IVANI SOARES DE OLIVEIRA
TATIANE SAMARA JORGE
THAIS GOUDINHO TRINDADE

PROJETO DE UMA INDÚSTRIA DE FABRICAÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA DIALISADA

Trabalho de Graduação apresentado à Disciplina de Processos Industriais do curso Técnico de Química, Centro Estadual de Educação Profissional de Curitiba.
Prof. Rui Simas

Centro Estadual de Educação Profissional CEEP Curitiba
REG.: 318
DATA: 14/10/16 TQ 19.6

CURITIBA
AGOSTO/ 2015

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 01

1.1 Justificativa 01

1.2 Objetivo 02

1.3 Localização 02

1.4 Infraestrutura 02

1.5 Volume de Produção 02

1.6 Regime de Operação 02

2 Capitulo I – Produtos e Matérias Primas 03

2.1 Cepa liofilizada de Clostridium tetani 03

2.2 Meio de cultura Tioglicolato de sódio 03

2.3 Meio base Lathan Muller 03

2.4 Formol 03

2.5 Solução Lisina Fosfatada 04

2.6 Bicarbonato de sódio 04

2.7 Solução salina 04

2.8 Anatoxina Tetânica a granel dialisada 04

3 Capitulo II – Descrição de Processo 07

3.1 Abertura da ampola 07

3.2 Preparo do Inóculo 07

3.3 Fermentador 08

3.4 Separação de células bacterianas 09

3.5 Concentração da toxina tetânica 09

3.6 Inativação da Toxina Tetânica Concentrada 09

3.7 Filtração para redução de carga microbiológica 09

3.8 Destoxificação 09

3.9 Diálise 10

Concentração da Anatoxina tetânica a Granel (ATGd) 10

2.1 Filtração 10

2.2 Envase 10

2.3 Estocagem 10

2.4 Fluxograma do processo 11

3 Capitulo III – Balanço de Massa 12
4 Capitulo IV - Balanço de Energia 13
4.1 Aquecimento 13
4.2 Resfriamento 13
4.3 Manter aquecido 13
5 Capitulo V – Dimensionamento 14
5.1 Estufa Bacteriológica 14
5.2 Fermentador anaeróbico 14
5.3 Separador Prostak 14
5.4 Concentrador Hellicon 14
5.5 Tanque de aço inox (AISI 316) 14
5.6 Filtro Microbiológico 14
5.7 Pellicon 14
6 Capitulo VI – Custos e Índices Econômicos 16
7 LAYOUT 19
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 20

1 INTRODUÇÃO

Por muitos anos o tétano foi de difícil diagnóstico sendo o primeiro caso da doença registrado por Hipócrates, tido por muitos como o pai da medicina, Hipócrates atuou no século V a.C. na Grécia.

Em 1894, Arthur Nicolaier definiu o *Clostridium tetani* como bactéria agente causadora do tétano. A bactéria é isolada de amostras de solo, fezes de animais de sangue quente e das feridas tetanigenas. É um bacilo anaeróbio estrito, produtor de esporo que lhe permite sobreviver em condições de aerobiose.

No fim do século XIX Shibasaburo Kitasato, isolou o microrganismo *Clostridium tetani* como o agente causador da moléstia. No ano de 1889, em demonstrações com Behring, conseguiu comprovar a importância da antitoxina na prevenção desta doença. O *Clostridium tetani* é um bacilo gram positivo, estritamente anaeróbio, capaz de sintetizar a neurotoxina tetânica (TeNT).

A doença é caracterizada por contrações espásticas dos músculos esqueléticos, que podem levar o paciente a óbito devido à instabilidade cardiovascular e espasmos prolongados da musculatura respiratória e laríngea. O *Clostridium tetanie* produz 3 toxinas: tetanospasmina neurotóxica; neurotoxina não convulsivante; tetanolisina. Dessas três toxinas, aquela incriminada na patogenia do tétano humano é a tetanospasmina. O processo infeccioso ocorre devido à contaminação de ferida pelos esporos que, ao se estabelecerem nos tecidos, proliferam-se formando bacilos secretores de exotoxina potente que agem sobre as células motoras do sistema nervoso.

A toxina tetânica é composta por uma cadeia leve de 50 kDa, ligada por ponte bissulfeto. A ação principal é bloquear a liberação dos neurotransmissores inibitórios, glicina e ácido gama-aminobutírico (GABA), provocando os sintomas da doença.

A Anatoxina tetânica é uma toxina que quando destoxificada perde sua capacidade toxigênica, porém mantem sua atividade imunogênica. Adicionada a outros produtos é possível produzir a vacina, o tétano pode ser completamente prevenido pelo uso de anticorpos específicos na antitoxina tetânica, através do soro ou da vacina.

1.1 Justificativa

A escolha do tema se deu com a finalidade de produzir a anatoxina tetânica dialisada que ira ser utilizada para produção de vacinas antitetânicas, a fim de

contribuir para saúde da população, buscando a divulgação do tema e conscientização da sua importância e cuidados tomados para produção da vacina.

1.2 Objetivo

Projeto industrial para produção da anatoxina tetânica a granel dialisada, utilizada como insumo para preparo de vacinas como o TT (toxóide tetânico), DT (dupla infantil- tétano e difteria), dT (dupla adulto – tétano e diftérica), DTP (vacina tríplice - difteria, tétano e pertussis) e DTP+Hib (tetravalente- *Haemophilus influenza* B).

1.3 Localização

A empresa encontra-se localizada no município de São Caetano do Sul pertencente à região do ABC Paulista, uma região apropriada para atividades industriais, com diversas vias de acesso. O estabelecimento é próprio e as atividades são licenciadas pela Secretaria Municipal do Meio Ambiente, Agência Nacional de Saúde e Vigilância Sanitária, devido aos riscos biológicos.

1.4 Infraestrutura

O imóvel possui 600 m² de área total e com 250 m² total de área construída, sendo 150 m² para a produção, conforme os padrões pré-estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dividindo-se a área em: laboratório estéreo, laboratório de controle de processos, sala de preparo, sala de preparo de inoculo, sala de preparo de materiais, câmara-fria, setor administrativo, almoxarifado, vestiários, banheiros, sala de diálise e concentração, estufa de destoxificação. A central de gás ficará separada em ambiente externo.

O abastecimento de água será realizado pela empresa Sabesp, e o fornecimento de energia elétrica pela empresa AES Eletropaulo.

1.5 Volume de Produção

Será produzido um lote por semana, sendo cada lote constituído de dez embalagens de vidro contendo em cada uma cinco litros de anatoxina tetânica. Mensalmente o volume de produção será em média de 200 litros.

O produto deve ficar em quarentena para destoxificação por 30 dias.

1.6 Regime de Operação

O horário de funcionamento da empresa será de dois turnos, o primeiro das 6h ás 14h e o segundo das 14h ás 22h, de segunda a sexta-feira, sendo o total de vinte e dois dias trabalhados por mês.

2 Capitulo I – Produtos e Matérias Primas

2.1 Cepa liofilizada de *Clostridium tetani*

A liofilização ou secagem a frio (freezedry) é o mais nobre processo de conservação de produtos biológicos conhecido, pois envolve os dois métodos mais confiáveis de conservação, o congelamento e a desidratação. Produtos liofilizados têm baixo peso, a maioria dos produtos naturais possui mais de 80% de água, se conservam mesmo a temperatura ambiente e, quando reconstituídos, retomam suas propriedades originais.

Estas cepas liofilizadas de *C. tetani* são fornecidas por laboratórios oficiais do governo federal.

2.2 Meio de cultura Tioglicolato de sódio

O meio fluido Tioglicolato é usado para testes de esterilidade de produtos biológicos e para o cultivo de organismos aeróbicos, anaeróbicos e microaerófilos.

Composição: Digestão enzimática de caseína, extrato de levedura, dextrose, cloreto de sódio, L-cistina, tioglicolato de sódio, resazurina de sódio e ágar.

Encontrado em laboratórios farmacêuticos em Curitiba, São Paulo e Minas Gerais.

2.3 Meio base Lathan Muller

Foi projetado especificamente como um nutriente bacteriológico para a produção de alto rendimento de toxina tetânica e é recomendada para a mídia de laboratório e de fermentação.

Composição: Glicose, N-Z Case TT, Cloreto de Sódio, Sulfato de Magnésio, Biotina, Vitamina B12, Cloridrato de Tiamina, Riboflavina, Cloridrato de Piridoxina, Pantotenato de Cálcio, Ácido Nicotínico, Uracil, L-Cistina e Cloreto de Ferro III hexa hidratado.

Este produto é importado de laboratórios estrangeiros, como em Saint Louis-USA e Shanghai- República Popular da China.

2.4 Formol

Soluções de formaldeído gasoso dissolvido em água são chamadas de formol (O formaldeído se dissolve em água a 37%). Este composto orgânico é altamente tóxico e tem uma vasta gama de aplicações. É usado como desinfetante (mata a maioria das bactérias), conservante, na fabricação de resinas sintéticas, tintas, plásticos, espelhos, vidros, cosméticos e até mesmo em explosivos. O formaldeído é usado para fazer vários produtos químicos, incluindo produtos de

higiene pessoal como o creme dental.

No processo de produção de anatoxina é utilizado para inativar a toxina. É muito importante ressaltar que a inativação da toxidade e estabilização dos antígenos durante longos períodos de estocagem, têm se confirmado há muitos anos.

Composição: Líquido, Límpido e incolor com odor característico e irritante, concentração de 37%.

Encontrado em laboratórios nacionais.

2.5 Solução Lisina Fosfatada

Utilizada juntamente com o formaldeído para a reação de inativação da toxina tetânica concentrada.

Composição: Fosfato de Sódio Monobásico hidratado, Fosfato de Sódio Dibásico, Cloreto de Sódio, hidróxido de sódio diluído e ácido clorídrico diluído.

Encontrada em laboratórios em São Paulo, Curitiba e no Rio de Janeiro.

2.6 Bicarbonato de sódio

Usado na inativação da toxina tetânica. Sua fórmula é $NaHCO_3$, é um sólido cristalino de cor branca, solúvel em água, com um sabor ligeiramente alcalino.

Encontrado em laboratórios nacionais.

2.7 Solução salina

É o mesmo que solução fisiológica, porém com a concentração de 0,85%. Usado na lavagem com a finalidade de arrastar as substâncias que ainda permanecem no equipamento.

Composição: Composto de Cloreto de sódio diluído à 0,85%.

2.8 Anatoxina Tetânica a granel dialisada

Anatoxina é definida como um filtrado atóxico, obtido de uma toxina Tetânica concentrada por destoxificação com formaldeído em temperatura controlada de 35ºC. É a matéria base, fundamental, para produção de vacinas que previnem a doença causada pela ação da exotoxina do *Clostridium tetani*, em adultos e crianças, cujo contagio pode ocorrer de duas formas: neonatal e acidental.

Este produto também é produzido pelo Instituto Tecpar – em Curitiba.

O desenvolvimento em pesquisas e tecnologias na área da saúde trouxeram benefícios inigualáveis. Reduziram-se os casos de tétano por ano no Brasil, devido a maior eficiência das campanhas de vacinação principalmente em menores e gestantes. A partir desse quadro, percebe-se a importância da prevenção do tétano

e das campanhas de atenção básica para que o Brasil se aproxime dos índices de países desenvolvidos, que quase erradicaram a doença.

Informações sobre casos da doença são utilizados para subsidiar análises objetivas da situação sanitária, tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde.

A tabela abaixo mostra os casos confirmados de tétano nas regiões brasileiras nos anos de 1990 a 2005, sendo uma notável redução de casos no decorrer dos anos.

Regiões	**1990**	**1993**	**1996**	**2002**	**2005**
Brasil	1.548	1282	1025	598	452
Norte	183	144	129	86	56
Nordeste	622	531	421	226	179
Sudeste	387	277	224	138	102
Sul	240	231	179	118	80
Centro-Oeste	116	99	72	33	35

TABELA 1– Casos confirmados de tétano (exceto neonatal), por ano, segundo regiões do Brasil, 1990 a 2005.

Fonte: DATASUS

De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação Estadual (Sinan), no período de 2007 até junho 2013, 13 pessoas morreram de tétano no estado do Rio Grande do Norte. No período de seis anos e meio foram notificados um total de 78 casos suspeitos da doença, com confirmação de 48.

O Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) alerta que o tétano atinge 130 milhões de pessoas em 33 países do mundo. (UNICEF, 2012)

O tétano continua sendo considerado uma importante causa mundial de mortalidade, afetando por volta de setecentos mil a um milhão de pessoa todo ano. No Reino Unido os casos são sub reportados numa estima de 54% a 64% de forma que apenas quatro casos foram notificados em 2002. No mesmo ano, vinte e cinco casos foram relatados nos Estados Unidos da América, sendo que a maioria ocorreu em pacientes idosos, nos quais a concentração dos anticorpos no soro são mais baixas. Um estudo, que abrangeu cento e oitenta mil pessoas nos E.U.A., demostrou que apenas 50% das pessoas com mais de 60 anos possuíam concentrações

adequadas de anticorpos antitetânicos. Entretanto, pessoas não vacinadas de qualquer idade estão em situação de risco, conforme demonstrado em recente estudo envolvendo usuários de drogas injetáveis no Reino Unido, onde vinte casos ocorreram desde julho de 2003 (THWAITES, 2005).

A ocorrência do tétano é mundial, mas é considerado um problema comum em áreas de clima quente, densamente povoadas, nas quais o solo é rico em material orgânico. A incidência do tétano em países de clima temperado como Inglaterra e o País de Gales diminuiu pela introdução de imunização nacional em 1961. Em média seis casos de tétano clínico por ano foram reportados nesses dois países entre os anos de 1992 e 2002 (MALLICK e WINSLET, 2004)

3 Capitulo II – Descrição de Processo

3.1 Abertura da ampola

Utiliza-se uma ampola contendo *Clostridium tetani* liofilizado, bactéria gram positiva, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida.

O conteúdo da ampola é semeado em meio de cultura tioglicolato em um tubo e transferido para um segundo tubo. Incubam-se os tubos em estufa a 36°C por 48 horas. Retira-se nesta etapa uma amostra para teste de ausência de microrganismos contaminantes, controle de qualidade e prova de ausência de microrganismos contaminantes.

É importante ressaltar que o processo de fabricação da anatoxina tetânica dialisada a granel, gera resíduos com a potencialidade de agentes biológicos, os mesmos devem ser destinos para o descarte adequado, para tanto este será realizado por uma empresa terceirizada. Conforme a Resolução da Diretoria Colegiada, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA - RDC Nº 306, de 7 de dezembro de 2004, os resíduos do grupo A são resíduos que possuem a possível presença de agentes biológicos que, por suas características, podem apresentar risco de infecção.

Resíduos de fabricação de produtos biológicos; meios de cultura e instrumentais utilizados para transferência, inoculação ou mistura de culturas são classificados como resíduos do grupo A1.

O resíduo biológico é segregado dos demais no momento da geração. Estes são submetidos a processos físicos ou outros processos que vierem a ser validados para a obtenção de redução ou eliminação da carga microbiana, em equipamentos para esta finalidade. São devidamente identificados com o símbolo internacional de risco biológico. Os resíduos são armazenados em abrigo externo até a realização da coleta pela empresa terceirizada responsável pela destinação final.

3.2 Preparo do Inóculo

A preparação do inóculo é dividida em duas fases: Fase laboratorial e industrial. A primeira é realizada em pequenas quantidades, onde uma cultura pura é inoculada diretamente no meio, em condições ótimas para seu crescimento. E fase industrial depois do crescimento inicial, o mosto é levado a grandes dornas ou fermentadores.

No processo industrial de produção de anatoxina tetânica, o preparo do

inóculo é realizado em um garrafão de inoculo onde, transfere-se certa quantidade do meio de cultura e o conteúdo dos dois tubos contaminados para este garrafão. Após isto o garrafão deve ser incubado em estufa bacteriológica a 36°C, por um período de 14 horas e então é retirado e encaminhado para o fermentador.

Após o período de incubação, é retirada uma amostra do inóculo para teste de ausência de microrganismos contaminantes.

3.3 Fermentador

A fermentação é uma etapa fundamental na produção da anatoxina tetânica que ocorre sem a participação do oxigênio (processo anaeróbio). A fermentação compreende um conjunto de reações enzimaticamente controladas, através das quais uma molécula orgânica é degradada em compostos mais simples, liberando energia. Neste processo de produção, ocorrem fermentações por batelada, portanto é considerado um processo descontínuo.

Fermentação butírica é a reação química realizada por bactérias anaeróbias, através da qual se forma o ácido butírico. Este processo foi descoberto por Louis Pasteur em 1861. Produz-se a partir da lactose ou do ácido láctico, ácido butírico e gás. É característica das bactérias do gênero *Clostridium* e se destaca pelo surgimento de odores pútridos e desagradáveis.

No fermentador é adicionado o meio de cultura Latham-Muller e água para injetáveis (API), devendo ser aquecido o meio de cultura a 118ºC por 10 minutos, para esterilização do meio de cultura, e resfriado para 35°C. Retira-se do fermentador uma quantidade do meio de cultura para o garrafão de inóculo.

O fermentador com o meio de cultura é mantido em "quarentena" por aproximadamente 14 horas e após este período realiza-se a transferência do inóculo para o fermentador. A fermentação, leva em torno de 100-120 h, estará encerrada quando o pH do fermentado estiver entre 7,4 e 7,8, e não houver mais produção de toxina (definido pelo controle de processo). Utiliza-se uma pequena alíquota do fermentado para teste e controle de processo (microscopía e medição de pH, Lf (Limite de floculação) e controle de esterilidade).

Ao fermentador, está acoplado um incinerador de gases, pois, durante o processo de produção da toxina são liberados gases tóxicos como metano e sulfídrico que automaticamente são incinerados e lançados no ar.

Após o termino da fermentação e filtragem, os resíduos que ficam no fermentador como as bactérias, são lavados com hipoclorito por várias vezes e

esterilizados a 121ºC por 15 minutos, após esfriar é feito o controle de DBO e assim liberado e jogado no esgoto.

3.4 Separação de células bacterianas

Decorrido o período de fermentação, realiza-se a separação da massa bacteriana através da filtração tangencial, utilizando o equipamento Prostak. Este é constituido por membranas microporosas que são esterilizáveis por vapor durante pelo menos 20 ciclos a 126 °C durante 1 hora.

A filtração tangencial consiste na separação dos sólidos dissolvidos ou em suspensão, em função do seu peso molecular e de sua dimensão, criando um gradiente de pressão entre a retenção e a permeabilidade. As substâncias menores que os poros da membrana são permeadas, enquanto as moléculas ou as partículas maiores são retidas.

Realiza-se nesta etapa os testes de determinação de pH e Lf (Limite de floculação) no inicio da separação. Ao término da separação no Prostak, realiza-se a lavagem da massa bacteriana, ressuspendendo a mesma com porções de solução salina a 0,85%.

3.5 Concentração da Toxina Tetânica

Após separação de parte toxina em um tanque intermediário, inicia-se o processo de concentração da toxina tetânica através do sistema denominado Helicon, que realiza ultrafiltração.

A Toxina é concentrada até um volume pré estabelecido e coletada em um tanque. Após a concentração, realiza-se a inativação da mesma.

3.6 Inativação da Toxina Tetânica concentrada

A Toxina Tetânica é inativada utilizando-se os agentes químicos: formol, solução lisina e bicarbonato de sódio, que são adicionados à toxina, no tanque onde foi concentrada.

3.7 Filtração para redução de carga microbiológica

A filtração esterilizante é realizada através de um filtro microbiológico de todo o volume da Toxina Tetânica concentrada (TTc). O filtrado é recolhido em outro garrafão de mesma capacidade.

Realiza-se nesta etapa a determinação de pH, Lf (Limite de floculação), ensaio de detecção de proteínas e determinação da concentração antigênica.

3.8 Destoxificação

O processo de destoxificação ocorre em estufa a temperatura de 35ºC, pelo

período de 30 dias. Após este período realizam-se testes de toxicidade específica para confirmação da destoxificação. Diante disso, ocorre a liberação para a etapa de diálise. Ao fim da destoxificação o produto é denominado de Anatoxina Tetânica a Granel (ATG).

3.9 Dialise

A dialise consiste na ultrafiltração da Anatoxina Tetânica a Granel, realizada no equipamento Pellicon. O descarte é recolhido em um garrafão destinado para esta finalidade. Agrega-se solução salina 0,85% à Anatoxina Tetânica a Granel, a fim de se obter resultado satisfatório no teste de formaldeído. Por fim realiza-se teste para de detecção de proteínas e teste de formaldeído.

3.10 Concentração da Anatoxina Tetânica a Granel dialisada (ATGd)

Ainda no Pellicon, concentra-se a Anatoxina Tetânica a Granel dialisada e o concentrado é recolhido em um container de inox. Deve-se realizar nesta etapa o teste de proteínas.

3.11 Filtração

Ao final do processo realiza-se a uma filtração para redução da carga microbiana onde o filtrado é recolhido em um garrafão estéril graduado onde completa-se o volume com solução salina 0,85%.

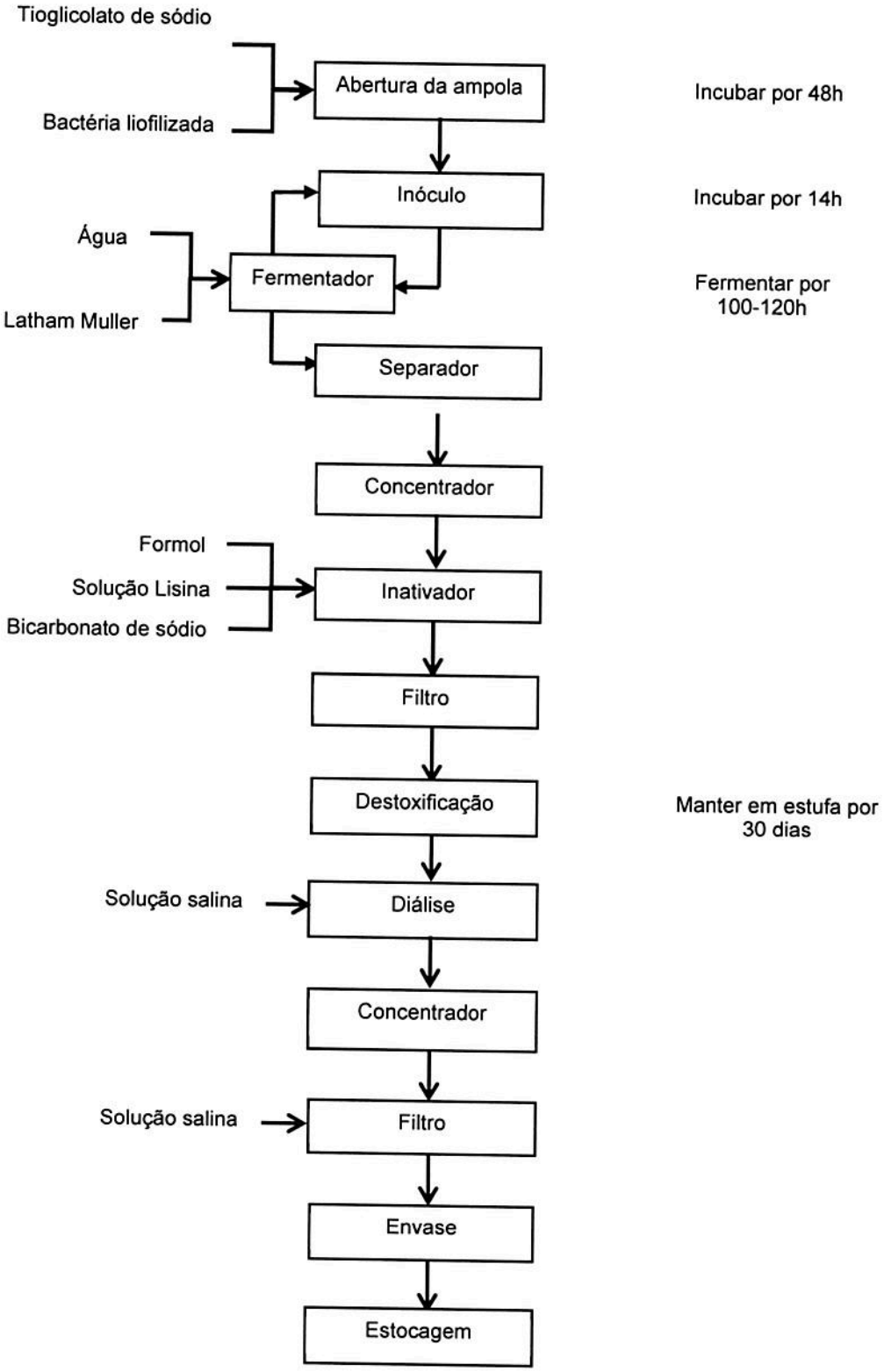
3.12 Envase

O envase é feito em garrafas com material de vidro devidamente identificadas, no próprio laboratório após a filtração da ATGd, essas são fechadas com rolhas de silicone, e devem ser mantidas sobre refrigeração 5ºC +/- 2. Devem ser transportadas sobre as mesmas condições, logo são colocadas em caixas de isopor, e no local de recebimento deve ser verificada a temperatura dos produtos.

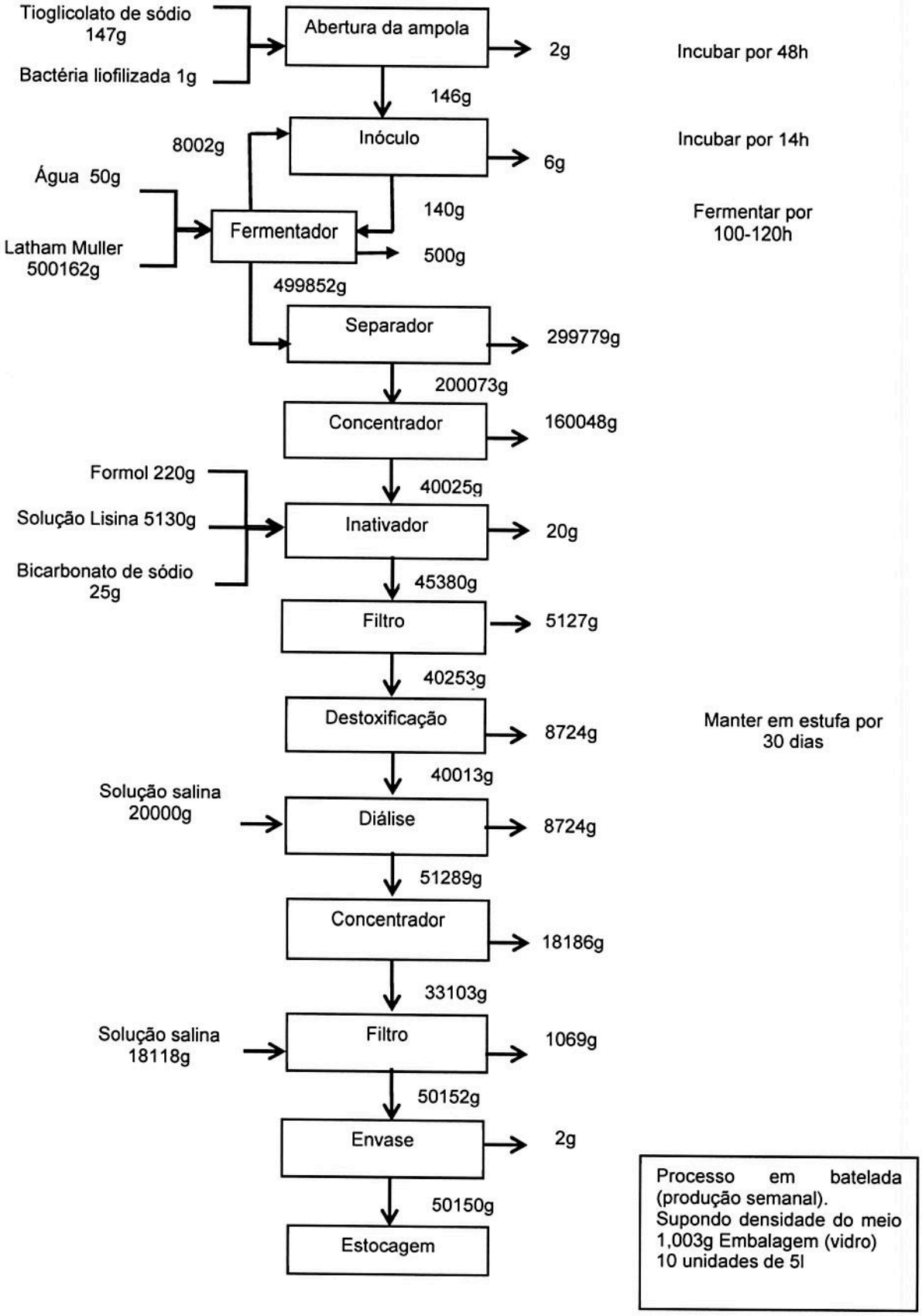
3.13 Estocagem

Deve ser estocado em câmara fria 5ºC +/- 2, sendo esta a temperatura adequada para a conservação da Anatoxina Tetânica dialisada.

3.14 Fluxograma do Processo



4 Capitulo III – Balanço de Massa



5 Capitulo IV - Balanço de Energia

5.1 Aquecimento

Necessidade de calor (supondo o cp do meio de cultura)

Qs= m. cp . ΔT

Qs= 500.212kg x 0,99cal/gºC x (118ºC – 20ºC)

Qs= 48530,6 kcal

Fonte de energia – resistência elétrica

1kcal – $1,162.10^{-3}$ kWh

48530,6- X

X= 56,4 kWh

Potencia

Tempo= 2h

$\frac{kWh}{h} = \frac{56,4}{2} = 28,2$ kW

5.2 Resfriamento Necessidade de resfriamento, com água (supondo o cp do meio de cultura)

Qs= m. cp . ΔT

Qs= 500.212kg x 0,99cal/gºC x (35ºC -118ºC)

Qs= -41102,4 kcal

Fonte de energia – resistência elétrica

1kcal – $1,162.10^{-3}$ kWh

48530,6- X

X= 47,8 kWh

Potencia

Tempo= 2h

$\frac{kWh}{h} = \frac{47,8}{2} = 23,9$kW

5.3 Manter aquecido

Para manter aquecido - considerar 20%

28,2 kW x 0,20 x 134 h (14 horas de incubação e 120 horas para fermentação) = 755,8 kWh

6 Capitulo V – Dimensionamento

6.1 Estufa de Cultura Bacteriológica

Tipo: Estufa de Cultura Bacteriológica em aço inox com painel frontal em policarbonato.

Capacidade: 100L

Dimensões externas: 600x720x500mm

Dimensões internas: 500x520x400mm

Peso: 57 Kg

6.2 Fermentador anaeróbico

Capacidade: 600L

6.3 Separador Prostak

Sistema de separações com base em membrana de fluxo tangencial. É um fluxo empilhado de placa tangencial utilizando membranas microporosas.

Comprimento: 38,9 cm

Largura: 19,8 cm

Altura: 8,1 cm

Volume interno total: 1250 ml

Área de membrana: 0,84 m²

Peso: 3,6 Kg

6.4 Concentrador Hellicon

Filtração de fluxo tangencial utilizando cartuchos Helicon SS50 acoplados ao sistema. Cada cartucho Helicon SS50 é feito por camadas alternadas de membranas Millipore UF e telas de separação de plástico concêntricamente em torno de um núcleo oco.

Área de filtração: 3,7 m²

Diâmetro: 9,9 cm

Comprimento: 65 cm

6.5 Tanque de aço inox AISI 316

Capacidade: 100L

6.6 Filtro Microbiológico

Porosidade: 0,22µm x 10µm

6.7 Pellicon

Equipamento de dialisefiltração por fluxo tangencial com estrutura sem vazios para maior rendimento.

Modelo: Cassette

Porosidade: 0,03 µm

Largura: 17,8 cm

Comprimento: 21 cm

Espessura: 1,5 cm

7 Capitulo VI – Custos e Índices Econômicos

CAPITULO VI - CUSTOS E ÍNDICES ECONÔMICOS

1. Investimentos

Edificações – 250 m²	2.253.600,00
Equipamentos	2.390.000,00
Veiculos	0,00
Instalações Eletricas	100.000,00
Instalações Hidraúlicas	500.000,00
Eq. Escritório e Laboratório	60.000,00
Total de Investimentos R$	**5.303.600,00**

Equipamentos:		
Equipamento A	Fermentador anaerobico	1.200.000,00
Equipamento B	Separador Prostak	250.000,00
Equipamento C	Concentrador Hellicon	250.000,00
Equipamento D	Filtro Microbiologico	100.000,00
Equipamento E	Estufa de Cultura Bacteriológica	40.000,00
Equipamento F	Pellicon	50.000,00
Equipamento G	Tanque de aço inox	500.000,00
Total de Equipamentos		**2.390.000,00**

2. Receita

Produtos	Qtidade mês	Preço Unit.	Total
Anatoxina Tetanica Dialisada (ml)	200000	3,00	600.000,00
	Receita Total R$		**600.000,00**

3. Impostos

2.1 ICMS (alíquota 18%)	108.000,00
2.2 PIS (alíquota 1,65%)	9.900,00
2.3 CONFINS (alíquota 3%)	18.000,00
Total de Impostos s/ Faturamento R$	**135.900,00**

4. Custos

4.1 Matéria Prima

Matéria Prima	Qtidade mês	Preço Unit.	Total
Cepa liofilizada C. tetani	4	500,00	2.000,00
Tioglicolato de sódio	60	1,00	60,00
Bicarbonato de sódio	800	0,25	200,00
Solução Lisina fosfatada	3000	0,98	2.940,00
Formol 37%	800	9,00	7.200,00
Solução Salina	4000	0,03	132,00
Lathan Muller	2000	5,00	10.000,00
	Total Matéria Prima R$		**22.532,00**

4.2 Combustíveis

Combustível	Qtidade mês	Preço Unit.	Total
Comb B	0	0,00	0,00
Comb B	0	0,00	0,00
	Total de Combustíveis R:		**0,00**

4.3 Embalagens

Embalagens	Qtidade mês	Preço Unit.	Total
Garrafão de vidro	40	22,00	880,00
Embalagem de isopor	8	18,00	144,00
	Total Embalagem R$		**1.024,00**

4.4 Água

Água/m³	Qtidade mês	Preço Unit.	Total
Processo	25,7	5,73	147,26
Limpeza	10	5,73	57,30
Higiene	36	5,73	206,28
		Total R$	**410,84**

4.5 Esgoto e Efluente	Qtidade mês	Preço Unit.	Total
Esgoto	36	**4,86**	174,96
Efluente	10	**4,86**	48,60
Destinação de resíduos	10	**500,00**	5.000,00
		Total R$	**5.223,56**

4.6 Energia	Custo kWh	0,4752		kWh	R$
Energia Elétrica p/ motores, iluminação e administrativo			(alíquota de 2'	33.906,0	16.112,12
Energia Elétrica p/ aquecimento em kcal		20778	conversão kW	24,2	11,48
Vapor saturado p/ aquecimento em kg/vapor		59285	conversão kW	42817,0	20.346,63
Sistema de Resfriamento - Schiller em kcal		38340	conversão kW	44,6	21,19
		(valor mês)	Total	76.792	**36.491,42**

4.7 Manutenção

Alíquota do faturamento	2%	**12.000,00**

4.8 Mão de Obra Direta

Função	N.º Func.	Salário/Fun	Encargos 80%	Total
Farmaceutico	1	5200,00	4160,00	9360,00
Tec. Quimico	1	2500,00	2000,00	4500,00
Aux. de Produção	2	1200,00	960,00	4320,00
	Total de Mão de Obra Direta			**18.180,00**

4.9 Mão de Obra Indireta

Função	N.º Func.	Salário	Encargos 80%	Total
Aux. serviços gerais	1	788,00	630,40	1418,40
Aux. de escritório	1	1200,00	960,00	2160,00
	Total de Mão de Obra Indireta			**3578,40**

4.10 Pró Labore

Valor mensal	######	Encargos 20%	6.000,00	Total	**36.000,00**

4.11 Depreciação

Investimento	Valor	Alíquota % a a	Custo mensal
Edificações	2.253.600,00	4	7.512,00
Equipamentos	2.390.000,00	10	19.916,67
Veículos	0,00	20	0,00
Instalações Elétricas	100.000,00	10	833,33
Instalações Hidráulicas	500.000,00	10	4.166,67
Eq. Escritório e Laboratório	60.000,00	10	500,00
Total Investimento	**5.303.600,00**	**Total Dep.**	**32.928,67**

4.12 Seguro

Alíquota % a a	Custo mensal
0,5	939,00
1,0	1.991,67
2,0	0,00
1,0	83,33
1,0	416,67
1,0	50,00
Total Seguro	**3.480,67**

4.13 Juros sobre Capital Próprio % 10

Capital Próprio	Alíquota	Custo Mensal
530.360,00	0,5	**2.651,80**

4.14 Juros sobre Financiamento % 90

Capital Próprio	Alíquota % a m	Custo Mensal
4.773.240,00	1	**47.732,40**

4.15 Despesas Bancarias - Capital de Giro

percentual - faturamento	30%
valor descontado	180.000,00
alíquota % a m	4,0
custo mensal	**7.200,00**

4.16 Despesas Administrativas

percentual do faturamento	1%	
custo mensal		**12.000,00**

4.17 Despesas de Venda

percentual - faturamento	5%
custo mensal	**30.000,00**

4.18 Propaganda e Marketing

percentual - faturamento	15	
custo mensal		**90.000,00**

4.18 Aluguel e Taxas (imóvel locado)

Área do Prédio em m^2	0
custo R$/$m^2$)	**0,00**

4.19 Serviços de Contabilidade

Contrato salarios minimos	3	
custo mensal		2.364,00

5. Análise de Custos

5.1 Custos Industriais

Matéria prima	22.532,00
Combustível	0,00
Embalagens	1.024,00
Água	410,84
Esgoto e Efluente	5.223,56
Energia Elétrica	18.180,00
Manutenção	12.000,00
Mão de Obra Direta	18.180,00
total	**77.550,40**

5.2 Custos Variáveis

Custos Industriais	77.550,40
Impostos s/ Faturamento	135.900,00
Imposto de Renda	22.731,35
Despesas Bancarias	7.200,00
Despesas de Vendas	30.000,00
Propaganda e Marketing	90.000,00
total	**363.381,75**

5.3 Custos Fixos

Mão de Obra Indireta	3.578,40
Pró Labore	36.000,00
Depreciação	32.928,67
Seguros	3.480,67
Juros sobre capital	2.651,80
Juros s/ financiamento	47.732,40
Despesas Adm.	12.000,00
Aluguel	0,00
Serv. Contabilidade	2.364,00
total	**140.735,93**

6. Exequibilidade Econômica

(+)	Receita	600.000,00
(-)	Custo Industrial	77.550,40
(-)	Impostos s/ Faturamer	135.900,00
(=)	Lucro Bruto	**386.549,60**
(-)	Despesas Bancarias	7.200,00
(-)	Despesas de Venda	30.000,00
(-)	Propaganda e Merketir	90.000,00
(-)	Mão de Obra Indireta	3.578,40
(-)	Pró Labore	36.000,00
(-)	Seguros	3.480,67
(-)	Despesas Adm.	12.000,00
(-)	Aluguel e Taxas	0,00
(-)	Serv de Contabilidade	2.364,00
(=)	Lucro Operacional	**201.926,53**
(-)	Juros sobre capital	2.651,80
(-)	Juros s/ financiamento	47.732,40
(=)	Lucro Tributável	**151.542,33**
(-)	Imposto de Renda	22.731,35
(=)	Lucro Liquido	**128.810,98**
(-)	Depreciação	32.928,67
(=)	Disponibilidade Liquida	**95.882,32**

7. Ponto de Equilíbrio

$$\frac{\text{Custos Fixos}}{\text{Receita - Custos Variáveis}} \times 100$$

PE = 59,48 %

8. Rentabilidade Líquida

$$\frac{\text{Lucro Liquido}}{\text{Investimentos}} \times 100$$

RL = 2,43 %

9. Lucratividade

$$\frac{\text{Lucro Liquido}}{\text{Receita}} \times 100$$

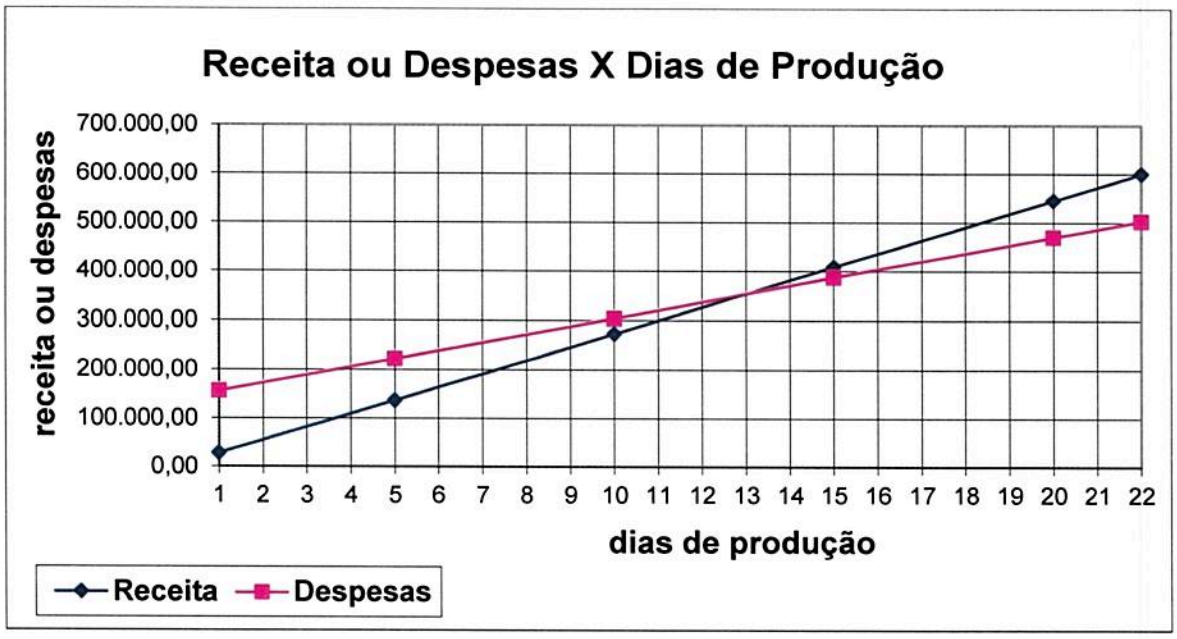
L = 21,47 %

9. Retorno (payback)

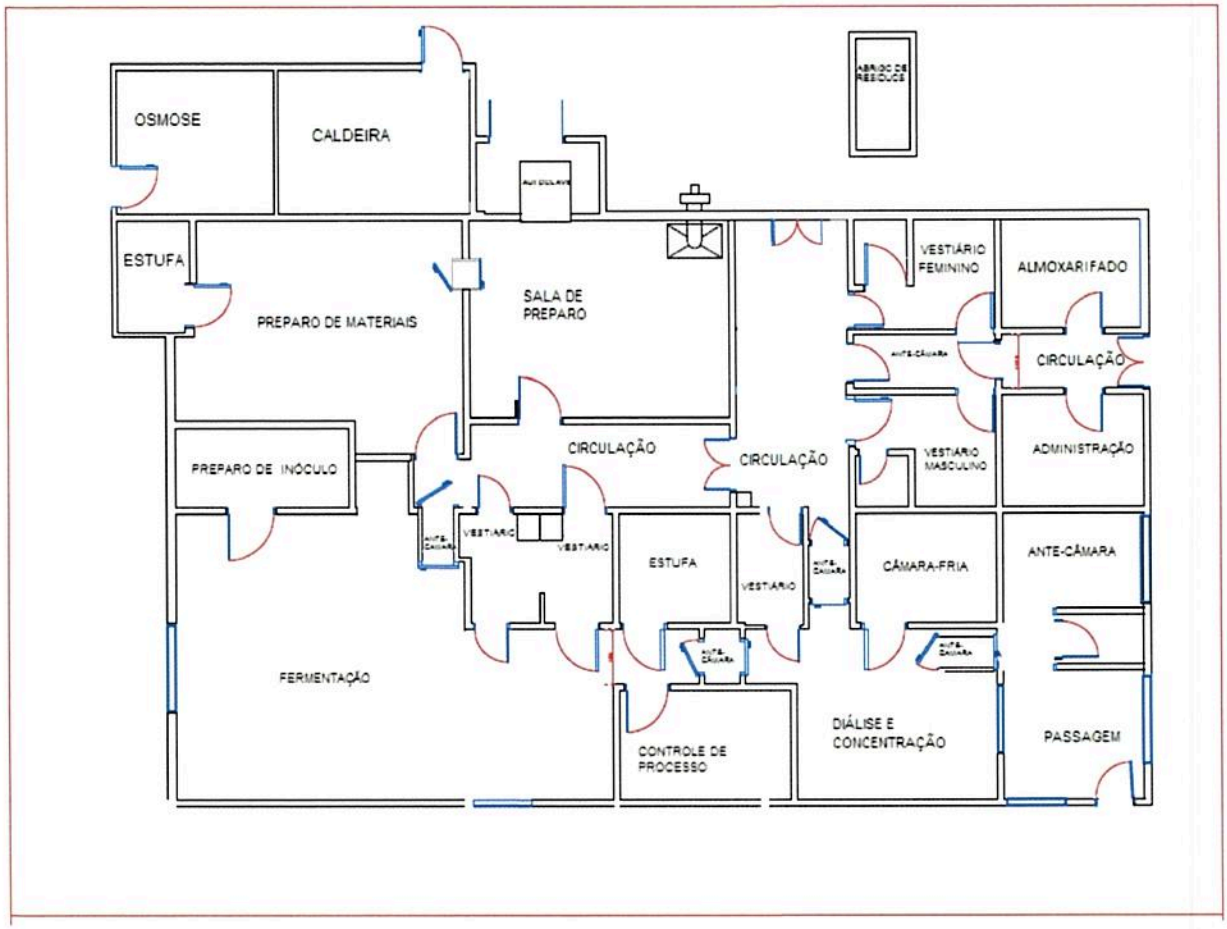
$$\frac{\text{Investimento}}{\text{Lucro Liquido}} \times 12$$

Payback 3,43 anos

10. Representação Gráfica - PONTO DE EQUILÍBRIO
Ponto de Equilíbrio = intercessão das duas curvas



8 LAYOUT


OSMOSE
CALDEIRA
ESTUFA
PREPARO DE MATERIAIS
SALA DE PREPARO
VESTIÁRIO FEMININO
ALMOXARIFADO
CIRCULAÇÃO
PREPARO DE INÓCULO
CIRCULAÇÃO
CIRCULAÇÃO
VESTIÁRIO MASCULINO
ADMINISTRAÇÃO
VESTIÁRIO
VESTIÁRIO
ESTUFA
VESTIÁRIO
CÂMARA-FRIA
ANTE-CÂMARA
FERMENTAÇÃO
CONTROLE DE PROCESSO
DIÁLISE E CONCENTRAÇÃO
PASSAGEM

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIER, Otto. *Bacteriologia e Imunologia*. 20. Edição. Revista e ampliada. São Paulo: Edições Melhoramentos, 1980.

PRADO, Sally Muller Affonso. *Aplicabilidade do antígeno Tetânico Conjugado com Derivados do Monometoxi-Polietilenoglicol*. Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação Interunidades de Biotecnologia USP/Instituto Butantan/IPT. São Paulo, 2008.

TAVARES, Walter. *O Clostridium tetani e o Tétano*. Atualização. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Jan.-Fev., 1973

RAW, Isaia e HIGASHI, Hisako G. *Auto-suficiência e inovação na produção de vacinas e saúde pública*. Estudos Avançados 22 (64), 2008.

FRATELLI, Fernando. *Avaliação da produção de toxina tetânica por Cloustridium tetani cultivado por processo fermentativo descontínuo e descontínuo alimentado.* Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica. São Paulo, 2007

COSTA, Geovanna Moura. *Caracterização molecular do processo de inativação da toxina tetânica*. Curso de Biomedicina da Universidade Bandeirante de São Paulo. Rev. Pesq. Inov. Farm., v.2, n.1, pp. 03-13, jan-jul, 2010.

DIAS, Waldely O.; MIYAJI, Eliane M.; HORTON, Denise S.P.Q; MAZZANTINI, Rogério P.; NASCIMENTO, Ivan P.; LEITE, Luciana C.C. *Vacinas de BCG Recombinante-DTP.* Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento.

Grupo Virtuous. **Fermentação.** Disponível em: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/bioquimica/bioquimica3.php>. Acesso em 15 de agosto de 2015.

Grupo Tia Brasil. **Filtração Tangencial.** Disponível em: <http://www.tiabrasil.com.br/metodos-tangencial.php>. Acesso em 20 de julho de 2015.

Merck Millipore Corporation. **Prostak Microfiltration Modules.** Disponível em: <http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/Prostak-Microfiltration-Modules,MM_NF-C564>. Acesso em 15 de agosto de 2015.

Shibasaburo Kitasato. Disponível em: <http://www.colegioweb.com.br/ biografia-letra-s/ shibasaburo-kitasato.html#ixzz3j9ptQ5d0>. Acesso em 15 de agosto de 2015.

Rádio Vaticana. UNICEF: Tétano atinge 130 milhões de pessoas no mundo. Disponível em: <http://www.news.va/pt/news/unicef-tetano-atinge-130-milhoes-de-pessoas-no-mundo>. Acesso em 13 de Junho de 2015.

G1 RN. Casos de tétano no RN preocupam Secretaria Estadual de Saúde. Disponível em: <http://g1.globo.com/rn/rio-grande-do-norte/noticia/2013/08/casos-de-tetano-do-rn-preocupam-secretaria-estadual-de-saude.html>. Acesso em 15 de Junho de 2015.

Fundação Fiocruz. **Descarte de Resíduos do Grupo A.** Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/descarte-residuos-grupo-a.htm>. Acesso em 18 de Agosto de 2015.

TECPAR- INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ. http://www.tecpar.com.b