МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ТА ХІМІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК,
ФАРМАЦІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ

На правах рукопису

Савойська Анна Анатоліївна

Бакалаврська кваліфікаційна робота

«ПРОЕКТ ВИРОБНИЦТВА ВІСМУТУ ЦИТРАТУ»

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Науковий керівник:
Половкович Святослав

Завідувач кафедри:
Віра Лубенець

Рецензент:

Львів 2025

АНОТАЦІЯ

У дипломній роботі розроблено проект виробництва вісмуту цитрату як перспективного фармацевтичного інгредієнту противиразкової, антихелікобактерної, антимікробної та імуномодулюючої дії. Обґрунтовано сучасний науковий стан теми, охарактеризовано вихідні та кінцеві речовини, розкрито хімізм виробництва. Представлено блок-схему технологічного процесу та проведено матеріальний розрахунок, що визначає витрати сировини для виробництва 1000 кг готового продукту на рік. Здійснено технологічний розрахунок обладнання та тепловий розрахунок основних стадій виробництва. Економічне обґрунтування проекту показало його рентабельність на рівні 20% та термін окупності інвестицій 6,6 років. Розроблено комплекс заходів з охорони праці та безпеки на виробництві з урахуванням специфіки технологічного процесу. Результати роботи свідчать про технологічну та економічну доцільність впровадження виробництва вісмуту цитрату в Україні.

Ключові слова: вісмуту цитрат, фармацевтичний інгредієнт, технологія виробництва, матеріальний розрахунок, техніко-економічні показники, противиразкова дія, антихелікобактерна дія.

ABSTRACT

The master's thesis develops a project for the production of bismuth citrate as a promising pharmaceutical ingredient with anti-ulcer, anti-Helicobacter, antimicrobial, and immunomodulatory effects. The current scientific status of the topic is substantiated, input and output substances are characterized, and the chemistry of production is disclosed. A block diagram of the technological process is presented, and material calculations determine the raw material consumption for producing 1000 kg of the finished product per year. Technological equipment calculations and thermal calculations of the main production stages have been carried out. The economic justification of the project showed its profitability at the level of 20% and a payback period of 6.6 years. A complex of occupational safety and security measures has been developed, taking into account the specifics of the technological process. The results of the work indicate the technological and economic feasibility of implementing bismuth citrate production in Ukraine.

Keywords: bismuth citrate, pharmaceutical ingredient, production technology, material calculation, technical and economic indicators, anti-ulcer effect, anti-Helicobacter effect.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
ABSTRACT 3
ЗМІСТ 4
ВСТУП 5
РОЗДІЛ 1. ОСНОВНА ЧАСТИНА 9
1.1. Обґрунтування сучасного наукового стану теми та мети виробництва вісмуту цитрату 9
1.2. Характеристика вихідних і кінцевих речовин 13
1.3. Хімізм виробництва вісмуту цитрату 16
1.4. Блок-схема виробництва вісмуту цитрату 21
РОЗДІЛ 2. РОЗРАХУНКОВА ЧАСТИНА 26
2.1. Матеріальний розрахунок виробництва вісмуту цитрату 26
2.2. Технологічний розрахунок та специфікація обладнання 32
2.3. Опис технологічної схеми виробництва вісмуту цитрату 37
2.4. Тепловий розрахунок основних стадій виробництва 43
РОЗДІЛ 3. ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА 55
РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ 62
ВИСНОВКИ 70
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 72
ДОДАТОК А 77
ДОДАТОК Б 78

ВСТУП

Актуальність теми. Вісмуту цитрат належить до групи органічних солей важких металів, що набувають все більшого значення у фармацевтичній та біотехнологічній галузях. Фармацевтичний інтерес до препаратів вісмуту зумовлений їхньою антацидною, обволікальною, в'яжучою, антисептичною, аналептичною, відхаркувальною, секретолітичною та противиразковою дією. Цитрат вісмуту характеризується специфічними антимікробними властивостями щодо Helicobacter pylori, завдяки чому застосовується при лікуванні пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у складі комплексної терапії.

Сучасний стан фармацевтичної галузі демонструє тенденцію до розвитку біотехнологічних методів отримання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), серед яких препарати вісмуту займають особливе місце. Вісмуту цитрат представляє собою органічну сіль вісмуту та лимонної кислоти, що характеризується низькою токсичністю при збереженні високої біологічної активності, порівняно з неорганічними солями вісмуту.

Застосування вісмуту цитрату в медичній практиці базується на його здатності утворювати захисну плівку на поверхні виразкового дефекту, стимулювати синтез простагландинів Е, що посилюють захисні властивості слизової оболонки, та пригнічувати активність пепсину. Додатковий терапевтичний ефект забезпечується здатністю сполук вісмуту пригнічувати активність ферментів H. pylori – уреази, каталази, фосфоліпази, що визначає його селективну дію проти даного мікроорганізму.

Сучасні біотехнологічні дослідження відкривають широкі перспективи для застосування вісмуту цитрату поза межами традиційної фармацевтики. Одним із таких інноваційних напрямків є розробка нанокомпозитів із антимікробними властивостями на основі наночастинок вісмуту цитрату. Ці наноструктури демонструють значний бактерицидний потенціал, ефективно пригнічуючи активність багатьох патогенних мікроорганізмів. Наночастинки вісмуту цитрату здатні проникати через клітинні мембрани бактерій, порушувати їх метаболічні процеси та спричиняти загибель мікроорганізмів.

Паралельно із вивченням антимікробних властивостей, дослідники звернули увагу на імуномодулюючий потенціал вісмуту цитрату. Експериментальні дані свідчать про здатність цієї сполуки впливати на ключові ланки імунної системи організму. Зокрема, вісмуту цитрат модулює функціональну активність макрофагів – клітин, що відіграють центральну роль у неспецифічному імунному захисті. Під впливом вісмуту цитрату спостерігається підвищення фагоцитарної активності цих клітин, що проявляється у покращенні поглинання та знищення патогенних мікроорганізмів.

Комбінація вісмуту цитрату з пробіотичними культурами становить окремий напрямок фармацевтичних досліджень. Пробіотики – живі мікроорганізми, що при застосуванні в адекватних кількостях сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечника. При поєднанні з вісмуту цитратом спостерігається синергічний ефект: вісмуту цитрат пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів, зокрема Helicobacter pylori, тоді як пробіотичні культури колонізують вивільнені екологічні ніші та відновлюють фізіологічний баланс мікробіоценозу.

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження: розробка проекту виробництва вісмуту цитрату як перспективного фармацевтичного інгредієнту з широким спектром фармакологічної активності, що забезпечить фармацевтичну промисловість високоякісною вітчизняною сировиною для виробництва лікарських засобів противиразкової, антихелікобактерної, антимікробної та імуномодулюючої дії.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати сучасний науковий стан теми та перспективи застосування вісмуту цитрату у фармацевтичній промисловості.
2. Розробити технологічну схему виробництва вісмуту цитрату, включаючи матеріальний баланс, розрахунок основного обладнання та теплові розрахунки основних стадій виробництва.

3. Провести економічне обґрунтування доцільності впровадження виробництва вісмуту цитрату з визначенням основних техніко-економічних показників проекту.
4. Розробити заходи з охорони праці та безпеки на виробництві вісмуту цитрату з урахуванням специфіки виробничого процесу.

Об'єкт дослідження: технологічний процес виробництва вісмуту цитрату як активного фармацевтичного інгредієнту.

Предмет дослідження: параметри технологічного процесу виробництва вісмуту цитрату, показники якості цільового продукту, техніко-економічні показники виробництва.

Практичне значення роботи. Розроблений проект виробництва вісмуту цитрату може бути використаний для створення промислової технологічної лінії з виробництва вітчизняної фармацевтичної субстанції, що сприятиме зменшенню імпортозалежності українського фармацевтичного ринку та розширенню асортименту вітчизняних лікарських засобів.

Теоретичне значення роботи. Науково обґрунтовані технологічні параметри виробництва вісмуту цитрату, що створюють підґрунтя для подальшого вдосконалення технології виробництва фармацевтичних субстанцій на основі вісмуту та розробки нових лікарських форм з покращеними біофармацевтичними характеристиками.

Гіпотеза дослідження. Впровадження розробленої технології виробництва вісмуту цитрату дозволить отримати високоякісну фармацевтичну субстанцію, яка відповідає вимогам Державної фармакопеї України та міжнародних стандартів, з економічно обґрунтованою собівартістю та конкурентоспроможними техніко-економічними показниками.

Новизна роботи. Запропоновано удосконалену технологію виробництва вісмуту цитрату з оптимізованими параметрами синтезу, що дозволяє підвищити вихід цільового продукту, мінімізувати утворення відходів та енергетичні витрати. Розроблено комплексний підхід до утилізації та рекуперації відходів

виробництва, що забезпечує економічну ефективність та екологічну безпеку технологічного процесу.

Методи дослідження. В процесі написання роботи була використана система загальнонаукових та спеціальних емпіричних і теоретичних методів дослідження. Також використовувалися такі емпіричні методи, як, опис, порівняння та узагальнення.

Структура роботи. Робота складається зі змісту, вступу, чотирьох розділів, восьми підрозділів, висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи – 78 сторінки.

РОЗДІЛ 1. ОСНОВНА ЧАСТИНА

1.1. Обґрунтування сучасного наукового стану теми та мети виробництва вісмуту цитрату

Вісмуту цитрат належить до групи органічних солей важких металів, що набувають все більшого значення у фармацевтичній та біотехнологічній галузях. Фармацевтичний інтерес до препаратів вісмуту зумовлений їхньою антацидною, обволікальною, в'яжучою, антисептичною, аналептичною, відхаркувальною, секретолітичною та противиразковою дією. Цитрат вісмуту характеризується специфічними антимікробними властивостями щодо Helicobacter pylori, завдяки чому застосовується при лікуванні пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у складі комплексної терапії [7, с. 15].

Сучасний стан фармацевтичної галузі демонструє тенденцію до розвитку біотехнологічних методів отримання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), серед яких препарати вісмуту займають особливе місце. Вісмуту цитрат представляє собою органічну сіль вісмуту та лимонної кислоти, що характеризується низькою токсичністю при збереженні високої біологічної активності, порівняно з неорганічними солями вісмуту.

Застосування вісмуту цитрату в медичній практиці базується на його здатності утворювати захисну плівку на поверхні виразкового дефекту, стимулювати синтез простагландинів Е, що посилюють захисні властивості слизової оболонки, та пригнічувати активність пепсину. Додатковий терапевтичний ефект забезпечується здатністю сполук вісмуту пригнічувати активність ферментів H. pylori – уреази, каталази, фосфоліпази, що визначає його селективну дію проти даного мікроорганізму.

Дослідження фармакокінетики вісмуту цитрату свідчать про його низьку всмоктуваність у шлунково-кишковому тракті, що зумовлює низьку системну токсичність при локальній терапевтичній дії. За даними фармакологічних досліджень, при пероральному застосуванні абсорбується не більше 0,2-0,5% вісмуту, що значно знижує ризик розвитку побічних ефектів, характерних для неорганічних сполук вісмуту.

Біотехнологічні методи отримання вісмуту цитрату базуються на хімічному синтезі, що включає реакції комплексоутворення між солями вісмуту та лимонною кислотою. Промислове виробництво вісмуту цитрату орієнтоване на застосування сучасних технологій з дотриманням вимог належної виробничої практики (GMP), що забезпечує високу якість та стандартизацію готового продукту [35, с. 122].

У сучасній фармацевтичній промисловості застосовується широкий спектр технологічних підходів до виробництва вісмуту цитрату, що відрізняються вихідною сировиною, методами очистки та кристалізації. Оптимізація цих процесів спрямована на підвищення чистоти кінцевого продукту, зниження вмісту домішок та забезпечення відповідності вимогам Державної Фармакопеї України та міжнародних стандартів.

Технологічний процес виробництва вісмуту цитрату включає стадії підготовки сировини, синтезу, фільтрації, кристалізації, сушіння та фасування готового продукту. Кожен з етапів виробництва характеризується специфічними параметрами, що впливають на якість кінцевого продукту. Розробка технології виробництва вісмуту цитрату передбачає валідацію кожного етапу виробництва з метою стандартизації та забезпечення відтворюваності процесу.

З метою підвищення ефективності виробництва вісмуту цитрату розробляються інноваційні методи синтезу, що базуються на застосуванні сучасних каталізаторів та оптимізації умов реакції. Застосування нанотехнологічних підходів дозволяє отримувати наноформи вісмуту цитрату з підвищеною біодоступністю та терапевтичною активністю.

Контроль якості вісмуту цитрату включає визначення фізико-хімічних властивостей, ідентифікацію, випробування на чистоту та кількісне визначення вмісту діючої речовини. Методи контролю якості базуються на сучасних аналітичних методах, включаючи спектральні, хроматографічні та електрохімічні методи аналізу [20, с. 58]. Розробка та валідація методів контролю якості вісмуту цитрату становить невід'ємну частину технологічного процесу виробництва.

Сучасні біотехнологічні дослідження відкривають широкі перспективи для застосування вісмуту цитрату поза межами традиційної фармацевтики. Одним із таких інноваційних напрямків є розробка нанокомпозитів із антимікробними властивостями на основі наночастинок вісмуту цитрату. Ці наноструктури демонструють значний бактерицидний потенціал, ефективно пригнічуючи активність багатьох патогенних мікроорганізмів. Наночастинки вісмуту цитрату здатні проникати через клітинні мембрани бактерій, порушувати їх метаболічні процеси та спричиняти загибель мікроорганізмів.

Така властивість робить наночастинки вісмуту цитрату цінним компонентом для створення антисептичних засобів нового покоління. Зокрема, розробляються антибактеріальні гелі, спреї та розчини з включенням наночастинок вісмуту цитрату, що характеризуються пролонгованою дією та низькою токсичністю для організму людини. Ще одним перспективним напрямком є створення спеціальних покриттів для медичних виробів – катетерів, протезів, імплантатів, що запобігають формуванню бактеріальних біоплівок та розвитку післяопераційних інфекцій [36, с. 67].

Паралельно із вивченням антимікробних властивостей, дослідники звернули увагу на імуномодулюючий потенціал вісмуту цитрату. Експериментальні дані свідчать про здатність цієї сполуки впливати на ключові ланки імунної системи організму. Зокрема, вісмуту цитрат модулює функціональну активність макрофагів – клітин, що відіграють центральну роль у неспецифічному імунному захисті. Під впливом вісмуту цитрату спостерігається підвищення фагоцитарної активності цих клітин, що проявляється у покращенні поглинання та знищення патогенних мікроорганізмів.

Окрім впливу на макрофаги, вісмуту цитрат здатний модифікувати функції лімфоцитів – основних клітин специфічного імунітету. Він впливає на продукцію цитокінів – низькомолекулярних білкових медіаторів, що регулюють міжклітинну взаємодію в імунній системі. Модуляція цитокінового профілю сприяє збалансуванню імунної відповіді, що особливо цінно при лікуванні

захворювань із імунопатологічним компонентом. Ці властивості відкривають можливості для створення нових імуномодулюючих препаратів на основі вісмуту цитрату для терапії імунодефіцитних станів та автоімунних захворювань [7, с. 19].

Комбінація вісмуту цитрату з пробіотичними культурами становить окремий напрямок фармацевтичних досліджень. Пробіотики – живі мікроорганізми, що при застосуванні в адекватних кількостях сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечника. При поєднанні з вісмуту цитратом спостерігається синергічний ефект: вісмуту цитрат пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів, зокрема Helicobacter pylori, тоді як пробіотичні культури колонізують вивільнені екологічні ніші та відновлюють фізіологічний баланс мікробіоценозу.

Комбіновані препарати вісмуту цитрату з пробіотиками продемонстрували високу ефективність у лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої з H. pylori інфекцією. Вони забезпечують не лише ерадикацію патогену, але й сприяють швидшому загоєнню виразкових дефектів, зменшенню запальних процесів у слизовій оболонці та нормалізації функціональної активності шлунково-кишкового тракту. Додатковою перевагою таких комбінованих засобів є зменшення побічних ефектів антибіотикотерапії, зокрема антибіотик-асоційованої діареї [10, с. 124].

Викладене вище обґрунтовує актуальність розробки технології виробництва вісмуту цитрату як перспективного фармацевтичного інгредієнту з широким спектром фармакологічної активності. Метою виробництва вісмуту цитрату є забезпечення фармацевтичної промисловості високоякісною сировиною для виробництва лікарських засобів противиразкової, антихелікобактерної, антимікробної та імуномодулюючої дії.

Таким чином, розробка проекту виробництва вісмуту цитрату становить актуальну науково-практичну задачу, вирішення якої сприятиме розширенню асортименту вітчизняних лікарських засобів та підвищенню їх конкурентоспроможності на фармацевтичному ринку України.

1.2. Характеристика вихідних і кінцевих речовин

Вісмуту цитрат – біла або майже біла кристалічна речовина, без запаху, практично нерозчинна у воді, етанолі та ефірі, розчинна у розчинах лугів та карбонатів лужних металів, розчинах аміаку, лимонної кислоти та винної кислоти. Хімічна формула вісмуту цитрату відповідає $BiC_6H_5O_7$ з молекулярною масою 398,08 г/моль [13, с. 95]. За хімічною структурою вісмуту цитрат належить до органічних солей важких металів, що відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та Державної фармакопеї України.

Вихідною сировиною для виробництва вісмуту цитрату слугують сполуки вісмуту, серед яких найчастіше використовуються вісмуту (III) нітрат пентагідрат $Bi(NO_3)_3 \times 5H_2O$, вісмуту (III) оксид Bi_2O_3, вісмуту (III) карбонат основний $(BiO)_2CO_3$, які відповідають вимогам фармакопейних статей. Вісмуту (III) нітрат пентагідрат являє собою безбарвні прозорі кристали або кристалічний порошок, який легко розчинний у розведеній азотній кислоті та розчинах мінеральних кислот, гідролізується у воді з утворенням основних солей.

Лимонна кислота ($C_6H_8O_7 \times H_2O$) – органічна кислота, що використовується як комплексоутворювач у процесі синтезу вісмуту цитрату. Являє собою безбарвні кристали або білий кристалічний порошок кислого смаку, добре розчинний у воді (59% при 20°C), спирті (76% при 30°C), практично нерозчинний в ефірі, хлороформі. Відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї, лимонна кислота повинна містити не менше 99,5% і не більше 100,5% $C_6H_8O_7 \times H_2O$ у перерахунку на суху речовину.

У технологічному процесі виробництва вісмуту цитрату використовуються допоміжні речовини, серед яких натрію гідроксид (NaOH), що застосовується для регуляції pH середовища реакції. Натрію гідроксид являє собою білі або майже білі кристали, пластинки, палички, шматочки або інші форми, розпливається на повітрі, абсорбуючи вуглекислий газ, дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі [16, с. 259].

Для очищення реакційної суміші у процесі виробництва вісмуту цитрату застосовуються адсорбенти, зокрема активоване вугілля, що характеризується високою адсорбційною здатністю щодо домішок та забарвлених речовин. Активоване вугілля являє собою чорний порошок без запаху, нерозчинний у воді та органічних розчинниках.

У процесі виробництва вісмуту цитрату використовується очищена вода, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України. Вода очищена має відповідати вимогам щодо мікробіологічної чистоти, вмісту нітратів, важких металів та сухого залишку. Для забезпечення відповідності води очищеної фармакопейним вимогам застосовуються методи дистиляції, деіонізації, зворотного осмосу.

Технологічний процес виробництва вісмуту цитрату включає стадію синтезу, що базується на реакції обміну між вісмуту (III) нітратом та натрію цитратом з утворенням вісмуту цитрату. Реакція проходить у водному середовищі при pH 3,5-4,5 та температурі 60-70°C. Хімізм процесу можна представити наступним рівнянням [21, с. 75]:

$$Bi(NO_3)_3 + Na_3C_6H_5O_7 \rightarrow BiC_6H_5O_7\downarrow + 3NaNO_3$$

Альтернативним методом синтезу вісмуту цитрату є взаємодія вісмуту (III) оксиду з лимонною кислотою у водному середовищі за наступним рівнянням:

$$Bi_2O_3 + 2C_6H_8O_7 \rightarrow 2BiC_6H_5O_7\downarrow + 3H_2O$$

Після синтезу вісмуту цитрату проводиться очищення продукту від домішок шляхом промивання осаду очищеною водою та розчинами натрію гідроксиду. Очищений продукт піддається сушінню у вакуум-сушильній шафі при температурі 80-90°C до постійної маси.

Кінцевий продукт – вісмуту цитрат – має відповідати вимогам фармакопейної статті за показниками: опис, розчинність, ідентифікація, випробування на чистоту (хлориди, сульфати, нітрати, арсен, свинець, мідь, кальцій, натрій, калій) та кількісне визначення. Вміст вісмуту (III) у препараті повинен становити не менше 52,0% і не більше 53,5% у перерахунку на суху речовину.

Ідентифікація вісмуту цитрату проводиться за допомогою хімічних реакцій на іони вісмуту та цитрат-іони. Для ідентифікації вісмуту використовуються реакції з тіосечовиною, натрію сульфідом, калію йодидом. Ідентифікація цитрат-іонів проводиться за допомогою реакції з кальцію хлоридом у нейтральному середовищі [16, с. 268].

Кількісне визначення вісмуту у вісмуту цитраті проводиться комплексонометричним титруванням з трилоном Б або методом атомно-абсорбційної спектроскопії. Кількісне визначення цитрат-іонів проводиться методом нейтралізації після мінералізації органічної частини молекули.

Фізико-хімічні властивості вісмуту цитрату характеризуються наступними показниками: температура розкладання – 350-360°C, насипна густина – 0,8-0,9 г/см³, питома поверхня – 0,8-1,2 м²/г. Розчинність вісмуту цитрату у воді становить менше 0,01 г/100 мл при 20°C, у розчині лимонної кислоти – 0,5-0,7 г/100 мл при 20°C.

Стабільність вісмуту цитрату забезпечується належними умовами зберігання – у щільно закритій тарі, що захищає від дії світла та вологи, при температурі 15-25°C. Термін придатності вісмуту цитрату становить 3 роки при дотриманні умов зберігання.

У процесі виробництва вісмуту цитрату утворюються відходи, що потребують утилізації відповідно до вимог екологічної безпеки. Рідкі відходи, що містять сполуки вісмуту, підлягають очищенню методами осадження, іонного обміну та адсорбції перед скиданням у систему водовідведення [21, с. 85].

Промислове виробництво вісмуту цитрату характеризується рядом технологічних параметрів, що впливають на якість кінцевого продукту. До таких параметрів належать: концентрація реагентів, температура реакційної суміші, pH середовища, тривалість синтезу, швидкість перемішування, режим сушіння. Оптимізація цих параметрів дозволяє підвищити вихід цільового продукту та знизити вміст домішок.

Біофармацевтичні властивості вісмуту цитрату визначаються його фізико-хімічними характеристиками, зокрема розміром часток, питомою поверхнею, розчинністю. Зменшення розміру часток вісмуту цитрату сприяє підвищенню його біодоступності та терапевтичної активності [7, с. 27]. Застосування нанотехнологічних підходів дозволяє отримувати наноформи вісмуту цитрату з розміром часток 50-100 нм, що характеризуються підвищеною розчинністю та біологічною активністю.

Таким чином, характеристика вихідних і кінцевих речовин технологічного процесу виробництва вісмуту цитрату включає аналіз фізико-хімічних властивостей сировини та готового продукту, визначення вимог до їх якості та розробку методів контролю. Оптимізація технологічних параметрів виробництва спрямована на отримання високоякісного продукту, що відповідає вимогам фармакопейних статей та забезпечує необхідний терапевтичний ефект при застосуванні у складі лікарських засобів.

1.3. Хімізм виробництва вісмуту цитрату

Хімізм виробництва вісмуту цитрату включає комплексні процеси хімічних перетворень, що починаються з початкових реагентів і завершуються отриманням цільового продукту з високим ступенем чистоти. Синтез вісмуту цитрату базується на реакціях комплексоутворення між сполуками вісмуту та лимонною кислотою або її солями. Вибір методу синтезу визначається доступністю вихідної сировини, економічною доцільністю та параметрами якості кінцевого продукту.

Основний метод синтезу вісмуту цитрату ґрунтується на взаємодії вісмуту нітрату з натрію цитратом у водному середовищі. Хімічне рівняння реакції можна представити наступним чином: $Bi(NO_3)_3 + Na_3C_6H_5O_7 \rightarrow BiC_6H_5O_7\downarrow + 3NaNO_3$. Процес відбувається при температурі 60-70°C та pH середовища 3,5-4,5. За таких умов формується осад вісмуту цитрату з високим ступенем чистоти.

Механізм утворення вісмуту цитрату включає стадію гідролізу вісмуту нітрату у водному розчині з утворенням основних солей та комплексних іонів

вісмуту. Гідроліз відбувається за рівнянням: $Bi(NO_3)_3 + H_2O \rightleftharpoons Bi(OH)(NO_3)_2 + HNO_3$. Подальша взаємодія гідроксонітратних комплексів вісмуту з цитрат-іонами призводить до формування нерозчинного цитрату вісмуту [13, с. 123].

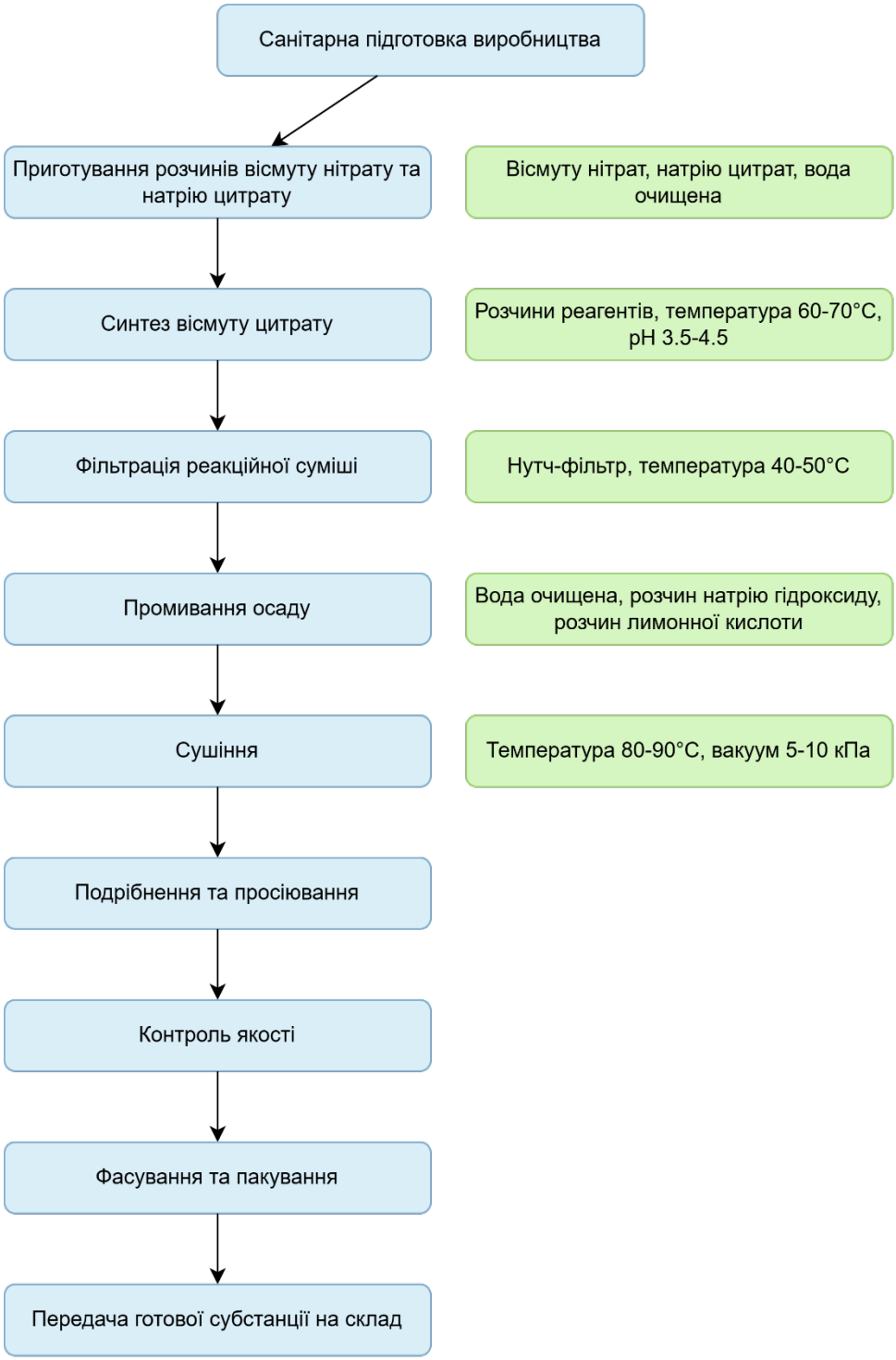


Рис. 1.1 - Блок-схема виробництва вісмуту цитрату

Альтернативним методом отримання вісмуту цитрату є взаємодія оксиду вісмуту (III) з лимонною кислотою. Хімічне рівняння цього процесу: $Bi_2O_3 + 2C_6H_8O_7 \rightarrow 2BiC_6H_5O_7\downarrow + 3H_2O$. Реакція відбувається при нагріванні реакційної

суміші до 80-90°C і потребує тривалого перемішування для забезпечення повного перетворення вихідних реагентів. Цей метод характеризується меншим утворенням побічних продуктів, що спрощує процес очищення цільового продукту.

Третій метод синтезу вісмуту цитрату базується на використанні основного карбонату вісмуту $(BiO)_2CO_3$ та лимонної кислоти. Процес описується рівнянням: $(BiO)_2CO_3 + 2C_6H_8O_7 \rightarrow 2BiC_6H_5O_7\downarrow + CO_2\uparrow + 3H_2O$. Реакція супроводжується виділенням вуглекислого газу, що свідчить про її перебіг. Перевагою цього методу є можливість візуального контролю за ходом реакції та більш низька температура процесу (50-60°C).

У процесі синтезу вісмуту цитрату значну роль відіграє pH середовища. При pH нижче 3,0 спостерігається неповне зв'язування вісмуту з цитрат-іонами, що зменшує вихід цільового продукту. При pH вище 5,0 відбувається гідроліз солей вісмуту з утворенням гідроксосполук, що забруднюють цільовий продукт. Оптимальний діапазон pH для синтезу вісмуту цитрату становить 3,5-4,5, що забезпечує максимальний вихід та чистоту продукту.

Температурний режим у процесі синтезу вісмуту цитрату значною мірою визначає структурні характеристики та властивості отриманого продукту. За умов, коли температура не досягає 50°C, спостерігається уповільнення реакційного процесу, що негативно позначається на загальній продуктивності. Натомість, підвищення температури понад 80°C призводить до інтенсифікації гідролізу як солей вісмуту, так і цитрату, результатом чого стає формування небажаних побічних сполук. Найбільш сприятливим температурним діапазоном для проведення синтезу вісмуту цитрату вважається інтервал 60-70°C. За таких умов забезпечується достатня швидкість перебігу реакції при одночасній мінімізації утворення домішкових компонентів [13, с. 127].

Розглядаючи структурну формулу вісмуту цитрату, варто зазначити, що вона представлена координаційним комплексом. У цьому комплексі іон вісмуту (III) утворює координаційні зв'язки з карбоксильними та гідроксильними групами, які входять до складу молекули лимонної кислоти. Координаційне

число вісмуту в даному комплексному утворенні становить 6, що у просторовому відношенні відповідає октаедричній конфігурації. Цитрат-іон функціонує як тридентатний ліганд, забезпечуючи стабільність усього комплексу.

Для досягнення високого ступеня чистоти вісмуту цитрату застосовуються різноманітні методи очищення, серед яких перекристалізація та промивання. Процедура промивання осаду вісмуту цитрату здійснюється з використанням розчинів, що характеризуються різними значеннями pH, що дозволяє селективно видаляти різні типи домішок. Зокрема, розчини з кислотним характером (pH 2,0-3,0) застосовуються для усунення домішок гідроксосполук вісмуту. Для видалення надлишкової лимонної кислоти та її солей використовуються лужні розчини (pH 8,0-9,0).

Хімічні та фізико-хімічні характеристики вісмуту цитрату визначаються умовами, за яких проводиться синтез, а також методами післяреакційної обробки. Зразки вісмуту цитрату, отримані при різних значеннях pH середовища, можуть містити неоднакову кількість кристалізаційної води, що впливає на показники розчинності речовини. Стехіометричне співвідношення між вісмутом та цитратом у цільовому продукті має становити 1:1, що відображається у хімічній формулі $BiC_6H_5O_7$ [13, с. 132].

В умовах промислового виробництва вісмуту цитрату значна увага приділяється контролю якості вихідних реагентів. Присутність у сировині домішок важких металів, таких як свинець, кадмій, ртуть та арсен, може призвести до їх потрапляння у кінцевий продукт. Це негативно позначається на якісних характеристиках препарату та створює потенційні ризики при його застосуванні. Для здійснення контролю за вмістом домішок важких металів широко застосовуються сучасні аналітичні методи, серед яких атомно-абсорбційна спектроскопія та мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою.

Отримання вісмуту цитрату високої чистоти потребує ретельного дотримання технологічних параметрів на всіх етапах виробничого процесу. Комплексний контроль за температурним режимом, кислотністю середовища та

чистотою реагентів дозволяє отримати продукт із стабільною структурою та передбачуваними фізико-хімічними властивостями. Такий підхід забезпечує відтворюваність результатів синтезу та відповідність кінцевого продукту встановленим стандартам якості.

Застосування спектроскопічних методів дослідження дозволяє встановити особливості просторової будови комплексу вісмуту з цитрат-іоном. Інфрачервона спектроскопія виявляє характерні смуги поглинання, що свідчать про утворення координаційних зв'язків між атомом вісмуту та функціональними групами ліганду. Рентгеноструктурний аналіз кристалічних форм вісмуту цитрату надає точну інформацію про геометрію комплексу та міжатомні відстані.

Реакції ідентифікації вісмуту цитрату базуються на хімічних властивостях іонів вісмуту та цитрат-іонів. Для ідентифікації вісмуту використовується реакція з тіосечовиною, що призводить до утворення жовтого комплексу, та реакція з натрію сульфідом, що призводить до утворення чорного осаду вісмуту сульфіду. Для ідентифікації цитрат-іонів використовується реакція з кальцію хлоридом у нейтральному середовищі, що призводить до утворення білого осаду кальцію цитрату при нагріванні [16, с. 282].

Кількісне визначення вісмуту у вісмуту цитраті може проводитися різними методами, включаючи комплексонометричне титрування, гравіметричний аналіз та інструментальні методи. У промисловому виробництві найчастіше застосовується комплексонометричне титрування з трилоном Б (динатрієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти). Метод базується на здатності вісмуту утворювати стійкі комплекси з ЕДТА, що дозволяє точно визначити вміст вісмуту у препараті.

Для повного розуміння хімізму виробництва вісмуту цитрату необхідно враховувати можливі побічні реакції, що відбуваються у процесі синтезу. До таких реакцій належать: гідроліз солей вісмуту з утворенням основних солей, окисно-відновні реакції за участю органічних компонентів, комплексоутворення вісмуту з домішками органічних речовин. Контроль за перебігом цих реакцій

дозволяє мінімізувати утворення домішок та підвищити вихід та якість цільового продукту [21, с. 105].

Підсумовуючи, хімізм виробництва вісмуту цитрату представляє собою складний комплекс хімічних та фізико-хімічних процесів, що включають реакції комплексоутворення, осадження, гідролізу, окиснення-відновлення. Оптимізація умов проведення цих процесів (температура, pH, концентрація реагентів, час реакції) дозволяє отримати цільовий продукт з високим виходом та необхідними фармакопейними характеристиками. Розуміння механізмів хімічних реакцій, що лежать в основі синтезу вісмуту цитрату, є основою для розробки ефективної промислової технології його виробництва.

1.4. Блок-схема виробництва вісмуту цитрату

Блок-схема виробництва вісмуту цитрату являє собою графічне відображення технологічного процесу, що включає послідовність технологічних операцій від підготовки сировини до отримання готового продукту. Блок-схема виробництва вісмуту цитрату складається з основних стадій: підготовка сировини, синтез вісмуту цитрату, фільтрація, промивання осаду, сушіння, подрібнення та фасування готового продукту.

Підготовка сировини включає операції з приготування розчинів вихідних реагентів – вісмуту нітрату та натрію цитрату. Розчин вісмуту нітрату готується шляхом розчинення вісмуту нітрату пентагідрату у воді з додаванням азотної кислоти для запобігання гідролізу. Концентрація вісмуту нітрату у розчині становить 10-15%, концентрація азотної кислоти – 1-2%. Розчин натрію цитрату готується шляхом розчинення натрію цитрату у воді до концентрації 15-20%. Перед використанням розчини фільтруються для видалення механічних домішок.

Синтез вісмуту цитрату здійснюється у реакторі з мішалкою та системою терморегуляції. У реактор завантажується розчин натрію цитрату, температура підвищується до 60-70°C, після чого при постійному перемішуванні додається розчин вісмуту нітрату. Швидкість додавання розчину вісмуту нітрату повинна

забезпечувати контрольовану реакцію без локального перегріву. Під час синтезу здійснюється контроль за pH середовища (оптимальний діапазон 3,5-4,5) та температурою (оптимальний діапазон 60-70°C). Тривалість синтезу становить 1-2 години, що забезпечує повне перетворення вихідних реагентів [21, с. 112].

Фільтрація реакційної суміші проводиться за допомогою нутч-фільтрів або фільтр-пресів. Вибір типу фільтраційного обладнання залежить від масштабу виробництва та фізико-хімічних властивостей осаду вісмуту цитрату. Для забезпечення високої ефективності фільтрації осад може попередньо оброблятися флокулянтами, що покращують його фільтраційні характеристики. Фільтрат збирається у збірник для подальшої утилізації або переробки.

Промивання осаду вісмуту цитрату проводиться на фільтрі з використанням різних промивних рідин – очищеної води, розчинів натрію гідроксиду, розчинів лимонної кислоти. Послідовність промивань визначається характером домішок, що підлягають видаленню. Спочатку проводиться промивання водою для видалення водорозчинних домішок (натрію нітрату), далі промивання розчином натрію гідроксиду для видалення кислот, і нарешті промивання розчином лимонної кислоти для видалення основних домішок. Після кожного промивання проводиться контроль якості промивних вод для визначення повноти видалення домішок [21, с. 115].

Сушіння осаду вісмуту цитрату проводиться у вакуум-сушильних шафах або розпилювальних сушарках. Вибір методу сушіння залежить від вимог до фізико-хімічних властивостей кінцевого продукту. Вакуум-сушіння дозволяє отримати продукт з низьким вмістом вологи (не більше 0,5%) при збереженні кристалічної структури. Температура сушіння становить 80-90°C, тривалість сушіння – 4-6 годин. Для запобігання деградації продукту необхідно контролювати температуру та тривалість сушіння.

Подрібнення висушеного вісмуту цитрату проводиться для забезпечення однорідності продукту за розміром часток. Для подрібнення використовуються млини різних типів – кульові, молоткові, струменеві. Вибір типу млина залежить від вимог до розміру часток кінцевого продукту. Для фармацевтичного

застосування вісмуту цитрат повинен мати розмір часток 20-50 мкм, що забезпечує оптимальну біодоступність.

Процедура просіювання подрібненого вісмуту цитрату є необхідним етапом виробництва, який забезпечує сортування та розділення часток за розмірами. Цей технологічний процес реалізується за допомогою спеціалізованого обладнання - вібраційних сит, конструкція яких передбачає різні розміри отворів, підібраних відповідно до специфікацій кінцевого продукту. Такий підхід дозволяє відсортувати матеріал за фракціями, виділяючи частки необхідного розміру та повертаючи невідповідні фракції назад на стадію подрібнення для додаткової обробки [30, с. 95].

Гранулометричний склад фармацевтичної субстанції вісмуту цитрату безпосередньо впливає на її якість, біодоступність та ефективність у складі лікарських форм. Саме тому процес просіювання стає одним із визначальних етапів, що забезпечує однорідність продукту за розмірами часток і відповідність стандартам якості фармацевтичних субстанцій.

Наступний етап виробничого циклу – фасування готового продукту – здійснюється з дотриманням строгих вимог належної виробничої практики (GMP) в умовах класу чистоти D. Для забезпечення точності дозування та цілісності упаковки використовуються сучасні автоматичні або напівавтоматичні лінії фасування. Технологічний процес передбачає розміщення вісмуту цитрату в поліетиленові пакети, які потім вкладаються у зовнішні контейнери з алюмінію або поліетилену для додаткового захисту.

Особлива увага приділяється захисту субстанції від негативного впливу вологи – з цією метою до кожного контейнера додається силікагель, який виконує функцію поглинача вологи, створюючи оптимальні умови для тривалого зберігання продукту без втрати якісних характеристик.

Завершальним та одним із найсуттєвіших етапів виробничого процесу виступає багатосторонній контроль якості готового продукту, який проводиться згідно з фармакопейними вимогами. Система контролю якості вісмуту цитрату включає комплексну оцінку різноманітних параметрів, серед яких: фізико-

хімічні властивості (зовнішній вигляд, розчинність, pH водної витяжки), проведення ідентифікаційних випробувань, визначення рівня чистоти через виявлення можливих домішок (хлоридів, сульфатів, нітратів, арсену, свинцю, міді, кальцію, натрію, калію), а також кількісне визначення вмісту активного фармацевтичного інгредієнту – вісмуту.

Для виконання всіх необхідних аналітичних процедур застосовується широкий спектр методів аналізу різного рівня складності – від класичних хімічних реакцій до сучасних інструментальних методик дослідження, що дозволяє отримати повну характеристику якості виробленої фармацевтичної субстанції та підтвердити її відповідність встановленим стандартам.

Система документації виробництва вісмуту цитрату розробляється відповідно до вимог GMP та включає регламент виробництва, технологічні інструкції, специфікації на сировину та готовий продукт, аналітичні методики, протоколи виробництва та контролю якості. Документація забезпечує простежуваність виробничого процесу та можливість встановлення зв'язку між серією продукту та вихідною сировиною [21, с. 122].

Управління якістю у виробництві вісмуту цитрату базується на принципах GMP та включає контроль за дотриманням технологічних параметрів, кваліфікацію обладнання та приміщень, валідацію аналітичних методик та технологічних процесів, систему документації та систему внутрішнього аудиту. Управління якістю забезпечує стабільність виробничого процесу та відповідність готового продукту вимогам нормативної документації.

Утилізація відходів виробництва вісмуту цитрату проводиться відповідно до вимог екологічної безпеки. Рідкі відходи, що містять сполуки вісмуту, підлягають очищенню методами осадження, іонного обміну та адсорбції перед скиданням у систему водовідведення. Тверді відходи, що містять сполуки вісмуту, передаються на спеціалізовані підприємства для утилізації або переробки. Система утилізації відходів є невід'ємною частиною технологічного процесу виробництва вісмуту цитрату.

Для оптимізації виробництва вісмуту цитрату застосовуються сучасні підходи, що базуються на принципах якості шляхом розробки (Quality by Design). Це включає визначення цільового профілю якості продукту, критичних атрибутів якості, критичних параметрів процесу, а також встановлення взаємозв'язків між ними. Застосування цих підходів дозволяє розробити робастний технологічний процес, що забезпечує стабільну якість продукту при допустимих варіаціях параметрів процесу [30, с. 105].

На основі аналізу блок-схеми виробництва вісмуту цитрату можна зробити висновок, що процес характеризується складністю та багатостадійністю. Кожна стадія процесу має критичні параметри, що впливають на якість кінцевого продукту. Контроль цих параметрів забезпечує отримання вісмуту цитрату з необхідними фармакопейними характеристиками. Розуміння взаємозв'язків між стадіями процесу дозволяє оптимізувати технологічний процес та підвищити його ефективність. Представлена блок-схема може слугувати основою для розробки повного технологічного регламенту виробництва вісмуту цитрату.

РОЗДІЛ 2. РОЗРАХУНКОВА ЧАСТИНА

2.1. Матеріальний розрахунок виробництва вісмуту цитрату

Матеріальний розрахунок виробництва вісмуту цитрату базується на стехіометричних співвідношеннях реагентів, що беруть участь у хімічній реакції синтезу, та реальному виході продукту на кожній стадії технологічного процесу. Для проведення матеріального розрахунку необхідно визначити теоретичну кількість усіх компонентів, що беруть участь у реакції, та врахувати втрати на кожній стадії виробництва [21, с. 130].

Основою для матеріального розрахунку є рівняння хімічної реакції синтезу вісмуту цитрату. Реакція утворення вісмуту цитрату може бути реалізована за трьома основними схемами. Перша схема – взаємодія вісмуту нітрату з натрію цитратом: $Bi(NO_3)_3 + Na_3C_6H_5O_7 \rightarrow BiC_6H_5O_7\downarrow + 3NaNO_3$. Друга схема – взаємодія оксиду вісмуту з лимонною кислотою: $Bi_2O_3 + 2C_6H_8O_7 \rightarrow 2BiC_6H_5O_7\downarrow + 3H_2O$. Третя схема – взаємодія основного карбонату вісмуту з лимонною кислотою: $(BiO)_2CO_3 + 2C_6H_8O_7 \rightarrow 2BiC_6H_5O_7\downarrow + CO_2\uparrow + 3H_2O$.

Для розрахунку кількості реагентів необхідно враховувати їх молекулярні маси. Молекулярна маса вісмуту нітрату пентагідрату $Bi(NO_3)_3\times5H_2O$ становить 485,07 г/моль, натрію цитрату дигідрату $Na_3C_6H_5O_7\times2H_2O$ – 294,10 г/моль, вісмуту цитрату $BiC_6H_5O_7$ – 398,08 г/моль. Згідно зі стехіометрією реакції, для отримання 1 моль вісмуту цитрату необхідно 1 моль вісмуту нітрату пентагідрату та 1 моль натрію цитрату дигідрату [21, с. 132].

При плануванні виробництва вісмуту цитрату необхідно враховувати нормативний коефіцієнт виходу продукту на кожній стадії технологічного процесу. Для промислового виробництва вісмуту цитрату характерні наступні значення виходу продукту: на стадії синтезу – 95-97%, на стадії фільтрації – 97-98%, на стадії промивання – 98-99%, на стадії сушіння – 99-99,5%, на стадії подрібнення та просіювання – 98-99%.

Таблиця 2.1

Норми витрат сировини для виробництва 100 кг вісмуту цитрату

№	Сировина	Молекулярна маса, г/моль	Стехіометрична кількість, моль	Маса, кг	Вихід, %	Норма витрат, кг
1	Вісмуту нітрат пентагідрат	485,07	251,2	121,84	95	128,25
2	Натрію цитрат дигідрат	294,10	251,2	73,88	97	76,17
3	Вода очищена	18,02	-	1000,00	99	1010,10
4	Натрію гідроксид	40,00	-	5,00	98	5,10
5	Кислота лимонна	192,12	-	2,00	98	2,04

Матеріальний баланс виробництва вісмуту цитрату формується відповідно до запланованих обсягів випуску продукції. Виробництво розраховане на потужність 1000 кг готового продукту щорічно. При функціонуванні підприємства протягом 250 робочих днів на рік, щоденний обсяг виробництва становить 4 кг вісмуту цитрату [21, с. 135].

Технологічний процес синтезу вісмуту цитрату базується на хімічній реакції між вісмуту нітратом та натрію цитратом. Щоб досягти річного виробничого плану в 1000 кг цільового продукту, необхідно забезпечити наявність 1282,5 кг вісмуту нітрату пентагідрату та 761,7 кг натрію цитрату дигідрату. Такі розрахунки спираються на стехіометричні співвідношення реагентів з урахуванням поправочних коефіцієнтів, що відображають неминучі втрати сировини на різних етапах виробничого циклу.

Для належного функціонування виробництва визначено оптимальні параметри реакції синтезу: температурний режим підтримується на рівні 60-70°C, середовище реакції регулюється до значень pH 3,5-4,5. Такі умови забезпечують максимальний вихід цільового продукту та мінімізують утворення побічних сполук.

Фільтрація реакційної суміші проводиться при температурі 40-50°C, що зменшує розчинність вісмуту цитрату й підвищує ефективність відділення осаду.

Промивання осаду здійснюється послідовно різними розчинами: спочатку очищеною водою для видалення водорозчинних домішок, потім розчином натрію гідроксиду для нейтралізації кислотних залишків, і нарешті - розчином лимонної кислоти для усунення основних домішок.

Після промивання осад вісмуту цитрату піддається сушінню при температурі 80-90°C протягом 4-6 годин. Ця стадія вимагає особливого контролю, оскільки перегрів може спричинити часткове розкладання продукту, а недостатнє висушування призведе до зниження якості кінцевого препарату.

Аналіз ефективності використання сировини демонструє наступні показники виходу продукту: на стадії синтезу - 95-97%, під час фільтрації - 97-98%, у процесі промивання - 98-99%, при сушінні - 99-99,5%, на етапах подрібнення й просіювання - 98-99%. Загальний вихід вісмуту цитрату в технологічному циклі становить близько 88-92% від теоретично можливого.

Для оптимізації матеріальних витрат рекомендовано запровадити систему рециркуляції відходів. Зокрема, фільтрат, що містить натрію нітрат, може бути використаний для виробництва інших хімічних продуктів або утилізуватися після належного очищення від залишкових сполук вісмуту. Промивні води після відповідної концентрації доцільно використовувати для приготування розчинів у наступних технологічних циклах.

Дослідження балансу сировинних потоків виявило, що при виробництві 1000 кг вісмуту цитрату утворюється приблизно 657 кг натрію нітрату в фільтраті та близько 100 кг промивних вод з домішками вісмуту й органічних речовин. Утилізація цих відходів здійснюється з дотриманням екологічних нормативів та вимог безпеки.

Таблиця 2.2

Матеріальний баланс стадії синтезу вісмуту цитрату

Прихід			**Витрата**		
Компоненти	Маса, кг	%	Компоненти	Маса, кг	%
Вісмуту нітрат пентагідрат	128,25	10,53	Вісмуту цитрат (осад)	107,35	8,81

Натрію цитрат дигідрат	76,17	6,26	Натрію нітрат (у розчині)	65,70	5,39
Вода очищена	1010,10	82,95	Вода (у суспензії)	1037,38	85,19
Натрію гідроксид	3,10	0,25	Втрати	7,19	0,59
Всього	1217,62	100,00	Всього	1217,62	100,00

Для оптимізації матеріальних витрат при виробництві вісмуту цитрату рекомендується впровадження системи рекуперації відходів. Фільтрат, що містить натрію нітрат, може бути використаний для виробництва інших хімічних продуктів або утилізований після очищення від залишків сполук вісмуту. Промивні води після концентрування можуть бути використані для приготування розчинів на наступний технологічний цикл.

Розрахунок витрат допоміжних матеріалів включає визначення кількості реагентів для приготування промивних розчинів, адсорбентів для очищення, фільтрувальних матеріалів та пакувальних матеріалів. Витрати допоміжних матеріалів розраховуються на основі норм витрат, встановлених технологічним регламентом виробництва вісмуту цитрату [30, с. 120].

Матеріальний розрахунок включає також визначення кількості відходів виробництва та способів їх утилізації. При виробництві 1000 кг вісмуту цитрату утворюється близько 657 кг натрію нітрату, що міститься у фільтраті, та близько 100 кг промивних вод, що містять домішки вісмуту та органічних речовин. Утилізація цих відходів повинна проводитися відповідно до вимог екологічної безпеки.

Для зменшення витрат сировини та підвищення виходу цільового продукту у виробництві вісмуту цитрату застосовуються різні технологічні прийоми. Найбільш ефективним є оптимізація умов проведення синтезу (pH, температура, концентрація реагентів, тривалість), що дозволяє збільшити вихід продукту на стадії синтезу до 97-98%.

Аналіз матеріального балансу виробництва вісмуту цитрату дозволяє виявити "вузькі місця" технологічного процесу та розробити рекомендації щодо оптимізації виробництва. Такими "вузькими місцями" найчастіше є стадії

фільтрації та промивання осаду, на яких спостерігаються найбільші втрати цільового продукту [21, с. 148].

Таблиця 2.3

Річні витрати сировини та матеріалів для виробництва 1000 кг вісмуту цитрату

№	Сировина та матеріали	Річна потреба, кг	Вартість, грн/кг	Річні витрати, тис. грн
1	Вісмуту нітрат пентагідрат	1282,5	3500	4488,75
2	Натрію цитрат дигідрат	761,7	250	190,43
3	Вода очищена	10101,0	2	20,20
4	Натрію гідроксид	51,0	50	2,55
5	Кислота лимонна	20,4	180	3,67
6	Активоване вугілля	10,0	200	2,00
7	Фільтрувальні матеріали	50,0	150	7,50
8	Пакувальні матеріали	100,0	120	12,00
	Всього			4727,10

Аналізуючи результати матеріального розрахунку виробництва вісмуту цитрату, можна констатувати, що запропонована технологія характеризується високою матеріаломісткістю та значними енергетичними витратами. Економічна структура виробничих витрат має виражений дисбаланс, оскільки вартість вихідної сировини, а саме вісмуту нітрату пентагідрату, формує понад 90% загальних матеріальних витрат виробництва.

Така нерівномірність розподілу витрат створює суттєві економічні ризики для виробництва, роблячи його надмірно залежним від постачальників основної сировини та коливань цін на світовому ринку хімічних реактивів. Наявна технологія потребує оптимізації з точки зору матеріальної ефективності процесу.

Поточний вихід цільового продукту на різних стадіях технологічного процесу залишає можливості для вдосконалення. Кожен етап виробництва – від синтезу до фільтрації, промивання, сушіння та подрібнення – супроводжується певними втратами цінної сировини. Ці втрати варіюються від 1% до 5% на різних

стадіях, що в сукупності призводить до істотного зниження загального виходу продукту.

Економічна ефективність виробництва може бути підвищена шляхом розробки та впровадження комплексу технологічних і організаційних заходів. Першочергове значення має мінімізація втрат на всіх етапах технологічного процесу. Для досягнення цієї мети необхідно:

1. Вдосконалити обладнання для фільтрації, що дозволить знизити втрати продукту з фільтратом.
2. Оптимізувати режими промивання осаду для зменшення розчинення цільового продукту.
3. Модифікувати процес сушіння для запобігання втрат дрібнодисперсних частинок вісмуту цитрату.
4. Впровадити автоматизовані системи контролю технологічних параметрів для забезпечення стабільності процесу.

Особливу увагу слід приділити розробці та впровадженню системи рекуперації відходів. Фільтрат, що містить натрію нітрат та незначну кількість вісмуту, може бути використаний як вторинна сировина для інших виробництв або піддаватися переробці для вилучення цінних компонентів. Промивні води після відповідного концентрування можуть бути повторно використані для приготування розчинів на наступний технологічний цикл.

Впровадження замкнутих циклів водопостачання та створення безвідходної технології сприятиме не лише підвищенню економічної ефективності, але й зменшенню негативного впливу виробництва на навколишнє середовище. Це узгоджується із сучасними принципами організації хіміко-фармацевтичних виробництв та вимогами екологічного законодавства.

Підвищення виходу продукту хоча б на 2-3% може дати значний економічний ефект з огляду на високу вартість вихідної сировини. Розробка комплексних заходів з оптимізації матеріальних потоків дозволить знизити собівартість продукції та підвищити конкурентоспроможність виробництва вісмуту цитрату на фармацевтичному ринку.

2.2. Технологічний розрахунок та специфікація обладнання

Технологічний розрахунок виробництва вісмуту цитрату включає визначення параметрів основного технологічного обладнання та режимів його роботи. Розрахунок проводиться на основі матеріального балансу виробництва з урахуванням продуктивності обладнання, тривалості технологічних операцій та вимог до якості кінцевого продукту.

Основним обладнанням для виробництва вісмуту цитрату є реактор для проведення синтезу, фільтраційне обладнання, сушильне обладнання, подрібнювач та просіювач. Вибір типу та розмірів обладнання залежить від планованого обсягу виробництва, фізико-хімічних властивостей сировини та продукту, а також особливостей технологічного процесу [21, с. 155].

Для проведення синтезу вісмуту цитрату використовується реактор з мішалкою та системою терморегуляції. Об'єм реактора розраховується за формулою:

$V = m / (\rho \times \varphi)$

Де:

m – маса реакційної суміші

ρ – густина реакційної суміші

φ – коефіцієнт заповнення реактора

При денній продуктивності 4 кг вісмуту цитрату та густині реакційної суміші 1,05 г/см³, необхідний робочий об'єм реактора становить 50 літрів з урахуванням коефіцієнта заповнення 0,8.

Таблиця 2.4

Технічні характеристики реактора для синтезу вісмуту цитрату

Параметр	**Значення**
Робочий об'єм, л	50
Загальний об'єм, л	63
Діаметр, мм	400
Висота, мм	500
Матеріал	Сталь AISI 316L

Тип мішалки	Пропелерна
Швидкість обертання мішалки, об/хв	60-120
Потужність приводу мішалки, кВт	0,75
Робочий тиск, МПа	0,1
Робоча температура, °С	До 100
Система нагріву	Водяна сорочка
Система охолодження	Водяна сорочка

У процесі виробництва вісмуту цитрату необхідно ретельно підбирати фільтраційне обладнання, враховуючи специфічні характеристики отримуваного осаду та загальну ефективність виробничого циклу. Вибір оптимального типу фільтрів базується на аналізі фізико-хімічних властивостей осаду, його дисперсності, схильності до агломерації та швидкості осідання частинок.

Для промислового виробництва вісмуту цитрату з показником денної продуктивності 4 кг технологічно обґрунтованим є застосування нутч-фільтрів або фільтр-пресів, які демонструють достатню ефективність при роботі з даним типом суспензій. Розрахунок необхідної площі фільтрувальної поверхні здійснюється з урахуванням об'єму суспензії, що піддається фільтрації, швидкості процесу фільтрування та запланованої тривалості даної технологічної операції [30, с. 140].

Практичні розрахунки для виробництва вказаної потужності показують, що при фільтрації суспензії об'ємом 50 літрів зі швидкістю фільтрування 100 л/(м²×год) і запланованому часі проведення операції 0,5 години, мінімальна необхідна площа фільтрувальної поверхні складає 1 м². Для забезпечення запасу продуктивності та врахування можливих коливань у характеристиках суспензії доцільно використовувати нутч-фільтр із дещо збільшеною площею фільтрування — 1,2 м² при робочому об'ємі 60 літрів.

Наступним етапом після фільтрації є сушіння вологого осаду вісмуту цитрату, яке може виконуватись різними методами. Найбільш підходящими варіантами є використання вакуум-сушильних шаф або розпилювальних сушарок, що забезпечують помірну температуру обробки та мінімальний ризик термічної деструкції продукту.

Вибір конкретного типу та технічних параметрів сушильного обладнання проводиться на основі розрахунку кількості вологи, яка підлягає видаленню з продукту, а також з урахуванням специфічних вимог до температурного режиму процесу сушіння, які визначаються термостабільністю вісмуту цитрату [30, с. 140].

Для проектування сушильної стадії технологічного процесу необхідно враховувати як початкову вологість осаду після фільтрації, так і цільову кінцеву вологість, яка зазвичай регламентується фармакопейними вимогами до якості готового продукту. Масовий баланс процесу сушіння дозволяє визначити енергетичні затрати та оптимальні режими роботи обладнання.

При плануванні виробництва необхідно враховувати, що обидві технологічні стадії — фільтрація та сушіння — мають бути синхронізовані за продуктивністю для забезпечення безперервності технологічного процесу та рівномірного навантаження на виробниче обладнання.

Таблиця 2.5

Технічні характеристики вакуум-сушильної шафи

Параметр	**Значення**
Об'єм камери, л	100
Площа полиць, м²	2
Кількість полиць, шт	4
Максимальна температура, °C	150
Робочий вакуум, кПа	5-10
Потужність нагрівача, кВт	3
Потужність вакуумного насоса, кВт	0,55
Тривалість сушіння, год	4-6
Продуктивність за випареною вологою, кг/год	2
Габаритні розміри (Д×Ш×В), мм	1000×800×1500

Процес подрібнення та просіювання вісмуту цитрату після сушіння є необхідним технологічним етапом, що забезпечує стандартизацію розміру часток готового продукту. Ця стадія виробництва спрямована на досягнення однорідності матеріалу за фізичними параметрами, що відповідає вимогам фармакопейних статей до фармацевтичних субстанцій.

Технологічне обладнання для подрібнення включає різноманітні типи млинів: кульові, молоткові, струменеві, вібраційні та інші конструкції. Вибір конкретного типу млина визначається фізико-хімічними властивостями висушеного вісмуту цитрату, необхідним ступенем подрібнення та масштабом виробництва. Після процесу подрібнення матеріал підлягає фракціонуванню на вібраційних ситах для відокремлення часток бажаного розміру від надмірно великих або дрібних фракцій.

Розрахунок необхідної продуктивності обладнання ґрунтується на загальній продуктивності виробничої лінії та запланованому робочому часі устаткування. Зокрема, при денному випуску 4 кг вісмуту цитрату та двогодинному режимі роботи подрібнювального обладнання, розрахункова продуктивність млина має становити не менше 2 кг/год. Практика показує, що доцільно забезпечити певний запас продуктивності, тому оптимальним рішенням є лабораторний млин із продуктивністю 3 кг/год при потужності електричного приводу 0,55 кВт [21, с. 170].

Процес просіювання вимагає встановлення вібраційного сита відповідних параметрів. Сито з продуктивністю 5 кг/год та робочою поверхнею 0,25 м² задовольняє вимоги технологічного процесу. Особливу увагу слід приділити вибору розміру отворів сітки, який визначається специфікацією якості кінцевого продукту. Для фармацевтичного застосування вісмуту цитрату оптимальним вважається розмір часток у діапазоні 20-50 мкм, що забезпечує необхідну біодоступність та технологічні характеристики субстанції [30, с. 150].

Підбір параметрів процесу подрібнення та просіювання здійснюється на основі експериментальних даних з урахуванням властивостей матеріалу після сушіння. Надмірне подрібнення може призвести до зміни фізико-хімічних характеристик продукту, тоді як недостатнє – не забезпечить дотримання вимог фармакопеї. Фракції, що не відповідають встановленим вимогам, повертаються на стадію подрібнення, що забезпечує максимальний вихід цільового продукту.

Контроль якості проводиться шляхом відбору проб після просіювання та визначення розподілу часток за розмірами методами мікроскопічного аналізу або

лазерної дифракції, що дозволяє оцінити відповідність матеріалу встановленим вимогам та ефективність процесу обробки.

Розрахунок енергетичних витрат на виробництво вісмуту цитрату включає визначення потужності основного технологічного обладнання та тривалості його роботи. Загальні енергетичні витрати складаються з витрат на перемішування реакційної суміші, фільтрацію, сушіння, подрібнення та просіювання.

Таблиця 2.6

Енергетичні витрати на виробництво вісмуту цитрату

Обладнання	**Потужність, кВт**	**Тривалість роботи, год/день**	**Енергетичні витрати, кВт×год/день**
Реактор з мішалкою	0,75	2	1,5
Нутч-фільтр	0,55	0,5	0,28
Вакуум-сушильна шафа	3,55	6	21,3
Млин	0,55	2	1,1
Вібраційне сито	0,37	2	0,74
Допоміжне обладнання	1,5	8	12,0
Всього	7,27		36,92

Розрахунок тривалості технологічного циклу виробництва вісмуту цитрату проводиться на основі тривалості окремих технологічних операцій. Тривалість повного технологічного циклу складається з тривалості приготування розчинів, синтезу, фільтрації, промивання, сушіння, подрібнення, просіювання та фасування [30, с. 155].

При виробництві вісмуту цитрату за запропонованою технологією тривалість повного технологічного циклу становить 12-14 годин, з яких найбільш тривалою є стадія сушіння – 4-6 годин. Для організації безперервного виробництва необхідно передбачити наявність декількох одиниць сушильного обладнання.

Для забезпечення безперебійної роботи виробництва необхідно передбачити наявність резервного обладнання. Кількість резервного обладнання

визначається виходячи з надійності основного обладнання та можливих втрат від простою виробництва. Для виробництва вісмуту цитрату рекомендується передбачити 10-15% резервного обладнання [30, с. 160].

Розрахунок площі виробничих приміщень проводиться на основі габаритних розмірів обладнання з урахуванням проходів та технологічних зон. Для розміщення основного технологічного обладнання для виробництва вісмуту цитрату з денною продуктивністю 4 кг необхідна площа виробничих приміщень 60-80 м².

Розрахунок кількості персоналу для обслуговування технологічного обладнання проводиться на основі трудомісткості окремих технологічних операцій. Для виробництва вісмуту цитрату з денною продуктивністю 4 кг необхідно 2-3 робітники в одну зміну.

Таким чином, на основі технологічного розрахунку та специфікації обладнання можна зробити висновок, що для виробництва вісмуту цитрату з денною продуктивністю 4 кг необхідно наступне основне технологічне обладнання: реактор з мішалкою об'ємом 50 л, нутч-фільтр з площею фільтрування 1,2 м², вакуум-сушильна шафа об'ємом 100 л, млин з продуктивністю 3 кг/год та вібраційне сито з площею сітки 0,25 м². Загальні енергетичні витрати на виробництво становлять 36,92 кВт×год/день, тривалість повного технологічного циклу – 12-14 годин, необхідна площа виробничих приміщень – 60-80 м², кількість персоналу – 2-3 робітники в одну зміну.

2.3. Опис технологічної схеми виробництва вісмуту цитрату

Технологічна схема виробництва вісмуту цитрату являє собою послідовність взаємопов'язаних технологічних операцій, спрямованих на перетворення вихідної сировини у готовий продукт з заданими фармакопейними характеристиками. Схема включає підготовчі операції, основний технологічний процес та заключні операції з отримання та контролю якості цільового продукту [21, с. 195].

Виробничий процес починається з підготовки сировини, яка включає вхідний контроль якості реагентів – вісмуту нітрату пентагідрату та натрію цитрату дигідрату. Вхідний контроль передбачає перевірку відповідності сировини вимогам нормативної документації за показниками: зовнішній вигляд, розчинність, ідентифікація, випробування на чистоту та кількісне визначення вмісту основної речовини.

Технологічна схема включає приготування розчинів вихідних реагентів. Розчин вісмуту нітрату готується шляхом розчинення вісмуту нітрату пентагідрату у воді з додаванням азотної кислоти для запобігання гідролізу. Процес проводиться у реакторі з мішалкою при температурі 20-25°C. На цій стадії здійснюється контроль концентрації розчину та значення pH [21, с. 200].

Розчин натрію цитрату готується шляхом розчинення натрію цитрату дигідрату у воді при нагріванні до 40-50°C та постійному перемішуванні. Після розчинення проводиться фільтрація розчину для видалення механічних домішок. На цій стадії здійснюється контроль концентрації розчину та значення pH.

Таблиця 2.7

Параметри розчинів реагентів для синтезу вісмуту цитрату

Розчин	**Концентрація, %**	**Температура приготування, °C**	**pH**	**Об'єм на 100 кг продукту, л**
Вісмуту нітрат	10-15	20-25	1,0-2,0	800-900
Натрію цитрат	15-20	40-50	7,0-8,0	400-500
Натрію гідроксид	5-10	20-25	12,0-13,0	50-100
Лимонна кислота	5-10	20-25	2,0-3,0	20-50

Основний технологічний процес синтезу вісмуту цитрату проводиться у реакторі з мішалкою та системою терморегуляції. У реактор завантажується розчин натрію цитрату, температура підвищується до 60-70°C, після чого при постійному перемішуванні додається розчин вісмуту нітрату. Швидкість

додавання розчину вісмуту нітрату регулюється таким чином, щоб забезпечити контрольоване протікання реакції без локального перегріву [21, с. 205].

Під час синтезу здійснюється постійний контроль за pH середовища та температурою. Оптимальний діапазон pH для синтезу вісмуту цитрату становить 3,5-4,5, що забезпечується додаванням розчину натрію гідроксиду або лимонної кислоти. Температура реакційної суміші підтримується в діапазоні 60-70°C за допомогою системи терморегуляції.

Після завершення реакції синтезу проводиться витримка реакційної суміші для завершення процесу кристалізації вісмуту цитрату. Тривалість витримки становить 1-2 години при температурі 60-70°C та постійному перемішуванні. На цій стадії здійснюється контроль за повнотою реакції шляхом визначення вмісту вісмуту у реакційній суміші.

Таблиця 2.8

Параметри основних технологічних стадій виробництва вісмуту цитрату

Стадія	**Температура, °C**	**Тривалість, год**	**pH**	**Контрольовані параметри**
Синтез	60-70	1-2	3,5-4,5	Температура, pH, концентрація
Витримка	60-70	1-2	3,5-4,5	Температура, вміст вісмуту
Фільтрація	40-50	0,5-1,0	-	Швидкість фільтрації, тиск
Промивання	20-25	1-2	-	Якість промивних вод
Сушіння	80-90	4-6	-	Температура, вологість
Подрібнення	20-25	1-2	-	Розмір часток, однорідність

Фільтрація реакційної суміші проводиться за допомогою нутч-фільтру або фільтр-пресу. Перед фільтрацією реакційна суміш охолоджується до 40-50°C для зменшення розчинності вісмуту цитрату. Фільтрація проводиться під вакуумом або під тиском, в залежності від типу обладнання. На цій стадії здійснюється контроль за швидкістю фільтрації та якістю фільтрату.

Промивання осаду вісмуту цитрату проводиться на фільтрі з використанням різних промивних рідин – очищеної води, розчинів натрію гідроксиду, розчинів лимонної кислоти. Послідовність промивань визначається характером домішок, що підлягають видаленню. Після кожного промивання проводиться контроль якості промивних вод для визначення повноти видалення домішок [21, с. 215].

Сушіння осаду вісмуту цитрату проводиться у вакуум-сушильній шафі або розпилювальній сушарці. Вибір методу сушіння залежить від вимог до фізико-хімічних властивостей кінцевого продукту. Температура сушіння становить 80-90°С, тривалість сушіння – 4-6 годин. Для запобігання деградації продукту необхідно контролювати температуру та тривалість сушіння.

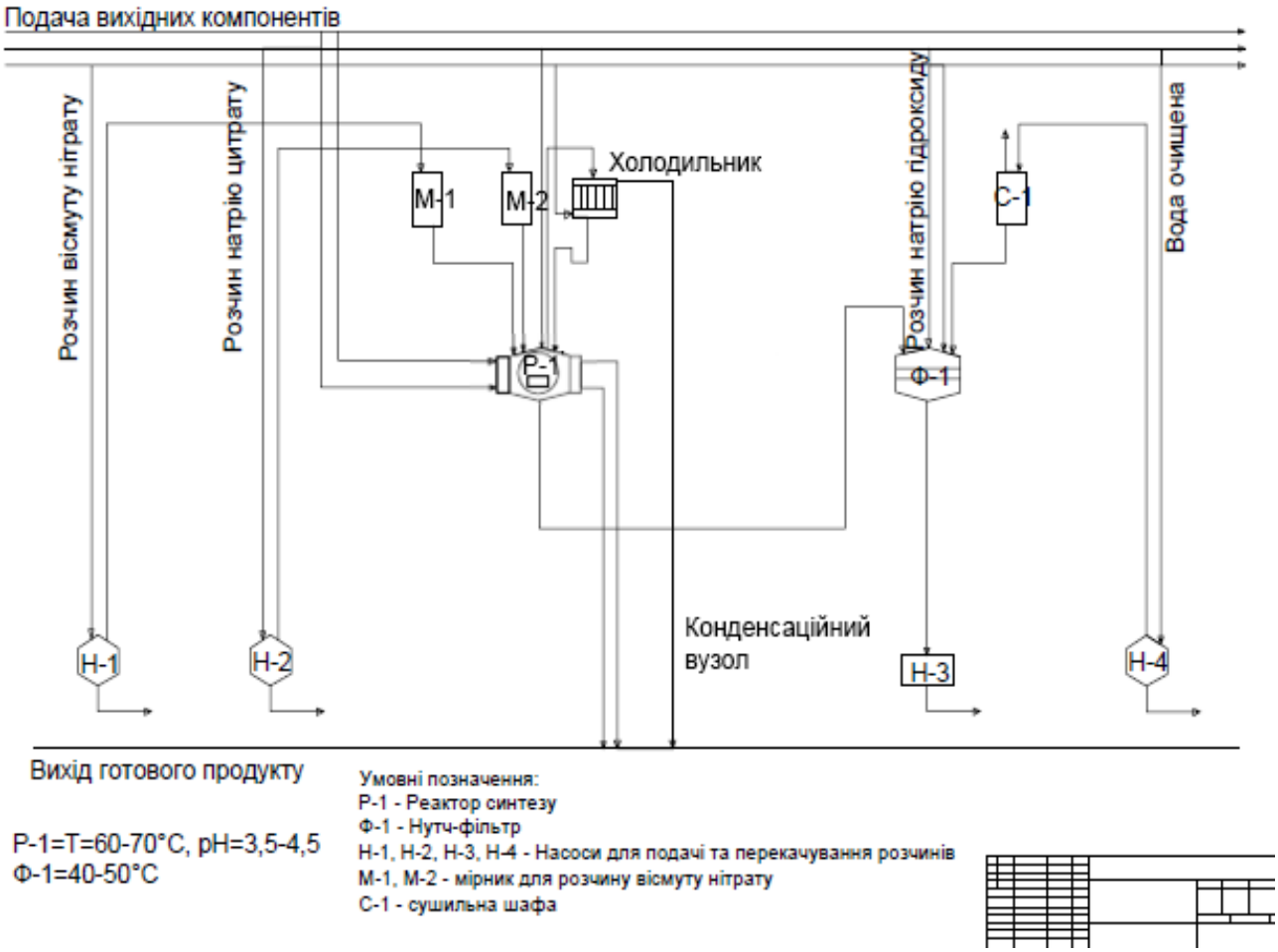


Рис. 2.1 - Апаратурна схема виробництва вісмуту цитрату

Процес подрібнення висушеного вісмуту цитрату виконується з метою досягнення однорідної консистенції продукту за розміром часток. У технологічному циклі застосовуються різноманітні типи млинів, серед яких

кульові, молоткові та струменеві. Після завершення процедури подрібнення необхідно здійснити просіювання матеріалу для сепарації фракцій різного розміру. Технологія просіювання передбачає використання вібраційних сит, котрі мають отвори відповідного розміру, що узгоджується з параметрами, встановленими для кінцевого продукту [21, с. 220].

Система забезпечення якості готового продукту функціонує відповідно до стандартів, зазначених у фармакопейній статті. Перевірка охоплює розгорнутий аналіз фізико-хімічних характеристик препарату, зокрема його зовнішніх ознак, здатності до розчинення, показника pH водної витяжки. До процедур контролю належать також ідентифікація субстанції, комплексна перевірка на наявність сторонніх домішок (хлоридів, сульфатів, нітратів) та потенційно небезпечних елементів (арсену, свинцю, міді, кальцію, натрію, калію). Завершальним етапом виступає кількісне визначення вмісту вісмуту в препараті. Для реалізації всіх етапів контролю застосовується комбінація методів аналізу: хімічних, фізико-хімічних та інструментальних.

Процедури фасування й пакування вісмуту цитрату проводяться в спеціалізованих приміщеннях, що відповідають класу чистоти D згідно з нормативами GMP. Технологічний процес фасування реалізується за допомогою автоматичних або напівавтоматичних ліній, які гарантують точність відмірювання дози та забезпечують герметичність упаковки. Підготовлений вісмуту цитрат розміщується у поліетиленових пакетах, які згодом поміщають у контейнери, виготовлені з алюмінію або поліетилену. З метою захисту препарату від негативного впливу вологи до контейнера додається силікагель [21, с. 225].

Технологія подрібнення має першочергове значення для створення препарату з оптимальними фізичними властивостями. Розмір часток безпосередньо впливає на швидкість розчинення та біодоступність активної речовини. Застосування різних типів млинів дозволяє досягти необхідного ступеня подрібнення залежно від вихідних характеристик сировини. Кульові млини забезпечують рівномірне подрібнення м'яких матеріалів, молоткові млини

ефективні для твердих речовин, а струменеві млини використовуються для надтонкого помелу.

Етап просіювання слугує гарантією отримання продукту з чітко визначеними параметрами розміру часток. Вібраційні сита створюють умови для розділення сипкого матеріалу на фракції, причому більші частки залишаються на ситі, а дрібніші проходять крізь отвори. Частки, розмір яких перевищує допустимі межі, повертаються на повторне подрібнення, що забезпечує максимальний вихід кондиційного продукту.

Багатоступенева система контролю якості формує надійний бар'єр для виявлення можливих відхилень від стандартів. Зовнішній вигляд препарату оцінюється візуально – вісмуту цитрат має бути однорідним порошком білого або злегка жовтуватого кольору. Розчинність перевіряється шляхом додавання субстанції до різних розчинників за строго визначених умов. Показник pH водної витяжки вимірюється потенціометричним методом і повинен знаходитися в межах встановленого діапазону.

Ідентифікація препарату проводиться з використанням специфічних хімічних реакцій на вісмут та цитрат-іони. Випробування на чистоту передбачає визначення граничного вмісту потенційних забруднювачів, що можуть потрапити до продукту в процесі виробництва. Кількісне визначення вмісту вісмуту здійснюється методом комплексонометричного титрування або атомно-абсорбційної спектрометрії.

Фасування та пакування вісмуту цитрату в умовах класу чистоти D забезпечує захист продукту від мікробіологічного забруднення. Автоматичні та напівавтоматичні лінії мінімізують контакт продукту з персоналом, що знижує ризик контамінації. Використання поліетиленових пакетів створює первинний бар'єр для захисту від зовнішніх факторів, а алюмінієві або поліетиленові контейнери слугують додатковим захистом. Силікагель, що додається до контейнера, поглинає вологу з повітря, запобігаючи гідролізу вісмуту цитрату та зберігаючи його стабільність протягом терміну придатності.

Технологічна схема виробництва вісмуту цитрату включає також систему очищення газових викидів та стічних вод. Газові викиди, що утворюються на стадії синтезу та сушіння, містять пари азотної кислоти та органічних сполук, тому підлягають очищенню на скруберах з лужним розчином. Стічні води, що містять сполуки вісмуту, підлягають очищенню методами осадження, іонного обміну та адсорбції перед скиданням у систему водовідведення.

2.4. Тепловий розрахунок основних стадій виробництва

Тепловий розрахунок основних стадій виробництва вісмуту цитрату включає визначення теплових потоків під час технологічних операцій, розрахунок енергетичних витрат та проектування систем нагріву та охолодження. Розрахунок проводиться на основі матеріального балансу виробництва з урахуванням теплофізичних властивостей сировини, проміжних та кінцевих продуктів.

Процес виробництва вісмуту цитрату характеризується декількома технологічними етапами, які потребують детального теплового розрахунку. До таких етапів належать нагрівання вихідних розчинів, безпосередньо синтез цільової сполуки, охолодження реакційної маси для подальшої фільтрації, а також сушіння отриманого осаду продукту. Кожен із цих етапів вимагає точного визначення енергетичних параметрів – кількості теплоти, яку необхідно підвести до системи або відвести від неї, що дозволяє правильно спроектувати відповідне теплообмінне обладнання [30, с. 205].

При розрахунку теплової енергії, необхідної для нагрівання розчинів реагентів, застосовується класичне рівняння теплового балансу, яке враховує масу розчину, його питому теплоємність та різницю між кінцевою і початковою температурами. Дане рівняння дозволяє встановити кількість енергії в джоулях, яку треба витратити для досягнення заданого температурного режиму.

Розчини, що використовуються у виробництві вісмуту цитрату, мають різні теплофізичні характеристики. Наприклад, питома теплоємність 15% розчину вісмуту нітрату складає 3700 Дж/(кг×°C), тоді як аналогічний показник

для 20% розчину натрію цитрату становить 3500 Дж/(кг×°С). Ці дані є фундаментальними при проектуванні систем нагрівання.

Тепловий розрахунок виступає підґрунтям для вибору теплообмінного обладнання відповідної потужності. Він також дозволяє визначити оптимальні режими роботи теплообмінних пристроїв, мінімізувати енергетичні витрати та забезпечити сталість технологічного процесу.

При проведенні синтезу вісмуту цитрату особлива увага приділяється вибору оптимального температурного режиму. Занадто низька температура може призвести до уповільнення реакції та зниження виходу продукту, тоді як надмірно висока температура може спричинити деструкцію сполук, утворення небажаних побічних продуктів та погіршення якості кінцевого продукту.

Після завершення синтезу необхідно охолодити реакційну суміш перед фільтрацією. Цей етап також вимагає розрахунку кількості теплоти, яку потрібно відвести, що залежить від об'єму суміші, її теплофізичних властивостей та необхідної різниці температур.

Заключним етапом, що потребує теплового розрахунку, є сушіння осаду вісмуту цитрату. Тут необхідно враховувати не лише нагрівання, але й енергію, необхідну для випаровування вологи. Правильний розрахунок енергетичних параметрів сушіння забезпечує отримання продукту з необхідною залишковою вологістю та запобігає його термічній деструкції.

Таблиця 2.9

Тепловий розрахунок нагрівання розчинів реагентів

Розчин	**Маса, кг**	**Початкова температура, °С**	**Кінцева температура, °С**	**Питома теплоємність, Дж/(кг×°С)**	**Кількість теплоти, МДж**
Вісмуту нітрат	850	20	25	3700	15,7
Натрію цитрат	450	20	50	3500	47,3
Реакційна суміш	1300	50	70	3600	93,6

Розрахунок кількості теплоти, що виділяється під час реакції синтезу вісмуту цитрату, проводиться на основі теплового ефекту реакції та кількості реагентів, що беруть участь у реакції. Тепловий ефект реакції взаємодії вісмуту нітрату з натрію цитратом становить -45 кДж/моль. При синтезі 100 кг вісмуту цитрату (251,2 моль) виділяється 11,3 МДж теплоти.

Теплообмінні процеси у реакторі синтезу вісмуту цитрату потребують ретельного контролю та розрахунку для забезпечення оптимальних температурних режимів. Процес відведення теплоти, що виділяється під час реакції, здійснюється за допомогою водяної сорочки реактора, яка оточує робочу камеру і створює замкнутий контур циркуляції охолоджуючої води.

Система теплообміну реактора має свої характеристики, що визначають ефективність процесу. Кількість теплоти, яку можна відвести через сорочку, залежить від трьох основних параметрів: коефіцієнта теплопередачі, площі поверхні теплообміну та середньої різниці температур між реакційною сумішшю та охолоджуючим агентом [21, с. 240].

Сталеві реактори з водяною сорочкою характеризуються коефіцієнтом теплопередачі в межах 300-500 Вт/(м²×°C). Цей параметр показує, з якою інтенсивністю відбувається передача теплової енергії через стінку реактора. На значення коефіцієнта впливають численні фактори: матеріал, з якого виготовлено стінки реактора, швидкість руху теплоносіїв у системі, фізичні властивості цих теплоносіїв, а також геометричні характеристики поверхні, через яку відбувається теплообмін.

Конструктивні особливості реактора безпосередньо визначають площу поверхні теплообміну. Розглянемо конкретний приклад: циліндричний реактор з робочою камерою об'ємом 50 літрів, діаметром 0,4 метра та висотою 0,5 метра. У такому реакторі бічна поверхня, що бере участь у процесі теплообміну, становить 0,628 м². Цю величину можна розрахувати як добуток числа π на діаметр реактора та його висоту.

Процес теплопередачі відбувається завдяки різниці температур між реакційною сумішшю та охолоджуючим агентом. Саме ця різниця температур

виступає рушійною силою теплообміну. Наприклад, якщо температура реакційної суміші підтримується на рівні 70°C, а температура охолоджуючого агента становить 15°C на вході в сорочку та 25°C на виході з неї, то середня логарифмічна різниця температур дорівнює 50°C. Використання середньої логарифмічної різниці дозволяє врахувати те, що розподіл температур уздовж поверхні теплообміну відбувається нерівномірно.

Під час синтезу вісмуту цитрату необхідно підтримувати оптимальний температурний режим. Це досягається шляхом регулювання витрати охолоджуючого агента, що дає змогу утримувати температуру реакційної суміші у заданому діапазоні значень. Якщо система охолодження не здатна ефективно відводити теплоту, може статися перегрів реакційної суміші. Наслідком такого перегріву буде зниження як виходу цільового продукту, так і його якості.

Розглядаючи процеси теплопередачі в реакторах детальніше, можна зазначити, що теплова енергія спочатку переходить від реакційної суміші до внутрішньої поверхні стінки реактора шляхом конвекції. Потім теплота проходить крізь стінку реактора завдяки теплопровідності матеріалу, з якого виготовлено стінку. Насамкінець, теплова енергія передається від зовнішньої поверхні стінки реактора до охолоджуючого агента, знову ж таки через конвекцію.

Ефективність теплопередачі можна підвищити різними способами. Один з них – збільшення швидкості руху охолоджуючого агента у водяній сорочці. Це сприяє інтенсифікації теплообміну через зростання коефіцієнта тепловіддачі. Іншим способом є використання турбулізаторів потоку, які створюють завихрення та покращують перемішування охолоджуючого агента, що також підвищує інтенсивність теплообміну.

Для точних розрахунків теплопередачі можна застосувати рівняння, яке пов'язує кількість переданої теплоти з коефіцієнтом теплопередачі, площею поверхні теплообміну та середньою різницею температур. Це дозволяє прогнозувати зміни температури реакційної суміші при різних умовах роботи реактора.

Температурний режим має прямий вплив на кінетику хімічних реакцій при синтезі вісмуту цитрату. За занадто високих температур можуть відбуватися побічні реакції, що призводять до утворення небажаних продуктів. За занадто низьких температур швидкість основної реакції може стати надто повільною, що збільшує тривалість процесу та знижує його економічну ефективність.

Таблиця 2.10

Тепловий розрахунок реактора синтезу вісмуту цитрату

Параметр	**Значення**	**Одиниця вимірювання**
Об'єм реактора	50	л
Діаметр реактора	0,4	м
Висота реактора	0,5	м
Площа поверхні теплообміну	0,628	м²
Коефіцієнт теплопередачі	400	Вт/(м²×°C)
Температура реакційної суміші	70	°C
Температура охолоджуючого агента на вході	15	°C
Температура охолоджуючого агента на виході	25	°C
Середня різниця температур	50	°C
Кількість теплоти, що відводиться	12,56	кВт

Для належного функціонування системи охолодження при виробництві вісмуту цитрату необхідно визначити точну кількість охолоджуючого агента. Розрахунок витрати води як охолоджуючого середовища базується на балансі теплообміну між нагрітим середовищем та охолоджувальною водою. Обчислення проводиться з урахуванням кількості теплоти, що відводиться, питомої теплоємності води та перепаду температур на вході та виході з системи охолодження [30, с. 220].

При використанні води з питомою теплоємністю 4190 Дж/(кг×°C) та налаштуванні системи на температурний перепад 10°C (наприклад, від 15°C на вході до 25°C на виході), витрата охолоджувальної води становитиме 0,3 кг/с. У перерахунку на годинні показники це дорівнює 1080 кг/год, що дозволяє

спроектувати систему водопостачання відповідної потужності для забезпечення безперебійного технологічного процесу.

Окрім охолодження, технологія виробництва вісмуту цитрату передбачає процес сушіння осаду, який вимагає окремого теплового розрахунку. Для проведення цього розрахунку першочергово визначається маса вологи, яку необхідно видалити з продукту. Це обчислення враховує масу вологого продукту, початковий та кінцевий вміст вологи.

При обробці 120 кг вологого осаду вісмуту цитрату з початковою вологістю 80% до кінцевої вологості 0,5%, необхідно видалити 96 кг води. Така кількість видаленої вологи визначається з урахуванням того, що в кінцевому продукті має залишитись лише мінімальна частка води, що забезпечить відповідність фармакопейним вимогам щодо сухості препарату.

Для забезпечення видалення розрахованої кількості вологи (96 кг) необхідно враховувати питому теплоту випаровування води. При стандартному значенні питомої теплоти випаровування води 2260 кДж/кг, загальна кількість теплової енергії для проведення процесу сушіння становить 217 МДж. Це значення є базовим для підбору потужності сушильного обладнання та розрахунку енергетичних витрат на виробництві.

Ці теплові розрахунки мають визначальне значення як для проектування технологічного обладнання, так і для оптимізації енергетичних витрат у виробничому процесі. Точний розрахунок кількості теплоти та охолоджуючих агентів дозволяє не лише забезпечити необхідні параметри технологічного процесу, але й досягти економічної ефективності виробництва вісмуту цитрату.

Таблиця 2.11

Тепловий розрахунок сушіння вісмуту цитрату

Параметр	**Значення**	**Одиниця вимірювання**
Маса вологого продукту	120	кг
Початкова вологість	80	%
Кінцева вологість	0,5	%
Маса вологи, що підлягає видаленню	96	кг

Питома теплота випаровування води	2260	кДж/кг
Кількість теплоти, необхідної для сушіння	217	МДж
Тривалість сушіння	5	год
Потужність нагрівача	12	кВт

Визначення параметрів процесу сушіння є суттєвим елементом технологічного розрахунку у виробництві вісмуту цитрату. Розрахунок тривалості сушіння базується на двох основних показниках: швидкості сушіння та загальній масі вологи, яку необхідно видалити з продукту.

При проектуванні процесу сушіння слід враховувати численні фактори, що впливають на швидкість видалення вологи. Серед них температурний режим, який у вакуум-сушильних шафах підтримується в межах 80-90°C, відносна вологість сушильного агента, швидкість його циркуляції у робочій камері. Додатково необхідно брати до уваги характеристики продукту: товщину шару вологого матеріалу на піддонах, його фізико-хімічні властивості, структуру та гранулометричний склад.

Використання вакуум-сушильних шаф з установленим залишковим тиском 5-10 кПа забезпечує інтенсифікацію процесу сушіння. За таких умов швидкість видалення вологи може досягати 20 кг за годину роботи обладнання. Цей показник стає основою для розрахунку загальної тривалості процесу.

Тривалість сушіння визначається як співвідношення загальної маси вологи, що підлягає видаленню, до швидкості сушіння. У розглянутому випадку для висушування осаду вісмуту цитрату з масою вологи 96 кг при швидкості сушіння 20 кг/год необхідно 4,8 години безперервної роботи обладнання [30, с. 230].

Паралельно з розрахунком тривалості процесу необхідно визначити потужність нагрівальних елементів сушильної шафи. Цей параметр розраховується з урахуванням загальної кількості теплоти, необхідної для випаровування вологи, та запланованої тривалості процесу сушіння.

Загальна кількість теплоти включає енергію, що витрачається на нагрівання матеріалу до робочої температури, та теплоту, необхідну для

фазового переходу води у пароподібний стан. При розрахунках враховується також теплота, що втрачається через конструкційні елементи обладнання та відходить із потоком відпрацьованого сушильного агента.

У проектованому процесі виробництва вісмуту цитрату загальні витрати теплоти на сушіння становлять 217 МДж. При встановленій тривалості процесу 5 годин потужність нагрівача має становити 12 кВт, що забезпечить підтримання оптимального температурного режиму протягом усього циклу сушіння [30, с. 230].

Правильний розрахунок параметрів сушіння дозволяє оптимізувати енергетичні витрати, забезпечити належну якість продукту, запобігти деструкції термолабільних компонентів та мінімізувати тривалість виробничого циклу. Точне визначення потужності нагрівальних елементів запобігає як недостатньому нагріву, так і перегріву матеріалу, що особливо актуально для фармацевтичних субстанцій із жорсткими вимогами до якості кінцевого продукту.

Енергетичний баланс виробництва вісмуту цитрату включає визначення витрат електроенергії, пари, води та інших енергоносіїв на кожній стадії технологічного процесу. Загальні енергетичні витрати на виробництво 100 кг вісмуту цитрату становлять: електроенергія – 250 кВт×год, пара – 500 кг, вода – 10000 кг.

Для оптимізації енергетичних витрат у виробництві вісмуту цитрату рекомендується впровадження системи рекуперації теплоти. Теплота, що відводиться від реактора синтезу, може бути використана для нагрівання розчинів реагентів. Теплота, що відводиться від сушильної шафи, може бути використана для попереднього нагрівання повітря, що подається на сушіння [30, с. 235].

Таблиця 2.12

Енергетичний баланс виробництва вісмуту цитрату

Стадія	**Електроенергія, кВт×год**	**Пара, кг**	**Вода, кг**

Приготування розчинів реагентів	30	100	1000
Синтез вісмуту цитрату	40	50	5000
Фільтрація та промивання	20	-	3000
Сушіння	150	350	1000
Подрібнення та просіювання	10	-	-
Всього	250	500	10000

Аналіз теплового балансу виробництва вісмуту цитрату відкриває можливості для визначення проблемних аспектів з погляду енергоефективності та створення стратегій оптимізації енергетичних витрат. До таких проблемних аспектів зазвичай належать процеси нагрівання розчинів реагентів та сушіння осаду, під час яких спостерігається найінтенсивніше споживання енергії.

Проведений тепловий розрахунок демонструє, що виробництво вісмуту цитрату за запропонованою технологією характеризується високим рівнем енергоспоживання. Детальний аналіз енергетичних витрат показує, що домінуючим етапом у споживанні енергії є процес сушіння осаду, який споживає приблизно 60% загальної енергії, необхідної для всього виробничого циклу.

Розглядаючи тепловий баланс виробництва цього фармацевтичного інгредієнта, можна помітити нерівномірність у розподілі енергетичних ресурсів між різними стадіями технологічного процесу. Тоді як нагрівання розчинів реагентів потребує значних енергетичних витрат, саме сушіння осаду є найбільшим споживачем теплової енергії, що створює помітний дисбаланс в енергетичній структурі виробництва.

Подібний розподіл енергетичних витрат зумовлює необхідність зосередження зусиль на модернізації конкретних виробничих етапів. Аналіз показує, що навіть незначні модифікації процесу сушіння можуть призвести до суттєвого зниження загального енергоспоживання виробництва вісмуту цитрату.

Включення технологій рекуперації теплоти у виробничий процес вісмуту цитрату створює можливість для формування більш замкнутого енергетичного циклу. В такій системі тепло, що виділяється під час одного етапу виробництва, не розсіюється безповоротно, а спрямовується та використовується на інших стадіях технологічного процесу. Подібна циркуляція теплової енергії зменшує

необхідність у додатковому нагріванні та суттєво скорочує загальні енергетичні витрати підприємства.

Процес сушіння становить другий перспективний напрямок для оптимізації енергоспоживання. Ретельне налаштування параметрів цього процесу може включати зміну температурних режимів, корегування тривалості сушіння, регулювання інтенсивності циркуляції повітряних потоків, а також впровадження сучасного високоефективного сушильного обладнання. Точне налаштування цих параметрів дозволяє досягти необхідного ступеня висушування осаду при значно менших витратах енергії.

Аналіз теплового балансу виробництва вісмуту цитрату виявляє додаткові можливості для запровадження енергозберігаючих технологій на етапі нагрівання розчинів реагентів. Незважаючи на те, що ця стадія споживає порівняно менше енергії ніж процес сушіння осаду, її оптимізація здатна зробити помітний внесок у загальне підвищення енергоефективності всього виробничого комплексу.

Результати проведених теплових розрахунків демонструють, що раціоналізація енергетичних витрат при виготовленні вісмуту цитрату потребує всебічного, комплексного підходу. Цей підхід має гармонійно поєднувати технологічні модифікації окремих виробничих стадій із впровадженням інтегрованих систем рекуперації теплоти, що дозволить максимально ефективно використовувати наявні енергетичні ресурси.

Представлені заходи з підвищення енергоефективності здатні принести подвійну користь. З одного боку, вони знижують експлуатаційні витрати виробництва, підвищуючи його економічну привабливість. З іншого боку, зменшення споживання енергоносіїв призводить до скорочення викидів парникових газів, що знижує негативний екологічний вплив виробництва. Ця подвійна перевага робить оптимізацію енергоспоживання виробництва вісмуту цитрату привабливою як з економічної, так і з екологічної перспективи.

Впровадження технологій повторного використання теплової енергії відкриває можливості для створення майже безвідходного енергетичного циклу,

де теплові ресурси постійно перенаправляються між різними технологічними процесами. Таке циркулювання теплоти між виробничими етапами дозволяє мінімізувати втрати енергії та суттєво знизити потребу в додатковому тепловому живленні обладнання.

Режими сушіння продукту також потребують детального аналізу та оптимізації. Сучасні підходи до цього процесу можуть включати застосування багатоступеневих режимів з поступовим зниженням температури, впровадження систем автоматичного контролю вологості та температури, а також використання енергоефективних теплообмінників. Точне налаштування процесу сушіння дозволяє не лише зберегти якість кінцевого продукту, але й значно скоротити енергетичні витрати на цьому енергоємному етапі виробництва.

Етап нагрівання розчинів реагентів, хоча й споживає менше енергії порівняно з процесом сушіння, також має значні резерви для оптимізації. Впровадження систем попереднього підігріву з використанням вторинного тепла, застосування теплоізоляційних матеріалів нового покоління для зменшення теплових втрат, а також підбір оптимальних температурних режимів для хімічних реакцій можуть суттєво знизити енергоспоживання на цьому етапі.

Раціоналізація енергетичних витрат при виробництві вісмуту цитрату потребує системного підходу, що охоплює весь виробничий цикл. Цей підхід має враховувати взаємозв'язок між різними стадіями виробництва та передбачати можливості для перенаправлення енергетичних потоків між ними. Крім того, він має включати регулярний моніторинг енергоспоживання та оперативне реагування на виявлені відхилення від оптимальних режимів.

Запропоновані заходи з підвищення енергоефективності здатні значно знизити собівартість виробництва вісмуту цитрату, підвищивши тим самим його конкурентоспроможність на ринку. Одночасно, зменшення енергоспоживання приводить до пропорційного скорочення викидів парникових газів та інших забруднюючих речовин, що покращує екологічні показники виробництва. Така синергія економічних та екологічних переваг робить інвестиції в

енергоефективність виробництва вісмуту цитрату не лише фінансово виправданими, але й соціально відповідальними.

РОЗДІЛ 3. ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Економічне обґрунтування виробництва вісмуту цитрату є фундаментальною складовою проекту, що дозволяє всебічно оцінити доцільність впровадження технології та розрахувати основні показники ефективності. Ця частина проектної документації містить детальний аналіз капітальних витрат, собівартості готової продукції, показників прибутковості та періоду повернення інвестованих коштів. Проведення такого аналізу дає можливість визначити потенціал проекту та його перспективи на фармацевтичному ринку [21, с. 270].

Сучасний стан ринку фармацевтичних субстанцій демонструє сталу тенденцію до розширення, що пов'язано із диверсифікацією асортименту лікарських препаратів та нарощуванням виробничих потужностей фармацевтичних компаній. Відповідно до проведених маркетингових досліджень, глобальний ринок фармацевтичних субстанцій досяг об'єму 181,3 млрд доларів США у 2023 році, а прогнозовані темпи його зростання становлять 6,4% щорічно до 2030 року. На українському ринку обсяг цього сегменту оцінюється приблизно у 200 млн доларів США, при цьому більше 90% становить імпортована сировина.

Структура інвестиційних витрат на організацію виробництва вісмуту цитрату охоплює кілька ключових напрямків. До них належать придбання та монтаж технологічного устаткування, спорудження або модернізація виробничих будівель, проведення пусконалагоджувальних робіт та розробка необхідної проектної документації. Розрахунки показують, що для створення виробничої лінії продуктивністю 1000 кг вісмуту цитрату на рік необхідні капітальні інвестиції в розмірі 15 млн гривень.

Технологічне обладнання формує найбільшу частку в структурі капітальних витрат, близько 60% від загальної суми інвестицій. Комплекс виробничого устаткування включає реактори з системами перемішування та термостабілізації, фільтраційні установки, сушильне обладнання, системи подрібнення та просіювання, а також пакувальні лінії. Сукупна вартість

основного технологічного обладнання складає приблизно 9 млн гривень, а допоміжних систем (вентиляція, водопідготовка, очисні споруди) – близько 3 млн гривень.

Будівельні роботи або реконструкція існуючих приміщень становлять другу за величиною категорію капітальних витрат. Для розміщення всього комплексу обладнання необхідна виробнича площа 300-400 м². При середній вартості будівельних та ремонтних робіт 15000 грн/м², загальна сума цієї статті витрат досягає 5,25 млн гривень. Додатково враховуються витрати на проектування та налагоджувальні роботи, які оцінюються приблизно у 10% від вартості технологічного обладнання – 0,9 млн гривень.

Оцінка економічної ефективності виробництва вісмуту цитрату базується на співвідношенні прогнозованого прибутку від реалізації продукції та повної собівартості її виробництва. При річному обсязі виробництва 1000 кг вісмуту цитрату та ринковій ціні 13,68 тис. грн/кг загальний дохід від реалізації становитиме 13,68 млн гривень. Враховуючи повну собівартість продукції в розмірі 11,40 млн гривень, прогнозований річний прибуток складе 2,28 млн гривень, що відповідає рентабельності 20%.

Період окупності інвестицій, розрахований як відношення загальної суми капітальних вкладень до річного прибутку, становить 6,6 років. При дисконтній ставці 15% та періоді реалізації проекту 10 років чиста приведена вартість (NPV) дорівнює 4,36 млн гривень, а внутрішня норма доходності (IRR) досягає 19,8%, що перевищує прийняту ставку дисконтування і свідчить про економічну доцільність реалізації проекту.

Вартість технологічного обладнання для виробництва вісмуту цитрату складає найбільшу частку капітальних вкладень – близько 60%. До основного технологічного обладнання належать: реактори з мішалками та системами терморегуляції, фільтраційне обладнання, сушильні шафи, подрібнювачі та просіювачі, пакувальні лінії. Загальна вартість технологічного обладнання становить 9 млн грн. Витрати на допоміжне обладнання (системи вентиляції, водопідготовки, очищення стічних вод) складають 3 млн грн [30, с. 250].

Витрати на будівництво або реконструкцію виробничих приміщень розраховуються виходячи з необхідної площі та вартості будівельних робіт. Для розміщення виробництва вісмуту цитрату з річною продуктивністю 1000 кг необхідна виробнича площа становить 300-400 м². При вартості будівельних робіт 15000 грн/м², загальні витрати на будівництво або реконструкцію виробничих приміщень складають 5,25 млн грн. Витрати на проектно-кошторисну документацію та пусконалагоджувальні роботи становлять 10% від вартості технологічного обладнання, тобто 0,9 млн грн.

Собівартість продукції є одним з основних економічних показників, що характеризує ефективність виробництва. Собівартість включає всі витрати на виробництво та реалізацію продукції, що групуються за економічними елементами: матеріальні витрати, витрати на оплату праці, відрахування на соціальні заходи, амортизація, інші операційні витрати. Розрахунок собівартості вісмуту цитрату проводиться на основі норм витрат сировини, матеріалів, енергоресурсів, трудових витрат та інших складових виробничого процесу.

Матеріальні витрати на виробництво вісмуту цитрату включають вартість сировини, допоміжних матеріалів, паливно-енергетичних ресурсів. Найбільшу частку матеріальних витрат складає вартість вісмуту нітрату пентагідрату – 4488,75 тис. грн на рік при річному обсязі виробництва 1000 кг вісмуту цитрату. Витрати на інші види сировини (натрію цитрат дигідрат, натрію гідроксид, лимонна кислота) складають 196,65 тис. грн на рік. Витрати на воду очищену, фільтрувальні та пакувальні матеріали становлять 39,7 тис. грн на рік. Загальні матеріальні витрати на виробництво 1000 кг вісмуту цитрату складають 4725,1 тис. грн на рік [21, с. 285].

Витрати на оплату праці розраховуються на основі штатного розпису підприємства та середньої заробітної плати у галузі. Для забезпечення роботи виробництва вісмуту цитрату з річною продуктивністю 1000 кг необхідний персонал у кількості 12 осіб, у тому числі: начальник виробництва – 1 особа, технолог – 2 особи, апаратник – 4 особи, лаборант – 2 особи, інженер з обслуговування обладнання – 1 особа, допоміжний персонал – 2 особи. При

середній заробітній платі 25000 грн на місяць, річні витрати на оплату праці складають 3600 тис. грн.

Відрахування на соціальні заходи становлять 22% від фонду оплати праці, тобто 792 тис. грн на рік. Амортизаційні відрахування розраховуються методом прямолінійної амортизації, виходячи з вартості основних фондів та строку їх корисного використання. При вартості технологічного обладнання 9 млн грн та строку корисного використання 10 років, річні амортизаційні відрахування складають 900 тис. грн. Інші операційні витрати (комунальні послуги, охорона, транспортні витрати, витрати на збут) приймаються у розмірі 15% від суми матеріальних витрат, витрат на оплату праці та амортизації, тобто 1384,1 тис. грн на рік.

Структура собівартості виробництва вісмуту цитрату демонструє розподіл витрат за основними економічними категоріями. При загальній сумі витрат на виробництво 1000 кг продукції в розмірі 11401,2 тис. грн найбільшу частку складають матеріальні витрати - 4725,1 тис. грн або 41,4% загальної собівартості. Це пояснюється високою вартістю основної сировини, зокрема вісмуту нітрату пентагідрату. Друга за значимістю стаття витрат - оплата праці персоналу, яка становить 3600 тис. грн (31,6% собівартості), що відображає трудомісткість технологічного процесу та необхідність залучення кваліфікованих фахівців [30, с. 265].

Додаткові елементи собівартості включають відрахування на соціальні заходи в розмірі 792 тис. грн (6,9%), амортизаційні відрахування - 900 тис. грн (7,9%) та інші операційні витрати - 1384,1 тис. грн (12,2%). Таким чином, собівартість виробництва одного кілограма вісмуту цитрату становить 11,40 тис. грн, що служить базою для визначення економічної ефективності проекту.

Аналіз економічної ефективності виробництва базується на розрахунку показника рентабельності, який демонструє співвідношення прибутку до витрат. Дослідження фармацевтичного ринку та цінової політики конкурентів дозволило встановити оптимальну ціну реалізації вісмуту цитрату на рівні 13,68 тис. грн за

кілограм. При такій ціні річний обсяг реалізації продукції у вартісному вираженні досягає 13680 тис. грн.

Розрахунок фінансових результатів показує, що при валовому доході 13680 тис. грн та собівартості 11401,2 тис. грн підприємство отримує прибуток у розмірі 2278,8 тис. грн. Це забезпечує рентабельність виробництва на рівні 20%, що перевищує середньогалузеві показники фармацевтичного сектору України та свідчить про привабливість інвестиційного проекту.

Оцінка інвестиційної привабливості проекту також передбачає визначення терміну окупності капітальних вкладень. При загальному обсязі інвестицій у розмірі 15000 тис. грн та щорічному прибутку 2278,8 тис. грн, період повного повернення вкладених коштів складає 6,6 років [21, с. 300]. Такий термін окупності відповідає середнім галузевим показникам для підприємств фармацевтичної промисловості, особливо з урахуванням наукоємності та технологічної складності виробництва фармацевтичних субстанцій.

Розглянуті економічні параметри дозволяють охарактеризувати проект виробництва вісмуту цитрату як економічно обґрунтований, з прийнятним рівнем рентабельності та перспективами подальшого розвитку. Додатковим фактором, що підвищує привабливість проекту, є зростаючий попит на фармацевтичні субстанції вітчизняного виробництва, що зумовлено стратегією імпортозаміщення в фармацевтичній галузі України.

Для оцінки економічної ефективності інвестицій використовуються також показники чистої приведеної вартості (NPV) та внутрішньої норми дохідності (IRR). Чиста приведена вартість розраховується як сума дисконтованих грошових потоків за весь період реалізації проекту за вирахуванням початкових інвестицій. При ставці дисконтування 15% та терміні реалізації проекту 10 років, NPV становить 4356,7 тис. грн. Внутрішня норма дохідності, за якої NPV дорівнює нулю, становить 19,8%. Оскільки IRR перевищує ставку дисконтування, проект вважається економічно ефективним.

Проведений аналіз чутливості проекту виробництва вісмуту цитрату демонструє залежність економічних показників від різноманітних зовнішніх та

внутрішніх факторів. Особливу увагу привертають два основні фактори впливу: ціноутворення готової продукції та собівартість сировинних компонентів. Детальне моделювання ситуацій показує, що зменшення ціни реалізації на 10% призводить до суттєвого падіння рентабельності з 20% до 8%, що значно знижує привабливість проекту для потенційних інвесторів. Водночас зростання вартості сировинних матеріалів на ті ж 10% спричиняє зниження рентабельності до 15%, що становить менш різке падіння.

Такі коливання підкреслюють необхідність розробки ефективних механізмів контролю та стабілізації цих параметрів. Підприємству доцільно формувати стратегію довгострокових контрактів із постачальниками сировини із фіксованими цінами, а також диверсифікувати джерела постачання для створення конкурентного середовища серед постачальників. Паралельно необхідно впроваджувати системи оптимізації виробничих витрат, включаючи енергозбереження, вдосконалення технологічних процесів, автоматизацію виробничих ліній та зменшення відходів.

Додатковим напрямком може стати розробка системи гнучкого ціноутворення для кінцевої продукції, яка враховуватиме сезонні коливання ринку та обсяги закупівель. Це дозволить підтримувати стабільну рентабельність навіть за умов ринкової волатильності.

Порівняльна аналітика економічних показників виробництва вісмуту цитрату з аналогічними показниками виробництва інших фармацевтичних субстанцій відображає конкурентоспроможність проекту на вітчизняному ринку. Розрахована рентабельність у 20% повністю відповідає середньогалузевим показникам, які коливаються в межах 15-25% для фармацевтичних субстанцій в Україні [30, с. 280]. Така кореляція свідчить про адекватність проектних розрахунків та реалістичність закладених економічних параметрів.

Термін окупності інвестицій у 6,6 років також знаходиться в прийнятному діапазоні для фармацевтичного сектору. Галузевий показник окупності інвестицій становить від 5 до 8 років, що підтверджує відповідність проекту виробництва вісмуту цитрату стандартним вимогам інвесторів фармацевтичного

сектору. Така тривалість окупності характерна для наукомістких виробництв із високою доданою вартістю, що потребують значних початкових капіталовкладень у технологічне обладнання та налагодження складних виробничих процесів.

Конкурентоспроможність проекту також забезпечується можливістю подальшого розширення асортименту продукції на базі створеного виробництва, потенціалом експорту та перспективами зниження собівартості при збільшенні обсягів виробництва. Додатковою перевагою є замкнутий цикл виробництва, що зменшує залежність від зовнішніх факторів та підвищує стабільність економічних показників у довгостроковій перспективі.

Отже, економічне обґрунтування проекту виробництва вісмуту цитрату з річною продуктивністю 1000 кг свідчить про його економічну ефективність. Капітальні вкладення у проект складають 15 млн грн, собівартість 1 кг продукції – 11,40 тис. грн, рентабельність виробництва – 20%, термін окупності інвестицій – 6,6 років. Проект має позитивну чисту приведену вартість (4356,7 тис. грн) та внутрішню норму дохідності (19,8%), що перевищує ставку дисконтування (15%). Реалізація проекту дозволить забезпечити фармацевтичну промисловість України вітчизняною сировиною для виробництва лікарських засобів антихелікобактерної, противиразкової та імуномодулюючої дії, що сприятиме зменшенню імпортозалежності та підвищенню економічної безпеки країни.

РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ

Організація виробництва вісмуту цитрату передбачає дотримання низки вимог з охорони праці, виробничої санітарії та техніки безпеки. Охорона праці на виробництві вісмуту цитрату – це система правових, соціально-економічних, організаційно-технічних, санітарно-гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, спрямованих на збереження життя, здоров'я і працездатності людини у процесі трудової діяльності. Основними нормативними документами, що регламентують вимоги з охорони праці на фармацевтичних підприємствах, є Закон України "Про охорону праці", Кодекс законів про працю України, санітарні норми та правила, державні стандарти з охорони праці [20, с. 78].

Виробництво вісмуту цитрату супроводжується рядом небезпечних факторів на різних технологічних стадіях. При детальному аналізі технологічного процесу можна виділити низку потенційних загроз, пов'язаних із застосуванням різноманітних хімічних сполук, використанням складного обладнання та електричних установок. Серед основних категорій небезпечних факторів виробництва слід відзначити: хімічні (взаємодія з кислотами, лугами, солями важких металів), фізичні (робота при підвищених температурах, контакт з електричним струмом, вплив шуму та вібрації), а також психофізіологічні (фізичні навантаження та нервово-психічні перевантаження). Створення безпечних умов праці на такому виробництві вимагає розробки та впровадження системного комплексу захисних заходів для зниження негативного впливу зазначених факторів на персонал [21, с. 315].

Особливу увагу в процесі виробництва вісмуту цитрату необхідно приділяти роботі з вісмуту нітратом пентагідратом та іншими солями вісмуту. Ці речовини класифікуються як помірно небезпечні (3 клас небезпеки за діючою класифікацією). Відповідно до встановлених гігієнічних нормативів, гранично допустима концентрація вісмуту нітрату в повітрі робочої зони не повинна перевищувати 0,5 мг/м^3. Тривала експозиція до солей вісмуту може призвести до серйозних порушень функцій нирок, печінки та нервової системи працівників.

Для мінімізації таких ризиків на виробництві необхідно забезпечити надійну герметизацію технологічного обладнання, встановити ефективні системи вентиляції у виробничих приміщеннях, а також забезпечити персонал необхідними засобами індивідуального захисту, включаючи респіратори, захисні окуляри та спеціальні рукавички [20, с. 80].

Лимонна кислота та її солі, які також застосовуються при виробництві вісмуту цитрату, належать до малонебезпечних речовин (4 клас небезпеки). Гранично допустима концентрація лимонної кислоти у повітрі робочої зони встановлена на рівні 1 мг/м³. Хоча ці речовини мають нижчий рівень небезпеки, при контакті зі шкірою та слизовими оболонками вони можуть викликати подразнення різного ступеня. Для запобігання негативному впливу лимонної кислоти виробничий персонал повинен використовувати відповідні засоби індивідуального захисту, включаючи захисні рукавички, окуляри та спеціальний робочий одяг. Крім того, виробничі дільниці повинні бути обладнані спеціалізованими засобами для екстреного промивання очей та шкіри у випадку випадкового контакту з цими речовинами.

Азотна кислота, що використовується у процесі виробництва вісмуту цитрату, належить до сильних кислот і є агресивною речовиною. ГДК азотної кислоти у повітрі робочої зони становить 2 мг/м³. При потраплянні на шкіру та слизові оболонки азотна кислота спричиняє хімічні опіки. Пари азотної кислоти подразнюють органи дихання та можуть спричиняти набряк легень. Для запобігання шкідливого впливу азотної кислоти необхідно забезпечити герметизацію обладнання, ефективну вентиляцію, використання засобів індивідуального захисту (протигази, захисні окуляри, кислотостійкі рукавички, спецодяг).

Натрію гідроксид застосовується для регулювання pH середовища у процесі синтезу вісмуту цитрату та класифікується як сильний луг. Гранично допустима концентрація натрію гідроксиду у повітрі робочої зони встановлена на рівні 0,5 мг/м³. Контакт цієї речовини зі шкірою та слизовими оболонками призводить до виникнення хімічних опіків різного ступеня тяжкості. Для

мінімізації ризиків впливу натрію гідроксиду на організм працівників необхідно забезпечити повну герметизацію виробничого обладнання, налагодити функціонування ефективної системи вентиляції та обов'язкове використання персоналом належних засобів індивідуального захисту, серед яких лужностійкі рукавички, захисні окуляри та спеціальний робочий одяг [21, с. 325].

Організація виробничих приміщень для синтезу вісмуту цитрату підпорядковується суворим стандартам належної виробничої практики (GMP) та відповідним санітарним нормам і правилам. Згідно з вимогами GMP, такі приміщення мають відповідати класу чистоти D. Цей клас передбачає чіткі обмеження щодо концентрації часток у повітрі: допускається присутність не більше 3 520 000 часток розміром ≥0,5 мкм та не більше 20 000 часток розміром ≥5,0 мкм в одному кубічному метрі повітря. Дотримання цих нормативів забезпечується шляхом оснащення виробничих приміщень сучасними системами припливно-витяжної вентиляції з багатоступеневою фільтрацією повітряних потоків.

Параметри мікроклімату у виробничих зонах мають суворо відповідати санітарним нормам. Для робіт категорії "середньої тяжкості" (IIб), до яких належать операції з виробництва вісмуту цитрату, встановлено такі оптимальні показники: температура повітря повинна підтримуватися на рівні 17-19°C протягом холодного періоду року та 20-22°C у теплий період, відносна вологість має становити 40-60%, а швидкість руху повітря – 0,2-0,4 м/с. Створення та підтримання таких умов забезпечується завдяки комплексним системам кондиціювання та опалення виробничих приміщень.

Належне освітлення виробничих зон становить основу безпечного та ефективного технологічного процесу синтезу вісмуту цитрату. Нормативні документи з охорони праці класифікують операції виробництва цієї субстанції як технологічні операції високої точності (розряд III) та встановлюють відповідні вимоги до рівня освітленості. При застосуванні комбінованих систем освітлення рівень освітленості має перебувати в межах 300-500 люксів, тоді як за умови використання виключно загального освітлення допустимим вважається показник

у 200 люксів. Досягнення цих параметрів відбувається через впровадження інтегрованих систем, що поєднують загальне освітлення приміщень із точковим освітленням робочих зон. Сучасні фармацевтичні виробництва субстанцій переважно оснащуються світлодіодними або люмінесцентними освітлювальними приладами, які демонструють високу енергоефективність, значний термін експлуатації та спектральні характеристики, максимально наближені до природного світла [20, с. 88].

Система вентиляції у виробництві вісмуту цитрату виконує подвійну функцію – забезпечує видалення потенційно шкідливих речовин із повітря робочої зони та підтримує оптимальні параметри мікроклімату. Особливості технологічного процесу виробництва цієї субстанції вимагають застосування високоефективної припливно-витяжної вентиляції з інтенсивністю повітрообміну не менше 10 повних циклів протягом години. Така висока інтенсивність зумовлена необхідністю постійного видалення зважених часток вісмуту, аерозолів кислот та інших потенційно небезпечних компонентів, що можуть утворюватися та виділятися під час різних стадій технологічного процесу синтезу вісмуту цитрату.

Комплексний підхід до організації безпечних умов праці на виробництві вісмуту цитрату передбачає також регулярний моніторинг стану повітряного середовища, технічне обслуговування систем вентиляції та фільтрації, періодичну перевірку справності засобів індивідуального захисту та навчання персоналу правилам безпечного поводження з хімічними речовинами. Саме такий всебічний контроль дозволяє мінімізувати потенційні ризики для здоров'я працівників та забезпечити стабільну якість фармацевтичної субстанції.

Особлива увага при проектуванні вентиляційних систем приділяється зонам із підвищеним ризиком виділення шкідливих речовин – насамперед реакторам синтезу, де відбувається взаємодія вісмуту нітрату з натрію цитратом, фільтраційному обладнанню, через яке проходить реакційна маса, та сушильним шафам, де відбувається термічна обробка продукту. У цих зонах встановлюється локальна витяжна вентиляція з підвищеною потужністю, що забезпечує

оперативне відведення шкідливих речовин безпосередньо від джерела їх утворення.

Надійність та ефективність вентиляційних систем підлягає регулярному контролю – щоквартально проводяться інструментальні вимірювання концентрацій шкідливих речовин у повітрі робочої зони. Ці результати порівнюються з гранично допустимими концентраціями, встановленими нормативними документами. За потреби здійснюється корегування параметрів роботи вентиляційних систем або їх модернізація.

Комплексний підхід до організації освітлення та вентиляції виробничих приміщень дозволяє створити оптимальні умови праці, які сприяють підвищенню продуктивності, зниженню втомлюваності персоналу та мінімізації ризику виникнення професійних захворювань при виробництві вісмуту цитрату. Регулярний моніторинг цих параметрів та своєчасне обслуговування відповідних систем є обов'язковими елементами системи охорони праці на виробництві.

Електробезпека на виробництві вісмуту цитрату забезпечується системою організаційних та технічних заходів. Технологічне обладнання, що використовується у виробництві вісмуту цитрату (реактори з мішалками, фільтраційне обладнання, сушильні шафи), живиться від електромережі з напругою 380/220 В. Згідно з класифікацією приміщень за ступенем небезпеки ураження електричним струмом, виробничі приміщення для виробництва вісмуту цитрату належать до приміщень з підвищеною небезпекою через наявність хімічно активного середовища. Для забезпечення електробезпеки використовуються захисне заземлення, занулення, ізоляція струмоведучих частин, захисне відключення, використання знижених напруг, засоби індивідуального захисту [20, с. 90].

Пожежна безпека на виробництві вісмуту цитрату забезпечується системою запобігання пожежі та системою протипожежного захисту. Виробничі приміщення для виробництва вісмуту цитрату за вибухопожежною та пожежною небезпекою належать до категорії В (пожежонебезпечні). Для запобігання виникненню пожежі використовуються заходи з контролю за дотриманням

технологічного регламенту, герметизація обладнання, контроль за справністю електрообладнання. Система протипожежного захисту включає первинні засоби пожежогасіння (вогнегасники, пожежні щити), автоматичні системи пожежної сигналізації та пожежогасіння, евакуаційні шляхи та виходи.

Виробництво вісмуту цитрату повинно бути обладнано системою автоматичного контролю та управління технологічними процесами, що дозволяє зменшити ризик виникнення аварійних ситуацій. Система включає датчики контролю параметрів технологічного процесу (температура, тиск, рівень, pH), виконавчі механізми, програмований логічний контролер, автоматизоване робоче місце оператора. У разі відхилення параметрів технологічного процесу від заданих значень система автоматично коригує параметри або зупиняє процес.

Забезпечення безпеки персоналу виробництва вісмуту цитрату вимагає комплексного підходу до розробки та впровадження плану ліквідації аварійних ситуацій. Даний план є фундаментальним документом, який систематизує всі можливі ризики та детально описує процедури реагування. До плану включаються вичерпні переліки потенційних надзвичайних ситуацій, чіткі алгоритми дій для працівників різних посад, специфікації необхідних засобів індивідуального захисту та схеми евакуаційних шляхів з врахуванням особливостей виробничих приміщень [21, с. 345].

Аварійні ситуації на виробництві вісмуту цитрату класифікуються за ступенем небезпеки та характером впливу. Найпоширенішими є розливи хімічних реагентів (вісмуту нітрату, азотної кислоти, лимонної кислоти, натрію гідроксиду), що потребують негайної локалізації та нейтралізації. Несправності вентиляційних систем можуть призвести до накопичення шкідливих речовин у повітрі робочої зони, що вимагає миттєвої евакуації персоналу. Пожежі та вибухи становлять найвищу категорію небезпеки та потребують застосування комплексних протипожежних заходів.

Технічні відмови систем життєзабезпечення (електропостачання, водопостачання, каналізації) також класифікуються як аварійні ситуації, оскільки порушують нормальний технологічний режим та можуть спровокувати

ланцюгову реакцію аварійних подій. Матеріально-технічне забезпечення ліквідації наслідків аварій включає спеціалізовані нейтралізатори для кислот і лугів, комплекти засобів індивідуального захисту (протигази, респіратори, захисні костюми) та протипожежне обладнання відповідної категорії [21, с. 345].

Система підготовки працівників з охорони праці на виробництві вісмуту цитрату структурована за принципом багаторівневого навчання. Вона охоплює теоретичну підготовку, практичні тренінги та регулярну перевірку знань. Особлива увага приділяється первинному навчанню нових співробітників, яке фокусується на специфічних ризиках фармацевтичного виробництва та правилах роботи з хімічними речовинами.

Інструктажна система диференційована за часом проведення та цільовим призначенням. Вступний інструктаж проводиться з усіма новими працівниками перед початком трудової діяльності. Первинний інструктаж здійснюється безпосередньо на робочому місці та включає демонстрацію безпечних прийомів роботи. Повторні інструктажі проводяться щоквартально для підтримання актуальності знань. Позапланові інструктажі організовуються при зміні технологічних параметрів, оновленні обладнання, перегляді нормативної бази, а також після нештатних ситуацій або тривалої відсутності працівника. Цільові інструктажі застосовуються для одноразових робіт, що виходять за межі регулярних обов'язків персоналу.

Медичний нагляд за працівниками виробництва вісмуту цитрату реалізується через систему попередніх та періодичних медичних оглядів. Попередні огляди проводяться при працевлаштуванні для визначення придатності кандидата до роботи в умовах впливу хімічних факторів. Періодичні медичні огляди здійснюються на регулярній основі та спрямовані на ранню діагностику професійних захворювань.

Правовою основою проведення медичних оглядів є наказ Міністерства охорони здоров'я України №246 від 21.05.2007 р., який регламентує перелік спеціалістів, що беруть участь в огляді, та необхідні лабораторні дослідження. Згідно з чинними нормативами, працівники виробництва вісмуту цитрату

підлягають щорічному медичному огляду з поглибленим обстеженням систем організму, що найбільше піддаються впливу хімічних сполук вісмуту [21, с. 350].

Таким чином, забезпечення безпечних умов праці на виробництві вісмуту цитрату досягається шляхом виконання комплексу заходів з охорони праці, виробничої санітарії та техніки безпеки. Ці заходи включають забезпечення оптимальних параметрів мікроклімату, освітлення, вентиляції виробничих приміщень, герметизацію обладнання, використання засобів індивідуального захисту, контроль за концентрацією шкідливих речовин у повітрі робочої зони, навчання працівників з питань охорони праці, проведення медичних оглядів. Дотримання вимог з охорони праці дозволяє мінімізувати ризик виникнення професійних захворювань та виробничого травматизму, забезпечити безпечні умови праці для працівників виробництва вісмуту цитрату.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз сучасного стану досліджень фармакологічних властивостей вісмуту цитрату показав перспективність його застосування як активного фармацевтичного інгредієнту для виробництва лікарських засобів противиразкової, антихелікобактерної, антимікробної та імуномодулюючої дії. Встановлено, що вісмуту цитрат характеризується низькою токсичністю при збереженні високої біологічної активності, що робить його привабливим об'єктом для розробки нових лікарських форм.

Розроблено технологічну схему виробництва вісмуту цитрату, що включає стадії підготовки сировини, синтезу, фільтрації, промивання осаду, сушіння, подрібнення та фасування готового продукту. Визначено оптимальні параметри технологічного процесу: pH середовища 3,5-4,5, температура синтезу 60-70°C, температура сушіння 80-90°C, що забезпечують максимальний вихід та високу якість цільового продукту.

Проведений матеріальний розрахунок виробництва вісмуту цитрату продуктивністю 1000 кг на рік показав, що для забезпечення запланованого обсягу виробництва необхідно 1282,5 кг вісмуту нітрату пентагідрату, 761,7 кг натрію цитрату дигідрату, 51,0 кг натрію гідроксиду, 20,4 кг лимонної кислоти та 10101,0 кг води очищеної. Загальний вихід цільового продукту становить 88-92% від теоретично можливого.

Розроблено рекомендації щодо оптимізації основного технологічного обладнання для виробництва вісмуту цитрату, включаючи реактор з мішалкою об'ємом 50 л, нутч-фільтр з площею фільтрування 1,2 м², вакуум-сушильну шафу об'ємом 100 л, млин з продуктивністю 3 кг/год та вібраційне сито з площею сітки 0,25 м². Визначено енергетичні витрати на виробництво, які становлять 36,92 кВт×год/день.

Проведений тепловий розрахунок основних стадій виробництва дозволив визначити кількість теплоти, необхідної для нагрівання розчинів реагентів (63,0 МДж), та кількість теплоти, що виділяється під час реакції синтезу (11,3 МДж). Розроблено рекомендації щодо оптимізації енергетичних витрат шляхом

впровадження системи рекуперації теплоти, що дозволяє знизити енергоємність виробництва.

Економічне обґрунтування проекту виробництва вісмуту цитрату показало його економічну ефективність. Капітальні вкладення у проект складають 15 млн грн, собівартість 1 кг продукції – 11,40 тис. грн, рентабельність виробництва – 20%, термін окупності інвестицій – 6,6 років. Проект має позитивну чисту приведену вартість (4356,7 тис. грн) та внутрішню норму дохідності (19,8%), що перевищує ставку дисконтування (15%).

Розроблено заходи з охорони праці та безпеки на виробництві вісмуту цитрату, що враховують специфіку виробничого процесу та властивості хімічних речовин, які використовуються. Запропоновані заходи включають забезпечення оптимальних параметрів мікроклімату, освітлення, вентиляції виробничих приміщень, герметизацію обладнання, використання засобів індивідуального захисту, контроль за концентрацією шкідливих речовин у повітрі робочої зони.

Результати роботи свідчать про технологічну та економічну доцільність впровадження виробництва вісмуту цитрату в Україні. Реалізація проекту дозволить забезпечити фармацевтичну промисловість вітчизняною сировиною для виробництва лікарських засобів, що сприятиме зменшенню імпортозалежності та підвищенню економічної безпеки країни.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреус С., Романчук І. Оптимізація технологічних параметрів виробництва ферментованого продукту з комбінованим складом сировини. Продовольчі ресурси. 2022. Вип. 10, №19. С. 18-25. URL: https://iprjournal.kyiv.ua/index.php/pr/article/view/619
2. Бєлоусова О. Ю. та ін. Сучасні проблеми лікування хелікобактер-асоційованих захворювань у дітей: можливості ад'ювантної терапії. Здоров'я дитини. 2017. Вип. 12, №2 (тем. вип.). С. 239-248.
3. Богату С. І. Клініко-лабораторне обґрунтування лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі антихелікобактерної терапії : дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2019. URL: https://instom.od.ua/images/dissertations/pdf/Дисертація%20Богату%20СІ.pdf
4. Варданян Н. Розробка маринадів на основі рослинної сировини : дипломна робота. 2021. URL: http://dspace.puet.edu.ua/handle/123456789/11273
5. Головко Т. М. та ін. Наукове обґрунтування технологій дієтичних добавок та харчових продуктів, збагачених на ессенціальні мінеральні речовини : монографія. 2023. URL: https://repo.btu.kharkov.ua/handle/123456789/35324
6. Грузд В. В. Особливості структурної організації яєчок щурів за умов хронічного впливу хлориду кадмію та корекції сукцинатами заліза і цинку (анатомо-експериментальне дослідження) : дис. ... д-ра філософії. Дніпровський державний медичний університет, 2024. URL: https://repo.dma.dp.ua/8921/
7. Грушка О. І., Туркіна В. А., Кузьмінов Б. П. Імуномоделююча активність вісмуту цитрату в експерименті. Клінічна та профілактична медицина. 2019. № 3-4. С. 134-139.
8. Дербак М. А. та ін. Раціональна фармакотерапія в гастроентерології : навч.-метод. посіб. 2020. URL: https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/66315/1/Методичка%20Раціональна%20фармакотерапія%20захворювань%20органів%20травлення.pdf

9. Дмитрів А. М., Микитин І. М. Автор: Хацевич Ольга Мирославівна– к. т. н., доцент кафедри хімії : навч. посіб. 2020. URL: https://kc.pnu.edu.ua/wp-content/uploads/sites/11/2021/02/L-Bioorganics-20.pdf

10. Жолобко О. В. Рекомбінантні лактоферини мікробного походження : дис. ... канд. наук. 2023. URL: https://dspace.nuft.edu.ua/server/api/core/bitstreams/c5ada897-44b6-4923-8d14-edd84743b161/content

11. Іваницька А. І. Фізіолого-біохімічні процеси в організмі та продуктивність кролів за дії сполук силіцію : дис. ... канд. наук. Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій, 2020. URL: https://lvet.edu.ua/images/step/2021/04/05/2/ДИСЕРТАЦІЯ_ІВАНИЦЬКА%20А.І..pdf

12. Іванько А. О. Розробка технології десертної продукції функціонального призначення : дипломна робота. 2021. URL: http://dspace.puet.edu.ua/bitstream/123456789/10222/1/Іванько%20А.О.%20Розробка%20технології%20десертної%20продукції%20функціонального%20призначення.pdf

13. Кадикало Е. М., Голота С. М., Салієва Л. М. Фармацевтична хімія: конспект лекцій. Ч. І. 2021. URL: https://evnuir.vnu.edu.ua/handle/123456789/21191

14. Кадикало Е. М., Салієва Л. М., Голота С. М. Фармацевтична хімія. Конспект лекцій. Частина ІІ. 2022. URL: https://evnuir.vnu.edu.ua/handle/123456789/21502

15. Каратєєва О. І. Молекулярна біотехнологія : навч. посіб. 2020. URL: https://dspace.mnau.edu.ua/jspui/bitstream/123456789/8001/1/Molekuliarna%20biotekhnolohiia_2020.pdf

16. Кичкирук О. Ю., Шляніна А. В., Кусяк Н. В. Аналітична хімія : навч. посіб. 2022. URL: http://eprints.zu.edu.ua/34090/1/Навч%20посібник%20Аналітична%20_2022.pdf

17. Кот С. П. та ін. Ветеринарна фармакологія : навч. посіб. 2021. URL: https://dspace.mnau.edu.ua/jspui/bitstream/123456789/10358/1/veterinarna-farmakologiya-magistr-212.pdf

18. Kovalchuk I. I. et al. Мікроелементи тканин організму бджіл за підгодівлі нанотехнологічними цитратами кобальту і германію. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The series: Veterinary Medicine. 2021. Вип. 3 (54). С. 31-38. URL: https://www.snaubulletin.com.ua/index.php/vm/article/view/501

19. Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О. Використання лікарських засобів–фармацевтична опіка : навч. посіб. 2017. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/5264

20. Кузьмінов Б. П. та ін. Моніторинг повітря робочої зони за вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів. Актуальні проблеми профілактичної медицини. 2022. Вип. 24. С. 13-24. URL: https://journals.meduni.lviv.ua/index.php/appm/article/view/4

21. Кучеренко Л. І. та ін. Фармацевтичний аналіз: навч.-метод. посіб. для практ. занять студ. III курсу II фарм. ф-ту спец. 226 «Фармація, промислова фармація». 2024. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/20827/1/ТЕСТИ%205%20СЕМЕСТР_07.03.24.pdf

22. Мільович С. С., Стерчо І. П. Токсикологічна та судова хімія : навч. посіб. 2022. URL: https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/49343

23. Наконечна О. А., Стеценко С. О. Біохімія гормонів. Обмін вуглеводів і ліпідів : навч. посіб. 2016. URL: https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/21817/1/Розділ%202.%20Методичні%20вказівки%20для%20підготовки%20до%20практичних%20занять%20-%20стомат.%20факультет.doc

24. Осип Ю. Л. Біологічна та біоорганічна хімія: методичні вказівки до лабораторного практикуму. 2023. URL: https://evnuir.vnu.edu.ua/bitstream/123456789/21920/1/Metod_Biol_chem_Med_2023.pdf

25. Осип Ю. Л. та ін. Біологічна хімія : навч. посіб. 2025. URL: https://evnuir.vnu.edu.ua/bitstream/123456789/27460/1/Metod_Biol_chem_Med_2025.pdf

26. Ошмаріна А. А. Електрохімічні властивості водних розчинів амонієвих цитратів моноетаноламіну та поліетиленполіаміну : дис. ... канд. наук. 2024.

27. Павлов С. В. та ін. Етапи лабораторного дослідження: навч. посіб. для підготовки до практ. занять здобувачів II-IV курсів першого (бакалаврського) рівня за спец.«Технології медичної діагностики та лікування». 2024. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/21101

28. Петручак О. Розробка методик контролю якості екстемпорального засобу для лікування гіперкератозу : дипломна робота. 2023. URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/29661/1/ПЕТРУЧАК%20Ольга.pdf

29. Rudenko A. Composite materials based on hydrogen dioxide with circonia for the disposal of aniones Cr (VI) and F (I) from water solutions. Ukrainian Chemistry Journal. 2019. Вип. 85, №3. С. 35-48. URL: https://ucj.org.ua/index.php/journal/article/view/36

30. Салієва Л. М. Стандартизація лікарських засобів: конспект лекцій. Частина I. 2022. URL: https://evnuir.vnu.edu.ua/bitstream/123456789/21734/1/slz_kl.pdf

31. Смойловська Г. П., Малюгіна О. О. Фармацевтична технологія: метод. рекомендації до проведення практ. занять фармацевтів-інтернів спец. 226 «Фармація, промислова фармація», спеціалізації 226.01 «Фармація», професійної кваліфікації «Фармацевт». 2024. URL: https://dspace.mphu.edu.ua/handle/123456789/20639

32. Стеценко С. О., Полікарпова Г. В. Методичні вказівки для підготовки студентів спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування» до практичних занять з навчальної дисципліни «Біологічна хімія». 2021. URL: https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/28699/1/Стеценко%20ТМДЛ%20М

етод.%20вказ.%20для%20підгот.%20до%20ПЗ%20укр.%20метод.%20№%2021-34111%20A5.pdf

33. Устянська О. В., Еберле Л. В. Біологічна хімія. Частина ІІ: Метод. вказівки до лабораторних робіт. 2022.

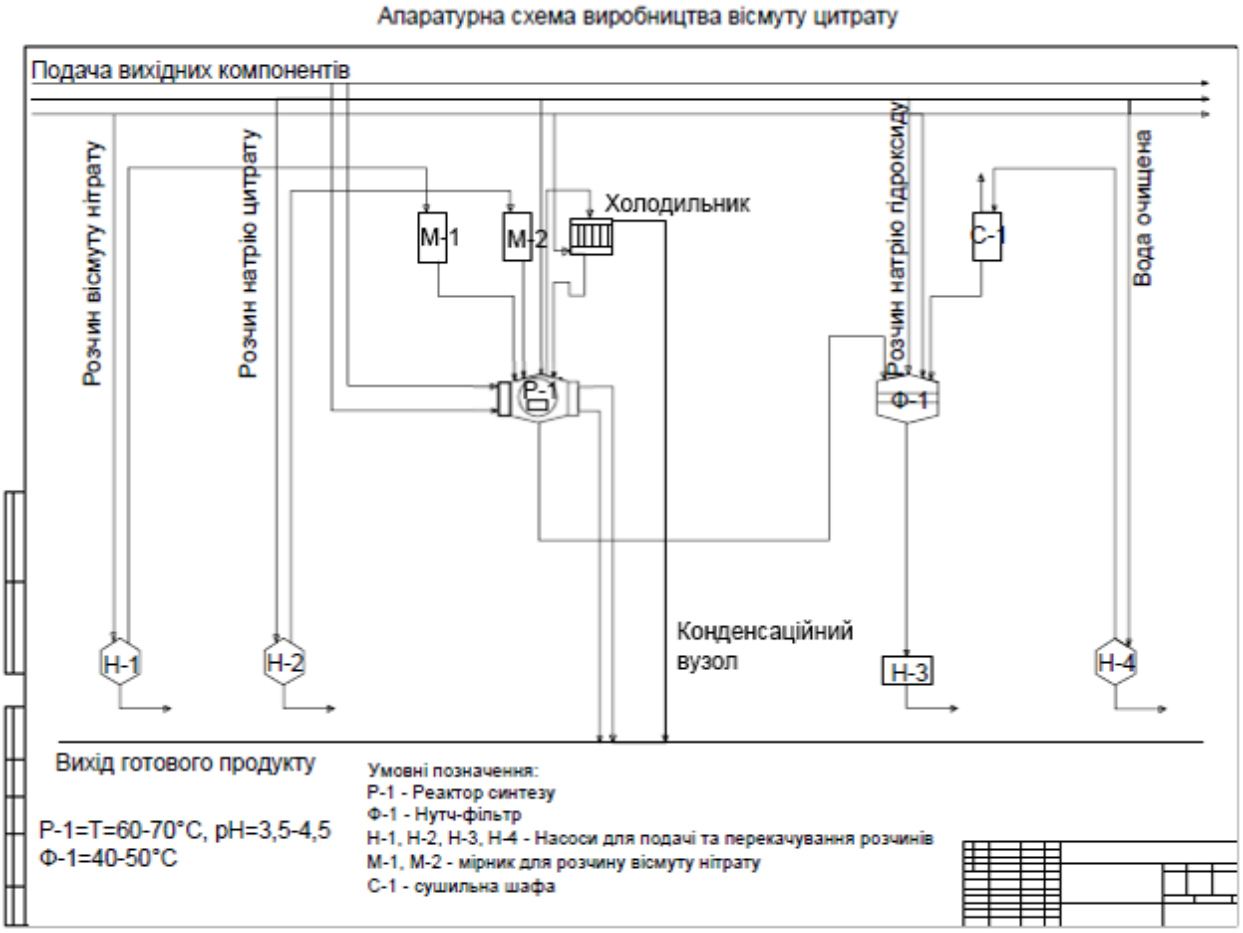
34. Цехмістренко О. С. Біотехнологія одержання та використання пробіотиків з наночастинками селену та діоксиду церію у птахівництві : дис. ... д-ра наук. Біла Церква, 2021. URL: https://science.btsau.edu.ua/sites/default/files/specradi/disert_chehmistrenko.pdf

35. Цехмістренко С. І. та ін. Екологічні біотехнології "зеленого" синтезу наночастинок металів, оксидів металів, металоїдів та їх використання : монографія. 2022. URL: https://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/7815

36. Шаторна В. Ф. та ін. Зміни морфогенезу кісткової тканини під впливом важких металів. Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»). 2024. Вип. 36, №2. С. 1308-1318. URL: https://repo.dma.dp.ua/9254/

37. Ждан В. М. та ін. Актуальні питання гастроентерології в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. 2015. URL: https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/1f837098-9af9-4af9-b930-b2265dd97a67/content

ДОДАТОК А

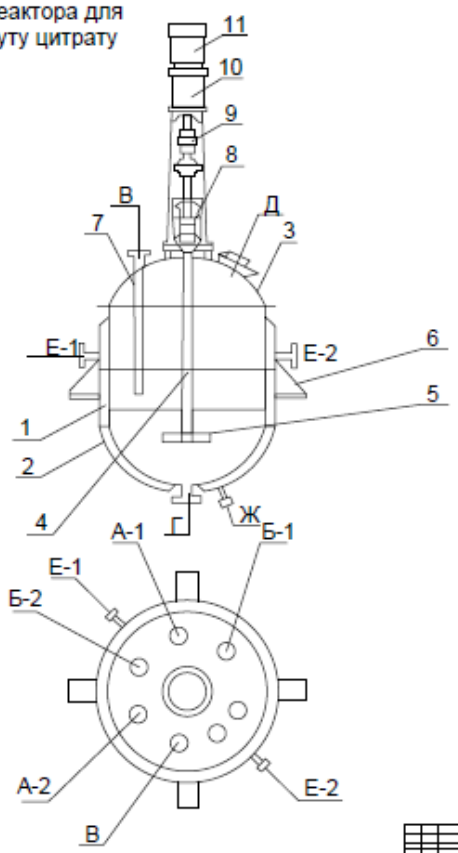

Апаратурна схема виробництва вісмуту цитрату
Подача вихідних компонентів
Розчин вісмуту нітрату
Розчин натрію цитрату
Холодильник
М-1
М-2
Р-1
Розчин натрію гідроксиду
С-1
Ф-1
Вода очищена
Н-1
Н-2
Конденсаційний вузол
Н-3
Н-4
Вихід готового продукту
Р-1=Т=60-70°С, pH=3,5-4,5
Ф-1=40-50°С
Умовні позначення:
Р-1 - Реактор синтезу
Ф-1 - Нутч-фільтр
Н-1, Н-2, Н-3, Н-4 - Насоси для подачі та перекачування розчинів
М-1, М-2 - мірник для розчину вісмуту нітрату
С-1 - сушильна шафа

ДОДАТОК Б

Технічні характеристики реактора		
№	Характеристика	Величина
1	Об'єм, $л^3$	50
2	Поверхня теплообміну, $м^2$	0,63
3.1	Тиск робочий, Р, МПа	не більше 0,1
3.2	в оболонці	не більше 0,2
4	Товщина стінки корпусу	4 мм
5	Товщина стінки оболонки	3 мм
6	Частота обертання мішалки	60-120 об/хв
7	Матеріал	AISI 316L

Таблиця штуцерів			
Познач.	Призначення	Прохід умовний, Ду, мм	Тиск умовний, Ру, МПа
А-1	Вхід вісмуту нітрату	32	0,1
А-2	Вхід натрію цитрату	32	0,1
Б	Відвід не прореагованих реакцій	50	0,1
В	Вихід реакційної маси	50	0,1
Д	Люк	150	0,1
Е-1, Е-2	Вхід/вихід теплоносія	25	0,1

Специфікація

Познач.	Назва	Кількість	Примітка
1	Корпус	1	
2	Оболонка	1	
3	Кришка	1	
4	Вал	1	
5	Мішалка лопатева	1	
6	Опора	1	
7	Гільза термометра	1	
8	Ущільнення вала	1	
9	Муфта	1	
10	Редуктор	1	
11	Електродвигун	1	

Креслення реактора для синтезу вісмуту цитрату