

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра біотехнології**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА
ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ ФІТАЗИ ДЛЯ
ЗАСТОСУВАННЯ У СІЛЬСЬКОМУ ГОСПОДАРСТВІ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи БТб18(4,4з)-01а
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія

Катерина КОФЛАНОВИЧ

Керівник: Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології,
к.фарм.н, доцент Ольга КАЛЮЖНАЯ

Рецензент: Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Олександр
МАНСЬКИЙ

АНОТАЦІЯ

У роботі розглянуто виробництво ферментного препарату фітази, який використовується як кормова добавка у раціонах свійських тварин та птиці. Фітаза під торговою назвою «Ладозим Прокси» випускається вітчизняним заводом мікробіологічних препаратів «EnzimBiotech» з використанням продуценту штаму гриба *Aspergillus niger* Л-4. Для удосконалення виробництва ферменту запропоновано замінити реактор на стадії приготування живильного середовища задля зниження витрат часу та сировини. У роботі складені біологічна, технологічна та апаратурні схеми, наведено план цеху та креслення реактору. Розраховано техніко-економічні показники, якими підтверджено доцільність запропонованих заходів. Робота складається із вступу, 10 розділів та висновків, містить 88 сторінок, 22 таблиці, 12 рисунків, 22 джерела літератури.

Ключові слова: фермент, фітаза, реактор, продуцент, мікробний синтез, *Aspergillus niger*.

ANNOTATION

The paper deals with the production of the enzyme preparation phytase, which is used as a feed additive in the rations of domestic animals and poultry. Phytase under the trade name "Ladozim Proxy" is produced by the domestic plant of microbiological preparations "EnzimBiotech" using the producer strain of the fungus *Aspergillus niger* L-4. To improve the production of the enzyme, it is proposed to replace the reactor at the stage of preparation of the nutrient medium in order to reduce the time and raw material costs. The work contains biological, technological and equipment schemes, a shop plan and reactor drawings are given. Technical and economic indicators were calculated, which confirmed the feasibility of the proposed measures. The work consists of an introduction, 10 chapters and conclusions, contains 88 pages, 22 tables, 12 figures, 22 literature sources.

Key words: enzyme, phytase, reactor, producer, microbial synthesis, *Aspergillus niger*.

<i>Найменування виробу, об'єкту</i>	<i>Найменування документа</i>	<i>Формат</i>	<i>Кількість листів</i>	<i>Примітка</i>
	<u>Документація загальна</u>			
	<i>Завдання</i>	<i>A4</i>	<i>1</i>	
	<i>Пояснювальна записка</i>	<i>A4</i>	<i>88</i>	
	<u>Конструкторські документи</u>			
<i>Виробництво ферментного препарату</i>	<i>Технологічна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Те ж</i>	<i>Апаратурна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Реактор</i>	<i>Креслення загального вигляду апарату</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Проектна документація для будівництва</u>			
<i>Цех з виробництва ферментного препарату</i>	<i>План цеху</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Плакати</u>			
<i>Економічна частина</i>	<i>Таблиця</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	

					<i>162.01.06.00 000 ВР</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розробив</i>	<i>Кофланович</i>				<i>Виробництво ферментного препарату фітази</i>	<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевірив</i>	<i>Калюжная</i>						<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Н. контр.</i>					<i>Пояснювальна записка</i>	<i>НФаУ Кафедра біотехнології</i>		
<i>Затвердив</i>	<i>Хохленкова</i>							

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Маркетингові дослідження.....	6
2 Аналітичний огляд.....	21
3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	37
4 Технологічні розрахунки.....	44
5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу.....	53
6 Контроль якості виробництва	61
7 Автоматизація технологічного процесу	69
8 Забезпечення якості виробництва	70
9 План цеху із компонуванням обладнання.....	75
10 Економічна частина.....	76
Висновок.....	84
Література.....	86

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>			
<i>Змн</i>	<i>Арк</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Ковланович</i>			<i>Виробництво ферментного препарату фітази</i>	<i>Лист</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перев.</i>		<i>Калюжная</i>					2	88
<i>Н. контр.</i>					<i>Відомість роботи</i>	<i>НФаУ кафедра БТ</i>		
<i>Утв.</i>		<i>Хохленкова .</i>						

ВСТУП

Актуальність теми. Годування тварин як наука - це відносно нова галузь знань з історією близько 100 років. Інновації в цій галузі направлені на підвищення продуктивності тваринництва, пошук економічної вигоди та поліпшення екологічної ситуації. Революційно-прикладним відкриттям у кормовій індустрії тварин за останні десятиріччя стало підвищення ефективності годування за рахунок використання ферментів. Особливий інтерес представляють розробки на основі бактеріальних ферментів, оскільки мікроорганізми вирощують на доступних середовищах, бактеріальні білки легше підлягають процедурі очищення, біохімія та генетика багатьох з них детально вивчені, секвеновані геноми багатьох бактерій. З іншого боку, геноми бактерій володіють потужними механізмами адаптації, що визначають їх широкий метаболічний потенціал і здатність життєдіяльності у різноманітних екологічних умовах, зокрема екстремальні. Вони здатні розщепляти велику кількість недоступних іншим організмам сполук. Таким видом ферменту є фітаза, яка каталізує відщеплення неорганічного азоту від фітатів.

Фітазу широко використовують у тваринництві в якості кормової добавки, тому тема роботи, присвячена вдосконаленню виробництва вітчизняного препарату, є актуальною.

Метою роботи є удосконалення виробництва ферменту фітаза за рахунок технічного переоснащення стадії приготування живильного середовища для культивування продуцента. Це переоснащення направлено на зменшення часу проведення процесу та витрат сировини за рахунок використання сучасного та автоматизованого обладнання на цій стадії.

Для досягнення поставленої мети було поставлено наступні **завдання**:

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						3
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- проаналізувати вітчизняний ринок виробництва ферментних препаратів для застосування у тваринництві;

- провести аналіз літературних джерел стосовно виробництва ферментних препаратів на основі мікробного синтезу, розглянути загальні етапи виробництва мікробних ферментів та потенційні продуценти серед мікроорганізмів;

- охарактеризувати фермент фітазу, яка випускається компанією «ENZIM BIOTECH» під торговою назвою Ладозим Прокси, біологічний агент - гриб *Aspergillus niger*, який використовується для отримання ферменту;

- обрати та розрахувати устаткування виробництва та основного обладнання - реактору, що використовується на стадії отримання живильного середовища для вирощування продуцента;

- скласти біологічну, технологічну та апаратурну схеми виробництва із вказанням засобів автоматизації, спроектувати план виробництва ферментних препаратів на підприємстві;

- виокреслити критичні параметри виробництва, навести вимоги нормативної документації до випуску ферментних препаратів та виконання цих вимог на підприємстві;

- здійснити техніко-економічне обґрунтування запропонованих рішень щодо удосконалення виробництва ферментного препарату фітази.

Об'єктом кваліфікаційної роботи є фермент фітаза, яка під торговою назвою Ладозим Прокси (фітаза-3) випускається українською компанією «ENZIM BIOTECH», на основі гриба продуцента *Aspergillus niger*.

Предметом роботи є вивчення технології виробництва ферментного препарату фітази з повним біотехнологічним циклом на основі культивування *Aspergillus niger* та удосконалення виробництва за рахунок впровадження сучасних технологічних рішень.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

У роботі використано наступні наукові *методи*: поворотні (елементарно-теоретичні) аналіз та синтез, індукція та дедукція.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані у роботі заходи щодо технічного переоснащення важливої стадії виробництва - приготування живильного середовища актуальні для впровадження на підприємстві та дозволять знизити витрати сировини та час проведення процесу.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 1. МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Ефективність використання ферментних препаратів у годуванні тварин

Ферментний препарат фітаза застосовується в годівлі свійських тварин та птиці для раціонів: племінного і промислового стада птиці, поросят та маточного поголів'я, молодняка та дорослих тварин, дійного стада та молодняка ВРХ на відгодівлі.

Корми у структурі собівартості продукції тваринництва займають 60-75 %, тому значні резерви збільшення рентабельності виробництва ховаються у підвищенні коефіцієнта корисної дії спожитих тваринами кормів. Частина поживних речовин кормів перебуває у важко доступних для організму тварин формах.

Підвищення перетравності поживних речовин дало б можливість отримати додаткову продукцію за тих самих витрат кормів. Питання про підвищення ефективності використання кормів у тваринництві є досить актуальним, сьогодні ведеться постійний пошук шляхів вирішення проблеми, при цьому використовують ряд препаратів та кормових добавок, серед яких вагоме місце відводиться ферментним препаратам.

Ферменти – це речовини білкової природи, які здатні змінювати швидкість біохімічних процесів в організмі. Іншими словами, це каталізатори біохімічних процесів, що сприяють розщеплюванню, або синтезу речовин в організмі з продуктів розпаду. Перш за все, їх застосування значно здешевлює корми (до 10%) і покращує їх засвоєння організмом. Застосування ферментів в годівлі бройлерів і свиней збільшує їх середньодобові прирости

					162.01.04.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

живої маси на 4-5% , несучість курей в середньому на 5 % при зниженні витрат кормів на 5-10%.

Для потреб сільського господарства промисловість випускає ферментні препарати грибового і бактеріального походження. Перші отримують методом поверхневого вирощування та позначають їх літерою П, другі шляхом глибинної культивування і позначають – Р. Залежно від рівня очищення ферментні препарати ділять на технічні і очищені. До технічних відносяться нативні неочищені культури. До очищених відносяться препарати, активність яких після очищення у 10-20 разів більше нативних. Залежно від дії на певні поживні речовини кормів ферменти проявляють амілолітичну, протеолітичну, пектинолітичну та целюлозолітичну активність. У тваринництві переважно використовуються ферменти, які належать до класу гідролаз: амілолітичні, протеолітичні та пектолітичні. Препарати класифікують за активністю основних ферментів. У сільському господарстві застосовуються багато подібних за природою та походженням препаратів які реалізуються під різними торговими марками.

Ферменти випускаються у формі мікрокапсул, гранул, в розсипному, або рідкому вигляді. Необхідність гранулювання і мікрокапсулювання ферментних препаратів зумовлена вимогами до охорони праці на біотехнологічних підприємствах, при цьому виробники стверджують, що такі форми препаратів мають добру сипучість, краще розподіляються в кормах, більш стабільні та безпечні для працівників в процесі їх введення в комбікорми. Сухі ферментні препарати, на відміну від рідких концентрованих форм, можна вводити в премікси, білково-вітамінно-мінеральні добавки, а у разі їх термостабільності – в розсипні комбікорми перед гранулюванням.

Ферменти на відміну від гормонів і біостимуляторів мають інший механізм впливу на організм тварин, при цьому вони не накопичуються в

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

організмі й продуктах тваринництва і не входять до складу кінцевих продуктів [2]. У травному каналі тварин і птиці виробляються власні ферменти, за допомогою яких і відбувається перетравлення поживних речовин кормів. Дорослі тварини можуть перетравлювати до 60-70 % поживних речовин корму, хоча травні залози виробляють достатню кількість пепсину, трипсину, амілази, ліпази та інших травних ферментів. Відомо, що молодняк тварин народжується із недорозвиненою ферментною системою травлення.

Потенціал цих кормів при годівлі тварин із однокамерним шлунком не повною мірою використовується організмом через значний вміст клітковини, у вівсі та ячмені її міститься відповідно 9-12 і 4-7 %, якщо обрушити зерно то вміст клітковини знижується до 2,5-3,5 % в ячмені та до 4-4,5 % у вівсі, при цьому перетравність речовин цих кормів хоч і підвищується, але повністю [2, 3].

Низька перетравність зернових зумовлена тим, що окрім клітковини в них у значних кількостях містяться інші некрохмалісті полісахариди зокрема бета- глюкани і пентозани. Вони містяться у клітинних стінках ендосперму зерна і при обрушуванні залишаються. По узагальненим даним, основними антипоживними речовинами пшениці, жита і тритікале є пентозани, більшість яких становлять арабіноксилани. У ячмені негативний вплив на засвоєння поживних речовин, у основному справляють Р-глюкани [3].

У тваринництві основними концентрованими кормами є ячмінь, овес, жито, непродовольча пшениця і продукти їх переробки.

Проте в тварин, особливо моногастричних, не виробляються власні ферменти, які могли б розщеплювати некрохмалісті полісахариди, через що вони майже не засвоюються організмом, при цьому некрохмалісті полісахариди перешкоджають доступу власних ферментів організму до інших поживних речовин та знижують їх перетравність. У травному тракті

										Арк.
										8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

некрохмалисті полісахариди утворюють в'язкий розчин, що обволікає гранули крохмалю і протеїнів, при цьому вміст кишкового тракту стає рідким і в'язким, що спричиняє його застій в кишечнику, в ньому розвиваються збудники хвороб, послід стає більш вологим і як наслідок відбувається зниження продуктивності птиці та тварин.

Більшість ферментних препаратів є комплексними, тобто крім основного компонента містять також ряд інших супутніх ферментів їх склад, співвідношення і кількість ферментів в них підбираються адресно і залежать від природи як зернової, так і білкової частини комбикормів. Так, наприклад, овес і ячмінь містять підвищену кількість клітковини, а клітинні стінки ендосперму цих видів зерна складаються на 75-80 % з Р-глюканів і на 20-25 % із арабіноксиланів. Тому в кормові раціони, що містять в кормовій частині переважно овес і ячмінь доцільно включати кормові ферментні препарати з високим вмістом целюлази і Р-глюканази і відносно меншим ксиланази.

На відміну від ячменю і вівса, пшениця, тритікале та жито містять невеликі кількості клітковини, а клітинні стінки їх ендосперму складаються на 75-80 % з арабіноксиланів і на 20-25 % – з Р-глюканів, тому в кормові раціони на їх основі необхідно включати кормові ферментні препарати з високим вмістом ксиланази, меншим – целюлази і р-глюканази [1, 2, 3].

У ряді випадків більш ефективним вважається застосування кормових ферментних препаратів, що містять целюлазу, ксиланазу і галактазу у поєднанні з препаратами, що містять фітазу, а-амілазу, протеазу і пектиназу.

В останні роки особливе значення надається застосуванню фітази. Цей фермент активно розщеплює фітинові комплекси та істотно збільшує засвоєння органічного фосфору з комбикорму.

При формуванні складу кормових ферментних препаратів враховуються також вид і вік тварин та птиці. У цілому позитивний ефект

										162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
											9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

більшості відомих кормових ферментних препаратів при введенні їх в комбікорми для тварин та птиці, полягає в наступному:

- руйнування стінок рослинних клітин, завдяки чому підвищується доступність наявних крохмалю, протеїну і жирів для дії ферментів травного тракту;

- підвищення перетравності поживних речовин та полегшення їх всмоктування в тонкому відділі кишечника;

- зменшення негативного впливу некрохмалистих полісахаридів, особливо розчинних їх фракцій;

- компенсація дефіциту власних травних ферментів, особливо у молодняку, та в стресових ситуаціях;

- поліпшення мікрофлори в тонкому відділі кишечника за рахунок зниження в'язкості хімусу та підвищення рівня моносахаридів.

Перераховані функції кормових ферментних препаратів, супроводжуються зміною наступних виробничих показників у тваринництві та птахівництві:

- кормова цінність раціонів зростає на 5-10 % за рахунок більш повного вилучення поживних речовин і вивільнення енергії при цьому їх засвоюваність підвищується на 6-10 %;

- знижується витрата кормів на одиницю продукції на 5-14 %;

- зростає продуктивність тварин і птиці на 5-12 %;

- з'являється можливість заміни таких дорогих компонентів кормів як кукурудза та соєвий шрот, більш дешевими (пшениця, тритікале, ячмінь, овес, жито, соняшникові шрот та макуха) з підвищеним вмістом клітковини, без зниження продуктивності;

- зменшується кількість і вологість посліду і як наслідок вологість підстилки;

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						10
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- поліпшується екологічна ситуація навколишнього середовища за рахунок більш повного засвоєння азоту та фосфору організмом тварин та зниження викиду цих речовин у навколишнє середовище на 20-40 %.

Отже, правильний підбір і використання ферментних препаратів в кормовиробництві дає можливість знизити витрати на годівлю та підвищити продуктивність тварин та птиці, при тих же затратах на виробництво.

1.2 Характеристика вітчизняних розробок на ринку ферментних препаратів

Нині для годівлі сільськогосподарських тварин широко застосовують ферменти. Обороти світового ринку цих препаратів перевищує 1 млрд доларів США і зростає в середньому на 13% щороку. Фахівці оцінюють ефект їх застосування (зниження собівартості кормів і поліпшення продуктивних показників худоби і птиці) в 5 млрд доларів. Зважаючи на ці дані, коефіцієнт окупності кормових ферментів для виробників кормів, м'яса і яєць становить 1:10. Крім того, зменшується виділення азоту і фосфору в навколишнє середовище, а отже, виграє екологія.

Корми становлять близько 70% загальних витрат у свинарстві, тому їх скорочення на одиницю продукції є основною причиною додавати ферменти. А постійне зростання цін на корми робить застосування препаратів, що гарантують швидку окупність витрачених коштів, усе привабливішим й актуальнішим. У свинарстві особливо вигідно додавати ферменти в раціони поросят, травна система яких ще недостатньо розвинена.

Останнім часом все більшого значення набуває тенденція підвищення поживного потенціалу комбікорму з метою зниження витрат кормів на виробництво тваринницької продукції. Роль проміжної ланки між тваринами та поживним потенціалом кормів беруть на себе ферменти.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

Ще декілька років тому, питання щодо доцільності застосування екзогенних ферментних препаратів у складі комбікормів для тварин було суперечливим [19]. Проте, краще розуміння дії промислових ферментів, а також успіхи біотехнологічної промисловості в розробці нових ферментних препаратів, змінили ситуацію.

Нині ферменти широко застосовуються в багатьох країнах світу з метою поліпшення якості комбікормів, які виготовляють на основі зерна ячменю, пшениці, суміші пшениці та ячменю, а також інших зернових культур.

Найширше ферментні препарати застосовують у Великій Британії, де більше 70 % комбікормів для молодняку свиней збагачують ферментними препаратами [12]. Найбільших успіхів у застосуванні кормових ферментних препаратів досягли Іспанія, Швеція, Норвегія та Фінляндія [8]. Більшість інших країн швидкими темпами наздоганяють країн-лідерів щодо застосування кормових ферментних препаратів у раціонах тварин [10].

В сучасних господарськоекonomічних умовах важливе значення має спрямування зусиль науковців на підвищення ефективності використання поживних речовин раціонів, складених із кормів власного виробництва. Адже більшість тварин виробляється саме на таких кормах, а придбання комбікормів заводського виробництва часто обмежене, через високу їх вартість [15].

Вийти з положення можна завдяки застосуванню в годівлі тварин кормових добавок різної природи. Покращення споживання та підвищення ефективності використання кормів, одержання максимальної продуктивності тварин забезпечується високим рівнем збалансованої годівлі з використанням різних кормових добавок.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Аналіз наукової літератури показав, що на сучасному етапі розвитку комбікормової промисловості, в годівлі тварин застосовується велика кількість кормових добавок [13].

Багато великих фірм США, Англії, Франції та інших країн світу почали постачати на ринок України кормові добавки нового покоління різного спектру дії: смакові та ароматні речовини, пробіотики, у тому числі й ферментні препарати. В останні роки перспективними є застосування біологічно активних речовин, що виробляє біотехнологічна промисловість. До них відносяться і ферментні препарати [7].

Обмеження у використанні кормових антибіотиків стало стимулом інтенсивного проведення наукових пошуків в сфері ензимології – пробіотиків та ферментів. Якраз останні відіграють важливу роль в розщепленні складових частин корму, підвищуючи їх продуктивну дію. В цьому плані, сумісно з працівниками Науково-біотехнологічного центру «ПП БТУ-Центр» (м. Ладижин, Вінницька область), були створені нові ферментні препарати, такі як мацераза, міновіт, міназа, мультиензимні композиції МЕК-1, МЕК-2 і вивчено їх вплив на вивільнення розчинних білків та амінного азоту в концентрованих кормах [9].

МЕК-1 – мультиензимна композиція, до складу якої входять амілосубтилін, мацербацилін, протосубтилін, целотеррин. Завдяки застосуванню ферментів амілолітичної та протеолітичної дії, препарат інтенсифікує процес розщеплення та засвоєння вуглеводів та протеїнів корму, а наявність ферментів з целюлолітичною, ксиланазною, пектаттранселіміназною та бета-глюканазною активністю забезпечує гідроліз рослинних високомолекулярних вуглеводів некрохмальної природи (целюлози, геміцелюлози, ксилози, бета-глюкану та ін.), які в звичайних умовах не засвоюються в травному каналі птиці у зв'язку з відсутністю секреції відповідних ферментів. МЕК-1 особливо ефективний при

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

застосуванні в складі комбікормів таких компонентів, як ячмінь, овес та фуражна пшениця. Мультиензимні композиції запобігають негативній дії антипоживних факторів зерна жита і ячменю та підвищують доступність, перетравність і засвоєння поживних речовин кормів

Тому ферментні препарати мацераза, міновіт та міназа *in vitro* проявляють високу активність при розщепленні білкових частинок концентрованих кормів. Найвища ефективність вивільнення розчинних білків та амінного азоту з різних видів концентрованих кормів спостерігається при використанні ферментної композиції МЕК-БТУ [1].

При виробництві свинини на кормах власного виробництва в раціонах тварин не вистачає, як правило, мікроелементів – Купруму, Феруму, Кобальту, Мангану, Цинку і Йоду. У таких раціонах також присутні некрохмальні полісахариди корму – геміцелюлоза, ксилан, протопектин, лігнін, що важко перетравлюються. Тому були створені два премікси – міназа і міновіт, які містять згадані мікроелементи у науково обґрунтованих кількостях, ферментний препарат мацеразу, а до складу міновіту входять ще й вітаміни В1, В2 і В12 [6].

Ферментний препарат мацераза посаджена на спеціальний носій і володіє високою стабільністю в кислій зоні рН, що дуже важливо при проходженні його через шлунок. Основними ферментами мацерази є пектаттранселіміназа і ксиланаза. Перший з них має високу мацеруючу здатність, тобто розрихлює цементуючі речовини рослинних тканин, руйнує структури клітинних стінок, забезпечує гідроліз резервних рослинних не крохмальних полісахаридів. Таким чином, мацерація міжклітинних перегородок збільшує доступ амілолітичних і протеолітичних ферментів до основних поживних речовин клітин корму. Тому при введенні в раціон молодняку свиней мінази спостерігається тенденція до збільшення в крові вмісту кальцію, заліза, альфа-глобулінів, лімфоцитів, еозинофілів і

										Арк.
										14
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.06.00 000 ПЗ					

зменшення базофілів. При використанні в раціонах молодняку свиней мінази і міновіту в розрахунку на 4 г на 100 кг живої маси переважна більшість морфологічних і біохімічних показників крові відповідають значенню клінічно здорових тварин

До нових біологічно-активних кормових добавок відносять і мінерально-ферментну кормову добавку міназу, яка розроблена працівниками Науково-біотехнологічного підприємства «ПП БТУ-Центр» та Вінницького національного аграрного університету [6]. Як зазначають вчені, застосування мінази в годівлі свиней в період вирощування та відгодівлі підвищує продуктивну дію корму та покращує перетравність поживних речовин, забезпечує високий рівень обміну речовин у тварин, не впливає негативно на гематологічні показники та структуру внутрішніх органів, дає змогу одержувати свинину високої якості. Згодовування молодняку свиней мінази у дозі 4 г на 100 кг живої маси є найбільш оптимальним. При цьому середньодобові прирости свиней за період дорощування підвищуються на 19,1 %, а витрати корму на 1 кг приросту живої маси знижуються на 16 %. Є також дані, що використання мінази в годівлі молодняку свиней в період дорощування та відгодівлі сприяє підвищенню середньодобових приростів живої маси тварин відповідно на 16,0 та 14,1 % та зниженню витрат кормів на одиницю приросту живої маси

Міновіт містить комплекс мікроелементів (Цинк, Манган, Кобальт, Купрум, Йод), вітаміни групи В та ферментний препарат мацеразу. Його 34 використання покращує перетравність поживних речовин, засвоєння азоту кормів, внаслідок чого зростають середньодобові прирости молодняку свиней [5]

При використанні в годівлі свиней ферментів групи Порзим середньодобові прирости молодняку підвищувалися на 4,0–13,0 % із одночасним поліпшенням конверсії кормів.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

За включення в раціони молодняку свиней ферментного препарату Мацеробациліну у дозах 0,2–0,6 г на 100 кг живої маси спостерігалось підвищення інтенсивності росту, відгодівельних та забійних якостей тварин [10]. Мацеробацилін – комплекс пектолiтичних ферментів, головним з яких є пектат-транселіміназа, котрі розщеплюють волокнисті частини рослин і покращують доступ пектиназ та целюлаз до відповідного субстрату. Препарат має виражений ефект нормалізації травлення у сільськогосподарських тварин. При введенні препарату в раціон жуйних тварин у їхньому рубці підвищується кількість інфузорій, прискорюється трансформація молочної кислоти в пропіонову, активізується моторна функція передшлунків, підвищується апетит та м'ясна продуктивність тварин. Остання характеризується кількісними та якісними показниками. Крім генетичної обумовленості та факторів зовнішнього середовища, на якість свинини суттєвий вплив здійснюють також вік, жива маса тварин, особливості відгодівлі, транспортування і забою. Ці фактори також в значній мірі можуть служити в якості ефективних прийомів цілеспрямованого управління формуванням якості туш та виходу м'яса і сала [9].

Як показує практика, останнім часом бажання багатьох товаровиробників скоротити період відгодівлі свиней за рахунок використання зарубіжних кормових добавок, зокрема хімічного походження, для одержання високих середньодобових приростів живої маси (1000 г і вище), не завжди виправдано.

Ферментні препарати значно покращують фізичний стан тварин, однак м'язова і жирова тканина в їх організмі не встигають досягти повного фізіологічного дозрівання. У результаті одержують водянисту, бліду свинину, що погано зберігається. За даними фізико-хімічних досліджень процес гліколізу в повному обсязі проходить лише в м'язах умовно нормальних туш

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						16
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

Термостабільні препарати, що містять екзогенні фітази, сприяють перетравлюванню фітатів та кращому засвоєнню органічного фосфору. Додавання екзогенної фітази в комбікорми для свиней різко підвищує рівень доступності не тільки фосфору, але й кальцію, цинку і білків.

У цілому використання кормових ферментних препаратів дає наступні переваги:

- можливість використання дешевших кормів без зниження продуктивності тварин;

- підвищення рівня доступності крохмалю, протеїну, жирів для впливу власних ферментів травного тракту, вивільнення і краще засвоєння додаткової обмінної енергії, підвищення кормової цінності раціонів;

- усунення негативного ефекту антипоживних некрохмалистих полісахаридів і підвищення перетравності поживних речовин кормів;

- поліпшення мікрофлори кишечника, зниження рівня кишкових захворювань, поповнення власної ферментної системи тварин;

- підвищення продуктивності та збереженості молодняку та дорослого поголів'я свиней за незмінних раціонів;

- поліпшення гігієнічних умов утримання за рахунок зменшення кількості і вологості випорожнень і підстилки;

- покращання екологічної обстановки навколишнього середовища за рахунок більш повного засвоєння азоту і фосфору в організмі тварин і зниження виділення цих речовин у довкілля.

Зазначені функції сучасних ферментних препаратів і їх вплив на поліпшення виробничих, господарських і економічних показників незаперечно доводять обґрунтовану доцільність їхнього використання у годівлі різних технологічних груп свиней

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						17
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1.3 Виробники ферментних препаратів

Визнаний лідер у сфері виробництва кормових ферментів – спеціалізована міжнародна біотехнологічна компанія Finn Feeds International, що зареєстрована у Великій Британії.

Крім неї існують й інші відомі у світі виробники кормових ферментних препаратів. Фірма Hoffman La Roche (Швейцарія) виробляє мультиензимний препарат RoxazymeG для підвищення ефективності перетравлення поживних речовин зернових компонентів комбикормів для сільськогосподарської птиці та свиней (норма введення – 8–15 кг у розрахунку на 1 т преміксу), ферментні препарати RonozymeWX CT та RonozymeA CT для поліпшення засвоюваності пшеничних, пшенично-ячмінних раціонів птиці і свиней (норма введення – 15–25 кг та 5–10 кг відповідно у розрахунку на 1 т преміксу), RonozymeVP CT для раціонів з високим вмістом соняшникового та соєвого шротів (норма введення – 25–40 кг у розрахунку на 1 т преміксу), Ronozyme P CT для поліпшення засвоюваності фосфору, кальцію та 40 мікроелементів з рослинних кормів (норма введення – 18–30 кг у розрахунку на 1 т преміксу).

Компанія АО «Biosinteze» (Литва) розробила ряд мультиензимних композицій: Vilzim, які містять ксиланазу, бета-глюканазу, целюлозний комплекс, фітазу, полігалактураназу, амілазу та протеазу.

Бельгійська компанія Kemip виробляє мультиензимний комплекс Kemzime, до складу якого входять бета-глюканазу, целюлазу, амілазу, протеазу і ліпазу. Характерно те, що при гранулюванні комбикормів зберігається до 80–90 % активності окремих ферментів. Бета-глюканазна та ксилазна активність проявляється також в раціонах, які містять шроти та

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						18
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

висівки пшеничні. Термін зберігання – 5–6 місяців. Рекомендовані дози введення – 100 та 150 г/т комбікорму.

Фірма Даніско Інгредієнтс (Danisco Ingredients, Данія) випускає ферментний препарат GrindazymGP 5000 – порошок сіро-жовтого кольору, суміш ферментів (ксиланази та бета-глюканази: (глюканазна активність не менша ніж 5000 од., ксиланазна – не менша ніж 12000 од.), що сприяє розщепленню полісахаридів, зменшує в'язкість хімусу, поліпшує засвоєння поживних речовин. GrindazymGP 5000 підвищує продуктивність порослят та свиней на відгодівлі. Згодовується з кормом у дозі 500 г/т. Термін придатності – 2 роки за умов зберігання в сухому, темному місці за температури 10–20 °С.

Введення мультиензимної композиції «Кемзайм» у раціон тварин суттєво впливає на накопичення кальцію в їх організмі, а також на ступінь використання цього елемента з раціону.

Французька фірма «Adisseo» виробляє ферментний препарат Ровабіо Ксилан П. Це концентрований препарат у вигляді світло-бежевого порошку, який має ендо-1,4-бета-ксиланазну та бета-глюканазну активність. Активність препарату 22000 од./г. Ровабіо Ксилан П забезпечує гідроліз пентозану та глюкану. Рекомендується до застосування в складі комбікормів та кормових сумішей, які містять до 70 % зерна пшениці та ячменю або до 40 % зерна вівса та жита. Норма введення до складу 1 %-них преміксів становить 5000 г/т.

Комбікорми з Ровабіо Ксиланом П не рекомендується гранулювати, оскільки при цьому препарат втрачає основну частину своєї активності. Ровабіо Ксилан П підвищує рівень метаболізму енергії зернових у середньому на 4 % для пшениці та на 7 % для ячменю, вівса та жита. У дослідях на свинях, в раціон яких додавали ферментний продукт Ровабіо,

										162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
											19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

тварини досягали живої маси 110 кг за 183 дні, що на 18 днів раніше, ніж їх контрольні ровесники, які Ровабіо не одержували.

Сьогодні на ринках кормових добавок України використовують, крім вищеназваних, такі ензимні композиції як Роксазим, Натугрейн, Натуфос, Гриндазим, Целлобактерин, МЕК та інші.

Всі зазначені групи препаратів, по суті, є новими біологічно активними добавками, що здатні корегувати як стан кишкового мікробіоценозу, так і загальний метаболізм енергії, поживних та мінеральних речовин. Тому їх використання є ефективним у сільському господарстві для годівлі свійських тварин.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						20
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

РОЗДІЛ 2. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

2.1 Характеристика ферментних препаратів для годівлі тварин в групі кормових добавок

Закон України «Про безпечність та гігієну кормів» визначає правові та організаційні засади гарантування безпечності кормів у процесі їх виробництва, обігу та використання, зокрема встановлює вимоги щодо гігієни, маркування, пакування та представлення кормів, регулює відповідні суспільні відносини між операторами ринку та органами державної влади та дає визначення основних термінів (рис. 2.1).



Рис. 2.1 - Структура груп кормів

Проект Закону України «Про корми» дає наступні сучасні визначення:

- Корм - будь-яка речовина або продукт, включаючи кормові добавки, перероблені, частково перероблені чи неперероблені, призначені для годування тварин;
- Кормові матеріали - продукти рослинного або тваринного походження у їхньому природному стані, свіжі або консервовані та продукти

їх промислової переробки, а також органічні та неорганічні речовини, що містять або не містять кормові добавки, які призначені для годування тварин безпосередньо або після переробки, для використання у приготуванні кормових сумішей, чи як носії для преміксів;

- Кормові добавки - речовини, мікроорганізми або суміші, інші ніж кормовий матеріал або премікси, які спеціально додаються до корму або води з метою виконання однієї чи декількох з таких функцій: задоволення поживних потреб тварин, забезпечення сприятливого впливу на характеристики кормів, продуктів тваринного походження, екологічні наслідки тваринницької діяльності, продуктивність та благополуччя тварин, зокрема шляхом впливу на шлунково-кишкову флору та засвоюваність кормів чи колір декоративних рибок та птахів, здійснення кокцидіостатичної чи гістомоностатичної дії;

- Кормова суміш - суміш, що складається щонайменше з двох кормових матеріалів, що містять або не містять кормові добавки, призначена для згодовування тваринам як повнораціонний або додатковий корм;

- Повнораціонний корм - кормова суміш, яка завдяки своєму складу повністю забезпечує потреби організму тварини в поживних і біологічно активних речовинах та є достатньою для її добового раціону; комбікорми — кормові суміші, склад яких є достатнім для денного раціону тварин;

- Додаткові корми - кормові суміші, що мають високий вміст певних речовин, але, зважаючи на їх склад, є достатніми для добового раціону тварин лише за умови їх використання разом з іншими кормами.

Категорії кормових добавок:

- Технологічні добавки (речовини, що додаються з врахуванням технології виробництва - консерванти, антиоксиданти, емульгатори, стабілізатори, радіопротектори, добавки для силосування, сорбенти мікотоксинів та інші);

									162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
										22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

- Сенсорні добавки (речовини, які при додаванні в корм змінюють органолептичні чи візуальні властивості - барвники, ароматизатори та підсилювачі апетиту);
- Поживні добавки (вітаміни, провітаміни і інші хімічні субстанції подібної дії; мікроелементи та їх суміші; амінокислоти та їх солі, аналоги амінокислот, сечовина та її похідні і інші);
- Зоотехнічні добавки (покращувачі травлення, стабілізатори кишкової флори, субстанції, які корисно впливають на зовнішнє середовище, інші);
- Кокцидіостатики і гістомоностатики.
- Премікси - суміші кормових добавок, або суміші однієї кормової добавки, або кількох кормових добавок з кормовими матеріалами чи водою, які використовуються як носії, не призначені для безпосереднього годування тварин.

Сфера дії цього Закону поширюється на суспільні відносини між операторами ринку та органами державної влади щодо гарантування безпеки кормів на етапах їх виробництва, обігу та використання, зокрема шляхом забезпечення належної гігієни, маркування, пакування, представлення кормів, а також належної практики годування продуктивних тварин

До кормових добавок відносяться ферментні препарати, що використовуються у годівлі тварин.

Термін «фермент» походить від латинського слова fermentum – закваска. Поряд з цим поняттям використовується рівноцінний термін «ензим» (en zyme – в дріжджах) грецького походження.

Ферменти – це біологічні каталізатори, що викликають багаторазове прискорення біохімічних реакцій, які забезпечують зміну хімічного складу і властивостей поживних речовин.

						<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
							23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

Ферменти – прискорювачі реакцій, але при цьому самі вони не входять до складу кінцевих продуктів реакцій. Ферментів, що виробляються в організмі тварин і птахів, недостатньо для повноцінного засвоєння поживних речовин рослинного походження. Так, наприклад, свині не здатні засвоїти більше 15-25% спожитого корму.

Основним завданням кормових ферментів є підвищення цінності корму за рахунок звільнення слабодоступної частини поживних речовин в кормовій сировині і усунення дії антипоживних чинників.

Основна біологічна дія кормових ферментів полягає в наступному:

- поліпшується засвоєння білків і вуглеводів корму за рахунок руйнування клітинних оболонок;

- підвищується активність власних травних ферментів і процесів всмоктування, поліпшується мікробіологічне середовище шлунку за рахунок зниження в'язкості;

- поновлюється дефіцит травних ферментів на ранніх стадіях розвитку, а також при стресі.

У свою чергу ці біологічні ефекти призводять до поліпшення господарсько-корисних і екологічних показників виробництва:

- більш повно засвоюються поживні речовини і енергія корму.

Фактична поживність раціону зростає на 5 – 10%;

- знижуються витрати корму на отримання одиниці продукції на 5 – 15%;

- зростає продуктивність при незмінних раціонах;

- можлива заміна дорогих компонентів корму на більш дешеві без зниження продуктивності;

- знижується рівень інфекційних захворювань і потреба в антибіотиках;

- зменшується обсяг і вологість екскрементів; та ін.

										162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
											24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

2.2 Роль ферментних препаратів у тваринництві

Для збагачення комбікормів і раціонів сільськогосподарських тварин використовують моно- і мульти- ферментні препарати:

Моноферментні – у складі один фермент (наприклад: протеаза або амілаза або фітаза та ін.), що впливає на один вид субстрату

Мультиферментні (поліферментні, мультиензимні) – в складі три і більше ферментів в різному поєднанні.

Останнім часом отримують більшого поширення Поліферментні препарати (мультиензимні композиції), що мають ряд переваг:

– Максимальний набір активностей, діє одночасно на кілька типів і видів субстратів, що підвищує їх ефективність;

– Ферменти підібрані в оптимальному співвідношенні, не знижуючи, а посилюючи активності один одного, працюючи в широких діапазонах умов середовища шлунково-кишкового тракту;

– Дозволяють зробити більш точний розрахунок рецептури по одній загальній матриці;

– Краще розподіляються в кормі, ніж моноферменти, укладені в самостійні мікрогранули (капсули);

– Істотно дешевше окремих ферментних препаратів за сукупною вартістю.

За твердженнями вчених, сьогодні ферментні добавки, доцільність застосування яких широко висвітлена у науковій літературі, увійшли у кормовий баланс виробництва та стали традиційними.

Таким чином, використання ензимних препаратів у раціонах сільськогосподарських тварин має перспективне науково-господарське значення. Покращується перетравність і використання поживних речовин корму, підвищуються метаболічні процеси травлення, завдяки яким

										Арк.
										25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

поліпшується використання поживних речовин рослинних кормів, відзначається також позитивний вплив на якість продукції та здоров'я тварин (зменшується кількість випадків захворювань шлунково-кишкового тракту).

Результатами наукових досліджень доведено, що використання мультиензимних препаратів різної дії в оптимальних дозах у раціонах моногастричних тварин є ефективним і економічно доцільним. Вони підвищують ферментативний фон травного каналу, який призводить до підвищення рівня засвоєння поживних речовин корму, внаслідок чого в травній системі утворюється висока концентрація продуктів, назначених для всмоктування тканинами організму. Цим і пояснюється позитивна дія ферментних препаратів в організмі моногастричних тварин. Перспективність вивчення і використання ферментних препаратів у тваринництві беззаперечна. А подальші дослідження щодо їх застосування з метою підвищення продуктивності тварин та якості продукції мають важливе значення, особливо за випробування новостворених ензимних комплексів.

2.3 Характеристика мікробних фітаз серед групи ферментних препаратів

Фосфор є одним із найбільш надлишкових елементів літосфери. Гетеротрофні організми одержують фосфор із рослин, у яких цей елемент знаходиться головним чином у вигляді фітатів. Фітати являють собою кальцієві та магнієві солі інозитолгексафосфорної кислоти (рис. 2.2). На фітати припадає до двох третин всього фосфору в їжі, третина, що залишилася, представлена неорганічним фосфором, що легко засвоюється (Фн) [6].

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

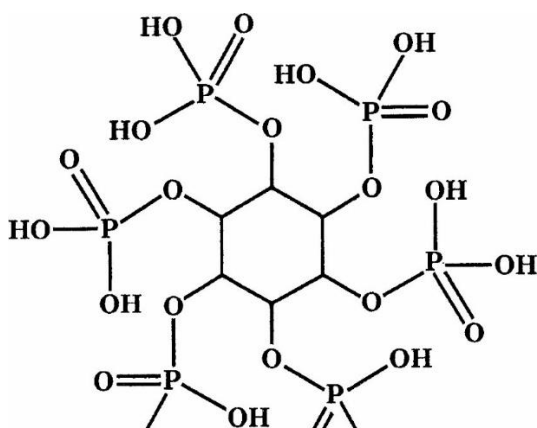


Рис. 2.2 - Фітинова (інозитолгексафосфорна) кислота

Однак фосфор у складі фітатів повною мірою недоступний людині та багатьом сільськогосподарським тваринам (наприклад, великої рогатої худоби, свиням та свійській птиці) через відсутність або недостатню кількість фітатдеградуючих ферментів у шлунково-кишковому тракті.

Крім того, фітати через сильний негативний заряд ефективно пов'язують іони кальцію, цинку і заліза, що різко знижує всмоктування цих важливих мінеральних речовин у кишечнику. Ця особливість фітатів є однією з причин дефіциту заліза, від якого страждають понад три мільярди людей на планеті. Утворення комплексів фітатів із білками погіршує поживну цінність кормів. Нарешті незасвоєний фосфор виділяється тваринами у середовище, представляє значну екологічну проблему, оскільки призводить до евтрофікації водойм з усіма згубними наслідками для водних організмів [9].

Саме тому зростає інтерес до ферментів, які каталізують відщеплення неорганічного фосфату від фітатів.

Фітази. У біологічній системі гідроліз фітинових кислот до міо-інозиту і фосфатів вважається важливою реакцією енергетичного обміну, сигнальних і регуляторних шляхів метаболізму. Додавання фітази до кормів збільшує доступність фітинового фосфору з рослинної їжі і одночасно

дозволяє зменшити виділення фосфору в середу. Збільшення вмісту фітази в їжі людини може підвищити доступність іонів заліза та цинку.

Фітази (міо-інозітолгексакісфосфатфосфогідролази) - це особливий підклас кислих фосфатаз (КФ), що каталізують відщеплення фосфатів від фітинових кислот, основний запас форм фосфору в рослинній їжі: злаках, бобах і горіхах.

Існує дві групи фітаз: 3-фітази (Е.С.3.1.3.8.) або 6-фітази (Е.С.3.1.3.26), залежно від позиції фосфомоноєфірної групи фітинової кислоти, за якою відбувається гідроліз. Найбільш численна та вивчена група фітатдеградуючих ферментів відноситься до сімейства гістидинових кислих фосфатаз [16]. Так само, як у КФ дріжджів, рівень синтезу фітаз залежить від кількості неорганічного фосфату у середовищі [29].

Ферменти цієї групи мають консервативну амінокислотну послідовність RHGXRXP в активному центрі, яка характерна для кислих фосфатаз з високою молекулярною масою, а також С-кінцевим (гістидин у положенні 361 і аспартат у положенні 362). До цієї групи входять найвідоміші сьогодні фітази PhyA і PhyB гриба *Aspergillus niger*, які синтезуються клітинами в умовах дефіциту фосфору. Сюди відносяться також КФ Ph03p, Ph05p, Ph011p *Saccharomyces cerevisiae* та Ph01p, Ph04p *Schizosaccharomyces pombe* [13].

З відкриттям фітази особливої важливості набуває вивчення біохімічних властивостей ферментів різного походження. Оскільки фітаза служить харчовою добавкою для тварин, важливими властивостями ферменту є висока специфічна активність, широка субстратна специфічність, стабільність у широкому діапазоні рН, стабільність при зберіганні, дражуванні корму та проходженні через травний тракт. Стійкість до високих температур є найбільш важливою характеристикою, так як дражування кормів зазвичай відбувається при температурі 65-95 °С. У багатьох

									Арк.
									28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.06.00 000 ПЗ				

лабораторіях світу ведеться активний пошук нових зручних джерел фітази, розробка шляхів оптимізації синтезу цього білка і способів мінімізації витрат на його виробництво в промислових масштабах.

Розвиток мікробних систем експресії гетерологічних генів робить доступним широкомасштабне виробництво фітази за низькою ціною. До кінця ХХ ст. річні продажі фітази як кормової добавки були оцінені у розмірі 500 млн доларів США, при цьому вони продовжують зростати [16].

Таким чином, в даний час мікроорганізми, що продукують фітази, привертають більшу увагу і набувають великої цінності в харчовій промисловості та на ринку кормових добавок для тварин.

У природі фітази виявлені у грибів, бактерій та в насінні багатьох рослин. Структурні гени фітаз були ідентифіковані та виділені з грибів, бактерій та рослин. Ці гени були експресовані в різних організмах, таких як дріжджі або рослини.

Ферменти бактерій. Ферменти з фітазною активністю були виявлені у представників родів *Bacillus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Treponema sp.*, видів *Klebsiella tenigena*, *Escherichia coli*.

У *E. coli* ідентифіковано ген *appA2*, що кодує білок з фосфатазною/фітазною активністю з оптимумом рН 2.5 і гомологічний на 95% гену КФ *AppA E. coli* (відмінність між білками становить 7 амінокислот) [21]. Ген *appA2* був клонований у клітинах *Streptomyces lividans*, які синтезували та секретували неглікозилюваний білок з молекулярною масою 45 кДа [24]. Крім того, ген *appA2* був експресований у клітинах дріжджів *Pichia pastoris*, *S. cerevisiae* та *S. pombe*. Всі три види дріжджів синтезували екстраклітинну рекомбінантну фітазу з молекулярною масою в межах 51.5-56 кДа, оптимумами рН 3.5 і температури 55 °С. Збільшення молекулярної маси було зумовлено різним ступенем глікозилювання рекомбінантного білка. При цьому найвищий рівень продукції був досягнутий у метилотрофних дріжджів

										Арк.
										29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.06.00 000 ПЗ					

P. pastoris (272 Од/мл середовища), тоді як рівень продукції цього білка у *S. pombe* склав всього 2,8 Од/мл середовища [14].

Ген *appA2* фітази *E. coli* використовували для отримання трансгенних мишей. Ген експресували в клітинах слинних залоз мишей, внаслідок чого в слині було виявлено біологічно активний глікозилований фермент (55 кДа), що призвело до значного зменшення екскреції фосфору в сечу.

Цей успішний експеримент одна із шляхів вирішення проблем фосфатних кормових добавок і запобігання фосфорного забруднення середовища під час розведення сільськогосподарських тварин [8].

Таким чином, в даний час найбільш вивченою бактеріальною фітазою є *appA2 E.coli*, але цей фермент не виробляється у промислових масштабах.

Фітази грибів. Фітатдеградуючі ферменти виявлені у різних видів міцеліальних грибів, таких як *Aspergillus sp.*, *Emericella nidulans*, *Myceliophthora thermophila*, *Talaromyces thermophilus*, *Thermomyces lanuginosus*, *Rhizopus oligosporus*, *Myceliophthora thermophila*. Фітази *Aspergillus sp.* та *Peniophora sp.* виробляються в комерційних масштабах для використання як кормові добавки [11].

Усі досліджені фітази міцеліальних грибів є мономерними білками з різним ступенем глікозилювання.

Фітази *Aspergillus sp.* Фітази синтезують різні представники *Aspergillus sp.*: *A. niger*, *A. carbonarius*, *A. ficuum*, *A. fumigatus*, *A. terreus*.

У *A. niger* виявлено два типи фітаз - *PhyA* та *PhyB*. Синтез обох фітаз у штамі дикого типу *A. niger* NRRL 3135 пригнічується підвищенням концентрації фосфату [29].

Сьогодні головним джерелом та продуцентом фітази є вид *A. niger*, а саме штам дикого типу *A. niger* NRRL 3 135, з якого був виділений ген *PhyA*, що кодує кислу фосфатазу з фітатдеградуючою активністю. Однак власна продукція фітази А була недостатньою, тому ген *PhyA* був клонований під

									Арк.
									30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.06.00 000 ПЗ				

контролем промотору гена глюкоамілази *A. niger* і експресований в клітинах штаму *A. niger* NRRL 3135. Це дозволило обійти репресію фосфатом і підвищити рівень продукції фітази в 52 рази штаму дикого типу, що становило 7.9 г білка на 1 л середовища [29].

Фітаза А (*PhyA*) є секретованим мономерним глікопротеїном з молекулярною масою приблизно 85 кДа, який має два оптимуми рН реакції (2.5 і 5.0) і температурний оптимум при 58 °С. Білок має 10 потенційних сайтів. Ступінь глікозилювання білка залежить від системи експресії. Однак після деглікозилювання рекомбінантна фітаза зберігає 95% своєї вихідної активності, отже, глікозилювання не впливає на активність фітази [32].

Фітаза В (*PhyB*) є тетрамером. Фермент здатний гідролізувати фітати тільки при значенні рН 2.0-2.5, а при рН 5.0 активність фітази відсутня на відміну від фітази А. У порівнянні з *PhyA* фітаза В більш стійка до підвищення температури [26].

Незважаючи на те, що фітаза А аспергіла має високу спорідненість до фітинової кислоти, її низький вихід, а також вузькі межі термостабільності і висока вартість ферменту роблять цей організм не найпридатнішим джерелом фітази для виготовлення кормових добавок для тварин. Тому зараз актуальним є пошук інших мікроорганізмів-продуцентів фітази.

На даний момент проведені експерименти з експресії гена *phyA* в насінні тютюну та листі сої, а також у клітинах *E. coli*, дріжджів *S. cerevisiae* та *P. pastois*. Отримано штами метилотрофних дріжджів *P. pastois* з високим рівнем продукції фітази *PhyA* аспергілу. Фізико-хімічні властивості рекомбінантного ферменту не відрізнялися від *PhyA A. niger*.

Аналогічні роботи було проведено з фітазою *A.fumigatus*. Ген фітази *A.fumigatus* був експресований у системі *P. pastoris*. Дріжджі секретували 729 мг білка на 1 л культури. Рекомбінантна фітаза мала оптимуми рН і

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						31
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

температури, молекулярної масою, ступенем глікозилювання та специфічністю до фітату натрію та паранітрофенілфосфату.

У 2002 р. групою японських учених у ході дослідження процесів бродіння рисового сусла при виготовленні sake, в якому беруть участь два види грибів - дріжджі *S. cerevisiae* і пліснявий гриб *A. oryzae* - були ідентифіковані три кислі фосфатази, що продукуються *A. oryzae*. Ці ферменти були позначені як АСР-I, АСР-II, АСР-III. Згодом було показано, що тільки фосфатаза АСР-II має фітазну активність. Нова фітаза АСР-II була докладно вивчена, зокрема стало відомо, що вона має молекулярну масу 58 кДа, оптимум рН 5.0, температурний оптимум при 40 °С. На основі результатів дослідження було висунуто припущення про кооперацію всіх трьох ферментів-фосфатаз для гідролізу фітинових кислот та вивільнення фосфату в клітинах гриба *A. oryzae*. Спочатку фітаза АСР-II відщеплює одну молекулу фосфату від фітинової кислоти, потім інші фосфатні групи, пов'язані з інозитолом, відщеплюються переважно за участю фосфатаз АСР-I та АСР-III [7].

Під час бродіння рисового сусла клітини *A. oryzae* синтезують ряд ферментів, у тому числі кислі фосфатази і фітазу, які розщеплюють фітинові кислоти, надлишки присутні в рисі, і таким чином забезпечують дріжджі фосфатом концентраціях, необхідні їх зростання і спиртового бродіння (0.5-1.0 мм)). Можливість подібної спільної роботи кислої фосфатази та фітази при деградації фітатів була показана і раніше щодо процесів проростання насіння кукурудзи [13].

Разом з тим у різний час проводилися роботи з геном *rhuA* зі створення трансгенних організмів, здатних синтезувати фітазу. Це насамперед трансгенні сільськогосподарські рослини, які містять молекули фітази і можуть збільшити доступність фітинового фосфору в процесі

										Арк.
										32
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.06.00 000 ПЗ

травлення. Таке використання рослин як «біореакторів» є альтернативним способом комерційного виробництва фітази.

У 1993 р. ген *phyA* був введений в клітини насіння тютюну, де він експресувався під контролем промотору 35S вірусу мозаїки цвітної капусти (CaMV) і сигнального пептиду білка PR-S тютюну, в результаті чого відбувалася упаковка молекул ферменту в стабільні частки включені до складу корму тварин [20]. У 1995 р. в результаті експресії гена *phyA* в клітинах листа тютюну *Nicotiana tabacum* була отримана біологічно активна фітаза в кількості до 14.4 % всього розчинного білка рослинних клітин [8].

У 1997 р. ген *phyA* був експресований у клітинах соєвих бобів, і було показано, що біохімічні характеристики рекомбінантного та природного ферментів не відрізняються [15]. У 2003 р. ген *phyA* був клонований у клітинах листка картоплі. Синтезований білок був стабільним і каталітично активним [5].

Фітаза аспергілу використовується в кормах для тварин, проте використання цих ферментів у харчуванні людини є проблематичним. Альтернативою є застосування дріжджів-сахароміцетів.

Тривалий досвід застосування дріжджів *S. cerevisiae* для виробництва хліба та напоїв свідчить про те, що вони не є патогенними для людини. Дріжджі як продуценти фітаз дозволяють не тільки отримати рекомбінантний білок, але й використовувати штами-продуценти як харчову добавку.

Дріжджі є чудовим джерелом білків та вітамінів. Білки, що синтезуються дріжджами, засвоюються легше, ніж білки тваринного походження, а також підвищують біологічну цінність інших кормів. Фосфор і кальцій, що містяться у складі дріжджів, сприяють нормальному розвитку кісткової тканини, а вітаміни групи В, що містяться в дріжджових клітинах, є регуляторами метаболізму жирів. Крім того, було показано, що ліпополісахариди, що входять до складу клітинної стінки мікроорганізмів,

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						33
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

активують систему місцевого імунітету і взаємодіючи з факторами регуляції інтерферонів індукують продукцію власних цитокінів [6, 20]. Клітини дріжджів можуть виконувати функцію транспортного засобу для доставки потрібного білка та здатні забезпечувати синтез рекомбінантних білків в організмі людини та тварин [3, 5, 10].

Фітази дріжджів. Характеристика фітаз дріжджів. Ферменти, здатні гідролізувати фітинові кислоти, виявили в різних представників дріжджових грибів. Було перевірено більшість відомих видів дріжджів, з яких тридцять п'ять мали помітну фітазну активність [17]. До них відносяться *Schwanniomyces castellii*, *Arxula adenivorans*, *Candida sp.*, *Hansenula polymorpha*, *Pichia sp.*, *kluuveromyces lactis*, *S. cerevisiae* та ін. Дріжджі *Pichia rhodanensis* та *Pichia spartinae* продемонстрували, крім того, дуже високий рівень секреції.

Активний пошук дріжджових фітаз розпочався 1992 р., коли було виділено секреторні фітази *S. castellii* та *S. occidentalis* [17]. Виявлені фітази працюють в ділянці рН 4.5 та при 60-75 °С. Однак зустрічаються більш термостабільні фітази, наприклад фітаза *P. spartinae*, яка зберігає активність при 80 °С. Слід зазначити, що температурна стійкість фітаз залежить від наявності субстрату. За відсутності фітату ферменти за такої температури інактивуються протягом 30 хв. У деяких штамів, мабуть, існує ще одна фітаза, яка працює при 37 °С і при рН 3-4 [17].

У деяких фітаз дріжджів вивчено четвертинну структуру. Фермент *S. castellii* і *S. occidentalis* є тетрамером з молекулярною масою 420 кДа, що складається з однієї великої субодиниці (125 кДа) і трьох малих субодиниць (70 кДа) [17, 23].

Пекарські дріжджі *S. cerevisiae* активно використовуються у біотехнології для синтезу рекомбінантних білків. Крім того, вони мають статус GRAS (generally recognized as safe) за визначенням організації «US.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						34
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Food and Drug Administration», тобто безпечні для людини. Було показано, що всі перевірені штами дріжджів здатні засвоювати фітат, коли він є єдиним джерелом фосфору в середовищі, це свідчить про те, що дріжджі-сахароміцети містять ферменти, що мають фітазну активність, і можуть бути використані для отримання фітази. Однак природна активність фітаз у дріжджів дуже низька для того, щоб у процесі бродіння, наприклад, при приготуванні хліба, забезпечити розщеплення фітатів і впливати на біодоступність заліза. Тому особливу цінність могли б мати штами дріжджів, які мають підвищену активність фітази. На відміну від аспергілу, структурні гени фітаз дріжджів не ідентифіковані, а дані щодо їх регуляції та синтезу суперечливі.

Андлід та співавтори показали, що активність фітази у дріжджів залежить від концентрації неорганічного фосфату. Високий вміст фосфору у середовищі повністю блокує гідроліз фітату. Таким чином, активність фітаз регулюється координовано з кислотою фосфатазою (КФ2) дріжджів, що кодується геном PNO5 [19]. В даний час проведено порівняльне вивчення кислих фосфатаз дріжджів американської генетичної колекції (АГК) та ліній дріжджів, що використовуються при виготовленні sake. Показано, що в процесі зростання дріжджі секретують у середовище три ізоформи КФ. Додавання фосфору в середу інгібує синтез двох фосфатаз – КФ2 та КФ3 (продуктів генів PNO5 та PNO 11 відповідно), тоді як рівень КФ1 (продукту гена PNO3) не змінюється. У той же час рівень КФ1 залежить від присутності тіаміну в культуральному середовищі. При дефіциті фосфату основним ізоформом є КФ2 [1, 2]. Всі три ізоформи відрізняються за молекулярною масою та фізико-хімічними властивостями (таблиця).

У ході досліджень дріжджової фітази було показано, що деградація фітату відбувалася як у синтетичному, так і в повному середовищі без фосфату в широкому інтервалі.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						35
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Але особливості біології та метаболізму дріжджів-сахароміцетів є можливою причиною відсутності специфічних фітаз. Фітази з високою специфічною активністю присутні у тих видів мікроорганізмів, які є природними редуцентами рослинних решток, наприклад, *A. adenivorans* [12]. В інших видів дріжджів, як правило, присутні фосфатази з широким спектром субстратів, серед яких може бути і фітат.

Тим не менш, дріжджі, як улюблений об'єкт біотехнології, можуть бути використані для виробництва фітаз різного походження, а дослідження спрямовані як на пошук власної фітази та підвищення її специфічної активності та продукції, так і на клонування у дріжджах гетерологічних генів фітаз.

Таким чином, фітази - є важливим ферментним препаратом, який використовується в тваринництві. Найкращим мікробним продуцентом є міцеліальні гриби роду *Aspergillus sp.*, які використовуються у комерційних цілях.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						36
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1 Характеристика готового продукту

Об'єктом даної роботи є ферментний препарат «Ладозим Прокси» (фітаза-3) виробництва «ENZIM BIOTECH» - ферментний препарат з активністю 5000 і 10000 од/г для здешевлення раціонів сільськогосподарських тварин та птиці за рахунок скорочення введення фосфоровмісних добавок в складі раціону.

60-100 г препарату дозволяє виключити з рецепту від 20 до 52% різних фосфатів.

Застосовується для раціонів:

Племінного і промислового стада птиці.

Поросят та маточного поголів'я.

Молодняка та дорослих тварин.

Дійного стада та молодняка ВРХ на відгодівлі.

Переваги:

Розщеплює фітати зернових кормів.

Підвищує рівень доступного фосфору в кормі.

Підвищує енергію росту м'ясної птиці на 2,9-4,8%.

Сприяє підвищенню зростання товщини шкаралупи яєць на 3-6%.

Покращує товарні якості яйця.

Підвищує середньодобові прирости поросят на 4-7%.

Виключає випадки появи рахіту поросят.

Покращує продуктивні показники свиноматок.

Дозування препарату:

										162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
											37
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Кури-несучки, качки – 60 г/т.

Курчата-бройлери, індики, перепела, кролики, свині всіх вікових груп– 100 г/т.

Фасовка:

Багатошарові крафт-мішки з поліетиленовою вкладкою по 20 кг.

Умови зберігання:

9 місяців з дня виробництва в провітрюваному приміщенні при температурі від -25 °С до +25 °С.

РЕКОМЕНДОВАНІ ДОЗУВАННЯ

вид тварин/птиці	активність од/тонну корму	еквівалент заміни ДКФ, кг
Кури несучки	300 000	8.5-9.2
Свині	500 000	6.0-8.5
Качки несучки	500 000	9.0-12.0
Качки несучки	500 000	6.0-8.5

ВЗАЄМОЗАМІННІСТЬ ПРЕПАРАТІВ

препарат	дозування, г/т
Ладозим Прокси	100
Ронозим NP	200-300
Натуфос 5000	100
Файзим 5000	100
Препарати виробництва КНР	120

ДАНІ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ В ПРОГРАМУ - ПОЖИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЛАДОЗИМ ПРОКСІ
(В 1 КГ ПРОДУКТУ З АКТИВНІСТЮ 5000 ОД / Г)

дані	кури-несучки / качки-несучки - 60 г/т корму	курчата-бройлери / м'ясні качки, індики, перепела - 100 г/т корму	свині всіх статовікових груп, кролики - 100 г/т корму
ОЕ, Мкал/кг	530	530	120
Сирий протеїн, %	2250	2200	2000
Лізин, %	100	100	75
Кальцій, %	1700 / 1750	1000	1150
Засвоюв. фосфор, %	1900 / 2100	1000	1000
Загальн. фосфор, %	2300 / 2500	1180	1200

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.06.00 000 ПЗ

Арк.

38

3.2 Характеристика біологічних агентів

Aspergillus niger відноситься до міцеліальних грибів та відноситься до найпоширеніших видів роду *Aspergillus*.

Він викликає хворобу, звану «чорною пліснявою», на деяких плодах та овочі, такі як виноград, абрикоси, цибуля та арахіс, і є звичайним забруднювачем харчових продуктів. Він повсюдно зустрічається у ґрунті і зазвичай зустрічається у приміщеннях, де його чорні колонії можна сплутати з колоніями *Stachybotrys* (види, які також називаються «чорною пліснявою»).

Повідомлялося, деякі штами *A. niger* продукують сильнодіючі мікотоксини, звані охратоксинами; інші джерела не згодні з цим, стверджуючи, що цей звіт ґрунтується на неправильній ідентифікації видів грибів. Нещодавні дані свідчать, що деякі справжні штами *A. niger* дійсно продукують охратоксин А. Він також виробляє ізофлавіон оробол.

У виробничому циклі потрібен контроль свободи штамів-продуцентів, однак ідентифікація за культурно-морфологічними характеристиками не в міру потребує повного визначення індивідуального статусу штаму, у зв'язку з чим для аутентифікації виділених елітних ліній цього мікроміцету застосовано генетичну паспортизацію. Зазначено, що у 2015 році у масштабному дослідженні генетичного розмаїття штамів *Aspergillus flavus* було перетворення будови AFLP-профілів, проте аспекти практичного використання цього феномену не обговорювалися.

Найбільше застосування *Aspergillus niger* - це основне джерело лимонної кислоти; на цей організм припадає понад 99% світового виробництва лимонної кислоти, чи понад 1,4 мільйона тонн на рік. *A. niger* також зазвичай використовується для виробництва нативних та чужорідних ферментів, включаючи глюкозооксидазу, лізоцим та лактазу. У цих випадках культуру рідко вирощують на твердому субстраті, хоча це все ще є

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		39

звичайною практикою в Японії, але частіше вирощують як занурену культуру в біореакторі. Таким чином, можна суворо контролювати найважливіші параметри та досягти максимальної продуктивності. Цей процес також значно спрощує відокремлення важливої хімічної речовини або ферменту від середовища і, отже, є набагато економічнішим.

Аспергілус, зокрема, часто зустрічається серед працівників, що вдихають торф'яний пил, який може бути багатим на спори *Aspergillus*. Грибок також був виявлений у муміях стародавніх єгипетських гробниць, і їх можна вдихнути, якщо їх потурбувати.

A.niger є однією з найчастіших причин отомікозу (грибкових інфекцій вуха), який може викликати біль, тимчасову втрату слуху і, тільки у тяжких випадках, пошкодження слухового проходу та барабанна перетинка.

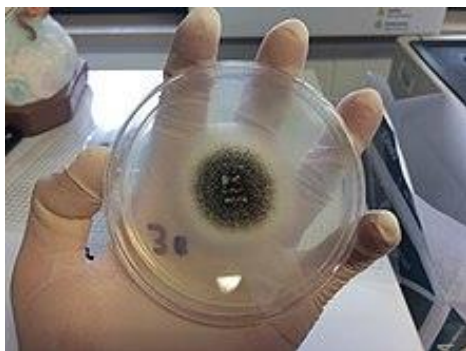


Рис. 2.1 - *A. niger*, що росте на КПК Рис. 2.2 - *A. niger*, що росте на чашці з агаром Чапека



Рис. 2.3 - *A. niger*, що росте на агарі МЕАОХ

Морфологія і фізіологія *Aspergillus niger*

Можуть виживати і розвиватися колонією навіть при температурі вище +40 °С. Швидкість дозрівання грибів при захопленні значних площ просто унікальна - протягом трьох днів. Темніють, які набувають характерного темно-сірого або чорного кольору, гриби в міру конідіальної зрілості - мікроскопічні утворення на верхівці потовщеної конідіальної головки паразитичного організму.

Морфологія *Aspergillus niger* включає кілька штамів чорної плісняви, яка вибирає місце проживання для кімнат, їжі або навіть тіла людини.

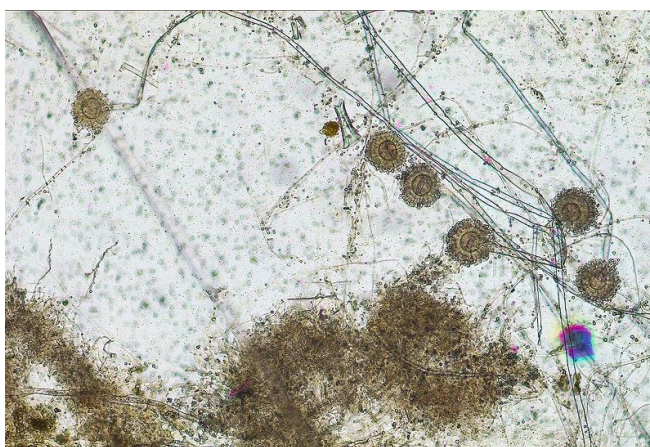


Рис. 2.4 - Мікроскопія *Aspergillus sp.*

Aspergillus spp. – це цвілеві гриби, які у деяких випадках призводять до розвитку серйозних захворювань людини. Найчастіше зустрічається легеневий аспергільоз, проте також можуть уражатися й інші органи (головний мозок, синуси, клапани серця). Як правило, передумовою виникнення аспергільозу є значне порушення імунної відповіді, яке може спостерігатися при злоякісних захворюваннях крові (лейкози), після пересадки органів і тканин і при СНІДі. Діагностика аспергільозу є важким завданням і в більшості випадків носить комплексний характер, при цьому лабораторні методи відіграють провідну роль. В даний час "золотим

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

стандартом" діагностики аспергільозу є посів на живильне середовище (бактеріологічний, культуральний метод).

У ході бактеріологічного дослідження аналізований біоматеріал вносять у спеціальне живильне середовище. *Aspergillus spp.* невибагливі і можуть бути виділені у більшості бактеріологічних середовищ як виділення грибів, і у універсальних бактеріологічних середовищах. Колонії гриба ростуть досить швидко, і результат баксів зазвичай можна отримати вже через кілька діб. Як біоматеріал для дослідження можуть бути використані мокротиння, різні мазки і фрагменти тканини, отримані при трансторакальної тонкокутної біопсії. При цьому навіть у разі дисемінованої інфекції виділити культуру *Aspergillus spp.* з крові вдається дуже рідко, тому кров, як правило, для посіву не використовується.

Слід зазначити, що чутливість посівів на *Aspergillus spp.* не стовідсоткова. Можливою причиною помилково-негативного результату є використання антимікотичних препаратів до взяття біоматеріалу на дослідження та біопсія ділянки органу, не ураженого грибами (неадекватна біопсія). З цієї причини негативний результат дослідження не дозволяє виключити аспергільоз. Враховуючи це, поряд з бакпосівом доцільно застосовувати додаткові методи лабораторної діагностики аспергільозу, у тому числі серологічні тести та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Іншим недоліком методу є його невисока специфічність. Це має особливе значення при інтерпретації позитивного результату бакпосіву з нестерильних середовищ, наприклад, дихальних шляхів. Так як аспергіли можуть виступати в ролі умовно-патогенної флори, позитивний результат дослідження нестерильних середовищ не говорить про наявність аспергільозу, а може відображати здорове носійство, тобто колонізацію дихальних шляхів грибами *Aspergillus spp.* Під час інтерпретації результату дослідження враховують додаткові чинники. Так, позитивний результат

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

бакпосіву на *Aspergillus spp.* у пацієнта з факторами ризику та клінічними ознаками аспергільозу, а також характерними даними КТ-дослідження слід розглядати як критерій аспергільозу. З іншого боку, позитивний результат бакпосіву *Aspergillus spp.* у пацієнта без факторів ризику, клінічних та інших ознак цього захворювання слід розглядати як критерій колонізації.

Зараз відзначається зростання стійкості аспергілл до азолових антимікотик (воріконазол, позаконазол). Насправді необхідність визначення чутливості *Aspergillus spp.* до антимікотичних препаратів виникає рідко. Цей аналіз передбачає визначення чутливості *Aspergillus spp.* до антимікотичних препаратів. Визначення чутливості, однак, може знадобитися, якщо емпірична терапія антимікотиками є неефективною.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

4 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

Виробництво препарату «Ладозим-прокси» відбувається у цеху виробництва ферментних препаратів.

Вирощування продуценту відбувається з суворими правилами асептики. Основними обладнанням у виробництві препарату є реактори для приготування живильних середовищ - у дільниці виробництва живильних середовищ; інокулятори та біореактори - у дільниці ферментації.

Біореактори є апаратами, в яких проходять процеси мікробіологічного синтезу. Апарати можуть працювати як у періодичному, так і у безперервному режимі.

При цьому обладнання для безперервних процесів може відноситися як до реакторів ідеального змішування, так і до ідеального витіснення. Така різноманітність конструктивних рішень потребує використання різних математичних моделей та методів для розрахунку подібних реакторів. Однак у тому випадку, коли в наявності є дані про масообмінні, теплообмінні та інші процеси, що проходять в біореакторах, завданням розрахунків є визначення обсягу апарату виходячи із загального часу виробничого циклу. Розрахований за наведеною нижче методикою обсяг біореактора використовується для вибору конкретного апарату зі стандартного ряду або з каталогів виробників.

Ще однією важливою особливістю біореакторів для проведення аеробних процесів є використання кисню, що забезпечує дихання мікроорганізмів. Типові витрати чистого кисню на дихання лежать у діапазоні 1–4 мг/л хв., що змушує конструкторів застосовувати спеціальні методи подачі газу у біореактор. Для цього необхідно підібрати барботери, повітряні фільтри, компресори та інше обладнання.

					162.01.04.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Вихідними для проектування всіх цих систем є визначення середньої витрати газу в процесі мікробіологічного синтезу.

В основі класифікації біореакторів лежать процеси, що у них відбуваються. По відношенню до кисню повітря всі мікроорганізми поділяються на аеробів та анаеробів, відповідно, процеси їх культивування бувають аеробним та анаеробним.

Саме культивування можна проводити різними способами: у розчині (глибинне культивування), на поверхні рідкої або твердої фази (поверхневе або твердофазне культивування). Відповідно до цього розрізняються і конструкції біореакторів. Найбільшого поширення у промисловості знайшли біореактори для глибинного аеробного культивування, оскільки вони забезпечують максимальну продуктивність при мінімальному обсязі перероблюваних сумішей. Основними типами таких реакторів є:

- реактори з механічним перемішуванням;
- реактори з пневматичним перемішуванням;
- газовихреві біореактори;
- аерліфтні біореактори;
- мембранні біореактори.

Гриби роду аспергілюс відносяться до аеробних організмів, тому після етапів масштабування вони передаються до біореактору, що облаштований системою аерації. Крім цього біореактор оснащений системою перемішування. На підприємстві застосовують типові апарати з механічним перемішуванням.

Реактори з механічним перемішуванням представляють собою ємнісні апарати з мішалкою, типові для хімічної промисловості. Подача кисню в реактори такого типу здійснюється за допомогою трубок для невеликих за об'ємом апаратів або барботерів для середнього обладнання (до 10 м³) обсягу. Для насичення культуральної рідини киснем використовують також

					<i>162.01.04.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						45
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

тонкоплівкові технології, засновані на стіканні розчинів або суспензій розвиненою поверхні апарату. У цьому випадку більша питома поверхня забезпечує інтенсивний газообмін. Однак ефективність подібних рішень різко зменшується зі збільшенням обсягів обладнання понад 10 м³. Труднощі, що виникають при забезпеченні інтенсивного масообміну в реакторах великого об'єму за допомогою механічних мішалок, обмежують застосування цього типу біореакторів у великотоннажних виробництвах. При розрахунку подібних біореакторів спочатку розраховують час виробництва циклу, що складається з тривалості масообмінних, теплообмінних процесів та самого процесу культивування мікроорганізмів. У разі апаратів періодичної дії до цього часу необхідно додати тривалість завантаження та вивантаження культуральної рідини, а також час, необхідний для підготовки біореактора до наступного завантаження.

Потім, виходячи з необхідної продуктивності, готового продукту розраховують номінальний обсяг біореактора. Останньою стадією розрахунку обсягу апарату є вибір найближчого більшого значення із стандартного ряду ємнісного обладнання чи каталогів виробників. Розрахунок витрати газу реакторах цього типу ведеться з урахуванням мінімального тиску, який буде необхідний подолання опору стовпа рідини у реакторі. При цьому вибирають мінімальне значення коефіцієнта витрати газу, оскільки масообмін забезпечується механічною мішалкою, а газ подається для дихання.

Етапи розрахунку біореактора для вирощування продуценту:

1. Визначають час виробничого циклу τ , який дорівнює часу проведення масообмінного процесу:

$$\tau = \frac{\rho \cdot r}{2K_c \cdot \Delta C},$$

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

де K_c - коефіцієнт масопереносу, м/с; r - діаметр частинки, м; ρ - густина частинки, кг/м³; ΔC - різниця концентрацій при масопереносі.

2. Визначають обсяг реактора для ємнісних судин або довжину для трубчастих реакторів:

$$V = \frac{G \cdot \tau}{\rho \cdot \phi \cdot n}$$

$$L = \omega \tau,$$

де τ - час одного циклу, с; G - масова продуктивність, кг/с; ϕ - коефіцієнт заповнення реактора; ρ - густина реакційної суміші, кг/м³; n - число реакторів; ω - швидкість реакційної суміші, м/с.

3. Вибирають найближчий більший обсяг реактора зі стандартного ряду.

4. Визначають висоту реактора та шар рідини, використовуючи довідкові матеріали щодо стандартних реакторів.

5. Обчислюють тиск, необхідний для подачі газу в реактор:

$$P = 1,2 \cdot H \cdot \rho \cdot g + P_{\text{атм}},$$

де H - висота шару рідини в реакторі, м; ρ - густина рідини, кг/м³; g - прискорення вільного падіння; $P_{\text{атм}}$ – атмосферний тиск.

6. Вибирають коефіцієнт витрати газу, виходячи з типу біореактора:

– 25 – для біореакторів з механічним перемішуванням та мембранних біореакторів;

- 40-50 - для аерліфтних реакторів;

– 60 – для реакторів з пневматичним перемішуванням.

7. Визначають витрати газу, м³/год:

$$V = K \cdot F \cdot P,$$

де K - коефіцієнт витрати газу, м; F - площа перерізу реактора, м²; P - тиск газу в атм.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						47
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Будова реакторів для приготування живильних середовищ та біореакторів для вирощування мікроорганізмів подібна - герметичні ємності із нержавіючої сталі із перемішувальними пристроями, біореактори мають додатково барботери, які оснащені фільтрами на трубопроводі подачі повітря.

Розрахуємо об'єм реактора з механічним перемішуванням, який стаціонарно розміщений в цеху приготування живильних середовищ та потрібен для отримання 40 т/добу картопляно-глюкозного бульйону. Для цього спочатку розчиняють всі компоненти у воді при кімнатній температурі, досягаючи рівномірного розчинення активним перемішуванням, потім включають подачу пару у сорочку для варки та стерилізації середовища.

Виробничий цикл включає завантаження води протягом 15 хв., розчинення компонентів, варка і вивантаження розчину зі швидкістю протягом 15 хв.

За даними підприємства середній розмір частинок становить 2 мм, швидкість масопереносу – $2 \cdot 10^{-6}$ м/с, різниця концентрацій при масопереносі – 300 кг/м^3 , коефіцієнт заповнення реактора – 0,8, кінцева щільність реакційної суміші 1070 кг/м^3 .

1. Знаходимо час розчинення частинок у воді:

Для цього знаходимо густину частинок, що становить 2165 кг/м^3 .

$$\tau = (2165 \cdot 1 \cdot 10^{-3}) / (2 \cdot (2 \cdot 10^{-6}) \cdot 300) = 1804 \text{ с.}$$

Знаходимо загальний час виробничого циклу:

$$\tau = 1804 + 900 + 900 = 3604 \text{ с.}$$

2. Знаходимо обсяг реактора:

$$V = (40000 \cdot 3604) / (24 \cdot 3600 \cdot 1070 \cdot 0,8 \cdot 1) = 1,947 \text{ м}^3$$

3. Вибираємо найближчий за обсягом стандартний реактор: $2,0 \text{ м}^3$.

4. Знаходимо висоту рідини з довідкових даних: $1,09 \text{ м}^3$.

5. Знаходимо необхідний тиск:

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		48

$$P = 1,2 \cdot 1,09 \cdot 1020 \cdot 9,8 + 9,9 \cdot 104 = 11,2 \cdot 104 \text{ Па, або } 1,12 \text{ атм.}$$

6. Вибираємо коефіцієнт витрати повітря: 25

7. Знаходимо витрату повітря:

$$V = 25 \cdot 3,14 \cdot 0,72 \cdot 1,12 = 43,1 \text{ м}^3/\text{год.}$$

Для проведення теплообмінних процесів у біотехнології використовують різноманітне обладнання, включаючи сорочки, внутрішні та зовнішні змійовики, зовнішні теплообмінники, а також реактори безперервної дії, такі як установки безперервної стерилізації живильних середовищ. Підставою для вибору конкретного обладнання є такі параметри, як час проведення теплообмінного процесу, площа поверхні теплообміну і параметри теплоносія. У деяких, найбільш простих випадках тепло, що виділяється при життєдіяльності мікроорганізмів, знімається повітряним охолодженням корпусу біореактора. При цьому встановлення теплообмінного обладнання не потрібне. Проте подібна ситуація можлива лише за проходження низькоінтенсивних мікробіологічних процесів у реакторах невеликого обсягу. У решті випадків в біореакторі необхідно встановлювати додаткове теплообмінне обладнання. Як правило, воно служить для зняття тепла в ході мікробіологічного синтезу, проте деякі біохімічні процеси при температурах 40-45 ° С вимагають підведення тепла. Теплоносієм як для охолодження, так і для нагрівання служить вода. Крім того, в біореакторах найчастіше відбувається підготовка поживних середовищ та їх стерилізація. У цьому випадку застосовують нагрівання до вищих температур за допомогою пари.

Залежно від інтенсивності теплообмінних процесів у біотехнології використовують таке теплообмінне обладнання:

- Зовнішній змійовик;
- Сорочка;
- Внутрішній змійовик;

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						49
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- Зовнішній теплообмінник;
- Устаткування безперервної стерилізації.

Розраховувати обладнання для теплообмінних процесів будемо проводити за наступною схемою.

1. Визначають різницю температури реакційної суміші. Використовується різниця між температурою на початку та в кінці технологічного процесу

2. Визначають середню різницю температури реакційної суміші та теплоносія.

$$\Delta t = \frac{\Delta t_b - \Delta t_m}{\ln \frac{\Delta t_b}{\Delta t_m}},$$

де Δt_b - найбільша різниця між температурами реакційної суміші та теплоносія; Δt_m — найменша різниця між температурами реакційної суміші та теплоносія.

3. Визначають кількість тепла, яке потрібно підвести або відвести:

$$Q = G \cdot c \cdot \Delta t,$$

де G - маса реакційної суміші, кг; c - теплоємність суміші, Дж/кг · К; Δt - різниця температур на початку та наприкінці процесу.

4. Визначають параметри реактора, наприклад, поверхню теплообміну:

$$F = \frac{Q}{Kt \cdot \Delta t_{cp} \cdot \tau},$$

де τ - час процесу, с; Q - кількість тепла, Дж; Kt - коефіцієнт теплопередачі, Вт / м² · К; Δt_{cp} - різниця температур між теплоносієм та реакційним середовищем.

На виробництві для виробництва цукрозо мінерального середовища використовують 2 реактори на 1000 л, які працюють паралельно, причому для заповнення промислового біореактору необхідно проводити 2 цикли приготування середовищ у обох реакторах. Загальний час роботи реакторів

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						50
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

двох циклів з урахуванням їхнього охолодження та очищення складає 6 год 30 хв. Ми пропонуємо замінити 2 реактори на 1000 л на 1 реактор на 5000 л.

Розрахуємо час, необхідний для охолодження 4500 кг суміші з теплоємністю = 4190 Дж/(кг К) в реакторі з поверхнею теплообміну 25 м² і коефіцієнтом теплопередачі від теплоносія до реакційної суміші - К = 350 Вт/(м² К).

Початкова температура – 100 °С, кінцева – 20 °С, середня різниця температур теплоносія та реакційної суміші – 35 °С.

1. Визначаємо різницю температур реакційної суміші:

$$\Delta t = 100 - 20 = 80.$$

2. Визначаємо кількість тепла, яку необхідно відвести:

$$Q = 4500 \cdot 4190 \cdot 80 = 2,68 \cdot 10^9 \text{ Дж.}$$

3. Визначаємо час, необхідний для охолодження:

$$\tau = 2,68 \cdot 10^9 / (350 \cdot 35 \cdot 25) = 8756 \text{ с.}$$

Таким чином, час необхідний на приготування цукрозо мінерального середовища дорівнює 2 год 26 хв.

Заміна двох реакторів по 1000 л на 1 - на 5000 л дозволить проводити стадію приготування живильного середовища в об'ємі 1 апарату, скорочуючи час приготування, витрати сировини та енерговитрати. За каталогом обираємо реактор фірми Wenzhou Rayen Machinery Co., Ltd.

Креслення реактору наведено на рис. 4.1.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

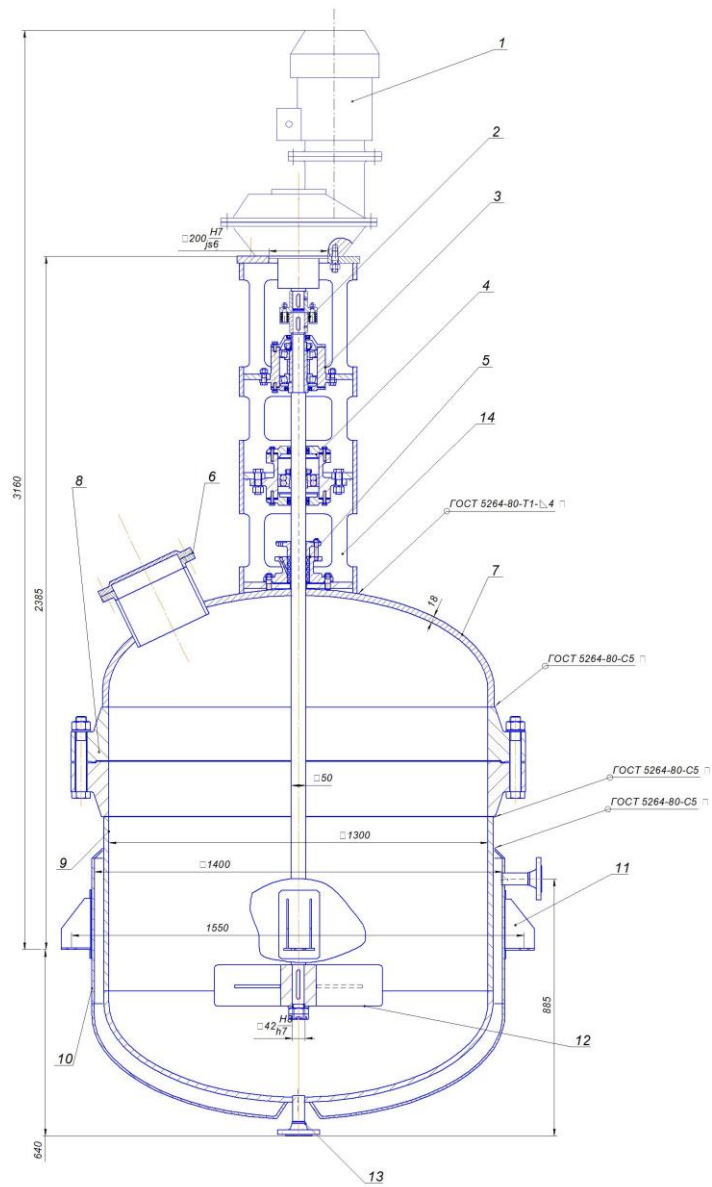


Рис. 4.1 - Креслення реактору:

1 - привід мішалки, 2 - вал мішалки, 3, 4, 5 - муфти та захисні кільця, 6 - смотровий люк, 7 - корпус реактору, 8 - кришка реактору, 9 - сорочка, 12 - мішалка, 13 - нижній патрубок

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.06.00 000 ПЗ

Арк.

52

5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Біологічна схема

Продуцентом при виробництві ферментного препарату фітази є штам міцеліального грибу *Aspergillus niger* Л-4. Виробничий штам поступає на виробництво у вигляді культури на пшеничних висівках, який пересівають в лабораторії на свіже середовище у пробірках для приготування маткової культури.

Пшеничні висівки замочують теплою водою кімнатної температури на 1 годину, суміш розподіляють по пробірках та автоклавують в автоклаві. Після чого пробірки із стерильними пшеничними висівками передають до лабораторії на стадію підготовки маткової культури.

Виробничий штам *Aspergillus niger* Л-4 у лабораторії пересівають у пробірки зі свіжою порцією пшеничних висівок, культивують в термостаті 48 год при 25-27 С, після чого збирають поверхневу культуру та пересівають у колби із рідким цукрозомінеральним середовищем знову культивують в термостаті 48 год при 25-27 С. Готову маткову культуру передають на стадію підготовки посівного матеріалу в інокулятор.

Готову маткову культуру із колб засівають в інокулятор (20 % від об'єму живильного середовища) і культивують 48 год при температурі 25-27 С, отримуючи посівну культуру.

Ферментація проводять у ферментері на 500 л, засіваючи його 15 % підготовленої посівної культури. Біосинтез біологічно-активних речовин культурою гриба проходить при (34 ± 1) С протягом 48 год. Температуру підтримують подачею гарячої води у сорочку ферментера. Активної

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ферментації гриб не потребує, тому у ферментер подається стерильне повітря за низьких швидкостей, рівномірний розподіл кисню по всьому об'єму середовища забезпечується тихохідною мішалкою.

Грибна фітаза - є позаклітинним ферментом, тому на першій стадії виділення ферменту відділяють біомасу від культуральної рідини центрифугуванням. Осад біомаси передають на утилізацію, а культуральну рідину передають до збірника на подальші стадії виділення ферменту.

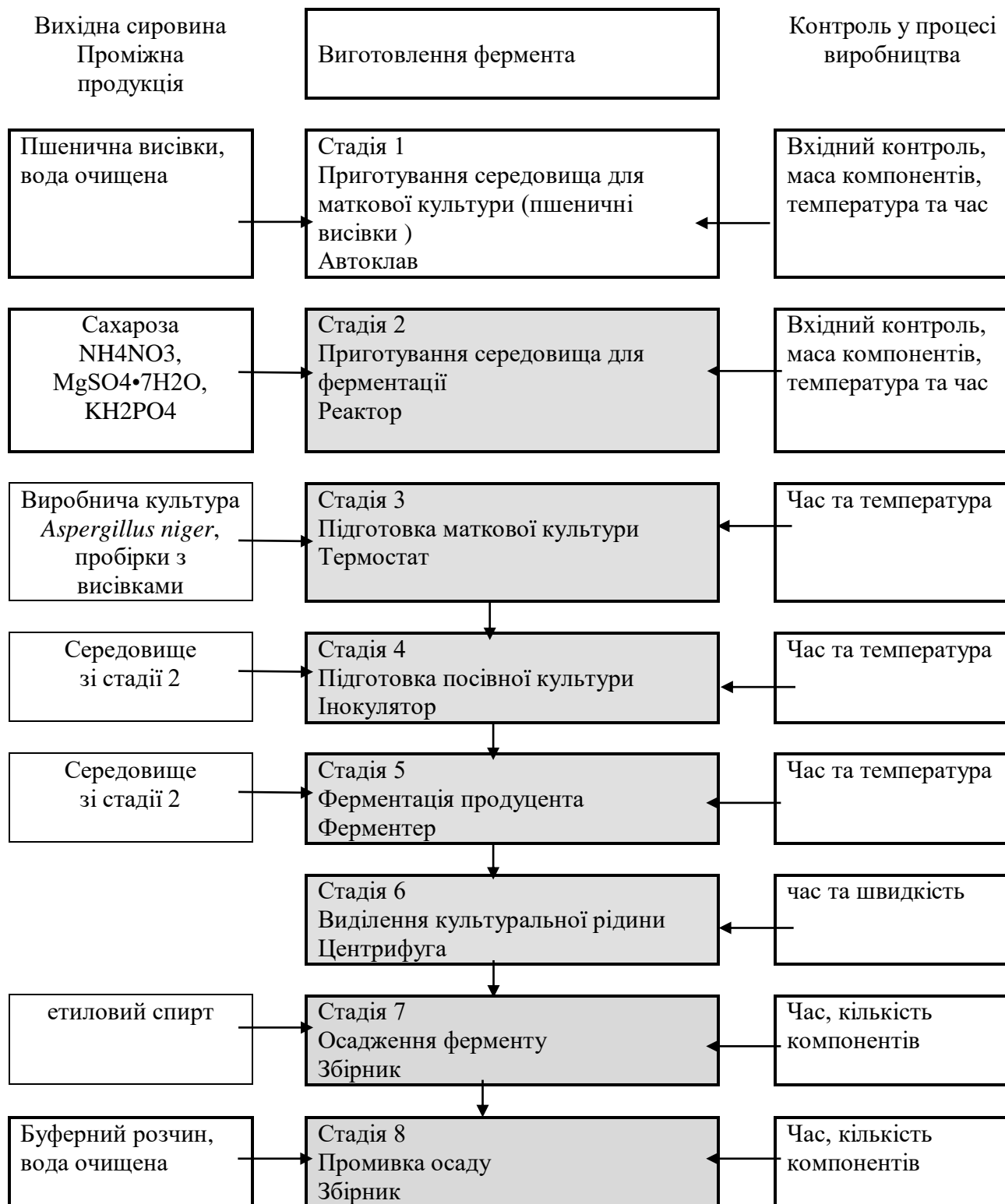
Біологічні перетворення з продуцентом *Aspergillus niger* Л-4 наведені на рис. 5.1.



Рис. 5.1 - Біологічна схема приготування засівного матеріалу *Aspergillus niger*

5.2 Технологічна схема виробництва

Технологічна схема виробництва ферментного препарату фітази наведена на рис. 5.2.



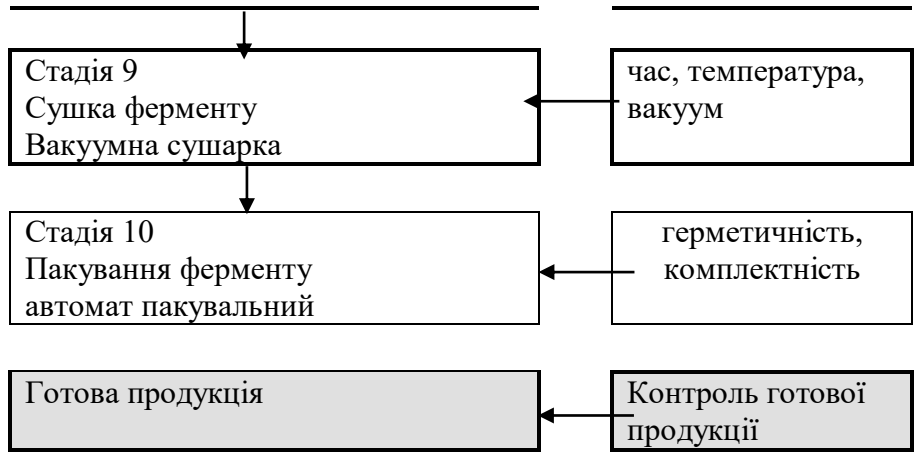


Рис. 5.2 - Технологічна схема виробництва фітази

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						56
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5.3 Опис технологічного процесу виробництва

На підприємстві препарат фітази отримують за допомогою продуценту - міцеліального гриба *Aspergillus niger* Л-4

Ферментацію проводять періодичним способом глибинним культивуванням при активному перемішуванні, використовуючи цукрозомінеральне середовище.

Процес виробництва складається із наступних стадій:

Стадія 1. Приготування середовища для маткової культури (пшеничні висівки)

Стадія 2. Приготування середовища для ферментації (цукрозомінеральне середовище)

Стадія 3. Підготовка маткової культури

Стадія 4. Підготовка посівної культури

Стадія 5. Ферментація продуцента

Стадія 6. Відділення культуральної рідини

Стадія 7. Осадження ферменту

Стадія 8. Промивка осаду

Стадія 9. Сушка ферментного препарату

Стадія 10. Пакування препарату

Стадія 1. Приготування середовища для маткової культури (пшеничні висівки)

Виробничий штам *Aspergillus niger* Л-4 поступає на виробництво у вигляді культури на пшеничних висівках, який пересівають в лабораторії на свіже середовище у пробірках для приготування маткової культури.

Пшеничні висівки замочують теплою водою кімнатної температури на 1 годину, суміш розподіляють по пробірках та автоклавують в автоклаві.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						57
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Після чого пробірки із стерильними пшеничними висівками передають до лабораторії на стадію підготовки маткової культури.

Стадія 2. Приготування середовища для ферментації (цукрозомінеральне середовище)

Вирощування гриба продуцента відбувається на цукрозомінеральному середовищі, в якому джерелом азоту є нітрат амонію джерелом фосфору - калій фосфорнокислий одно заміщений.

У збірнику на вагах зважують компоненти середовища, г/дм³:

Сахароза - 150,

нітрат амонію (NH₄NO₃) – 2,5;

сульфат магнію сьомиводний (MgSO₄·7H₂O) – 0,25;

фосфат калію однозаміщений (KH₂PO₄) – 0,16;

pH 6,5.

Всі компоненти передають у реактор з мішалкою та сорочкою, з мірника доливають воду питну та варять, подаючи у сорочку реактора пару. Після варки і охолодження передають середовище до колб на 500 мл, потім до інокулятора на 10 л та ферментера на 500 л.

Стадія 3. Підготовка маткової культури

Виробничий штам *Aspergillus niger* Л-4 у лабораторії пересівають у пробірки зі свіжою порцією пшеничних висівок, культивують в термостаті 48 год при 25-27 С, після чого збирають поверхневу культуру та пересівають у колби із рідким цукрозомінеральним середовищем знову культивують в термостаті 48 год при 25-27 С. Готову маткову культуру передають на стадію підготовки посівного матеріалу в інокулятор.

Стадія 4. Підготовка посівної культури

Готову маткову культуру із колб засівають в інокулятор (20 % від об'єму живильного середовища) і культивують 48 год при температурі 25-27 С, отримуючи посівну культуру.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						58
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Стадія 5. Ферментація продуцента

Ферментація проводять у ферментері на 500 л, засіваючи його 15 % підготовленої посівної культури. Біосинтез біологічно-активних речовин культурою гриба проходить при (34 ± 1) С протягом 48 год. Температуру підтримують подачею гарячої води у сорочку ферментера. Активної ферментації гриб не потребує, тому у ферментер подається стерильне повітря за низьких швидкостей, рівномірний розподіл кисню по всьому об'єму середовища забезпечується тихохідною мішалкою.

Стадія 6. Відділення культуральної рідини

Грибна фітаза - є позаклітинним ферментом, тому на першій стадії виділення ферменту відділяють біомасу від культуральної рідини центрифугуванням. Осад біомаси передають на утилізацію, а культуральну рідину передають до збірника на подальші стадії виділення ферменту.

Стадія 7. Осадження ферменту

Осадження ферменту із культуральної рідини відбувається у збірнику за допомогою ізопропилового спирту (концентрацією 50 %). Осад, що утворився, містить комплекс грибних ферментів. Цей осад видаляють і передають на наступну стадію.

Стадія 8. Промивка осаду

Осад комплексу ферментів промивають у збірнику спочатку буферним розчином, потім водою очищеною.

Стадія 9. Сушка ферменту

Отриманий розчин передають на стадію сушки в вакуумній сушарці, після чого ферментний препарат у вигляді сухого порошу передають на стадію фасовки та пакування.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						59
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5.4 Апаратурна схема

Апаратурна схема виробництва фітази наведена на рис. 5.3.

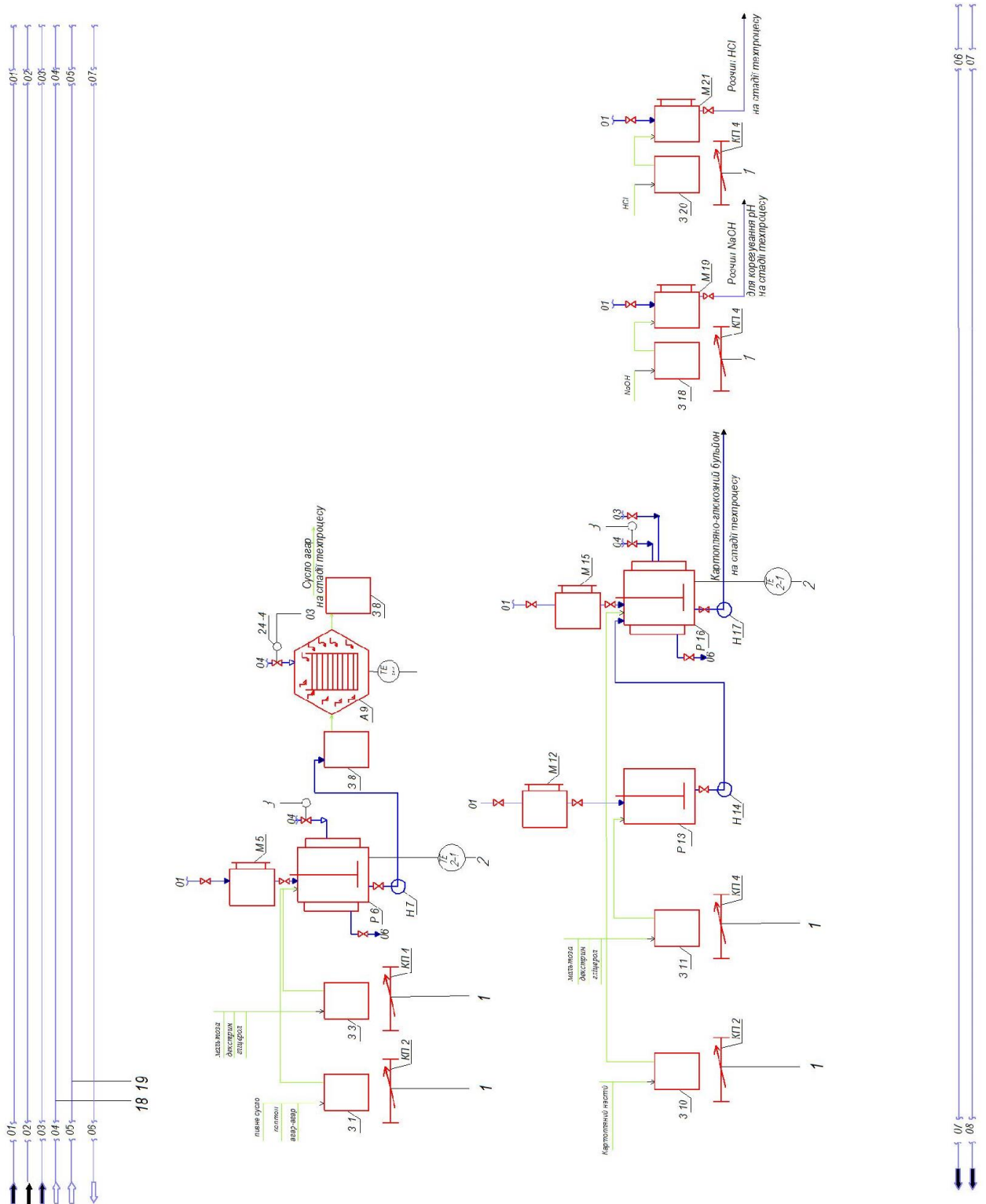


Рис. 5.3 - Апаратурна схема виробництва біодеструктора «Целюлад»

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.06.00 000 ПЗ

Арк.

60

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

Виробництво якісних та ефективних ветеринарних препаратів на підприємстві «EnzimBiotech» відповідає вимогам міжнародних стандартів. Важливим у процесі виробництва є контроль якості сировини, матеріалів, напівпродуктів та всіх етапів виробництва.

В організації і здійсненні контролю якості ветеринарних препаратів, кормів, кормових добавок та преміксів на підприємстві дотримуються регламентованих чинних нормативних документів, а саме:

- Закону України “Про ветеринарну медицину”;
- Положення “Про проведення державного контролю та нагляду за якістю ветеринарних препаратів, субстанцій, готових кормів, кормових добавок та засобів ветеринарної медицини” (Зареєстроване в Мінюсті України 12.06.2003 р. № 480/7801);
- Порядку контролю за додержанням Ліцензійних умов провадження господарської діяльності виробництва ветеринарних медикаментів і препаратів, оптової і роздрібною торгівлі ветеринарними медикаментами і препаратами” (Зареєстровано в Мінюсті України 30.12.2003 р. № 1266/8587);
- Закону України “Про вилучення з обігу, переробку, утилізацію, знищення або подальше використання неякісної та небезпечної продукції”;
- Положення “Про реєстрацію (перереєстрацію) ветеринарних препаратів, субстанцій, готових кормів та кормових добавок в Україні”;
- Порядку відбору зразків лікарських засобів для державного контролю їх якості (Затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 26.04.2002 р. № 610).

Контроль якості включає відбір проб, проведення і перевірки продукції на відповідність нормативній документації (ТУ У), специфікації, реєстраційним досьє, а також процедури організації, документування і видачі

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						61
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

дозволів на випуск продукції, які базуються на повноті проведення всіх необхідних досліджень щодо якості і нешкідливості продукції.

Ціль контролю якості - не допустити до використання або реалізації матеріали або продукцію, яка не відповідає вимогам якості. Основні вимоги щодо контролю якості продукції в умовах підприємств:

- наявність необхідних засобів, навчений персонал і затверджені методики для відбору проб, контролю і випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів;

- відбір проб вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної не розфасованої та готової продукції здійснюється відповідним персоналом і методами, затвердженими відділом контролю якості;

- повинні бути складені відповідні документи, які документально підтверджують, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробування дійсно проведені та задокументовані;

- при контролюванні готової продукції необхідно досліджувати активні інгредієнти та діючі речовини, відповідно до реєстраційного досьє щодо якісного та кількісного складу;

- протоколи, які складені за результатами контролю й випробувань вихідної сировини, матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції, повинні бути офіційно зіставлені з вимогами специфікацій;

- жодна із серій готової продукції не може бути дозволена до реалізації поки уповноважена особа не засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє;

- необхідно зберігати достатню кількість архівних контрольних зразків вихідної сировини і продукції, яка дозволить провести випробування в процесі зберігання (при необхідності). Організація та функціонування відповідної системи якості контролю і належне виробництво лікарських

										Арк.
										62
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					162.01.06.00 000 ПЗ	

засобів в повній мірі залежить від персоналу, вирішення завдань покладених на нього.

Персонал, який відповідає за організацію контролю якості за функціональними обов'язками, можна кваліфікувати так:

- керівник виробництва;
- керівник відділу контролю якості;
- уповноважена особа із забезпечення контролю, якщо її обов'язки не виконує вище уповноважені керівники.

Службові обов'язки керівника виробництва:

- забезпечувати виробництво і зберігання продукції згідно з нормативною документацією;
- контролювати дотримання інструкцій, що стосуються виробничих операцій, і забезпечувати їх суворе виконання;
- забезпечувати об'єктивне оцінювання і візування виробничих, технологічних документів;
- забезпечувати проведення відповідної валідації технічних і технологічних регламентів;
- контролювати стан, обслуговування відділу, приміщень і обладнання;
- забезпечувати необхідне проведення навчання персоналу ввіреного підрозділу.

Керівник відділу контролю якості зобов'язаний:

- схвалювати або відхиляти (вибраковувати) за показниками якості вихідну сировину, пакувальні матеріали, проміжну та готову продукцію;
- професійно оцінювати протоколи дослідження серії, партії кожної продукції щодо якості;
- забезпечувати проведення всіх необхідних випробувань, передбачених НД;

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						63
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- візувати специфікації, інструкції з відбору проб, методи випробування продукції на якість;

- контролювати стан і обслуговування ввіреного відділу, приміщень та обладнання;

- забезпечувати проведення відповідної валідації методів контролю;

- забезпечувати проведення необхідного навчання персоналу свого відділу з врахуванням конкретних умов.

Службові обов'язки уповноваженої з контролю особи:

- підтверджувати, що кожна виготовлена серія, партія лікарського засобу, кормів, кормових добавок вироблена і перевірена відповідно до реєстраційного досьє, технічних умов, ДСТУ;

- підтверджувати, що кожна імпортована серія лікарського засобу, кормів та кормових добавок, які вироблені поза Україною, пройшли обов'язковий повний контроль, який гарантує якість відповідно до вимог реєстраційного досьє, технічних умов, стандартів;

- фіксувати в реєстрі, що кожна серія, партія продукції вироблена і перевірена відповідно до вимог НД та реєстраційного досьє.

Реєстр із підтверджуючими якість протоколами зберігаються 5 років.

Загальні обов'язки керівників відділу контролю якості і виробничого відділу:

- прийняття в роботу методик, візування протоколів;

- контроль досліджень;

- нагляд за дотриманням ветеринарно-санітарних вимог на підприємстві;

- валідація процесів;

- навчання ввіреного персоналу;

- робота з постачальниками сировини та матеріалів;

- контроль за дотриманням умов зберігання сировини, матеріалів і готової продукції.

										Арк.
										64
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					162.01.06.00 000 ПЗ	

Приміщення та обладнання контрольних лабораторій повинно відповідати вимогам, щодо профілю підприємства. Персонал, приміщення та обладнання лабораторій повинні відповідати об'єму виробництва і прийнятному асортименту продукції. В окремих випадках допускається використання на договірних умовах сторонніх лабораторій при умові виконання ними вимог НД і ведення відповідних записів у протоколах контролю якості.

Вимоги щодо документації контрольних лабораторій. До документації з контролю якості відносяться:

- специфікації;
- методика відбору зразків;
- методики та протоколи проведення досліджень;
- аналітичні розрахунки;
- результати контролю середовища в виробничих приміщеннях;
- протоколи атестації (валідації) аналітичних методів;
- методики та протоколи калібрування (повірок) приладів і обслуговування апаратури.

Ця інформація завжди повинна бути присутня у документації відділу контролю якості. Документація контролю якості, зокрема протоколи досліджень серій продукції повинна зберігатися на протязі одного року після закінчення терміну придатності препаратів серії. Для даних з результатів аналітичних досліджень, оцінки якості готової продукції, показників безпеки навколишнього середовища доцільно також зберігати протоколи для оцінки тенденцій зміни показників. Журнали лабораторних досліджень зберігаються три роки. Вимоги щодо відбору зразків на випробування (дослідження).

Відбір зразків повинен проводитися у відповідності до затверджених інструкцій, які включають:

- методи відбору зразків;

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						65
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- перерахунок обладнання;
- кількість відібраних зразків;
- інструкції щодо розділення відібраних зразків на частини (за необхідності);
- тип та характеристика тари для відібраної продукції;
- спеціальні заходи безпеки, особливо відносно стерильних і небезпечних речовин;
- умови зберігання;
- інструкції щодо чистоти та зберігання обладнання для відбору зразків.

Відібрані контрольні зразки повинні містити репрезентативну вибірку серію матеріалів або продукції. Можливий відбір зразків, що характеризують критичні стадії технологічного процесу (наприклад, його початок чи закінчення). На маркуванні тари із відібраними зразками повинно бути вказано її вміст, дата відбору зразка та пакування, з яких ці зразки були відібрані. Відібрані зразки кожної серії готової продукції повинні зберігатися на протязі одного року після закінчення терміну придатності.

Готова продукція, як правило, зберігається у своєму кінцевому пакуванні згідно рекомендованих умов. Контрольні зразки вихідної сировини (крім розчинників, газів та води) повинні зберігатися не менше, як два роки після отримання дозволу на реалізацію продукції, якщо це допускається їх стабільністю. При меншому періоді стабільності, який вказаний в відповідній специфікації, термін зберігання може бути зменшено. Кількість контрольних зразків вихідної сировини, матеріалів та продукції повинно бути достатнім для проведення їх повного повторного контролю. Контрольні лабораторії зобов'язані дотримуватись процедур досліджень. Аналітичні методики повинні бути атестованими та валідованими. Всі дослідження, наведені в нормативній документації, повинні виконуватись відповідно із використання затверджених методик. Отримані результати досліджень оформлюються

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						66
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

документально з ретельною перевіркою всіх внесених даних. Всі розрахунки повинні ретельно перевірятися.

Дослідження, що проводяться слід оформляти документально з урахуванням:

- найменування матеріалу або продукції і форми дозування;
- номеру серії і назвою виробника або постачальника;
- посилань на відповідність специфікації і методикам досліджень;
- дати проведення дослідження;
- прізвища та ініціалів персоналу, які проводили дослідження;
- прізвища та ініціалів персоналу, які затверджують проведення дослідження та розрахунків результатів;
- остаточного висновку про видачу дозволу або відхилення продукції (або ж іншого висновку про статус продукції), дати та підпису відповідальної людини.

Особливу увагу слід приділяти якості лабораторних реактивів, мірного лабораторного посуду та титрувальних розчинів, стандартних зразків і поживних середовищ. Вони повинні готуватися у відповідності до інструкцій. Реактиви, які призначені для тривалого використання, повинні мати маркування із вказаною датою приготування і підписом виконавців. На етикетці також має бути вказаний термін придатності нестабільних реактивів, поживних середовищ і специфічних умов їх зберігання. При необхідності на тарі слід вказувати дату отримання кожної речовини, яка використовується для проведення досліджень (наприклад, реактивів та стандартних зразків) із відповідними інструкціями по їх застосуванню та зберіганню. В деяких випадках після отримання або перед використанням реактиву може виникнути необхідність проведення дослідження на його достовірність чи іншого дослідження. Тварин, яких використовують для контролю компонентів, матеріалів або продукції, перед роботою з ними слід за

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						67
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

необхідністю поміщати на карантин. Догляд та контроль за тваринами має бути організований так, щоб забезпечити їх придатність за призначенням. Тварини повинні бути марковані, робота з ними оформляється документально.

Дотримання виробником всіх цих складових сприяє одержанню якісної продукції, яка відповідає запитам споживачів.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						68
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Засоби автоматизації наведені в апаратурній схемі, специфікація засобів автоматизації - в таблиці 7.1.

Позиція	назва параметру	місце установки	середовище контролю	найменування приладу	тип приладу	кількість	завод виробник
1-1 3-1	вага	за місцем	сировина	ваги		2	
2-1 4-1 5-1 6-1 7-1 8-1	температура	за місцем	сировина	термоперетворювач опорного платиновий	ТСП-50М	6	ПБЗ «Луцьк»
2-3 4-3 4-4 6-3 6-4 7-3 7-4		за місцем		підсилювач потужності	У24	7	МЗТА Москва
2-4 4-5 6-5 7-5		за місцем		механізм електричний однооборотний	МЕО У)/64-0,25-94	4	МЗТА Москва
9-1 10-1 11-1 12-1	Тиск	за місцем	стиснуте повітря, пара	тензометричний перетворювач тиску	сапфір - 22ДІВ	4	АТ «СП Манометр» Харків
2-2 4-2 6-2 7-2 9-2 10-2 11-2 12-2				мікропроцесорний процесор типу Реміконт	Р-130	2	ПБЗ «Полава»

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.06.00 000 ПЗ

Арк.

69

8 ЗАБЕСПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА НА ПІДПРИЄМСТВІ

Ферментний препарат фітаза, що випускається під торговою назвою Ладозим Прокси компанією «ENZIM BIOTECH», відноситься до кормових препаратів. Підприємство, засноване у 1970 році, є найбільшим в Україні виробником ферментних препаратів, кормових добавок та рослинних препаратів на основі мікробного синтезу. Підприємство сертифіковане за міжнародними стандартами якості, на заводі впроваджені інтегровані системи менеджменту якості ISO 9001 та ISO 22000.

Ферментний препарат фітаза відноситься до кормових добавок для використання у тваринництві. Окрім міжнародних рекомендацій та положень ISO 9001 та ISO 22000 в законодавстві України встановлені спеціальні вимоги до виробництва кормових добавок, преміксів та кормів для тварин Законом України «Про ветеринарну медицину» в редакції від 16 листопада 2006 року. Для гармонізації національного законодавства України щодо кормів у відповідності з міжнародним законодавством розроблені:

- Регламент ЄС №183/2005 від 12.01.2005 р. стосовно вимог до гігієни кормів.
- Регламент ЄС №1831/2003 від 22.09.2003 р. стосовно добавок, що використовуються у годівлі тварин.
- Регламент ЄС №767/2009.
- Директива 2002/32 від 7.05.2002 р. стосовно небажаних речовин у кормах для тварин із змінами.

Законодавство України щодо кормів включає: Закон України «Про ветеринарну медицину», ГОСТи, ДСТУ, СОУ, ТУ У та ін. Закон України «Про безпечність та гігієну кормів» визначає правові та організаційні засади

									162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
										70
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

гарантування безпечності кормів у процесі їх виробництва, обігу та використання, зокрема встановлює вимоги щодо гігієни, маркування, пакування та представлення кормів, регулює відповідні суспільні відносини між операторами ринку та органами державної влади.

Згідно з розділом X «Вимоги до виробництва кормових добавок, преміксів та кормів для тварин» зазначеного Закону обіг та використання в Україні кормових добавок, преміксів та готових кормів дозволяється тільки після їх державної реєстрації.

Реєстрація проводиться, поновлюється і змінюється згідно з порядком, установленим Департаментом (з урахуванням випадку зміни найменування виробника кормових добавок, преміксів і готових кормів у зв'язку зі зміною типу акціонерного товариства або у зв'язку з перетворенням акціонерного товариства в інше господарське товариство).

Забороняється виробництво кормових добавок, преміксів та готових кормів, незареєстрованих для обігу в Україні, за відсутності експлуатаційного дозволу та/або ліцензії на виробництво. Під час виробництва кормових добавок, преміксів і готових кормів особи повинні дотримуватися вимог належної практики виробництва та інших вимог, визначених Департаментом.

Особи, які здійснюють виробництво кормових добавок, преміксів та готових кормів, зобов'язані вести детальні записи стосовно постачальників, дати отримання складових чи інгредієнтів матеріалів для такого виробництва, включаючи корми тваринного і рослинного походження, що використовуються у виробництві, а також вести записи стосовно всіх кормових добавок, преміксів та готових кормів, проданих протягом трьох років відповідно до форми та інструкцій, встановлених Департаментом.

Введення в обіг кормових добавок, преміксів та готових кормів виробником та/або продавцем (постачальником) вважається декларацією їх

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						71
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

безпеки та дотримання інших обов'язкових вимог, встановлених відповідними технічними регламентами та умовами реєстрації.

Кормові добавки, премікси та готові корми, що перебувають в обігу, підлягають періодичному вибірковому контролю на предмет дотримання умов реєстрації та відповідних технічних регламентів. Департамент уповноважує відповідні державні установи ветеринарної медицини на проведення такого контролю. Забороняється обіг кормових добавок, преміксів та готових кормів, які не відповідають умовам їх реєстрації та/або відповідним технічним регламентам.

Крім цього, забороняється також обіг кормів, включаючи премікси та кормові добавки, які є непридатними. Кормові добавки, премікси та готові корми вважаються непридатними, якщо:

фактичний вміст компонентів не відповідає маркуванню;

вміщують патогенні мікроорганізми у кількостях, які можуть завдати шкоди здоров'ю тварин;

містять забруднюючі речовини у кількостях, які перевищують максимально допустимі рівні;

вміщують заборонені до використання ветеринарні препарати та субстанції;

строк придатності закінчився.

Перелік максимально допустимих рівнів небажаних речовин у кормах та кормовій сировині для тварин затверджений Наказом Міністерства аграрної політики та продовольства України у новій редакції від 11 жовтня 2017 року № 550.

Законодавством забороняється годувати жуйних тварин кормами, що містять тваринний білок жуйних тварин.

Усі корми, кормові добавки та премікси, що перебувають в обігу в Україні, підлягають контролю відповідно до плану моніторингу та

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						72
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

спостереження, що розроблений і діє на засадах оцінки ризику та здійснюється державною службою ветеринарної медицини з метою моніторингу придатності та дотримання відповідних технічних регламентів. Результати досліджень зразків кормів, кормових добавок та преміксів протягом десяти робочих днів від дати повідомлення про результати лабораторних досліджень можуть бути оскаржені власником зазначених кормів, кормових добавок та преміксів, з яких були взяті зразки, шляхом вимоги проведення арбітражного дослідження.

Періодичність відбору зразків, потужності (об'єкти), на яких відбираються зразки, методи відбору зразків та проведення лабораторних досліджень у державних лабораторіях ветеринарної медицини, заходи, які вживаються у разі, якщо корми, кормові добавки або премікси визнано непридатними чи такими, що не відповідають технічним регламентам, визначаються відповідно до нормативно-правових актів, виданих Департаментом на виконання Закону України «Про ветеринарну медицину».

Відповідно до ст. 79 Закону України «Про ветеринарну медицину» особи, які здійснюють обіг кормів тваринного походження, підлягають реєстрації у Департаменті. Вони зобов'язані вести записи про придбання і продаж кормів тваринного походження протягом останніх трьох років з метою відстеження обігу цих кормів та надавати цю інформацію державному інспектору ветеринарної медицини на його запит. Особи, які здійснюють обіг кормів, що містять білок жуйних тварин, повинні мати окремі потужності (об'єкти) для їх презентації та зберігання, а також окремі транспортні засоби для транспортування таких кормів.

У статті 80 Закону України «Про ветеринарну медицину» передбачено, що з метою запобігання спалахам хвороб тварин, спричинених використанням кормів з інфікованих матеріалів тваринного походження, забороняється використовувати як корми для тварин відходи харчових

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						73
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

продуктів, які перевозилися транспортними засобами, що брали участь у міжнародних перевезеннях в інфіковані зони або зони спостереження чи з них, без проведення відповідних ветеринарно-санітарних заходів. Використання харчових відходів із потужностей (об'єктів), що здійснюють продаж харчових продуктів або зайняті у сфері громадського харчування, за винятком кормів, зазначених вище, для годівлі тварин, призначених для забою, можливе тільки за умови попередньої термічної обробки цих відходів.

Особи, які використовують харчові відходи для годівлі тварин, призначених для забою, повинні протягом трьох років вести записи про походження харчових відходів та надавати таку інформацію державному інспектору ветеринарної медицини на його запит.

Харчові відходи повинні транспортуватись у контейнерах і такими транспортними засобами, що виключають загрозу витоку або виплескування, які після використання миються та дезінфікуються.

Умови використання харчових відходів, включаючи порядок їх збирання, теплову обробку, тип і засоби транспортування, а також порядок очистки й дезінфекції транспортних засобів, контейнерів та ведення записів визначаються Департаментом і контролюються його територіальними органами.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						74
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

9. ПЛАН ЦЕХУ

План цеху виробництва ферментних препаратів на підприємстві «EnzimBiotech» наведений на рис. 9.1.

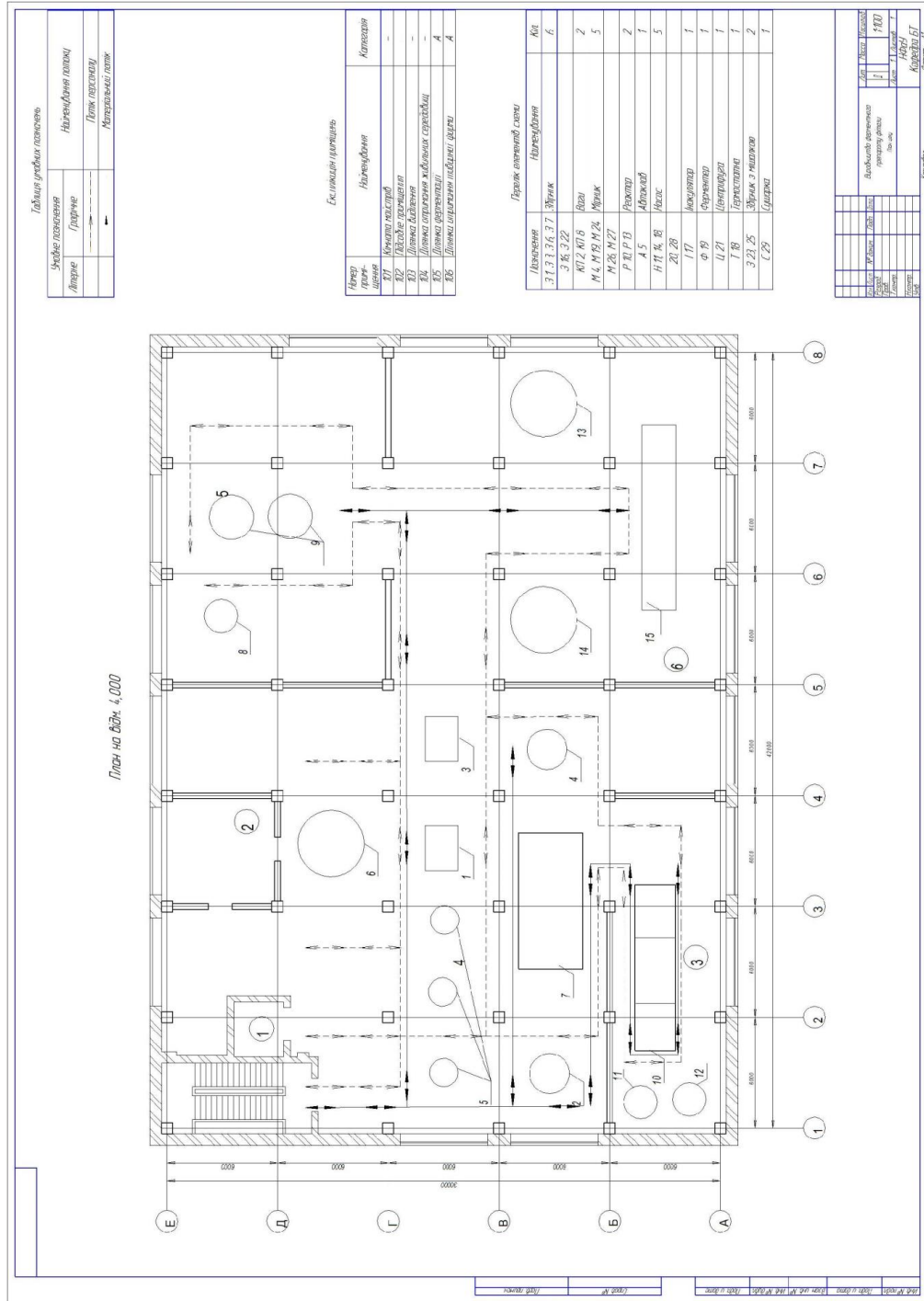


Рис. 9.1 - План цеху виробництва ферментного препарату фітази

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата
------	------	----------	--------	------

162.01.06.00 000 ПЗ

10. ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Оцінка економічного ефекту від переоснащення цеху для виробництва ферментний препарат фітаза, який випускається компанією «Ензим Biotech» під торговою маркою Ладозим Прокси (фітаза-3). Фасовка: Багатошарові крафт-мішки з поліетиленовою вкладкою по 20 кг.

Режим роботи цеху, що виробляє даний лікарський засіб, є зупинним. Цех працює у 2 зміни з тривалістю 8 годин. Баланс часу роботи обладнання приведений у таблиці 10.1.

Таблиця 10.1 - Баланс часу роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Мовні позначки	Показники	
		дні	години
Календарний	Φ_k	365	5840
Неробочий час:			
а) вихідні дні	$\Phi_{вих}$	104	1664
б) святкові дні	$\Phi_{свят}$	10	160
Номінальний	Φ_n	251	4016
Зупинки:			
а) на ремонт	$\Phi_{рем}$	10	160
б) з технологічних причин	$\Phi_{тех}$	10	160
Ефективний час роботи обладнання	Φ_e	231	3696

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 14880 \times 3696 = 55000000 \text{ кг /рік.}$$

Оскільки у цеху випускається декілька видів препаратів визначимо питому вагу випуску «Ладозим Прокси (фітаза-3), у мішках 20 кг» - в загальному обсязі випуску репаратів, що виробляються цехом:

$$\alpha = \frac{500000}{714285} \times 100 = 70 \%$$

За даними розрахунку, потужність цеху достатня для запланованого обсягу виробництва «Ладозим Прокси (фітаза-3), у мішках 20 кг».

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		76

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

Вартість обладнання розраховуємо на основі діючих ринкових цін та специфікації, складеної при його виборі (табл. 10.2).

Таблиця 10.2 - Специфікація та вартість обладнання

Найменування обладнання	Кількість одиниць обладнання, шт	Вартість одиниці обладнання, грн	Загальна вартість обладнання, грн
Реактор	2	327000	654000
Збірник проміжний	10	5200	52000
Сублімаційна сушарка	1	152780	152780
Інокулятор 10 л	2	1025	2050
Інокулятор 50 л	1	2720	2720
Ферментер, 1000 л	1	215000	215000
Центрифуга промислова	1	52843	52843
Нутч-фільтр	1	45120	45120
Насос	7	2780	19460
Лінія для фасування	1	328755	328755
Всього			1524728

При визначенні підсумкової вартості основного обладнання необхідно врахувати і вартість неврахованого обладнання, яке складає 20% від вартості основного обладнання. Результати розрахунку вартості обладнання і вартості будинків і споруд наведені в табл. 10.3.

Таблиця 10.3 - Підсумкова вартість основних засобів

№	Найменування статті	Вартість обладнання, грн	Пояснення
1	2	3	4
1	Вартість основного обладнання	1524728	Табл. 2
1.1	в т.ч. ферментер	215000	Табл.2
2	Невраховане обладнання	304946	20 % від стр. 1
2.1	в т.ч. ферментер	43000	20 % від стр. 1.1
3	Всього	1829674	стр.1 + стр. 2
3.1.	в т.ч. ферментер	258000	стр.1.1+стр. 2.1
4	Будинки та споруди	1200000	
5	Всього	3029674	стр. 3 + стр. 4

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.06.00 000 ПЗ

Арк.

77

Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 3029674грн., в т.ч. вартість нового обладнання – 258000 грн. Зміна вартості основних засобів після переоснащення наведена у табл. 10.4.

Таблиця 10.4 - Розрахунок зміни вартості основних засобів після переоснащення

№ п/п	Об'єкт	Вартість, грн		Приріст, грн
		за даними підприємства	за даними проекту	
1	Будівлі і споруди	1200000	1200000	0
2	Обладнання	1571674	1829674	+ 258000
4	Всього	2771674	3029674	+ 258000

Для розрахунку фонду оплати праці необхідно розрахувати баланс робочого часу робітника (табл. 10.5.)

Таблиця 10.5 - Баланс робочого часу робітника

Витрата часу	Умовні позначення	Показники	
		Дні	Години
1	2	3	4
Календарний фонд робочого часу	Фк	365	2920
Кількість вихідних днів	Ф _{вих}	104	832
Кількість святкових днів	Ф _{празд}	10	80
Кількість неробочих днів	Ф _{н.р.}	114	912
Номінальний фонд робочого часу	Ф _н	251	2008
Невиходи, які плануються	Ф _{нев}	35	280
Тарифні відпустки	Ф _{отп}	24	192
Хвороби	Ф _{бол}	7,5	60
Декретні відпустки	Ф _{отп}	2	16
Інші невиходи із дозволу адміністрації	Ф _{др}	1,5	120
Кількість робочих днів		216	1728
Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину		7	7
Ефективний фонд робочого часу	Ф _е	214	1721

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху.

										162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
											78
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Основна заробітна плата розраховується з урахуванням кількості робітників, ефективного фонду робочого часу одного робітника та його ставки (табл. 10.6). Додаткова заробітна плата складає 60% фонду основної заробітної плати.

Таблиця 10.6 - Розрахунок чисельності і заробітної плати основних і допоміжних робітників

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробітна плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
1 Основні робітники:						
Реакторщик	2	49,00	784	168658	101195	269853
Оператор сушарки	2	48,00	768	165216	99130	264345
Ферментаторщик	2	49,00	784	168658	101195	269853
Оператор підготовки первинного пакування	2	47,00	752	161774	97064	258838
Оператор наповнення	2	47,00	752	161774	97064	258838
Оператор упаковки	2	47,00	752	161774	97064	258838
Разом	12					1580565
2 Допоміжні робітники:						
Підсобний робітник	2	28,00	448	96376	57826	154202
Прибиральник виробничих приміщень	2	26,00	1456	89492	53695	143187
Слюсар-ремонтник	2	28,00	448	96376	57826	154202
Разом	6					451591
Всього робітників	18					2032156

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.06.00 000 ПЗ

Арк.

79

Собівартість лікарського засобу розраховується з урахуванням положень П(с)БО 16 на основі попередніх розрахунків. Розрахунок собівартості наведено в табл. 10.7 та 10.8.

Таблиця 10.7 - Розрахунок витрат на сировину та матеріали (1000 кг)

Найменування матеріалу	Од. вимір.	Норма витрат	Ціна за одиницю, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
Сировина та основні матеріали				
- кукурудзяний екстракт	кг	65	25	1625
- соєве борошно	кг	54	120	6480
- меляса	кг	32	150	4800
- буряковий жом	кг	20	50	1000
- комплекс мінеральний солей	кг	5	560	2800
- води питної	л	до 1000	34	34000
Всього				50705
Допоміжні матеріали				
- Багатошарові крафт-мішки з поліетиленовою вкладкою по 20 кг	шт	51	5,70	291
- етикетка	шт	51	1,20	61
- групові коробки	шт	5	7,80	39
Всього				391
Разом				51096

Таблиця 10.8 - Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу.
 Найменування виробу – «Ладозим Прокси (фітаза-3), у мішках 20 кг
 Калькуляційна одиниця – 1000 кг

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	2	3
1	Сировина та основні матеріали	50705
2	Допоміжні матеріали	391
3	Транспортно-заготівельні витрати	2555
4	Електроенергія на технологічні потреби	189
	Всього	53840
4	Заробітна плата	10630
4.1	Основна заробітна плата	6644
4.2	Додаткова заробітна плата	3986
5	Єдиний соціальний внесок	2338
6	Загальновиробничі витрати	19932
7	Виробнича собівартість	86740
8	Адміністративні витрати	17274
9	Витрати на збут	2657
10	Інші операційні витрати	5639
11	Повна собівартість	112310
12	Договірна ціна	146000
13	Рентабельність, %	30

В результаті заміни старого ферментеру на ферментер більшого об'єму збільшаться витрати на електроенергію на технологічні потреби та знизяться загальновиробничі витрати за рахунок зниження витрат на запуск серії препарату.

Порівняльний аналіз собівартості продукції за поточними даними компанії та проектом з переоснащення цеху наведено у табл. 10.9.

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості «Ладозим Прокси (фітаза-3), у мішках 20 кг

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
Сировина і матеріали	50705	50705	-
Допоміжні матеріали	391	391	-
Транспортно-заготівельні витрати	2555	2555	-
Електроенергія на технологічні потреби	156	189	+33
Основна і додаткова заробітна плата	10630	10630	-
Єдиний соціальний внесок	2338	2338	-
Загальновиробничі витрати	20340	19932	-408
Виробнича собівартість	87115	86740	-375
Адміністративні витрати	17274	17274	-
Витрати на збут	2657	2657	-
Інші	5639	5639	-
Повна собівартість	112685	112310	-375

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення обладнання в цеху виробнича собівартість знизиться на 375 грн., відповідно, повна собівартість також на 375 грн. за 1000 кг препарату.

Прибуток до реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(146000-112685) \times 500,0 = 16657500 \text{ грн}$$

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(146000-112310) \times 500,0 = 16845000 \text{ грн.}$$

Приріст прибутку

$$16845000 - 16657500 = 187500 \text{ грн}$$

Продуктивність праці дорівнює:

$$V_{\text{п}} = 146000 \times 500,0 / 18 = 4055555 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнює:

$$T = (258000 \times 0,7) / 187500 = 0,99 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід: NPV = 187500 - 258000 × 0,7 = 6900 грн.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		82

Основні техніко-економічних показники проектного об'єкту наведені в табл. 10.10. Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва препарату Ладозим Прокси (фітаза-3) свідчать про те, що: чистий приведений дохід за проектом складе 6900 грн. техніко-економічні заходи окупаються за 0,96 року; продуктивність праці не зміниться, оскільки виручка від реалізації та кількість зайнятих на виробництві працівників залишаються незмінними; рентабельність продукції складе 30% у порівнянні із 29% до реалізації проекту.

Таблиця 10.10 - Основні техніко-економічні показники проектного об'єкту

№ п/п	Показники	Од. вим.	Діюче виробництво	Проектоване виробництво
1	Річний випуск	кг	500000	500000
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки препарату	грн.	-	180600
6	Кількість працюючих:	чол.	18	18
7	- основні робітники	чол.	12	12
8	- допоміжні робітники	чол.	6	6
9	Продуктивність праці	грн./чол.	4055555	4055555
10	Повна собівартість препарату	грн./тис. кг	112685	112310
11	Ціна відпускна	грн./тис. кг.	146000,0	146000
12	Прибуток	грн./тис. кг.	33315	33690
13	Рентабельність препарату	%	29	30
14	Чистий приведений ефект	грн.	---	6900
15	Строк окупності проєктованих заходів	рік	---	0,96

Згідно цих даних виробництво препарату «Ладозим Прокси (фітаза-3), у мішках 20 кг є економічно вигідним.

										Арк.
										83
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.06.00 000 ПЗ					

ВИСНОВКИ

Гетеротрофні організми одержують фосфор із рослин, у яких цей елемент знаходиться головним чином у вигляді фітатів. Однак фосфор у складі фітатів повною мірою недоступний людині та багатьом сільськогосподарським тваринам (наприклад, великої рогатої худоби, свиням та свійській птиці) через відсутність або недостатню кількість фітатдеградуючих ферментів у шлунково-кишковому тракті.

Крім того, фітати через сильний негативний заряд ефективно пов'язують іони кальцію, цинку і заліза, що різко знижує всмоктування цих важливих мінеральних речовин у кишечнику. Ця особливість фітатів є однією з причин дефіциту заліза, від якого страждають понад три мільярди людей на планеті. Утворення комплексів фітатів із білками погіршує поживну цінність кормів. Нарешті незасвоєний фосфор виділяється тваринами у середовище, представляє значну екологічну проблему, оскільки призводить до евтрофікації водойм з усіма згубними наслідками для водних організмів. Саме тому зростає інтерес до ферментів, які каталізують відщеплення неорганічного фосфату від фітатів, і важливим є виробництво якісних вітчизняних ферментних препаратів для годівлі свійських тварин та птиці.

У роботі проведено удосконалення виробництва ферменту фітаза за рахунок технічного переоснащення стадії приготування живильного середовища для культивування продуцента. Переоснащення направлено на зменшення часу проведення процесу та витрат сировини за рахунок використання сучасного та автоматизованого обладнання на цій стадії.

Проаналізовано вітчизняний ринок виробництва ферментних препаратів для застосування у тваринництві, проведено аналіз літературних джерел стосовно виробництва ферментних препаратів на основі мікробного

									162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
										84
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

синтезу, розглянуто загальні етапи виробництва мікробних ферментів та потенційні продуценти серед мікроорганізмів. Охарактеризовано фермент фітазу, яка випускається компанією «ENZIM BIOTECH» під торговою назвою Ладозим Прокси, біологічний агент - гриб *Aspergillus niger*, який використовується для отримання ферменту.

У роботі представлено технологічні рішення та проведено технологічні розрахунки: обрано та розраховано устаткування виробництва та основного обладнання - реактору, що використовується на стадії отримання живильного середовища для вирощування продуцента, складено біологічну, технологічну та апаратурну схеми виробництва із вказанням засобів автоматизації, спроектувати план виробництва ферментних препаратів на підприємстві, виокреслено критичні параметри виробництва, наведено вимоги нормативної документації до випуску ферментних препаратів та виконання цих вимог на підприємстві. Проведено техніко-економічне обґрунтування запропонованих рішень щодо удосконалення виробництва ферментного препарату фітази показало їх доцільність.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
						85
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баланчук І.М. Практичне застосування ферментів в тваринництві. Зоотехнія. 2013. № 10. –С. 18-20.
2. Баніт К.В. Використання кормових добавок у свинарстві / Ефективні корми та годівля. 2012. № 4. –С. 29-30.
3. Ферментно-пробиотические и симбиотические препараты в рационах поросят. Зоотехния. О.И. Бобровская, Р.В. Некрасов, А.Т. Мысик, Бобровская О.И. 2011. №12. С. 13-16.
4. Вербельчук Т.В. Продуктивність молодняку свиней на відгодівлі. Тваринництво України. 2011. № 9. С. 38-41.
5. Виннов А. Протеолитические ферментативные препараты. Продовольча індустрія АПК. 2010. № 5-6. С.10-12.
6. Главатчук В.А. Перетравність корму та обмін азоту у молодняку свиней при згодовуванні ферментного препарату. Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. Гжицького. Львів, 2014. Том. 10, №3 (37), ч. 8. С. 175-179.
7. Главатчук В.А. Екзогенні ферменти – фактор підвищення продуктивності молодняку свиней / Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції [«Сучасні проблеми підвищення якості, безпеки, виробництва та переробки продукції тваринництва»], (м. Вінниця, 20-21 листопада 2013 р), м. Вінниця, 2013. С. 9-11.
8. Перетравність корму, обмін азоту у молодняку свиней за згодовування ферментної композиції. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції [«Проблеми годівлі тварин в умовах високоінтенсивних технологій виробництва і переробки продукції тваринництва»]/ Гуцол А.В, Главатчук В.А. /(Біла Церква, 25–26 вересня 2015 р.). – Біла Церква, 2015. – С. 10 – 11.

					162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		86

9. Поліфункціональні кормові біокаталізатори – ефективний засіб для покращання виробництва кормів / Б.В. Єгоров, Ф.С. Марченков, А.В. Макаринська. Зернові продукти і комбікорми. 2012. № 1. С. 18-20.

10. Підручник : Годівля сільськогосподарських тварин / І.І. Ібатуллін, Д.О. Мельничук, Г.О. Богданов. Вінниця: Нова Книга, 2007. 616 с.

11. Кононенко С.И. Эффективность использования ферментных препаратов в комбикормах для свиней. Проблемы биологии продуктивных животных. 2009. № 1. С. 86–91.

12. Використання ферментного препарату Ладозим «Респект» Оптима в годівлі бичків / В.М. Костенко, О.М. Поліщук. Збірник наукових праць ВНАУ. Вінниця, 2011. № 6. С. 35-38.

13. Биохимические критерии здоровья и полноценности питания животных / С.Г. Кузнецов, Т.С. Кузнецова. Ефективні корми та годівля. 2012. № 2. С. 15-21.

14. Від виробництва стабільних препаратів біологічно активних речовин до виробництва стабільних преміксів / А.В. Макаринська, Б.В. Єгоров. Зернові продукти і комбікорми. 2010. № 1. С. 38-43.

15. Сучасні кормові добавки в годівлі тварин та птиці / А.А. Поліщук, Т.П. Булавкіна. Ефективні корми та годівля. 2010. № 7. С. 24-28.

16. Feed resources and ration balancing for dairy cattle / S. Anandan, P. K. Malik, N.M Soren. J.Animal Nutrition and Physiology. 2013. V. 6. P. 1-130.

17. Effect of feed enzyme additives in pig diets on some enzymatic activity in blood plasma / A. Czech, E. Grela, A. Traczykowski. J.Medycyna Weterynaryjna. 2011. V. 67. P. 560-565.

18. Phosphorus digestibility and energy concentration of enzyme-treated and conventional soybean meal fed to weanling pigs / K.P. Goebel, Pustjens, Mirjam A. Kabel. J. Feed Industry. 2014. V. 39. P. 239-247.

										162.01.06.00 000 ПЗ	Арк.
											87
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

19. Effects of Non-Starch Polysaccharide Enzymes (Roxazyme G2G and/or Ronozyme VP) on Growth Performance of Nursery Pigs Fed Normal or Drought-Stressed Corn / C.K. Jones, E.L. Franz, H.L. Frobose. J. Anim. Sci. 2013. V. 23. P. 81-89.

20. The effect of wheat phosphorus content and supplemental enzymes on digestibility and growth performance of weaner pigs / [J.C. Kim, P.H. Simmins, B.R. Mullan, J.R. Pluske] // J. Animal Feed Science and Tehnology. 2005. V. 118. - P. 139-152.

21. Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs / J.R. Pluskeb, J.O. Gongga, C.M. Nyachoti. J. Livestock Science. 2010. V. 134. P. 124-134.

22. Effects of dietary supplementation of multi-enzyme on growth performance, nutrient digestibility, small intestinal digestive enzyme activities, and large intestinal selected microbiota in weanling pigs / G.G. Zhang, Z. B. Yang, Y. Wang. J. Anim. Sci and Technology. 2013. V.67. P.24.

					<i>162.01.06.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						88
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДОДАТКИ

Таблиця точок виміру по контролю

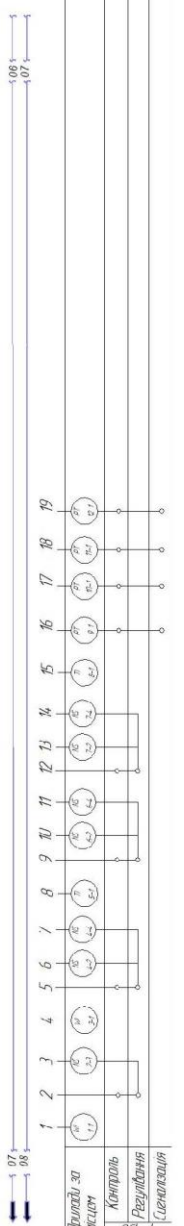
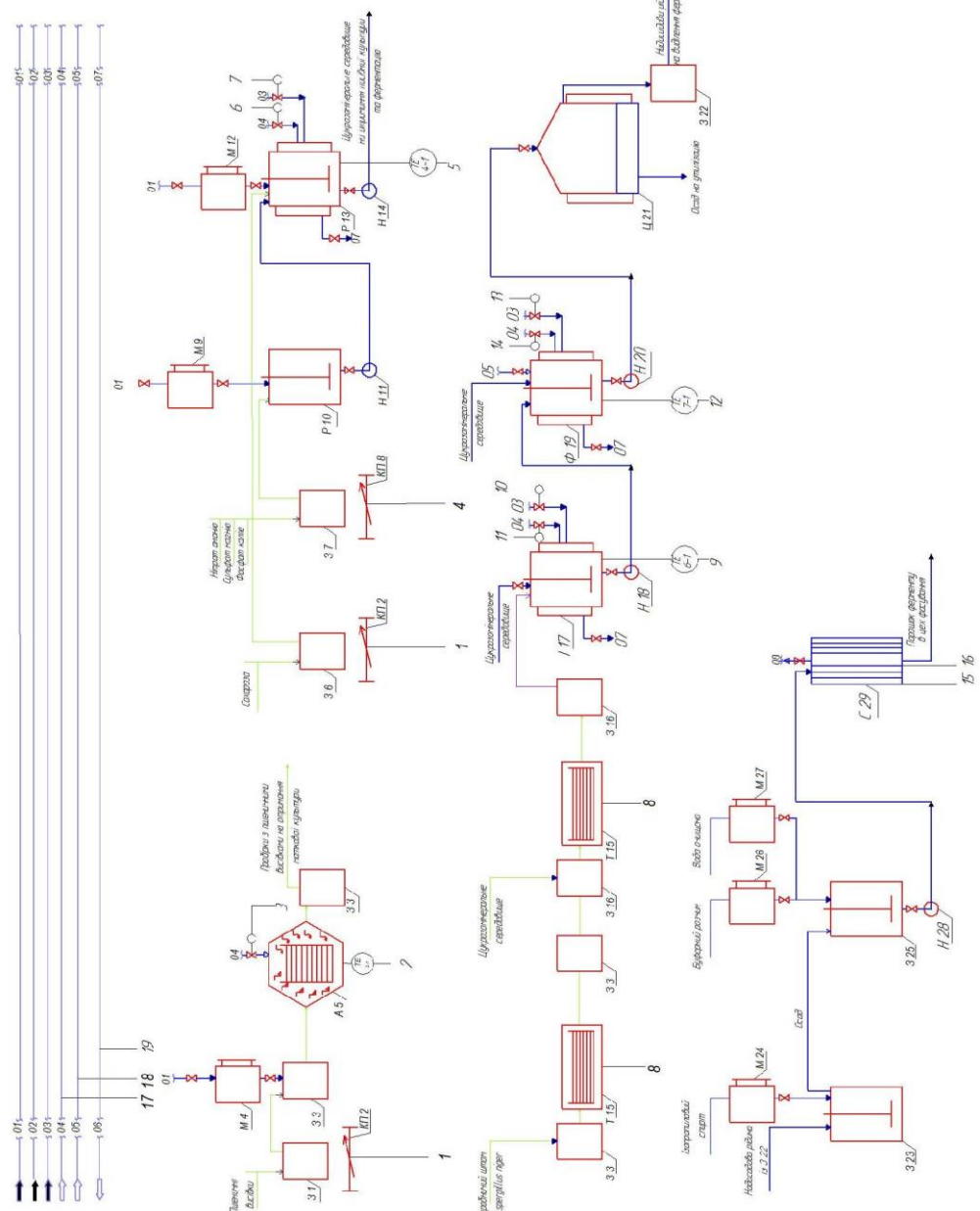
Точки	Інструменти що контролюються	Цілювачі
1	Вода	
3, 10-13	Диск	
2, 4, 5, 6, 7, 8, 9	Температура	

Таблиця умовних позначень

Умове позначення	Назначення середовища
Історичне	Історична машина пошто
01	Вода водопровідна
02	Вода гаряча
03	Вода холодна
04	Пар
05	Стерильне повітря
06	Азійум
07	Вода сквітана
08	Кристалізація
	Вентилятор

Перелік елементів схеми

Позначення	Назначення	Кол.
3, 1, 3, 3, 3, 6, 3, 7	З'єдн.	6
3, 16, 3, 22		
М 2, М 18	Води	2
М 4, М 19, М 24	Мирок	5
М 26, М 27		
Р 10, Р 13	Резистори	2
А 5	Автомат	1
Н 11, 14, 18	Насос	5
20, 28		
1, 17	Індуктор	1
Ф 19	Фартинг	1
Ц 21	Центрифуга	1
Т 18	Термостат	1
3, 23, 25	З'єдн. з мікропроц.	2
С 29	Сумірка	1



Лист №	Вид	Дата	Місце
1	1	1	1

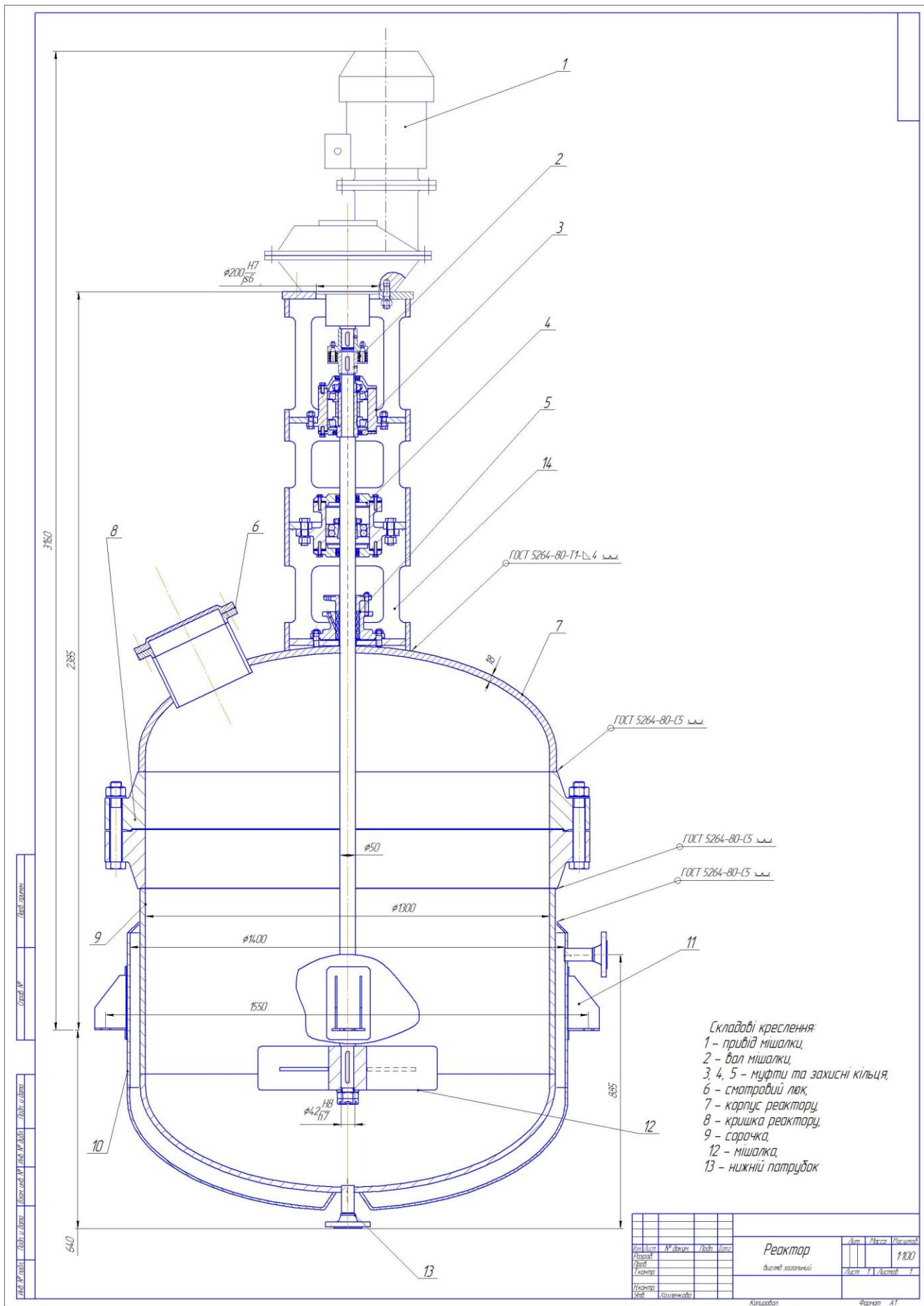
Виробник: Інженерська компанія

Місце: Київ

Масштаб: 1:1

Кресло: БТ

Архитектор: А.І.

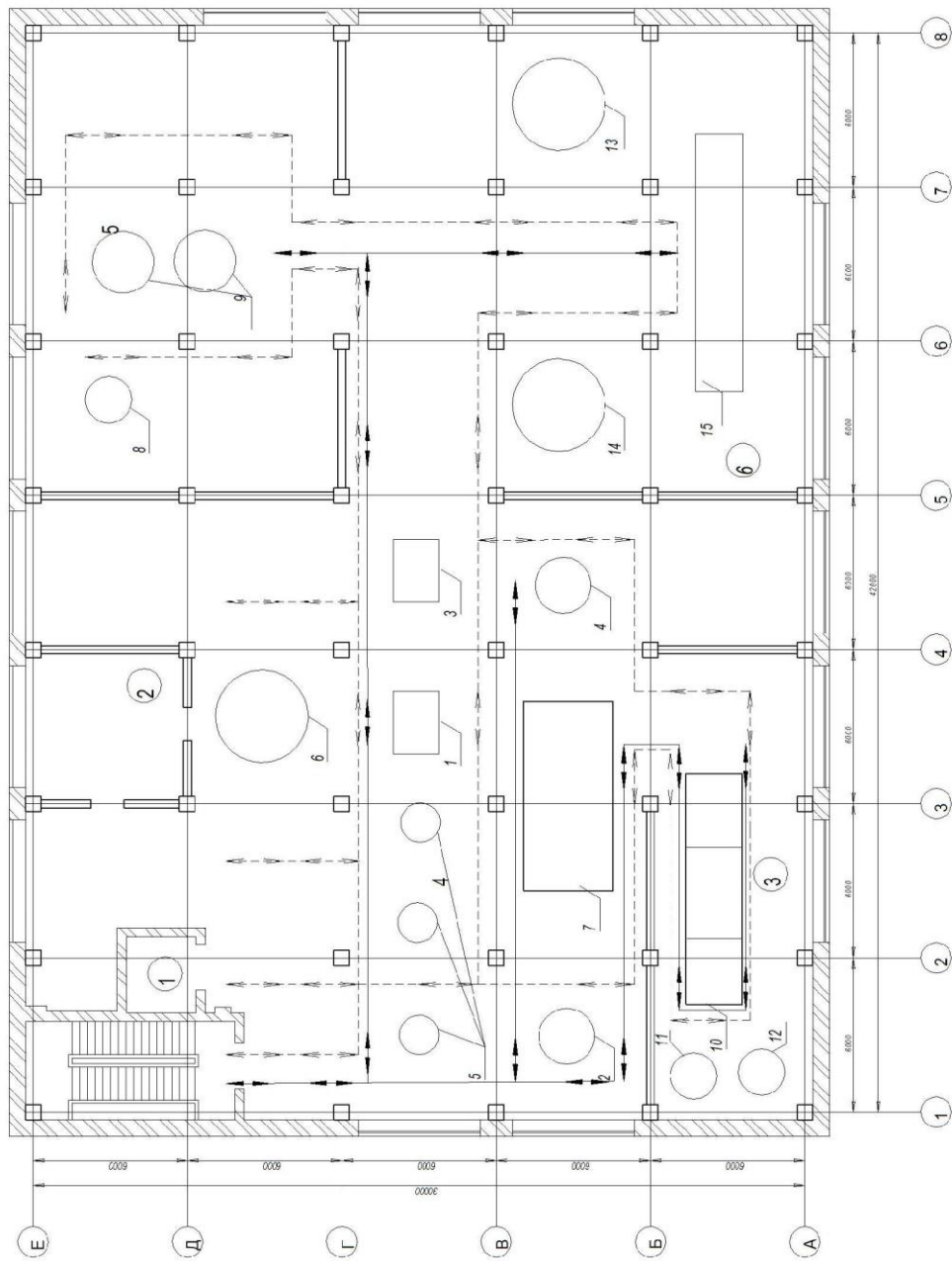


- Складові креслення:
- 1 - привод мішалки,
 - 2 - вал мішалки,
 - 3, 4, 5 - муфти та захисні кільця,
 - 6 - смотровий люк,
 - 7 - корпус реактору,
 - 8 - кришка реактору,
 - 9 - сарачка,
 - 10 - мішалка,
 - 11 - нижній патрубок,
 - 12 - мішалка,
 - 13 - нижній патрубок

№	Дисп.	№ докум.	Лист	Листів	Реактор	Лист	Маса	Площина
Резерв						Висхідний		1100
Контр.					Лист 1	Листів 1		
Наступні								
Мат.	Хімічний							

Таблиця умовних позначень	
Умовне позначення	Найменування позначки
Линиє	Горизонт
---	Помік перетини
---	Матеріальний потік

План на відм. 4,000



Експлікація приміщень

Номер приміщення	Найменування	Категорія
107	Комп'ютерна кімната	-
108	Поміщення для архіву	-
109	Поміщення для архіву	-
110	Поміщення для архіву	-
111	Поміщення для архіву	-
112	Поміщення для архіву	-
113	Поміщення для архіву	-
114	Поміщення для архіву	-
115	Поміщення для архіву	-
116	Поміщення для архіву	-
117	Поміщення для архіву	-
118	Поміщення для архіву	-
119	Поміщення для архіву	-
120	Поміщення для архіву	-
121	Поміщення для архіву	-
122	Поміщення для архіву	-
123	Поміщення для архіву	-
124	Поміщення для архіву	-
125	Поміщення для архіву	-
126	Поміщення для архіву	-
127	Поміщення для архіву	-
128	Поміщення для архіву	-
129	Поміщення для архіву	-
130	Поміщення для архіву	-
131	Поміщення для архіву	-
132	Поміщення для архіву	-
133	Поміщення для архіву	-
134	Поміщення для архіву	-
135	Поміщення для архіву	-
136	Поміщення для архіву	-
137	Поміщення для архіву	-
138	Поміщення для архіву	-
139	Поміщення для архіву	-
140	Поміщення для архіву	-
141	Поміщення для архіву	-
142	Поміщення для архіву	-
143	Поміщення для архіву	-
144	Поміщення для архіву	-
145	Поміщення для архіву	-
146	Поміщення для архіву	-
147	Поміщення для архіву	-
148	Поміщення для архіву	-
149	Поміщення для архіву	-
150	Поміщення для архіву	-
151	Поміщення для архіву	-
152	Поміщення для архіву	-
153	Поміщення для архіву	-
154	Поміщення для архіву	-
155	Поміщення для архіву	-
156	Поміщення для архіву	-
157	Поміщення для архіву	-
158	Поміщення для архіву	-
159	Поміщення для архіву	-
160	Поміщення для архіву	-
161	Поміщення для архіву	-
162	Поміщення для архіву	-
163	Поміщення для архіву	-
164	Поміщення для архіву	-
165	Поміщення для архіву	-
166	Поміщення для архіву	-
167	Поміщення для архіву	-
168	Поміщення для архіву	-
169	Поміщення для архіву	-
170	Поміщення для архіву	-
171	Поміщення для архіву	-
172	Поміщення для архіву	-
173	Поміщення для архіву	-
174	Поміщення для архіву	-
175	Поміщення для архіву	-
176	Поміщення для архіву	-
177	Поміщення для архіву	-
178	Поміщення для архіву	-
179	Поміщення для архіву	-
180	Поміщення для архіву	-
181	Поміщення для архіву	-
182	Поміщення для архіву	-
183	Поміщення для архіву	-
184	Поміщення для архіву	-
185	Поміщення для архіву	-
186	Поміщення для архіву	-
187	Поміщення для архіву	-
188	Поміщення для архіву	-
189	Поміщення для архіву	-
190	Поміщення для архіву	-
191	Поміщення для архіву	-
192	Поміщення для архіву	-
193	Поміщення для архіву	-
194	Поміщення для архіву	-
195	Поміщення для архіву	-
196	Поміщення для архіву	-
197	Поміщення для архіву	-
198	Поміщення для архіву	-
199	Поміщення для архіву	-
200	Поміщення для архіву	-

Перелік елементів схеми

Позначення	Найменування	Код
3 16 3 22	З'єднання	6
КП 2, КП 6	Вентилятор	2
М 4, М 19, М 24	Мікропроцесор	5
М 28, М 27	Мікропроцесор	2
Р 10, Р 13	Реле	1
А 5	Акумулятор	5
Н 11, Н 18	Навігатор	1
20, 28	Навігатор	1
1 17	Навігатор	1
Ф 19	Формувальник	1
Ц 21	Центрифуга	1
Т 18	Термопар	1
3 23, 25	З'єднання з мережею	2
Г 29	Грунт	1

Архитектурний проєкт		Лист	
№ проєкту	№ листа	№ листа	№ листа
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14
15	15	15	15
16	16	16	16
17	17	17	17
18	18	18	18
19	19	19	19
20	20	20	20
21	21	21	21
22	22	22	22
23	23	23	23
24	24	24	24
25	25	25	25
26	26	26	26
27	27	27	27
28	28	28	28
29	29	29	29
30	30	30	30
31	31	31	31
32	32	32	32
33	33	33	33
34	34	34	34
35	35	35	35
36	36	36	36
37	37	37	37
38	38	38	38
39	39	39	39
40	40	40	40
41	41	41	41
42	42	42	42
43	43	43	43
44	44	44	44
45	45	45	45
46	46	46	46
47	47	47	47
48	48	48	48
49	49	49	49
50	50	50	50

Корисна площа: 41

Національний фармацевтичний університет

Факультет Фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра Біотехнології

Ступінь вищої освіти бакалавр

Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія
(шифр і назва)

Освітня програма Біотехнологія
(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри

Біотехнології

д. фарм. н., проф.

Наталя ХОХЛЕНКОВА

« 14 » вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ
Катерини КОФЛАНОВИЧ**

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1. Тема кваліфікаційної роботи Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосуванні у сільському господарстві

керівник кваліфікаційної роботи Ольга КАЛЮЖНАЯ, к.фарм. н., доц.
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, науковий ступінь, вчене звання)

затверджений наказом НФаУ від « 19 » жовтня 2022 року № 230

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 02.12.2020

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи об'єкт проектування – фітаза, основний апарат – реактор

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, маркетингові дослідження, аналітичний огляд, характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів, технологічні розрахунки, опис технологічного процесу та схеми виробництва, автоматизація технологічного процесу, контроль якості виробництва, забезпечення якості виробництва, план цеху з компонуванням обладнання, економічна частина, висновок, література

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) технологічна схема, апаратурна схема, креслення загального вигляду апарату, поверховий план цеху, таблиця порівняння основних техніко-економічних показників

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Автоматизація технологічного процесу	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри ТФП	24.10.2022	25.11.2022
Економічна частина	Ольга ГЛАДКОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри УЗЯФ	24.10.2022	25.11.2022

7. Дата видачі завдання 14 вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Робота з літературою	вересень 2022	Виконано
2	Оформлення розрахунково-пояснювальної записки	вересень 2022	Виконано
3	Оформлення графічної частини	листопад 2022	Виконано
4	Здача кваліфікаційної роботи	02 грудня 2022	Виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Катерина КОФЛАНОВИЧ
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга КАЛЮЖНАЯ
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

ВИТЯГ з наказу № 230
по Національному фармацевтичному університету
від 19 жовтня 2022 р.

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Біотехнологія, ступінь вищої освіти – бакалавр, термін навчання – 4 р. 4 міс., заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Ковланович Катерина Юріївна	Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосування у сільському господарстві	Improvement of production of enzyme preparation phytase for use in agriculture	Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, д.фарм.н, доцент Калюжная О.С.	Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Манський О.А.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Декан факультету
фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК
Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№108788 від «28» листопада 2022 р.

Проаналізувавши випускку кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кофланович Катерини Юріївни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» на тему: «Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосуванні у сільському господарстві/ Improvement of production of enzyme preparation phytase for use in agriculture», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%
14%

ВІДГУК

керівника на кваліфікаційну роботу бакалаврського ступеня вищої освіти спеціальності 162
Біотехнології та біоінженерія

Катерини КОФЛАНОВИЧ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосуванні у сільському господарстві

Актуальність теми Фітаза відноситься до ферментних препаратів, який широко використовується як кормова добавка у годівлі свійських тварин та птиці. Виробництво фітази здійснюється біотехнологічним методом. Фітаза продукується багатьма мікроорганізмами – бактеріями, грибами та дріжджами. Для комерційного виробництва фітази використовують високопродуктивні штами *Aspergillus niger*. Через доведену ефективність у вигодовуванні тварин та птиці, попит на фітаза зростає. Тому тема роботи, присвячена виробництву ферментного препарату фітази на вітчизняному підприємстві, є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість У роботі проведене технічне переоснащення виробництва ферментного препарату фітази, направлене на поліпшення якості кінцевого продукту та зменшення технологічного циклу процесу, за рахунок заміни реактору на стадії приготування живильного середовища. Окрім автоматизації процесу ця заміна призведе до скорочення часу процесу, зменшенню витрат сировини та підвищення витрат, що підтверджено техніко-економічними розрахунками.

Оцінка роботи У роботі розглянуті всі необхідні розділи: маркетингові дослідження, аналітичний огляд, опис технологічного процесу; представлені технологічні розрахунки: матеріального балансу, основного та допоміжного обладнання, запропонованого реактора; за всіма вимогами виконанні необхідні креслення: технологічної схеми, апаратурної схеми, плану цеху, загальний вигляд ферменту.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до інженерних та технологічних вимог до кваліфікаційних робіт бакалавра. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «бакалавр з біотехнологій та біоінженерії».

Керівник

(підпис)

Ольга КАЛЮЖНАЯ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

" 28 " листопада 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Катерини КОФЛАНОВИЧ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосуванні у сільському господарстві

Актуальність теми У рослинних кормах приблизно 70 % фосфору міститься в складі фітатів, які є його резервною формою для рослин. Однак у шлунково-кишковому тракті тварин з рослинної сировини доступним є не більш як 30 % фосфору. У насінні рослин під час проростання активуються власні фітази, які відщеплюють фосфатні групи від фітатів для подальшого включення в метаболізм рослин. Щоб тварини могли використовувати фосфор з фітатів, у корми додають ферментні препарати, що містять фітази. Вперше про її позитивну дію на тварин стало відомо на початку 60-х років минулого століття, однак лише через три десятиліття з'явився перший комерційний препарат, який набув великого поширення. Це збіглося з істотним подорожчанням мінеральних джерел фосфору, а також заборонаю в європейських країнах використання кормового борошна тваринного походження. Тому, тема випускної кваліфікаційної роботи, а саме удосконалення виробництва ферментного препарату фітази, є актуальною.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто потреби ветеринарної галузі промисловості у якісних кормових добавках та їх виробництво, проаналізовано технології та обладнання, що використовуються у виробництві, сировину та допоміжні матеріали, нормативну базу згідно якої сьогодні відбувається виробництво даної групи препаратів в нашій країні.

Пропозиції автора по темі дослідження У кваліфікаційній роботі наведено характеристику ферментного препарату фітази, сировини, що використовується у виробництві, продуцента, представлено технологічну та апаратну схеми із описом технологічного процесу, розраховано технологічне обладнання. У роботі запропоновано впровадити на стадії приготування ферментного препарату використання сучасного автоматизованого реактора. Дана заміна дозволить проводити процес виробництва швидше, із накопиченням більшої кількості біомаси продуценту та із меншими витратами сировини.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Пропозиції автора щодо технічного переоснащення стадії приготування живильного середовища можуть бути використанні на виробництві для покращення параметрів виробництва, зниження витрат, поліпшення якості продукції, збільшення обсягів виробництва.

Недоліки роботи Необхідно звернути увагу на оформлення джерел літератури у роботі.

Загальний висновок і оцінка роботи Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та креслення, виконана відповідно до вимог та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Рецензент доцент Олександр МАНСЬКИЙ
(підпис) (вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«29» листопада 2022 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«30» листопада 2022 року

м. Харків

Засідання кафедри біотехнології

Голова: завідувачка кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Наталя ХОХЛЕНКОВА.

Секретар: доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО.

ПРИСУТНІ: завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент закладу вищої освіти Микола РИБАЛКІН, доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

I. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Біотехнологія» заочної форми 5 курсу 1 групи Катерину КОФЛАНОВИЧ з доповіддю на тему «Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосуванні у сільському господарстві» (керівник доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

_____ (підпис)

Секретар

доцент закладу вищої освіти _____ Юлія АЗАРЕНКО

(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Катерина КОФЛАНОВИЧ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія
Освітньою програмою Біотехнологія
на тему: «Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосування у сільському господарстві»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Катерина КОФЛАНОВИЧ рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Удосконалення виробництва ферментного препарату фітази для застосування у сільському господарстві»

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Ольга КАЛЮЖНАЯ

“28” листопада 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Катерина КОФЛАНОВИЧ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА _____

“30” листопада 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » грудня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор біологічних наук

_____ / Ігор ТРУТАЄВ /