеарат). Завантаження сировини під час зважування здійснюють вручну порціями, уникаючи утворення пилу. Зважену сировину передають на просіювання. Завантаження сировини на

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						70
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

сито виконують вручну, вивантаження відбувається самоплином у підготовлені ємності. Просіювання сировини здійснюють на вібраційному ситі Вс-55,61,67,73,79.

Після закінчення просіювання контролюють якість просіву. Просіану сировину зважують на вагах Вг-58,64,70,76,82.

Приймачі з просіяною сировиною оформляють ідентифікаційними етикетками із зазначенням найменування сировини, номера операції, номера серії, дати, прізвища апаратника і транспортують на стадію «Одержання маси для таблетування».

ТП 11. 2.Одержання маси для таблетування

Змішування сировини (лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, поліетиленгліколь, повідон, магнію стеарат) здійснюється у двохвальному змішувачі СМ-83. Суміш порошків перемішують протягом 3 хвилин зі швидкістю $6 \pm 0,1$ об/хв. Відкалібровують отриману суміш за допомогою турбокалібратора BTS 100 крізь сито з розміром отворів сітки 1,5 мм при швидкості обертання крильчатки від 200,0 до 400,0 об/хв.

Відбирають пробу маси і визначають однорідність вмісту грізеофульфіну і кількісного визначення для проведення контролю якості відповідно до вимог специфікації на проміжну продукцію.

Відбирають пробу таблеткової маси (не менше 100,0 г) і проводять контроль якості відповідно до специфікації за показниками: текучість, насипна густина, здатність до усадки, густина після усадки. Таблеткову масу зважують і зберігають при температурі від 19 до 23 °С в сухому захищеному від світла місці. Контейнери з таблетковою масою маркують відповідними етикетками маркування. До початку таблетування таблеткову масу зберігають у герметично закритій ємності.

ТП 11.3 Таблетування

Таблетування маси проводиться на таблетпресі ТМ-85 Kilian S 250 при температурі від 19 до 23°С і вологості від 40 до 60 %. При виготовленні таблеток «Грізеофульвін» тиск основного пресування складає близько 28 kN.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		71

Встановлюють на таблетпресі регламентований пресінструмент. Слід провести калібрування вагів для зважування таблеток в процесі таблетування [52].

При налаштуванні таблетпресу відбирають пробу (20 таблеток) і контролюють «середню масу» («Гризеофульвін» – 180,0 мг) за допомогою аналітичних ваг. Після настройки відбирають пробу (не менше 50 таблеток) для проведення контролю якості відповідно до специфікації за показниками: геометричні розміри, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання, середня маса, однорідність маси. [53].

ТП 11.3 Знепилювання таблеток

Отримані таблетки знепилюють із застосуванням знепилювала Зн-87 Крамер 92/750. Проводиться зважування кондиційних таблеток. Отримані кондиційні таблетки поміщають у контейнери, герметично закривають, маркують відповідними етикетками маркування і зберігають при температурі не вище 25°C протягом 14 діб. Некондиційні таблетки зважують і передають до приміщення для зберігання некондиційної продукції [54].

ПМВ 12 Фасування, пакування, транспортування і зберігання

На фасувальній машині Тс-88 TR135 пакують по 20 таблеток у блістері з полівінілхлоридної плівки і фольги алюмінієвої друкованої лакованої. На кожен блістер наноситься номер серії і термін придатності. [55].

Отримані в процесі фасування кондиційні блістери з таблетками надходять в приміщення ручного пакування. Упаковку блістерів в пачку проводять на столі для пакування Сп-90.

Упаковують по 2 блістера № 20 с таблетками в пачку (з відповідним маркуванням) разом з однією інструкцією по медичному застосуванню, попередньо складеною на картонуючій машині або автоматі для складання проспектів. На кожну пачку наноситься номер серії і термін придатності. Упаковки поміщають на пакувальну машину Пм-91, де пачки комплектують у коробки з відповідними етикетками та відправляють їх у транспортну тару. На транспортну тару наклеюють етикетки транспортної тари. На кожну етикетку наноситься номер серії, термін придатності, кількість упаковок у транспортній тарі.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						72
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

До отримання результатів аналізу якості продукту відділу контролю якості готову продукцію здають на карантинне зберігання у сухе, захищене від світла місце при температурі не вище 25°C.

Після отримання сертифікату якості з позитивним висновком готовий продукт переміщують на склад готової продукції [56].

ПВ 13 Переробка відходів

На виробництві гризеофульвіну відбувається утворення відходів. Компостування відходів – це спосіб обеззараження твердих відходів, створених на основі розкладання органічних речовин мікроорганізмами, в результаті якого утворюється компост [57].

ЗВ 14 Знешкодження відходів та викидів

Відходами виробництва гризеофульвіну, що знешкоджуються є:

- тверді і рідкі відходи після проведення контрольних аналізів з стадії ДР 1, ДР 2 (контроль мікробної контамінації повітря, приміщень, обладнання, персоналу) та поживних середовищ після культивування біологічного агенту.

- рідкі відходи, що не містять токсичних компонентів. Такі відходи не підлягають спеціальним операціям знешкодження. Перед зливом у міську каналізацію їх розводять значною кількістю водопровідної води для досягнення ГДК.

- води стічні.

Кількість технологічних та вентиляційних викидів в атмосферу незначна і не чинить негативного впливу на оточуюче середовище.

Стічні води виробництва гризеофульвіну складаються з відпрацьованого поживного середовища та промивних вод. Тому стоки виробництва перед спуском необхідно очищувати від органічних речовин.

Стоки виробництва за складом близькі до міських стоків і можуть очищатися на міських очисних спорудах, де складні сполуки стоків, що складаються із вуглецю, азоту, водню, повинні бути окислені до простих сполук. Рідкі відходи знезаражуються 2%-м розчином дезінфектанту, розводяться водою водопровідною в 15 разів для скидання у міську каналізацію [40].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						73
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

Тверді відходи збираються в поліетиленові мішки та по мірі їх накопичення вивозяться спецтранспортом на міське звалище.

Промивні дезінфікуючі розчини та відпрацьовану воду направляють до збірника нейтралізації стоків, де розводять водою в 3-4 рази, встановлюють рН на рівні 7,0 85%-ю ортофосфорною кислотою чи 20% розчином їдкого натру, та направляють на очисні споруди, після чого вже в каналізацію [40].

Відпрацьоване повітря очищується на фільтрі тонкої очистки, знезаражується шляхом барботування крізь розчин дезінфектанту та викидається в атмосферу. Повітря з ферментерів Р-32, Р-35, Р-38 подається на фільтри тонкої очистки, після чого знезаражується барботуванням крізь дезінфікуючий розчин [40].

3.9 Матеріальний баланс

Таблиця 3.4

Матеріальний баланс

Використано				Отримано			
Назва сировини, матеріалів та напівпрдуктів	Кількість			Назва кінцевого продукту, відходів та втрат	Кількість		
	кг	шт	л		кг	шт	л
1	2	3	4	5	6	7	8
ТП 6.1.1 Вирощування культури в колбах на качалках							
Посівний матеріал з пробірок			0,6	Посівний матеріал			6,0
Поживне середовище			6,0	Втрати			0,6
Всього	6,6			Всього	6,6		
ТП 6.1.2 Культивування посівного матеріалу у ферментері V=100 л							
Посівний матеріал з колб			6,0	Посівний матеріал			54,0
Поживне середовище			54,0	Втрати			6, 0
Всього	60,0			Всього	60,0		

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
						74
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		

ТП 6.1.3 Культивування посівного матеріалу у ферментері V=1м³							
Посівний матеріал з ферментері V=10 л			54,0	Посівний матеріал			540,0
Поживне середовище			546,0	Втрати			60,0
Всього	600,0			Всього	600,0		
ТП 7.1. Виробниче культивування у ферментері V=10м³							
Посівний матеріал з ферментера V=100 л			540,0	Культуральна рідина			5400,0
Поживне середовище			5460,0	Втрати			600,0
Всього	6000,0			Всього	6000,0		
ТП 8.1 Екстрагування продукту							
Культуральна рідина			5400,0	Екстракція гризеофульвіна			3010,5
				Втрати			2389,5
Всього	5400,0			Всього	5400,0		
ТП 8.2 Кристалізація							
Екстракція гризеофульвіна			3010,5	Кристалічний гризеофульвін			1602,5
				Втрати			1408,0
Всього	3010,5			Всього	3010,5		
ТП 9.1 Сепарування							
Кристалічний гризеофульвін			1602,5	Концентрат гризеофульвіна			902,0
				Втрати			700,5

Продовження табл.3.4

Всього	1602,5			Всього	1602,5		
ТП 9.2. Центрифугування							
Концентрат гризеофульвіна			902,0	Концентрат гризеофульвіна			502,0
				Втрати			400,0
Всього	902,0			Всього	902,0		

ТП 10. Сушіння							
Концентрат гризеофульвіна			502,0	Висушений гризеофульвін	291,6		
				Втрати	210,4		
Всього	502,0			Всього	502,0		
ТП 10.3 Приготування маси для таблетування							
Гризеофульвін	291,6			Таблетки	417,6		
Допоміжні речовини	128,3			Втрати	2,3		
Всього	419,9			Всього	419,9		
ПМВ 11 Фасування, упакування, транспортування і зберігання (4176,0 кг: 0,180=23200 шт., блістерів 23200:20=1160 шт..)							
Таблетки в блистерах		116		Таблетки в блистерах		116	
Інструкції		116		Інструкції		116	
Коробки для індивідуального пакування		58		Коробки для індивідуального пакування		58	
Коробки для групового пакування		1		Коробки для групового пакування		1	
Всього		407		Всього		407	

3.10 Контроль виробництва

Для забезпечення відповідності готової продукції вимогам НТД на виробництві забезпечується постадійний контроль процесу. У процесі виробництва контролюють відповідність сировини, допоміжних матеріалів, напівпродуктів вимогам НТД, санітарний стан приміщень, виконання регламентованих технологічних операцій і виконання технологічних режимів роботи. Контрольні точки виробництва, показники, методи та об'єкти контролю наводяться у таблиці (табл. 3.6).

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
						76
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		

Таблиця 3.6

Контрольні точки виробництва

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 1.3.3 Стерилізація посуду та обладнання Кт 1.3.3 Км 1.3.3	Тиск в автоклаві	Манометричний	кожну операцію	0,1±0,01МПа
	Час автоклавування	Годинником	кожну операцію	40±2 хв
	Мікробіологічна чистота	Мікроскопіювання	Раз на тиждень	Відсутність мікроорганізмів
ДР2 Деіонізація води Кт 2	Очищена вода Ступінь деіонізації	Візуально на індикаторному табло установки	постійно	10 - 15 МОм
ДР 1.3 Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів				
ДР.1.3.1 Хімічний контроль приготування розчину хлорамінуБ	Концентрація	Фізичні методи визначення концентрації	Після приготування розчинів	С = 2 %, С = 6 %
ДР.1.3.3. Хімічний контроль приготування розчину каустичної соди	Концентрація	Фізичні методи визначення концентрації	Після приготування розчину	С = 2 %, С = 6 %
ДР.1.3.1. Хімічний контроль приготування 76 % етилового спирту	Концентрація	Фізичні методи визначення концентрації	Після приготування розчину	С = 76 %, С = 6 %

ДР 1.4 Підготовка обладнання та комунікацій				
ДР.1.5.2. Технологічний контроль миття обладнання	Температура	Термометром	Кожну операцію	60 °С
	Час	Годинником		40 хв
ДР.1.5.3. Технологічний контроль герметичності обладнання	Тиск	Манометр	Після миття та ополіскування о обладнання	P=0,5-0,6МПа
ДР.1.5.4. Технологічний контроль стерилізації обладнання	Тиск	Манометром технічним	Безперервно під час виробничого процесу	0,3 МПа
	Температура	Технічним термометром		130 °С
ДР 2 Підготовка вентиляційного повітря				
ДР.2.2. Технологічний контроль після фільтру грубої очистки	Ступінь чистоти	Манометром	Безперервно при подачі повітря	E=80%
ДР.2.3. Технологічний контроль процесу стиснення повітря	Тиск	Манометром	Безперервно при подачі повітря	0,35–0,5 МП
	Температура	Технічним термометром		120 - 125 °С
ДР.2.4. Технологічний контроль стабілізації термодинамічних показників повітря	Температура	Технічним термометром	Безпосередньо під час подачі повітря	25 – 30 °С
	Вологість	Вологовловлювачем		40 %

ДР.2.5. Технологічний та мікробіологічний контроль стерильності повітря після тонкого очищення	Вміст мікроорганізмів та часток	Мікробна контамінація; седиментаційний метод визначення (седиментація на пластинку КУО/м ³)	Під час виробничого біосинтезу	Не повинно бути життєздатних мікроорганізмів, максимально допустиме число часток в 1м ³ повітря 200. Е = 95 %
ДР.2.6. Технологічний контроль повітря після очищення на індивідуальному фільтрі	Ступінь чистоти	Манометром	Безперервно при подачі повітря	Е = 99,95 %
ДР.3. Підготовка допоміжних речовин				
К.3.1. Хімічний контроль при приготуванні соляної кислоти	Концентрація	Фізико-хімічний метод	Після приготування розчину	С = 6 %
К.3.2. Хімічний контроль приготування розчину гідроксиду натрію	Концентрація	Фізико-хімічний метод	Після приготування емульсії	С = 10 %
К.3.2.1. Мікробіологічний та технологічний контроль стерилізації розчину гідроксиду натрію	Режим стерилізації розчину; температура; час; мікробна контамінація.	Технічним термометром, годинником, чашки Петрі	Температура визначаються безперервно під час стерилізації. Автоматичний регулятор температури. Мікробіологічний метод, розведення та висів на МПА	t = 131 °С, τ = 30 хв. Після стерилізації присутність м.о. не допускається.

ДР.4. Підготовка та стерилізація поживного середовища				
ДР.4.1.1., ДР.4.2.1., ДР.4.3.1., ДР.4.4.1. Технологічний контроль зважування та приготування розчину 1	Концентрація лактози	Фізичні методи визначення концентрації	Після приготування розчинів	C = 40 %
ДР.4.1.2., ДР.4.2.2., ДР.4.3.2. ДР.4.4.2. Технологічний та мікробіологічний контроль стерилізації компонентів в поживного середовища	Температура	Технічним термометром	Безперервно під час стерилізації	112 °С
	Час	Годинником		30 хв.
	Мікробна контамінація	Чашки Петрі	Мікробіологічний метод, розведення та висів на МПА	Після стерилізації присутність м.о. не допускається
ДР.4.1.4., ДР.4.1.6., ДР.4.2.4., ДР.4.2.6., ДР.4.3.4. ДР.4.4.4. Технологічний контроль стерилізації розчинів	Температура	Технічним термометром	Безперервно під час стерилізації	131 °С
	Час	Годинником		40 хв.
	Мікробна контамінація	Чашки Петрі	Мікробіологічний метод, розведення та висів на МПА	Після стерилізації присутність м.о. не допускається
ДР.4.4.5. Хімічний контроль розчину	pH	pH-метром	Після стабілізації розчину	6,5 – 7,2

ТП 5. Підготовка посівного матеріалу				
ТП.5.2. Технологічний, хімічний та мікробіологічний контроль вирощування посівного матеріалу в колбах на качалці	Температура	Термометром технічним	Під час вирощування посівного матеріалу в колбах	24 °С
	Час	Годинником		48 год
	рН	рН-метром		4,5 – 5
	Кількість обертів			160 об/хв.
	Мікробна контамінація	Чашки Петрі		Присутність сторонніх м.о. не допускається, X = 4 г/л
ТП.5.3. Технологічний, хімічний та мікробіологічний контроль вирощування посівного матеріалу в ферментері V = 10 л.	Температура	Термометром технічним	Під час вирощування посівного матеріалу в ферментері	24 °С
	Час	Годинник		48 год
	рН	рН-метром		4,5 – 5
	Кількість обертів			160 об/хв.
	Мікробна контамінація	Чашки Петрі		Присутність сторонніх м.о. не допускається, X = 4 г/
ТП 5.4. Технологічний, хімічний та мікробіологічний контроль вирощування посівного матеріалу в ферментері V=100 л.	Температура	Термометром технічним	Під час вирощування посівного матеріалу в ферментері	24 °С
	Час	Годинником		48 год
	рН	рН-метром		4,5 – 5
	Кількість обертів			160 об/хв.
	Мікробна контамінація	Чашки Петрі		Присутність сторонніх м.о. не допускається, X = 4 г/

ТП.6. Виробничий біосинтез				
ТП.6. Технологічний, хімічний та мікробіологічний контроль при виробництві культивуванні.	Температура	Технічним термометром	Під час вирощування посівного матеріалу в ферментері	28 °С
	Час	Годинником		96 год
	pН	pН-метром		6,5 - 7,2
	Концентрація біомаси			540 мг/мл
	Мікробна контамінація			Присутність сторонніх м.о. не допускається
	Концентрація антибіотика			8 г/л
ТП 8 Виділення продукту				
ТП 8.2 Технологічний контроль при виділенні продукту	Температура	Технічним термометром	Безпосередньо під час подачі повітря	T =8 °С
ТП 9. Очистка продукту				
ТП 9 Технологічний контроль при виділенні продукту	Температура	Технічним термометром	Безпосередньо під час подачі повітря	T =8 °С
ТП 10. Сушіння				
ТП 10 Технологічний контроль під час сушіння.	температура	технічним термометром	Безпосередньо під час сушіння	10 – 15с
	час	годинником		200 - 220° С
ТП 10 Виробництво таблеток				
ТП 10.1 Технологічний контроль під час підготовки сировини	Вага сировини	Лабораторними вагами	під час підготовки сировини	Грізофульфін – 125 мг, крохмаль кукурудзяний – 23,86 мг, поліетиленгліколь – 1,78 мг, повідон – 2,0 мг, магнію стеарат – 1,8 мг
	Однорідність сировини	Лабораторним ситом з діаметром отворів 500 мкм		

ТП 10.2 Технологічний контроль під час таблетування та знепилення	Зовнішній вигляд	Візуально	Після процесу таблетування та знепилення	Таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею, не мають сколів, тріщин, розшарувань, механічних включень
	вага 1 таблетки	пристрієм безперервного вагового дозування		180 мг
	Стиранність	тестером для визначення стираності таблеток ERWEKA		0,25%
	Розпадання	Приладом SOTAX		7,45 хв

3.11. Відходи виробництва: технологічні та вентиляційні, їх використання та знешкодження

Відходами фармацевтичного виробництва можуть бути летючі органічні сполуки, кислотні гази і тверді частинки.

Найбільш істотними джерелами викидів летких органічних сполук є процеси виробничого культивування і екстракції. При фармацевтичному виробництві викиди летких органічних сполук відбуваються з отворів реакторів, фільтраційних систем в процесі сепарації, в формі парів розчинників і інших летких органічних сполук.

Викиди летких органічних сполук при фармацевтичному виробництві можуть утворюватися в результаті змішування, в результаті операцій, що передбачають застосування розчинників (наприклад, грануляції) або спиртових сумішей (наприклад, покриття таблеток оболонкою) [58]. Щоб запобігти і звести до мінімуму викиди летких органічних сполук підприємством проводяться наступні заходи:

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						83
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

- зниження обсягу розчинників і інших матеріалів з високим вмістом летких органічних сполук, заміна їх продуктами з більш низькою летючістю;
- здійснення програм запобігання і контролю витоку летких органічних сполук з працюючого обладнання;
- здійснення програми запобігання і контролю втрати летких органічних сполук в процесі змішування;
- зниження, по можливості, температури робочих процесів;
- використання закритих контурів з азотним середовищем;
- встановлення водо- і газовловлююче обладнання замкнутого циклу для очищення реакторів і іншого обладнання.

Тверді частинки, що складаються з кінцевого продукту або напівфабрикату, виділяються при ферментації. Найбільш поширеними джерелами твердих частинок є змішування хімічної сполуки, приготування складників, таблетування та упаковки [59]. Заходи, що проводяться підприємством по контролю викидів твердих речовин:

- збір твердих частинок за допомогою установок повітряного фільтрації;
- установка в грануляційному обладнанні спеціальних фільтраційних систем,
- установка високоефективних повітряних фільтрів в системи вентиляції,
- збір твердих частинок за допомогою установок повітряної фільтрації з рукавними фільтрами.

Стічні води в фармацевтичному виробництві залежать від конкретного технологічного процесу і можуть включати: стоки, що утворюються при хімічних реакціях; воду від промивання продукту, відпрацьовані кислотні та лужні стоки, стоки конденсату від процесів стерилізації та очищення, стоки скрубєрів очищення повітря, стоки від очищення обладнання та виробничих приміщень [59]. Заходи, які проводяться підприємством для зменшення забруднення стічних вод:

- застосування біорозкладних матеріалів на водній основі замість органічних матеріалів на основі розчинників;

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						84
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

- використання процесів конденсації і сепарації для вилучення відпрацьованих розчинників;
- фракціонування дистиляції для видалення низькокиплячих з'єднань з потоку стічних вод;
- екстракції розчинників з органічних з'єднань;
- поєднання потоків відпрацьованих розчинників для оптимізації їх очищення.

Методи очищення технологічних стічних вод на підприємстві включають поділ стоків в залежності від джерел забруднення, з попереднім очищенням концентрованих стоків, особливо тих, в яких присутні активні інгредієнти. На підприємстві використовують наступні методи очищення стічних вод:

- жировловлювачі, піновідстійники, флотатори пневматичного типу і водомасляні сепаратори;
- фільтраційні установки;
- аеробна очистка;
- хлорування стоків в разі потреби дезінфекції;
- зневоднення відходів, очищення і їх розміщення в спеціально обладнаних місцях, призначених для захоронення небезпечних відходів.

Процеси основного виробництва у фармацевтичній галузі, як правило, характеризуються низьким коефіцієнтом виходу готового продукту по відношенню до сировини, в результаті чого утворюються значні кількості відходів, особливо в ході ферментації і природної екстракції продукту [60]. Заходи, які проводяться на підприємстві для зменшення кількості твердих відходів:

- модифікація технологічних процесів;
- використання дистиляції, випаровування, центрифугування і фільтрації для повторної переробки і повторного використання розчинника;
- дезінфікація потенційно патогенних відходів, що утворюються під час біотехнологічного виробництва, за допомогою хімічної очистки перед остаточним похованням [60].

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		85

РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА

4.1. Архітектурно-планувальні рішення

Всі обслуговуючі приміщення розміщуються в одній будівлі з виділенням окремих приміщень побутового обслуговування безпосередньо у виробничих корпусах. Побутові приміщення висота приміщень 2,4 м. Для розміщення технологічного обладнання відділення виробництва гризеофульвіну запроектована одноповерхова промислова будівля каркасного типу з планувальним кроком колон 6м і заввишки 6м. Прогін будівлі становить 12 м, довжина будівлі – 48 м.

Вікна, двері і ворота відділення - стандартні. Для їх виготовлення використано металопластик, дерево і листову сталь.

Із зовнішнього боку цегляних стін по периметру будівлі для відведення дощових і талих вод запроектоване асфальтобетонне вимощення завширшки 1 м і ухилом від стін 5%.

4.2. Теплопостачання

Джерелом теплопостачання проекту є власна ТЕЦ. Теплоносієм є пара з температурою +130°C і перегріта вода з початковою температурою +150°C і кінцевою +70°C. У проекті застосовується водяна система опалення з використанням радіаторів. Теплова схема забезпечує використання вторинного тепла (рекуперація), а також нагрівання води. Використовується система збирання конденсату і його використання.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ				
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА		Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.							Д	85	126
							КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.							
Затверд.									

4.3. Вентиляція

Для нормалізації повітря робочої зони проектом передбачено використання системи штучної вентиляції. Натуральна вентиляція повітря здійснюється за допомогою вікон в приміщеннях без обслуговування. Комбінована система використовується за допомогою осьових або відцентрових вентиляторів для кожного приміщення окремо.

Для нормалізації мікроклімату, для рівномірного повітрообміну застосовуємо змішану загальнообмінну вентиляцію. Кратність обміну повітря в загальнообмінній вентиляції становить: ферментаційні цехи (виробничої і чистої культури) - 3; сепараційне відділення – 3. Місцева вентиляція служить для подачі свіжого повітря до робочого місця.

Передбачено аварійну вентиляцію з 8- кратним обміном повітря з урахуванням постійно діючої примусової вентиляції.

Особливістю систем вентиляції в данному проекті є підвищені вимоги до асептики. Очищення повітря залежно від категорії приміщень здійснюється на одно- або багатоступеневих фільтрах як на вході в приміщення так і на виході з них.

Особливу небезпеку на підприємствах мікробіологічної промисловості являє повітря приміщень підприємства [61].

Для зменшення запиленості приміщень підприємства передбачається герметизація окремих приміщень і обладнання.

4.4. Водопостачання

Вода на підприємстві використовується для господарсько-побутових, виробничих та протипожежних потреб. До води, що застосовується для виробничих потреб, висувають певні вимоги по жорсткості, вмісту завислих домішок і т. д. До основних операцій підготовки води відносять очищення від зважених домішок, відстоювання, фільтрування, зм'якшування і т. д.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		86

Максимальна кількість технологічної (технічної) води використовується для охолодження технологічного обладнання - терморегулювання ферментаторів, компресорів, реакторів тощо. Вода для охолодження циркулює в оборотному циклі з відповідним поповненням втрат на випаровування.

У даному проекті тепла та гаряча води повторно використовується для технологічних потреб. Для цього використовуються проміжні місткості.

Насосні станції спроектовані з урахуванням коефіцієнта нерівномірності водовикористання на підприємстві для питної води 1,5-3, для зворотної – 1,1.

На випадок аварій і пожеж спроектовані проміжні місткості технологічної води і води для ліквідації пожежі.

Для господарсько-побутових потреб та приготування поживних середовищ використовують воду питної якості. Для господарсько-побутових використовують воду у розмірі 5 % від витрат для технологічних потреб або в звичайних умовах 0,025 м³ на зміну і в гарячих цехах – 0,04 м³ за зміну на одного працюючого.

Території поливають технічною водою і її витрати становлять 0,4 – 0,3 л на 1 м² - на тротуари та дороги і 3,0 – 6,0 - на поливання газонів та насаджень за один полив.

4.5. Каналізація

У даному проекті, так як підприємство розташоване в місті, стічні води спрямовуються в міську каналізацію, середній скид води з БПКп = 500 (мг О₂)/л.

Для умовно чистих промислових стічних вод (від охолодження обладнання, конденсат пари) організована оборотна система водопостачання. Конденсати використовують для промислових потреб (живлення парових котлів, нагрівання води).

Виробничі стічні води перед спуском у магістральну мережу виробничої каналізації піддаються первинній очистці.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		87

Схеми каналізування і очищення стічних вод побутового і промислового походження роздільні. Система каналізування і очищення від дощових та снігових вод є автономною.

4.6. Енергопостачання

Проектом передбачено здійснювати живлення електроустаткування від трифазної 4-х провідної електричної мережі змінного струму промислової частоти із глухозаземленою нейтраллю напругою 380/220 В.

У приміщенні цеху передбачено використання природного, штучного та суміщеного освітлення. Природне освітлення являє собою систему бокового освітлення. Штучне освітлення представлене системою, в якій світильники розміщують у верхній зоні приміщення. Система штучного освітлення – комбінована, на виробництві прийняті люмінесцентні лампи типу ЛД-80 з потужністю 80 Вт, та світловим потоком – 4200 Лм.

Проектом передбачені наступні системи освітлення за функціональним призначенням: робоча, аварійна, ремонтна. Основні споживачі електроенергії - двигуни ферментаторів, компресорів, сублімаційні сушарки, насосні станції. Для споживання вони використовують напругу 10 кВ. Інше устаткування споживає струм від цехових трансформаторів з напругою 380В.

Для виконання ремонтних робіт та при відключенні робочого освітлення проектом передбачена система аварійного освітлення.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		88

РОЗДІЛ 5. СТАРТАП ПРОЕКТ

5.1. Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження, місця розробки у інноваційному ланцюжку цінності

Бізнес ідея: створення технології виробництва гризеофульвіну в таблетках – протигрибкового лікарського засобу використовуючи для культивування штам *Penicillium griseofulvum* PG3, так як в останні роки в Україні і в світі спостерігається зростання кількості випадків грибкових захворювань. Гризеофульвін є малотоксичним препаратом. Він має високу біологічну активність проти грибів, що мають хітинову оболонку, викликаючи у них ненормальне зростання з характерним закручуванням.

Тема: впровадження ідеї через стартап-проект.

Назва: виробництво гризеофульвіну в таблетках.

Мета стартапу: задоволення потреб медицини, сільського господарства за рахунок удосконалення технології виробництва гризеофульвіну та отримання прибутку.

Суб'єкт замовлення: кінцевий споживач, фізична особа або фізична особа підприємця, медичні установи, сільськогосподарські підприємства.

Об'єкт дослідження: удосконалення технології виробництва гризеофульвіну.

Місце розробки у інноваційному ланцюжку цінності: розробка ідеї.

Гранична корисність ідеї: використання розробленої технології виробництва гризеофульвіну дозволить суттєво знизити ризик захворювань дерматомікозів у людей, у тварин, збільшить можливість його використання у якості кормової добавки і для лікування сільськогосподарських рослин в Україні.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ				
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					
Розроб.		Конанчук К.Ю.			РОЗДІЛ 5. СТАРТАП ПРОЕКТ		Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.							Д	89	126
							КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.							
Затверд.									

Продукт: препарат гризеофульвіну в таблетках. За анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією лікарських засобів гризеофульвін відноситься до групи «D – Дерматологічні засоби», зокрема «D01BA01 – противгрибкові препарати для системного застосування».

Технологія: - культивування штаму *Penicillium griseofulvum* PG3 при інтенсивності аерації і періодичному способу культивування, оптимальній температурі (в період першої фази 28°C, в період другої фази 24°C), рівні рН = 6,5–7,2; виділення гризеофульвіну, його очистка, сушіння і виробництво таблеток гризеофульвіну.

Методика: ринковий підхід, на основі порівняння розробки з аналогічними вже існуючими ринковими пропозиціями схожого механізму дії.

Кваліфікація персоналу: персонал повинен мати відповідну кваліфікацію для того, щоб виконувати роботи по виробництву гризеофульвіну з необхідною кінцевою якістю.

Ринок збуту: аптеки, онлайн-магазини.

Конкурентні переваги: здатність продуценту синтезувати високий вміст гризеофульвіну, розчинність, кількість таблеток в блістері, ціна, наявність в аптеках.

Ринкова ціна: 40 - 50 грн. за упаковку

Таблиця 5.1

Показник і характеристика продукту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	створення технології виробництва гризеофульвіну в таблетках
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	На ринку представлені аналоги
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Для лікування
4. Ступінь розробленості технології реалізації	Повний цикл виробництва
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Клас 5, назва товару: антибіотики, базовий номер: 050388

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
						90
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	Секція С «Переробна промисловість», група 21.10 «Виробництво основних фармацевтичних продуктів»
7. Очікувана потужність стартапу	середнє підприємство
8. За масштабом виробництва	серійне
9. За рівнем спеціалізації	вузькопрофільне
10. За ресурсами, що споживатимуться	матеріаломістке, капіталомістке
11. За чисельністю персоналу	середнє
12. Органи управління при реалізації стартапу	національні
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачальників комплектуючих.	Київська область, м. Біла Церква, Збутові мережі по всій Україні Постачальники сировини та матеріалів на території України
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	ідея розвитку
15. Гранична корисність ідеї стартапу	Збільшення об'єму
16. Бізнес-модель стартапу	бізнес для бізнесу: B2B, бізнес для споживача: B2C, бізнес для бізнесу для споживача B2B2C
17. Конкуренти вітчизняні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», 45-50 грн
18. Конкуренти іноземні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	ВАТ «Біосинтез» Росія, 90-120 грн.
19. Ключові фактори успіху стартапу	Попит, новизна, фінансування
20. Споживачі (основні на етапі впровадження, групи, орієнтовна чисельність)	медичні установи та аптеки, сільськогосподарські підприємства - 4 млн людей
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	55650 упаковок препарату
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	42340 упаковок препарату
23. Споживачі на етапі розвитку	Онлайн-магазини, власники сільськогосподарських підприємств
24. Споживачі на етапі зрілості	Онлайн-магазини, мережа аптек, власники сільськогосподарських підприємств
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	45 грн

26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	23 %
27. Капіталовкладення в проект	1737350 грн.
28. Період повернення капіталовкладень у проект	5 років
29. Джерела фінансування	національне
30. Основні компоненти продукції стартапу (їх доля у готовому товарі, ступінь готовності компонентів у наявному виробництві)	Грізеофульфін – 125 мг, крохмаль кукурудзяний – 23,86 мг, поліетиленгліколь – 1,78 мг, повідон – 2,0 мг, магнію стеарат – 1,8 мг
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки (виділити вітчизняних і закордонних, плановий обсяг замовлень, наявна потужність постачальника)	Вітчизняні поставщики
32. Планове місце реалізації результату розробки (місце, планова доля реалізації продукту через це місце)	Онлайн-магазини
33. Наявність посередників при реалізації (так, ні, орієнтовні посередники, форми оплати їх діяльності)	ні
34. Методи просування результатів розробки на ринок	реклама

5.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Реалізація стартапу здійснюється з урахуванням впливу на нього факторів зовнішнього, зовнішнього оперативного і внутрішнього середовищ його діяльності. Зовнішнє середовище безпосередньо не впливає на підприємство, але формує загрози і можливості цього підприємства. Результати аналізу внутрішнього середовища стартапу наведені у таблиці(табл. 5.2).

Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища

	Загрози	Можливості
Економіка		
1. Створено лояльні умови для розвитку малого бізнесу	- Зміна купівельної спроможності споживачів в зв'язку з підвищеннями податків, в результаті чого зменшиться попит на дану продукцію	+ Можливість для розвитку підприємства + Можливість залучення іноземних інвестицій внаслідок закріплення позицій України в світовому економічному секторі
2. Економічна криза	- Достатньо високі темпи інфляції, що призведе до збільшення ціни на продукцію і в свою чергу зменшиться кількість потенційних споживачів. - Зростання оподаткування прибутку підприємства внаслідок складної економічної ситуації	+ Знайти шляхи здешевлення товару без втрати його якості + отримання кредитів для розвитку ідеї
Політика		
1. Нестабільна ситуація в Україні	- Неналагоджена політика в галузі економіки може призвести до підвищення цін на товар та ресурси, що зменшить попит на даний вид продукції. - Конфліктна ситуація на сході України та від'єднання Криму суттєво обмежує кількість українських споживачів - Нестабільна ситуація в Україні зменшує кількість потенційних іноземних інвесторів, які зацікавлені в пошуку нових рішень проблеми збереження ресурсів.	+ Політика уряду направлена на європейську інтеграцію дозволить експортувати товар на європейський ринок + Підтримка розвитку подібних проектів з боку політичних партій, які переймаються здоров'ям населення. + Надання пріоритетності з боку Міністерства охорони здоров'я України, що дозволить ефективніше розвивати проект.

Науково-технічний прогрес		
1. Розвиток науково-технічного прогресу	- Технологічний прогрес в інших країнах, що зменшить конкурентоспроможність нашої продукції. - Нові біотехнологічні, технологічні прийоми виробництва можуть стати небезпечними з екологічної точки зору.	+ Удосконалення технології виробництва гризеофульвіну, покращення якісних показників продукції. + Розробка нового обладнання для виробництва даного антибіотика, що зменшить витрати на його виготовлення + Підвищення кваліфікації кадрів
Демографія		
1. Збільшення населення	- Збільшення кількості населення може призвести до збільшення кількості захворювань	+ Збільшується ймовірність реалізації антибіотику
2. Зменшення населення	- Зниження кількості населення призводить до втрати покупців та персоналу, що залучений у створенні продукту.	+ Зниження захворюваності серед населення
3. Міграція працездатного населення в сусідні, більш розвинуті країни	- Приведе до зменшення реалізації даного лікарського засобу	+ Дас змогу розширити зони збуту нашого продукту

Географія		
1. Виробництво аналогів препарату в інших країнах	- Аналоги препарату з інших країн можуть мати більш фунгістатичний ефект і діяти проти більшої кількості мікроорганізмів	+ Географічне розташування виробника дає змогу легко експортувати продукцію в Європу +Сировина і матеріали для виробництва наявні в Україні, їх не треба імпортувати. + Собівартість виготовлення товару в Україні буде відносно низькою, якщо порівнювати з аналогічними іноземними виробниками.
Політика		
Культура		
1. Культурний рівень населення	- Низький рівень свідомості деяких прошарків населення не дасть їм зрозуміти необхідність даної розробки, і відповідно, їх даний стартап не зацікавить	+ Зміна соціально-культурного рівня населення призвела до розуміння необхідності боротьби з грибковими захворюваннями.

До факторів зовнішнього оперативного середовища відносять конкурентів, постачальників, посередників, споживачів (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Конкуренти «Біосинтез» Росія	+ якість лікарського засобу	висока ціна, тривала доставка, відсутність постійної пропозиції
Посередники Мережа аптек	+ велика кількість потенційних споживачів + наявність доставки	зростання вимогливості посередників, велика кількість конкурентних пропозицій

Споживачі	+ наявність необхідності лікування захворювання + наявність самосвідомості	втрата цікавості до товару внаслідок розробки нових лікарських засобів , зростання вимогливості до характеристики готового продукту
-----------	---	---

За результатами аналізу факторів зовнішнього і зовнішнього оперативного середовищ сформовано перелік зацікавлених сторін у таблиці 2.3 для визначення потенційних загроз у процесі впровадження розробки, при формуванні ризиків стартап-проекту (інноваційної розробки).

Таблиця 5.4

Аналіз зацікавлених сторін

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Суб'єкти зовнішнього оперативного середовища			
Виробник (конкурент):	Створює умови ринкової конкуренції	Цікавість як до конкурента виробника аналогів лікарського засобу	0.05
Постачальник :	Від постачання сировини та матеріалів для виготовлення продукції залежить її виробництво	Зацікавленість, як до потенційного споживача сировини та матеріалів	0.45
Споживачі :	Споживачі через висловлення відгуків про лікарський засіб впливають на удосконалення його розробки та якості	Зацікавленість, як до препарату, що діє проти грибкових інфекцій	0,3
Посередники:	Вливають на масову реалізацію продукту та на розширення кола споживачів	Зацікавленість, як до можливості розширення асортименту товару	0,2

Зовнішнє середовище			
Політичні структури	Політичні структури можуть впливати на законодавчому рівні на просування розробки препарату	Зацікавленість, як направленість на світові тенденції розвитку	0,17
Суб'єкти економічного середовища	Стабілізація економічної ситуації дозволить підвищити платоспроможність споживачів	Зацікавлені середньо	0,14
Власники географічних об'єктів	Збільшення виробництва лікарського засобу призведе до зменшення грибкових захворювань	Зацікавленість для зменшення фінансових витрат	0,13
Суб'єкти демографії	Збільшення населення та зменшення міграції дозволить збільшити кількість споживачів та кваліфікованих працівників	Зацікавленість в отриманні роботи	0,18
Суб'єкти культурного середовища	Розвиток культурного середовища призводить до свідомого ставлення до свого здоров'я	Зацікавленість у новітніх розробках економії ресурсів та простору	0,2
Суб'єкти НТП	Розробка та удосконалення виробництва продукту	Зацікавленість у співпраці для поширення розробок	0,18

У таблиці 5.5 представлений аналіз внутрішнього середовища підприємства, що забезпечує визначення сильних та слабких сторін в процесі реалізації стартап-проекту.

Переваги і недоліки внутрішнього середовища

	Переваги	Недоліки
Організаційна структура	+ розподіл праці для удосконалення процесу виробництва та розробки +підбір висококваліфікованих кадрів +структурування організації виробництва	-збільшення навантаження на працівників на початковому етапі
Соціальна структура	+ відсутність конфліктів + налагоджена комунікація	-непряма конкуренція
Виробничо-технічна система	+ наявність ефективної системи контролю якості +висока конкурентоспроможність продукції	- недостатня завантаженість устаткування -слабка ремонтна база
Маркетингова система	+ ефективний аналіз ринку + напрямленість на вимоги споживача	-вартість
Науково-іноваційна система	+ наявність кваліфікованих кадрів для удосконалення технології виробництва антибіотика	- нестача матеріальної бази для проведення досліджень

5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту

На підставі аналізу факторів зовнішнього та внутрішнього середовища визначимо ключові фактори успіху запропонованої технології.

Перелік характеристик лікарського засобу гризеофульвіну, важливих с позиції споживача:

1. Ціна
2. Пакування
3. Дотримання вимог нормативної документації

Конкурентами є такі фірми, які виготовляють гризеофульвін:

- ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» - гризеофульвін – 40-50 грн;

- ВАТ «Біосинтез» Росія - гризеофульвін – 90-120 грн.

Експертним опитуванням споживачів було оцінено характеристики нашої розробки та розробку –аналогів в 1 до 5 балів.

Таблиця 5.6

Оцінка характеристики методом Шонфільда

Характеристика	Коефіцієнт вагомості характеристики	Оцінка		
		Наша продукція	«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»	ВАТ «Біосинтез»
Ціна	0,3	5	4	3
Пакування	0,2	5	4	4
Дотримання вимог нормативної документації	0.5	5	5	5

З урахуванням коефіцієнту вагомості характеристики визначаємо бальну оцінку кожної характеристики для нашої продукції і для конкурентів:

Таблиця 5.7

Характеристика і бальна оцінка

Характеристика	Бальна оцінка характеристик		
	Наша продукція	«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»	ВАТ «Біосинтез»
Ціна	$0,3 \cdot 5 = 1,5$	$0,3 \cdot 4 = 1,2$	$0,3 \cdot 3 = 0,9$
Пакування	$0,2 \cdot 5 = 1,0$	$0,2 \cdot 4 = 0,8$	$0,2 \cdot 4 = 0,8$
Дотримання вимог нормативної документації	$0,5 \cdot 5 = 2,5$	$0,5 \cdot 5 = 2,5$	$0,5 \cdot 5 = 2,5$

На підставі отриманих бальних оцінок будується графік порівняння конкурентних переваг нашого підприємства з конкурентами (рис. 3).

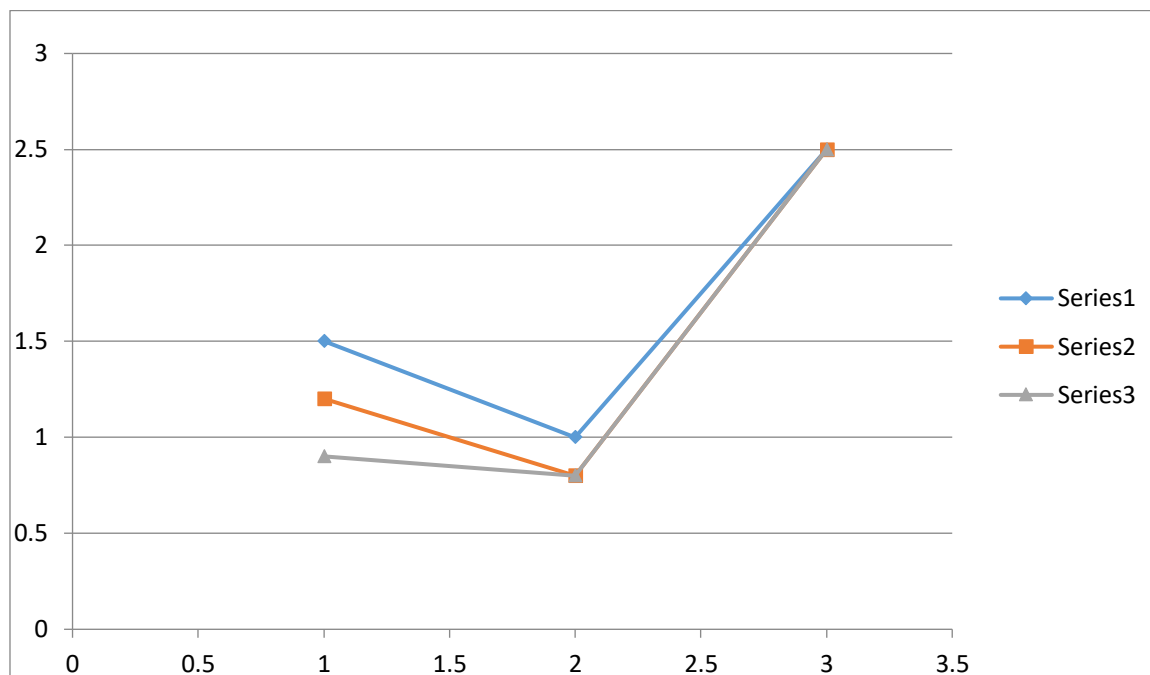


Рисунок 5.1 – Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами

Аналізуючи отримані результати можна сказати, що за характеристикою «Ціна», «Пакування» наша розробка перевершує аналоги. За показником «Дотримання вимог нормативної документації» знаходиться на достатньому рівні. На основі аналізу ключових факторів успіху стартап-проекту сформувавши можливі варіанти розвитку інноваційної ідеї та визначили перспективний напрям її розвитку (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Варіанти розвитку ідеї стартапу

Варіанти	Стислий опис можливого розвитку
Продаж ідеї	Продаж проекту розробленої технології виробництва гризеофульвіну українським виробникам лікарських засобів для впровадження ідеї у виробництво та розробки франшизи з наступним її поширенням серед виробників
Заснування підприємства	Відкриття виробництва від культивування мікроорганізмів до випуску готової продукції, з подальшою реалізацією ваптеках, онлайн-магазинах

5.4.Визначення категорій потенційних споживачів

На етапі обговорення ідеї стартапу визначаємо потреби споживачів і перевіряємо правильність визначення їх шляхом отримання первинної інформації від самих споживачів. Для цього формується перелік потенційних споживачів.

Таблиця 5.9

Класифікація потенційних споживачів

Критерії	Значення
1. Форма власності (державне, приватне, колективне, комунальне, змішане,...)	Державне, приватне
2. КВЕД	Секція G «Оптова та роздрібна торгівля; ремонт автотранспортних засобів і мотоциклів», Клас 47.73«Роздрібна торгівля фармацевтичними товарами в спеціалізованих магазинах» Секція А«Сільське господарство, лісове господарство та рибне господарство», Клас 01.50 Змішане сільське господарство
3. За потужністю (малі, середні, великі)	Малі, середні, великі
4. За масштабом виробництва (одиничні, серійні, масові)	Серійні
5. За рівнем спеціалізації (вузькопрофільні, багатoproфільні, комбіновані)	Вузькопрофільні
6. За ресурсами, що споживаються (працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі, інформація)	Матеріаломісткі
7. За чисельністю персоналу (малі, середні, великі)	Малі, середні, великі
8. За сферою діяльності (виробничі, комерційні, фінансові, посередницькі, страхові...)	Комерційні, посередницькі
9. За приналежністю капіталу і контролю (національні, іноземні, спільні багатонаціональні,...)	Національні
10. За географічним розташуванням	Україна

11. За віддаленістю органів управління (національні, міжнародні, офшорні, транснаціональні,...)	Національні
12. За характером господарської діяльності (промислові, сільськогосподарські, транспортні, будівельні, фінансово-кредитні, страхові, туристичні, консалтингові,...),	Медичні, сільськогосподарські
13. За рівнем технологічної цілісності (провідні, дочірні, філії,...)	Провідні, філії
14. За долею іноземного капіталу (з іноземними інвестиціями (більше 10%), іноземне підприємство (100%)).	З іноземними інвестиціями
15. За формуванням статутного капіталу (унітарні, корпоративні)	Унітарні, корпоративні
16. За організацією виробничих процесів (періодичні, безперервні)	Безперервні
17. За роботою протягом року (сезонні, позасезонні)	Сезонні, позасезонні
18. За географічним розташуванням на території України	По всій Україні
19. За наявністю вільних ОБЗ (коштів)	Достатньо коштів
20. За динамікою розвитку регіону розташування юридичної особи: – Регіон – Чисельність населення – Динаміка росту регіону – Структура регіону – Правові обмеження торгівлі	Вся Україна : чисельність населення- 43,92 млн осіб, відсутні правові обмеження торгівлі
Інші характеристики (за потребою)	
2. Фізична особа	
1. Вік	Діти (з вагою більше 25 кг), дорослі будь-якого віку

2. За платоспроможністю (визначити розмір готовності платити за придбання продукту, послуги)	45-50 грн
3. За соціальним рівнем споживачів (кількість майна, рівень зарплати, доступ до ресурсів)	Мінімальний рівень доходу
4. За способом життя (звички, традиції, стереотипи поведінки) – Фізичні – Психологічні – Емоційні – Духовні – Соціальні – Інтелектуальні	Слабкий імунітет, не дотримання вимог особистої гігієни
5. Тип особистості споживачів (традиціоналіст, ідеаліст, фрустрант (низька самооцінка), реаліст, гедоніст (задоволення тут і зараз))	Не важливо
6. За ставленням до товару – Мотивація придбання – Пошук вигоди – Ставлення до товару – Інформованість про товар – Інтенсивність споживання товару	Інформованість про товар
7. За сімейними цінностями (склад сім'ї, рівень сімейного доходу, етап життєвого циклу сім'ї, традиції)	Різний склад сім'ї, різний рівень доходу, на будь-якому етапі життєвого циклу
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі (порівняти цифри парами «місячний дохід – вартість одиниці товару»)	6000 грн-45 грн

9. За інтенсивністю споживання товару – Разове придбання – Періодичне придбання – Систематичне придбання	Періодичне придбання
10. За інформованістю (самоосвіта, ЗМІ, спеціальні джерела)	Спеціальні джерела
Інші характеристики (за потребою)	

При виконанні дослідження потреб споживачів застосований методи збору інформації-опитування (інтерв'ю).

Результатом дослідження потреб споживача є формування (обрання) трьох основних груп потенційних клієнтів. Отримані результати систематизуємо у вигляді таблиці 5.10. На підставі отриманих результатів коригуємо ідею, технологію, методику, програму, формуються вимоги до кінцевого продукту.

Таблиця 5.10

Основні групи потенційних споживачів і їх потреби

Категорія (група) клієнтів	Потреби, які він задовольняє за допомогою Вашого продукту
Категорія 1. Фізичні особи, діти (з вагою більше 25 кг), дорослі будь-якого віку, з сплатоспроможністю починаючи з 40грн, з незначним рівнем сімейного доходу.	Лікування грибкових захворювань.
Категорія 2. Юридичні особи, маленькі і середні, вузькопрофільні, спеціалізовані, розташовані по всій Україні з безперервним процесом	Збільшення прибутку та залучення нових клієнтів

Категорія 3. Промислові виробники сільськогосподарської продукції, великомасштабні, комбінованого профілю, виробничі за сферою діяльності, за організацією виробничих процесів періодичні або безперервні, сезонні	Збільшення кількості клієнтів та прибутку
Відкоригована ідея стартап проекту	
Опитування споживачів сформулово додаткові вимоги до стартапу. Тому ідея має наступне формулювання: удосконалення технології виробництва гризеофульвіну для збільшення виробництва і запобіганню грибкових захворювань	

5.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку

Оскільки формуванням собівартості стартап-проекту не починають, як у звичайній підприємницькій діяльності, а закінчують роботу над фінансовими показниками, то верхня межа собівартості стартап-продукту формується після оцінки ринкової ціни товару і визначення рівня його прибутковості, яка сформована у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Проектні ціни продажу ідеї, технології, методики, програми

Найменування товару	Планові обсяги виробництва		Аналоги, прототипи	
	Кількість, уп.	Ціна, грн/од.	Кількість, уп.	Ціна, грн/од.
Гризеофульвін	55650	45	45640000	50-120

Для формування ціни лікарського засобу гризеофульвіну використовують метод орієнтований на витрати (витратний метод):

$Ц = С + \text{фіксований відсоток прибутку (від собівартості)}$

$С$ – розрахована очікувана собівартість товару, грн/од.=27 грн/од.

$С = 8 \text{ грн/од. (сировина)} + 10 \text{ грн/од (заробітна плата)} + 2 \text{ грн/од. (орендна плата)} + 7 \text{ грн/од. (амортизація)} = 27 \text{ грн./од.}$

Фіксований відсоток прибутку – 23%

$27 \text{ грн/од.} + 8 \text{ грн.} = 35 \text{ грн/од.}$

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
						105
Зм.	Арк.	№ докum.	Підпис	Дат		

Вартість аналогів на ринку знаходиться в діапазоні 50-120 грн/од. Оптимальною ціною, яка буде вигідною і для споживачів і для виробника є 45 грн/од.

Розрахована ціна пропозиції на продукт є основою для визначення верхньої межі собівартості розробки. Перехід від ціни до собівартості здійснюють з урахуванням законодавства України щодо ціноутворення. Таким чином, враховуючи всі націнки, акцизи та витрати собівартість становить одиниці продукту складає :

Собівартість виробництва	Прибуток виробника	Мито	Акциз	ПДВ	Посередницька надбавка			Торгова надбавка		
					Витрати посередника	Прибуток посередника	ПДВ посередника	Витрати торгівлі	Прибуток торгівлі	ПДВ торгівлі
35	3	-	-	1	1	1	1	1	1	1

Розрахована як похідна від ринкової ціни верхня межа собівартості продукції містить вартісні складові всього процесу розробки і виробництва. Тому калькуляцію складаємо з урахуванням етапів розробки і впровадження, реалізації стартап-проекту:

Таблиця 5.12

Калькуляція собівартості стартап-продукту

№ п/п	Етап розробки / елемент собівартості	Кількісний показник	Вартісний показник
1.	Етап розробки ідеї -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	витратні матеріали, комп'ютер, 1 ЗП, 500 кВт	500 грн. 8000 грн. 10000 грн./міс. (2200грн/міс.) 450 грн.
2.	Етап реалізації ідеї -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	300 × сировина, прилади 4 заробітних плат, 700 кВт -	2700 грн. (300уп.) 10000грн./міс. 40000 грн. /рік (8800 грн./міс.) 7 00грн. /міс

3.	Етап впровадження (дослідного випробування) -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	10000× сировина, амортизація, 8 заробітних плат, 1000кВт	270000 грн. 50000грн./ міс. (11000грн./міс.) 10000 грн./міс. 1000грн..
4.	Етап виходу на планову потужність	33165000 × сировина, амортизація, 9 заробітних плат,електроенергія, паливо 10000кВт	895455000 грн., 61000грн./ міс., 10000 грн./міс., 10000 грн.

Визначивши складові калькуляції на розробку і реалізацію ідеї оцінили відповідність цієї розробки ціновим рівням ринків обладнання, сировини, робочої сили для втілення проекту. Визначили вартісні показники основних і оборотних засобів проекту. Результати подані у вигляді таблиць 5.13, 5.14, 5.15.

Таблиця 5.13

Забезпеченість проекту основними засобами

Місце ОЗ у технологічному процесі	Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ	Плановий період експлуатації ОЗ	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування придбання
Розробка ідеї стартапу, Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво, Масова реалізація	Комп'ютер	8000	8 років	Lenovo	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво, Масова реалізація	ферментерів для біосинтезу активних фармацевтичних інгредієнтів	1450000 грн.	10 років	В. Braun Biotech,	Кредити державних фінансових установ
Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво,	Компресор повітряний	13000 грн.	8 років	Airpol	формування на підприємстві фонду розвитку

Адк.

МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ

107

Масова реалізація					виробництва, науки і техніки шляхом відрахувань чітко обумовленого відсотку з доходу або прибутку підприємства протягом всього періоду функціонування
Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво, Масова реалізація	сушарка розпилюючого типу	30000	3 роки	«Техно-Т»	формування на підприємстві фонду розвитку виробництва, науки і техніки шляхом відрахувань чітко обумовленого відсотку з доходу або прибутку підприємства протягом всього періоду функціонування
Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво, Масова реалізація	теплообмінник	34000	2 роки	Еволюкс	Кредити державних фінансових установ
Впровадження у виробництво, Масова реалізація	Таблетувальна машина	50000	3 роки	«Біотех»	Кредити державних фінансових установ
Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво, Масова реалізація	Приміщення	120000	1 рік	Орендатор	Кредити державних фінансових установ
Реалізація ідеї, Впровадження у виробництво, Масова реалізація	Лабораторні прилади	20000	1 рік	«Сфера Сім»	Амортизаційний фонд підприємства

Таблиця 5.14

Забезпеченість проекту оборотними фондами

Група ОБФ	Назва	Норма витрат на рік,	Ціна, грн/од	Очікуваний постачальник	Джерело фінансуванн
Основна сировина, допоміжна сировина і матеріали	Основна Сировина	14000	50	«Индукерн Хеми АГ»	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
	Допоміжна сировина	13000	25	«Индукерн Хеми АГ»	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
	Матеріали, фільтри, пакувальні матеріали	8000	30	Урпак	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
	Миючі та дезінфікуючи засоби	1000	35	ТМ «ЮКА»	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
Паливо, електроенергія	Електроенергія	3000 кВт	0,9 коп/1кВт	«ДТЕК» Київські електромережі	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції

Адк.

МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ

109

Зм. Арк. № докum. Підпис Дат

Таблиця 5.15

Забезпеченість проекту трудовими ресурсами

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати	Джерело фінансування ФОП
Робочі основні	Апаратник	1	Середня-спеціальна освіта	6000 грн	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
Робочі допоміжні	Слюсар	1	Середня-спеціальна освіта	6000 грн.	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
	Прибиральник	1	середня освіта	6000 грн.	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
Спеціалісти	Інженер-технолог	1	Вища освіта, досвід роботи від 2 років	8000 грн	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
	Бухгалтер	1	Вища освіта, досвід роботи від 2 років	8000 грн	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
Молодший персонал обслуговування	Лаборант	2	Середня - спеціальна освіта, досвід роботи від 2 років	6000 грн	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції

Керівники	Начальник зміни	1	Вища освіта, досвід роботи від 2 років	10000грн	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції
	Директор	1	Вища освіта	11000 грн	вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції

Таблиця 5.16

Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення, формула розрахунку
1. Річний обсяг реалізації ідеї	Од.	$B = 200$
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Осіб	$\begin{matrix} \text{Ч}_{\text{сп}} = \text{Ч}_{\text{яв}} \times \text{К}_{\text{пер}} \\ 4 \\ 8 \end{matrix}$
3. у тому числі - основних - допоміжних - інженерно-технічного персоналу	Осіб	$\begin{matrix} 5 \\ 2 \\ 1 \end{matrix}$
4. Середньорічний виробіток робітника (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Од./особу	$\text{ПП}_{\text{с.р.}} = B / \text{Ч}_{\text{сп}}$
5. Капіталовкладення у проект (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту): - всього - на одиницю продукції	Грн. Грн./од.	$\begin{matrix} K = \text{ОФ} + \text{ОбК} \\ \text{Кроз.} = 8000 + 950 = 8950 \text{ грн.} \\ \text{або } 30 \text{ грн./од.} \\ \text{Креал.} = 1725000 + 3400 = \\ 1728400 \text{ грн. або } 31 \text{ грн./од} \end{matrix}$
6. Повна собівартість (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту): - всього - на одиницю продукції	Грн. Грн./од.	$\begin{matrix} C = A + \text{ОбК} \\ \text{Сроз.} = 10950 + 950 = 11900 \text{ грн.} \\ \text{або } 40 \text{ грн./од.} \\ \text{Среал.} = 43400 + 1725000 = \\ 1768400 \text{ грн. або } 32 \text{ грн./од} \end{matrix}$

7. Відносний прибуток (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Грн./од.	$\Pi = \Pi - C$ Проз. = 45 – 40 = 5 грн/од. Преал. = 45-32 = 13 грн/од.
8. Рентабельність (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	%	$P = (\Pi/C) \times 100$ Проз. = (5/40)·100 = 12,5 Преал. = (13/32)·100 = 24,6
9. Період повернення капіталовкладень (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Років	$T_{\text{пов}} = K/\Pi$ Тпов.роз. = 8950/1790 = 5 Тпов.реал. = 1728400/367745 = 4,7
10. Фондовіддача виробничих фондів (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Грн./грн..	$\Phi B = (\Pi \times B)/O\Phi$ ФВроз. = (45 x 300)/ 8000 = 1.69 ФВреал. = (45 x 55650)/ 1725000 = 1,45
11. Фондоємкість (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Грн./грн..	$\Phi E = 1/\Phi B$ ФЕроз. = 1/1,69 = 0,59 ФЕреал. = 1/1,45 = 0,69
12. Продуктивність праці (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)	Грн./особу	$\Pi\Pi = B/(\text{Чсп} \times T)$ ППроз. = 300/(4x 7) = 11 ППреал. = 55650/(8 x 8,7) = 796
13. Коефіцієнт економічної ефективності (окремо на процес розробки і на процес реалізації проекту)		$E = \Pi/K$ Ероз. = 12500/8950 = 1,4 Ереал. = 196950/1728400 = 0,11

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

Мета стартап-проекту – апробація моделі діяльності підприємства при реалізації стартап-проекту у тому числі через формування бізнес-моделі. Розробимо карту бізнес-процесів стартаппроекту (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Карта бізнес-процесів виконання стартап-проекту

Стадія реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу	Верхня межа фінансових витрат (грн.)
Розробка ідеї стартапу	Маркетингові дослідження	Папір, телефон, ручка, комп'ютер, інтернет	10 діб	1000
	Розробка технології	Комп'ютер, папір, консультант, стандарти, інтернет	20 діб	5000

	Документальне оформлення ідеї	Папір, консультація, комп'ютер, інтернет, принтер	10 діб	3000
Всього:			30 діб	9000
Реалізація ідеї	Набір команди	Інтернет, комп'ютер, телефон	1 міс	2000
	Пошук інвесторів	Інтернет, комп'ютер, телефон, працівники	1 міс	11000
	Пошук постачальників	Інтернет, комп'ютер, телефон, працівники	1 міс	10500
	Маркетингові дослідження	Інтернет, комп'ютер, телефон, папір, працівники, канцелярія	2 міс.	10000
	Пошук та оренда офісу	Інтернет, комп'ютер, телефон	7 діб	10000
	Виготовлення пробної партії	Працівники, сировина та матеріали	3 доби	53400
Всього			5 міс.10діб	96900
Впровадження у виробництво	Закупка основних фондів	ферментерів для біосинтезу активних фармацевтичних інгредієнтів, компресор повітряний, сушарка розпилюючого типу, теплообмінник, таблетувальна машина, лабораторні прилади	20 діб	1717000
	Закупка сировини	Основна сировина, допоміжна сировина, матеріали, пакувальні матеріали, миючі і засоби	5 діб	270000

	Розробка сайту	Комп'ютер, працівники	14 діб	10000
	Виготовлення продукції (10000уп.)	Працівники	21 доба	50000
	Транспортування продукції	Машина, бензин, працівники	1 доба	3000
Всього			2 місяці	2050000
Масова реалізація	Укладення договорів з мережами аптек	Папір, принтер, печатка, консультант, юрист, канцелярія	7 діб	20000
	Реалізація через сайт, онлайн-магазини	Комп'ютер, інтернет, телефон	1 місяць	200
	Укладення договорів з медичними установами, сільськогосподарськими підприємствами	Папір, принтер, печатка, консультант, юрист, канцелярія	7 діб	20000
	Аналіз відгуків	Комп'ютер, інтернет, телефон	1 місяць	1000
	Фінансова звітність	Комп'ютер, інтернет, телефон, папір, бухгалтерія	15 діб	10000
Всього			2 місяці 29 діб	51200

Відповідно до даної моделі розписали відповідальних за реалізацію бізнес процесів стартап-проекту та визначили кадрові потреби стартап-проекту на кожному з цих процесів.

Таблиця 5.18

Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції	Елементи						
	Розробник	Власник, директор	Інженер-Технолог	Лаборант	Начальник цеху	Юрист (залучений)	Бухгалтер
Розробка ідеї	+	+					
Залучення інвесторів		+					
Пошук постачальників					+		
Укладення договорів						+	+
Фінансові операції							+
Технологічні процеси			+	+			
Контроль якості			+	+	+		
Реалізація продукції		+			+		
Адміністрування сайту		+					
Адміністративні обов'язки		+			+		

5.7.Ризики стартап-проекту та методи управління ними

Сформували перелік ризиків інноваційної розробки відповідно до стадій реалізації стартап-проекту (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Ризики інноваційної розробки

Назва процесу / стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Розробка ідеї стартапу	Маркетингові дослідження	Надто швидкий темп зростання грибкових захворювань населення призведе до появи більш ефективних лікувальних засобів	Недостатнє вивчення питання актуальності запропонованої ідеї

Реалізація ідеї	Маркетингові дослідження, виготовлення пробної партії	Зростання вимогливості споживачів до лікувального ефекту даної продукції	Некомпетентне керування реалізацією
	Набір команди		Недостатньо кваліфікований штат
Впровадження у виробництво	Виготовлення продукції	Міграція працездатного населення в сусідні більш розвинуті країни знижує розвиток України та втрату працівників нашої компанії	Імовірність недостатнього фінансування
	Виготовлення продукції	Нові технологічні прийоми виробництва можуть стати небезпечними з екологічної точки зору	
Масова реалізація	Реалізація через сайт, реалізація через аптечні мережі	Зміна купівельної спроможності споживачів в зв'язку з підвищеннями податків, в результаті чого зменшиться попит на дану продукцію	Недостатнє логістичне забезпечення виробництва
	Недостатнє логістичне забезпечення виробництва	Достатньо високі темпи інфляції, що призведе до збільшення ціни на продукцію і в свою чергу зменшиться кількість потенційних споживачів	
	Фінансова звітність	Зростання оподаткування прибутку підприємства внаслідок складної економічної ситуації	
	Аналіз відгуків. Реалізація через сайт, реалізація через аптечні мережі	Технологічний прогрес в інших країнах, що зменшить конкурентоспроможність нашої продукції	

Здійснили оцінку кожного ризику (табл. 5.20). Оцінка ризиків – визначення ступеня ризиків на основі експертних висновків за критеріями ймовірності настання ризиків та їх впливу на очікуваний результат.

Таблиця 5.20

Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання

Види ризиків	Назва ризику	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
Зовнішні ризики			
Демографічний	Надто швидкий темп зростання захворюваності населення призведе до появи більш ефективних методів лікувальних засобів ¹	Середній	Низький
	Міграція працездатного населення в сусідні більш розвинуті країни знижує розвиток України та втрату працівників нашої компанії ³	Високий	Середній
Культурно-соціальний	Низький рівень свідомості деяких прошарків населення не дасть їм зрозуміти необхідність даної розробки, і відповідно, їх даний стартап не зацікавить ¹	Низький	Середній
Політико-законодавчий ризик	Зміна купівельної спроможності споживачів в зв'язку з підвищеннями податків, в результаті чого зменшиться попит на дану продукцію ¹	Низький	Середній
	Зростання оподаткування прибутку підприємства внаслідок складної економічної ситуації ¹	Низький	Середній
Науково-технічний ризик	Технологічний прогрес в інших країнах, що зменшить конкурентоспроможність нашого продукту ¹	Низький	Середній

	Розробка нових способів отримання препарату, що зробить непотрібним застосування даної технології ¹	Низький	Низький
	Нові технологічні прийоми виробництва можуть стати небезпечними з екологічної точки зору ¹	Низький	Середній
Внутрішні ризики			
Інформаційний ризик	Недостатнє вивчення питання актуальності запропонованої ідеї ³	Низький	Низький
Управлінський ризик	Некомпетентне керування реалізації ¹	Низький	Середній
Ризик персоналу	Недостатньо кваліфікований штат ¹	Низький	Середній
Фінансовий ризик (кредитний ризик)	Імовірність недостатнього фінансування ³	Середній	Високий
Транспортний ризик	Недостатнє логістичне забезпечення виробництва ¹	Низький	Середній

1 – зелена зона, 2 – жовта зона, 3 – червона зона.

Після заповнення табл. 5.21 визначили ризики, що знаходяться у червоній та жовтій зонах. Для обраних ризиків запропонували методи управління(табл. 5.21).

Таблиця 5.21

План заходів з управління ризиками

Назва ризику	Назва методу управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання / застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління
Міграція працездатного населення в сусідні більш розвинуті країни знижує розвиток України та втрату працівників нашої компанії.	Прийняття ризику (створення резервів)	Керівник	Реалізація ідеї	Зниження впливу ризику до низького рівня.
Зростання вимогливості споживачів ефективності даного засобу	Попередження (скорочення) ризику Активне дослідження	Керівник, інженер-технолог	Впровадження у виробництво	Зниження ймовірності виникнення ризику
Недостатнє вивчення питання актуальності запропонованої ідеї	Попередження (скорочення) ризику Здобуття додаткової інформації	Маркетолог	Розробка ідеї	Зниження ймовірності виникнення ризику
Імовірність недостатнього фінансування	Передача ризику Спонсорство	Передача ризику Спонсорство	Власник	Зниження ймовірності виникнення ризику

ВИСНОВКИ

1. У магістерській дисертації наведено результати розробки технології виробництва актуального для терапії і профілактики грибкових захворювань протигрибкового засобу гризеофульвіну в таблетках шляхом мікробіологічного синтезу. Запропоновано *Penicillium griseofulvum* PG3. Описано всі етапи технології виробництва в умовах глибинного культивування з використанням ферментера об'ємом 10 м³, який забезпечує вихід до 54 г/л.

2. З аналізу запропоновано раціональні параметри культивування гризеофульвіну: рН=6,5–7,2, при температурі 24°C-28°C, інтенсивна аерація при механічному перемішування 130 об/хв, цикл відбувається впродовж 138 годин.

3. На основні розрахунків технологічних та конструктивні параметрів ферментеру для виробничого культивування обрано ферментер з механічним перемішуванням рідини барботажного типу, V= 10 м³, коефіцієнт заповнення 0,6.

4. Запропонована технологічна і апаратурна схеми культивування *Penicillium griseofulvum* для одержання гризеофульвіну, згідно обраних параметрів стадії культивування включає всі необхідні елементи для типової схеми виробництва.

5. Матеріальний баланс виробництва проведено на основі розрахунку підбір основного та допоміжного обладнання.

6. Розроблений стартап проекту виробництва гризеофульвіну в таблетках і проведено розрахунки техніко-економічні показників проекту.

7. Запропоновані заходи з охорони праці на виробництві та надано інформацію щодо захисту навколишнього середовища при виробництві гризеофульвіну.

8. Отриманий, згідно з запропонованими рішеннями, гризеофульвін, який відповідає всім показникам зазначеним в Державній Фармакопеї України.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Конанчук К.Ю.			ВИСНОВКИ	Стадія	Арк.	Аркушів
Конс.						Д	120	126
						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівник		Литвинов Г.С.						
Затверд.								

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kullberg B. J. Invasive Candidiasis / B. J. Kullberg, M. C. Arendrup // N Engl J Med. — 2015. — Vol. 373. — P. 1445–1456.
2. Халдин А.А. Онихомикозы: проблемы терапии и пути их решения. / А.А. Халдин, В.С. Новоселов, А.В. Новоселов. // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16. — №8. — с. 556 – 560.
3. Gerten K., Fesdonlin S. Optimization of microbiological parameters for enhanced griseofulvin production using response surface methology // Bioprocess and biosystems engineering. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 45 – 49.
4. Rosenberg E. Production and griseofulvin patulin by strain Penicillium griseofulvinum in three different media //. Mycopathologia – 2001. – Vol. 89, № 2. – P. 85– 89.
5. 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. — Доповнення 5 до ДФУ другого видання (ДФУ 2.5).
6. Державний реєстр лікарських засобів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 31 березня 2004 року №411 «Про затвердження Положення про державний реєстр лікарських засобів», наказ МОЗ № 537 від 01.08.2014 року «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я та Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення від 27.10.2004 року № 287 «Про рішення щодо погодження нормативно-технічної документації з виробництва лікарських засобів».

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розроб.		Конанчук К.Ю.			СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	Стадія	Арк.
Конс.						Д	121
							126
Керівник		Литвинов Г.С.				<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ</i>	
Затверд.							

8. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 389-391.
9. Настанова 42-4.0-2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К., 2016.
10. Національна доповідь про стан навколишнього середовища в Україні: Мін. охорони навкол. природн. середовища, 2000. – 184 с.
11. ДФУ. — Х., 2001; Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского и др. — К., 1999.
12. Технологія ліків промислового виробництва / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; За ред. В.І. Чуєшова. — Х., 2003.
13. К. Н. Ткачук, В. В. Зацарний, Д. В. Зеркалов та ін. Основи охорони праці, м Київ: Основа, 2014. – 456 с.
14. Nelson J.D., McCracken G.H. Tinea Capitis // Ped. Infect. Dis. J. Newsletter.- 2005.- N 24 (2).
15. Лаврушко С.І., Дудченко М.О., Павленко Г.П., Філатова В.Л. Сучасне комплексне лікування мікроспорії гладенької шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2018.— № 2 (69).— С. 16—22.
16. Лаврушко С.І., Степаненко В.І., Дудченко М.О., Павленко Г.П. Сучасні погляди на лікування мікроспорії у дітей з урахуванням етіології, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозу// Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2018.— № 4 (71).— С. 16—25.
17. Наконечна С.І. Досвід застосування системного антимікотика гризеофульвіну в комбінації з гепатопротекторним препаратом антраль для терапії мікроспорії // Укр. журн. дерматол., венерол. косметол.— 2015.— № 4 (59).— С. 51—55.
18. Коцарь О.В. Управление режимами электропотребления фармацевтического предприятия с помощью АСКУЭ / О.В. Коцарь, Ю.А. Кот, Ю.А. Расько, С.В. Полевик // Фармацевтическая отрасль. - 2010.- № 6 (23). – С.74-77.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		122

- 19.Голубка О. В. Поширення кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики / О. В. Голубка // Annals of Mechnikov Institute. — 2011. — Т. 2. — С. 51–59.
- 20.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/KJ467353>, Brunner I, Fischer M, Rüthi J, Stierli B, Frey B Ability of fungi isolated from plastic debris floating in the shoreline of a lake to degrade plastics. PLoS One, 13(8):e0202047, 22 Aug 2018.
- 21.Fernandez F. Microbial secondart metabolites production and strain improvement // Biotechnology. 2003 – № 2. – P. 322 – 333.
- 22.Пирог Т.П., Ігнатова О.А. Біосинтез вторинних метаболітів. Антибіотики. Загальна біотехнологія – Київ, – НУХТ, 2009. – 328 с.
- 23.Lang S. First Report of Penicillium griseofulvum Causing Blue Mold on Stored Apples in Italy (Piedmont) // APSnet. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 44– 53.
- 24.Hungis. G. Factors determining the biosynthesis of griseofulvin and the similar substance // Folia Microbiologica. – 2001. – Vol. 6, № 7.– P. 262 – 267.
- 25.Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів. – Київ, – НУХТ, 2010. – 323 с.
- 26.Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.- уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева.— Х. : Золоті сторінки, 2010.— 600 с.
- 27.Таутова Е. Н., Хамитова А. С.,Николаева М. И. Изучение русловий культивирования почвенных грибов – продуцентов ценных антибиотиков // Микробиология – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 5 – 9.
- 28.Rebacz B. Idebtification of griseofulvin in as inhibitor of centrosomal clustering in a phetonoty pe-based screen // Cancer Research. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 21 – 28.
- 29.A12008652EP, A1EP31/06. Griseofululvum in analogues for the Therment of cacer by inhibition of cenrosomal / Kramer A., Rebacz B., Clausen H. – Опубл. 10.06.2007, Бюл. № 62.
- 30.Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. – М.: Наука, 2004. – 525 с.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		123

- 31.Патика П.В. Грибковые биотехнологии для промышленности, сельского хозяйства и медицины // Химия и жизнь. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 69– 89.
- 32.[www.genome.jp / kegg / KEGG](http://www.genome.jp/kegg/) : Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Pathway Database.
- 33.Безглуздий П.О., Українець І.В., Таран С.Г. Фармацевтична хімія – Харків, – НФАУ, 2002. – 448 с.
- 34.PL20249/0009 Fulsovin 125mg/5ml oral suspension / Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. – Опубл. 23.01.2013.
- 35.Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011.
- 36.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. – Київ, МОЗ України, 2010. – 169 с.
- 37.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
- 38.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников. – Київ, МОЗ України, 2009. – 12 с.
- 39.Егоров Н.С. Биотехнология: проблемы и перспективы. – М.: Высшая школа, 1997. – 282 с.
- 40.Бекер М.Е. Введение в биотехнологию. Пер. с латыш. (Рига, 1974).-М.: «Пищевая пром-сть», 1978.-125с.
- 41.www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/GenBank/Penicilin.
- 42.Hungis. G, Factors fetermining the biosynthesis of griseofulvin and similar substance // Folia Mictobiologica. – 2001. – Vol. 6, № 7.—Р. 262 – 267.
- 43.Алмагамбетов К.Х. Биотехнология микроорганизмов. Астана, 2008. – 244 с.
- 44.Гельперин Н.И. Основные процессы и аппараты химической технологии. В двух книгах. – М.: Химия, 1981 г. – 812 с., ил.

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Адк.
Зм.	Адк.	№ докум.	Підпис	Дат		124

- 45.Соколов В. Н., Яблокова М. А. Аппаратура микробиологической промышленности. – Л.: Машиностроение. Ленингр. Отд-ние, 1988. – 278 с.: ил.
- 46.Дытнерский Ю.И. Процессы и аппараты химической технологии: Учебник для вузов. Изд. 2-е. В 2-х кн. Часть 2. Массообменные процессы и аппараты. М.: Химия, 1995. – 368 с.: ил.
- 47.Ю.В. Карлаш. Основи проектування біотехнологічних виробництв: Конспект лекцій для студентів напряму 6.051401 «Біотехнологія» денної та заочної форм навчання / Уклад.: Ю.В.Карлаш - К: НУХТ, 2013. – 143 с.
- 48.Сидоров Ю.І. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технічні розрахунки. Приклади і задачі. Основи проектування виробництв / Ю.І. Сидоров, Р.Й. Влязло, В.П. Новиков. – Львів.:«Інтелект-Захід», 2008. – 736 с.
- 49.ДСТУ 7525:2014 «Вода питна. Вимоги та методи контролювання якості» - 25 с.
- 50.Корягин Д. А. Эволюция технологии производства твердых лекарственных форм за последние 20 лет: производство лекарств по GMP. М.: Медицинский бизнес, 2005. С. 183-187.
- 51.Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С. А. Сизяков, К. В. Алексеев, А. С. Сульдин, С. К. Алексеева (С. К.Агапова). Фармация. 2008. № 4. С. 48-55.
- 52.Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств: у 2 т. / В. И. Чуешов. – Харьков: НФАУ МТК, 2002. – Т. 1. – 560 с.
- 53.Окаи Д. Я. Системный анализ современных технологий производства твердых лекарственных форм и автоматизирование управления производством / Д. Я. Окаи, А. Ю. Ключин, В. Н. Богатилов. // Программные продукты, системы и алгоритмы. – 2014. – №1. – с. 1–8.
- 54.Гармонов С. Ю. Контроль качества и безопасность лекарственных препаратов: учебное пособие / С. Ю. Гармонов, Н. С. Шитова, Л. М. Юсупова. – Казань : Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, 2008. – 171 с.

					<i>МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ</i>	Арк.
						125
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		

55. Shailesh K. Singh. Dosage forms: non parenterals. Encyclopedia of pharmaceutical technology / Shailesh K. Singh; edited by James Shwarbric. - Vol. 1. - New York: Informa healthcare, 2007. – p. 988-1001.
56. Штейнгарт М. В. Кристалличность смеси, как показатель качества при разработке генерических лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах / М. В. Штейнгарт, Т. Г. Ярных, Е. С. Шакин // Укр. мед. альм. - 2014. Т. 17, № 1. - с. 120-121.
57. В. Н. Лапицкий, Е. А. Борисовская, В. И. Гончаренко Экологические последствия термической переработки твердых бытовых отходов. Техногенно–екологічна безпека та цивільний захист. Ін–т геохімії навколишнього середовища НАН України, 2010. 80–83 с.
58. Управління навколишнім середовищем. Оцінювання екологічної ефективності. Загальні вимоги : ІСО 14031-2001 . URL: http://www.mintrans.gov.ua/uk/mtzu_decrees/print/625.html.
59. Білявський Г. О., Р. С Фурдуй, І. Ю. Костіков та ін. Основи екології, 2005. 408 с.
60. Пузанова І. П. Пошук нових методів поводження з фармацевтичними відходами. VIII Науково-практичної конференції, м. Харків, 23 травня 2014. 114 с.
61. Обладнання виробниче. Загальні вимоги безпеки : ДСТУ 33.5 003- 74 — [Чинний від 1993-09-01]. — К. : Держспоживстандарт України, 2006. — 175 с. — (Національні стандарти України).

					МД 162. БТ-5111. 00.00 ПЗ	Арк.
						126
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат		