

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ДЕКСТРАНУ
МІКРОБНИМ СИНТЕЗОМ»

Виконав : здобувачка вищої освіти групи 162БТ620(3,10з)-01а
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Афруз МАМЕДОВА

Керівник: Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології,
к.фарм.н, с.н.с. Наталія ДВІНСЬКИХ

Рецензент: Начальник відділу фармацевтичної розробки
ТОВ «БІОЛІК ФАРМА»,
к.фарм.н., с.н.с. Олена НАЗАРОВА

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена організації виробництва продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*» на вітчизняному підприємстві. У роботі складено опис технологічного процесу отримання декстрану шляхом повного мікробного синтезу, складено технологічну та апаратурну схеми виробництва. Як основний апарат розглянуто установку для ультрафільтрації моделі UF 160. Робота складається з вступу, чотирьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 30 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 63 сторінки, містить 8 рисунків, 8 таблиць та 2 креслення формату А1.

Ключові слова: екзополісахариди, декстран, ультрафільтрація, біосинтез, *Leuconostoc mesenteroides*.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the organization of production of the product "Dextran produced by *Leuconostoc mesenteroides*" at a domestic enterprise. The work describes the technological process of obtaining dextran by complete microbial synthesis, and a technological and equipment scheme of production is drawn up. The main apparatus is an ultrafiltration unit of the UF 160 model. The qualification work consists of an introduction, four chapters, graphical materials, a conclusion, a list of used literature from 30 items and appendices. The total volume of work is 63 pages, 8 figures, 8 tables, 2 A1 format drawings.

Key words: exopolysaccharides, dextran, ultrafiltration, biosynthesis, *Leuconostoc mesenteroides*

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	7
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	20
2.1 Характеристика готового продукту.....	20
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	21
2.3 Характеристика біологічного агенту.....	24
2.4 Біосинтез цільового продукту.....	26
3 Технологічна частина.....	29
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	29
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	33
3.3 Опис технологічного процесу.....	39
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	49
3.5 Критичні параметри виробництва.....	56
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	59
Висновок.....	63
Список використаної літератури.....	64
Додатки.....	69

					162.01.11.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Мамедова А.Ф..				Організація виробництва декстрану мікробним синтезом Пояснювальна записка	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірів	Двінських Н.В.						2	63
.						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив	Хохленкова Н.В.							

ВСТУП

Актуальність теми. Біополімери природнього походження мають важливе значення в усьому світі завдяки різноманітності їхнього застосування. Інтерес до біополімерів останніми десятиліттями неухильно зростає, що обумовлює нові дослідження щодо технологій їх отримання, зокрема з використанням мікробного синтезу. [6]

Аспектами таких досліджень є пошук перспективних штамів мікроорганізмів – продуцентів мікробних екзополісахаридів (EPS), виділення їх з природних джерел та селекціонування та оптимізація основних параметрів їх культивування, які впливають на виробництво цих полімерних сполук. [6]

Тема біосинтезу декстрану за допомогою лейконостоків є актуальною через широке застосування декстрану у різних галузях промисловості та медицини. Декстран, як полісахарид, має унікальні фізико-хімічні властивості, такі як здатність утворювати в'язкі розчини, стабільність у водних середовищах і біосумісність. Це робить його незамінним у фармацевтичних препаратах, де він використовується як кровозамінник, плазмозамінник, для покращення реологічних властивостей крові та в якості носія для доставки лікарських засобів.

Один із найбільш перспективних способів отримання декстрану — це його біосинтез за допомогою бактерій роду *Leuconostoc*, які продукують фермент декстраназу, що каталізує синтез декстрану з сахарози. Цей процес відзначається низькими витратами та екологічною безпечністю у порівнянні з хімічними методами. Використання біотехнологічних підходів дозволяє отримувати декстран із заданими властивостями, що відкриває нові можливості для його використання.

З огляду на зростаючий попит на натуральні полімери і тенденцію до розробки екологічно чистих виробничих процесів, питання оптимізації біосинтезу декстрану є надзвичайно важливим. Дослідження щодо

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ефективності різних штамів лейконостоків, умов ферментації та впливу на якість отриманого декстрану сприятимуть вдосконаленню процесу його отримання. Це не тільки задовольнить потреби сучасної промисловості, але й допоможе вирішити екологічні проблеми, пов'язані з традиційними методами виробництва.

Мета роботи полягає в організації виробництва декстрану мікробного походження на вітчизняному підприємстві для забезпечення попиту різних галузей промисловості в цінному біопродукті високої якості.

Для досягнення мети були визначені завдання:

- проаналізувати шляхи та перспективи застосування декстранів в у фармацевтичній, харчовій та хімічній промисловості;
- визначити основні властивості та джерела отримання декстранів;
- проаналізувати особливості біосинтезу екзополісахаридів мікробним синтезом та виявити перспективних продуцентів для його виробництва;
- запропонувати технологію отримання декстрану мікробного походження для організації його промислового виробництва, розробити технологічну схеми виробництва;
- проаналізувати та обґрунтувати вибір технологічного обладнання для забезпечення виробництва в промислових умовах, визначити основний апарат для технологічного процесу;
- провести технологічні розрахунки матеріального балансу та обладнання для технологічного процесу отримання серії декстрану шляхом мікробного синтезу.

Об'єктами роботи є декстран, полісахарид мікробного походження, обладнання для його промислового отримання.

Предметом роботи є технології отримання мікробних екзополісахаридів, зокрема декстрану, асортимент біотехнологічного обладнання для організації виробничого процесу на вітчизняному підприємстві.

Методи досліджень: бібліосемантичний, технологічні методи -

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

розрахункові, графічні, описові.

Практичне значення отриманих результатів полягає у визначенні перспектив та розробці технологічного процесу отримання екзометаболіту декстрану шляхом повного мікробного синтезу, що може бути використано для організації виробництва цього продукту на одному з вітчизняних підприємств. Обґрунтований спосіб культивування продуценту, умови та параметри технологічного процесу, а також запропоновано застосування сучасного раціонального способу виділення полімерних молекул декстрану з культурального середовища - ультрафільтрації з використанням половолоконних мембран. Організація такого виробництва дозволить забезпечити попит на затребуваний в різних галузях народного господарства продукт, що матиме високу якість, конкурентоспроможність та сприятиме розвитку вітчизняної біотехнологічної промисловості.

За темою роботи опубліковано тези:

Мамедова А. Ф. Промислові продуценти та технологія біосинтезу декстрану / Мамедова А. Ф., наук. кер.: Двінських Н.В. // Youth Pharmacy Science: мат. V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10-11 грудня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 159-160.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Значення для організму та фізіологічні функції карнітину

Біополімери відіграють важливу роль у промисловості завдяки своїй структурній та функціональній різноманітності та є комерційно важливими продуктами.

Одним з найпоширеніших біополімерів є декстран, який має широкий спектр застосувань у різних галузях. Завдяки простоті виробництва та стабільності, він широко використовується у фармацевтичній, харчовій та хімічній промисловості. [6, 18]

У фармації поширене застосування декстрану для лікування гіповолемії як плазмозамінник. Водні розчини декстрану створюють такий колоїдно-осмотичний тиск, який є фізіологічно прийнятним та використовується для збереження життєздатних органів та для застосування в офтальмологічних засобах. Декстран як макромолекулярний носій, гідрогель, який може кон'югувати з лікарськими речовинами або біомолекулами, як, наприклад, ферменти для підвищення стабільності їх розчинів при зберіганні. [5]

Вивчається застосування декстранів в нанотехнологіях – в системі доставки ліків, наприклад у складі наночасток – носіїв антибіотику амоксициліну, а також в наночастинках для діагностичних цілей. [5, 15]

Є дані, що мікробні полісахариди надають багатопланову фізіологічну дію, мають антибіотичні, противірусні, знезаражуючі та протипухлинні властивостями, сприяють загоюванню ран, регенерації тканин та усуненню деформацій шкіри.

З цим пов'язано застосування декстранів в космецевтичних засобах лікувально-профілактичної дії та косметичної, зокрема кремах Anti-age. Дія низькомолекулярних декстринів подібна водоутримуючій дії гіалуронової кислоти. Один грам декстрану зв'язує 20-25 г води. Тому використання

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		7

декстрану в якості біологічно активного компонента засобів по догляду за шкірою є виправданим та доцільним особливо для антивікової косметики. [13]

В косметичних засобах декстран застосовують ще й як гелеутворюючий і структуруючий агент завдяки його реологічним властивостям. Спектр корисних ефектів декстранів включає запобігання зневоднення шкіри, відновлення контуру обличчя, сприяння синтезу колагену, переміщенню рідини із тканин у кров'яне русло, відновленню кровообігу у дрібних капілярах, дезінтоксикаційний вплив через елімінацію продуктів метаболізму із клітин. [13]

У хімічній промисловості його використовують як ад'ювант, емульгатор, носій і стабілізатор.

Хімічна структура декстрану з кількома вільними гідроксильними групами дозволяє отримувати різноманітні похідні - окислений декстран, прості та складні ефіри, включаючи фосфати, сульфати, карбонати. Деякі з них перспективні як лікарські речовини. Перехресне зшивання декстрану дозволяє отримувати інші похідні - перехресно зв'язані декстрини, відомі як Сефадекс та Сефакрил, є незамінним для очищення та розділення біомолекул у наукових дослідженнях та у біотехнологічних процесах.

Каркаси на основі декстрану нашли широке застосування в тканинній інженерії та підтримці проліферації та регенерації клітин.

Є потенціал застосувань декстранів у виробництві фотографічних плівок, хімічній, паперовій, нафтовій та текстильній промисловості.

Нерозчинні декстрини використовують як субстрат для іммобілізації біомолекул.

У харчовій промисловості декстран виступає гелеутворювачем і загусником у таких продуктах, як джеми та морозиво, забезпечуючи тривале збереження текстури та смаку продуктів. Він також використовується як загусник у варенні та морозиві, оскільки він зупиняє кристалізацію цукру, підвищує здатність утримувати вологу та зберігає смак і зовнішній вигляд

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		8

харчових продуктів. На цих же властивостях засноване його використання у випічці. [6, 15]

Отже, потенціал застосування декстрану далеко не вичерпаний та продовжує зростати.

1.2 Структура та властивості декстрану.

Декстрини – це речовини полісахаридної структури, за походженням – продукти мікробного синтезу.

Декстран – розгалужений гомополісахарид, мономерами якого є глюкоза, або α -D-глюкопіраноза. Ланки в лінійному ланцюжку молекули сполучені здебільшого α -(1 $\rightarrow$ 6)-глікозидними зв'язками. Невелика частка ланок ланцюжку пов'язана з α -(1 $\rightarrow$ 3)-глікозидними зв'язками. У деяких декстранах лінійні ланцюжки з'єднані по чергово α -(1 $\rightarrow$ 6)- і α -(1 $\rightarrow$ 3)-глікозидними зв'язками.

Бічні ланцюги прикріплюються до лінійного основного α -(1 $\rightarrow$ 2)-, α -(1 $\rightarrow$ 3)- і α -(1 $\rightarrow$ 4)-глікозидними зв'язками. Бічні ланцюжки містять 1-3 залишки α -D-глюкози, з'єднані α -(1 $\rightarrow$ 6)-зв'язками. Довші бічні конструкції в декстрана зустрічаються рідко. Структурна формула ланцюгов декстрана представлена на рис. 1.1.

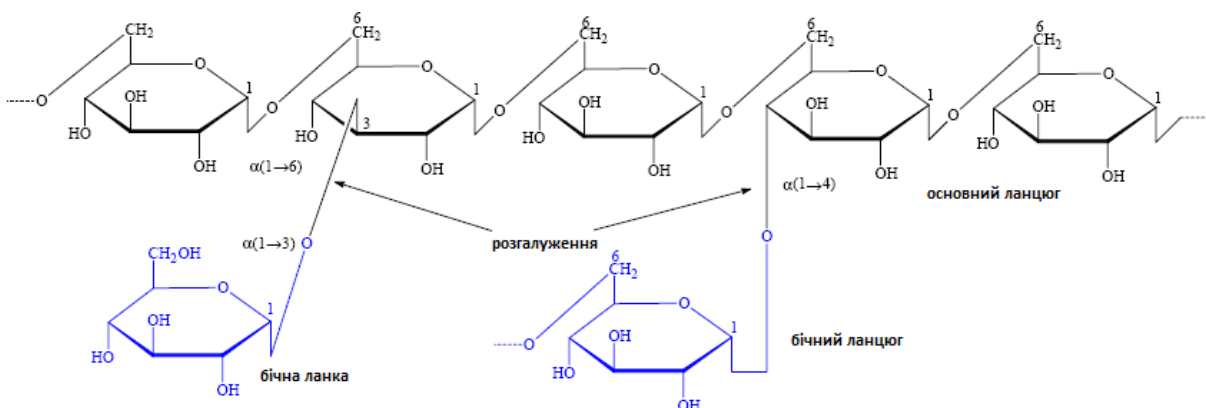


Рис. 1.1 – Структурна формула декстранів.

Декстрини поділяють на класи А, В та С за типом зв'язків в молекулі, як наведено в табл. 1.1.

					162.01.11.00 000 ПЗ		Арк.
							9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

Таблиця 1.1 – Класи декстранів

Клас	Вміст α -глікозидних зв'язків, %		
	(1→6)	(1→4)	(1→3)
А	50-97	0-50	0-2
В	86-95	0-8	3-6
С	50-85	0-36	0-6

Декстрини за зовнішнім виглядом білі аморфні речовини. М.м. природних сполук - $10^4 - 10^5$ кДа. М.м. гідролізованих декстранів, які використовують в медицині - 40–70 кДа. Структура та розгалуженість ланцюгів в молекулі обумовлюється, по-перше, штамом-продуцентом, а по-друге, умовами культивування.

Ідентифікують декстрини за ІЧ-спектрами при 917, 840 та 768 см^{-1} , які свідчать про наявність α -(1→6)-глікозидних зв'язків.

Декстрини здебільшого розчинні у воді, утворюють в'язкі розчини, з органічних розчинників – у формаміді, диметилформаміді, диметилсульфоксиді. Деякі декстрини розчинні тільки в лужних розчинах. В етиловому та метиловому спиртах та більшості інших органічних розчинників декстрини не розчинні, що й використовується для їх виділення з водних сумішей.

Декстранам притаманна оптична активність. Величина питомого оптичного обертання розчинів полісахариду у формаміді варіюється в межах = (+208) – (+233) град., у 1 Н розчині КОН – = (+203) – (+232) град., у воді – = (+195) – (+200) град.

Декстрини гідролізуються кислотами та специфічними ферментами - декстранглюкозидазами. Кінцевий продукт гідролізу - D-глюкоза. Часткову полімеризацію можна проводити м'яким кислотним гідролізом, опроміненням ультразвуковими хвилями або термічною обробкою. Таким фракціонуванням отримують полісахариди з молекулярною масою, близькою

до молекулярної маси білків крові - 40-70 кДа. Розчини цих продуктів під назвою «клінічний декстран» застосовують як кровозамінники.

1.3 Продуценти екзополісахаридів та декстрану

Екзополісахариди продукують бактерії, археї, гриби та водорості. Серед бактеріальних продуцентів особливе значення мають молочнокислі бактерії (LAB) таких родів: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*. LAB утворюють як гомо полісахариди - полімери одного виду моноцукрів, як глюкоза або фруктоза, так і гетерополісахариди з моносахаридів та нецукрових молекул. [4-7]

Слід відмітити, що LAB мають статус GRAS - «Загальноновизнані як безпечні» та QPS - кваліфіковану презумпцію безпеки, що дозволяє продуковані ними екзополісахариди включати в харчові продукти практично без обмежень (для формування текстур) та є переважним чинником вибору продуцентів з цих мікроорганізмів для організації промислового виробництва декстрану.

Відмічають, що утруднюючим фактором вибору продуцента є те, що більшість LAB синтезує не більше 1 г/л декстрану або іншого полісахариду. Тому важливим є селекціонування та генетична модифікація продуцентів. Такі дослідження проводяться постійно та є певні успішні результати. Отримані штами бактерій родів *Lactobacillus* або *Streptococcus*, які продемонстрували продуктивність від 1,2 до 4,8 г/л. [5]

До найбільш продуктивних за синтезом екзополісахаридів виявилися представники роду *Leuconostoc*. Крім того, вони синтезують різні гомополімерні полісахариди - α -D-глюкани (декстран, альтернан) та β -D-фруктани (леван, інουλін). Відомо також про продукування і гетерополімерів. [5]

Властивості екзополісахаридів LAB, тобто тип полімеру, молекулярна маса та реологічні параметри є характерними для певних виробничих штамів та значною мірою залежать від умов культивування. Щодо гомополімеру

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

декстрану, його властивості, шляхи застосування, оптимальні умови вирощування та властивості штамів-продуцентів зустрічаються в наукових роботах та оглядах частіше, ніж щодо альтернану, левану, інуліну.

Продуктивність LAB за не оптимізованими умовами культивування – в межах від 10 мг/л до 400 мг/л, але може зростати кратно за підібраними умовами вирощування - 160–740 мг/л для штамів *Lactobacillus*, 126–319 мг/л для штамів *Streptococcus* і 132–134 мг/л для штамів *Pediococcus*.

Раніше встановили, що найбільш продуктивним є штам *Lacticaseibacillus rhamnosus* (раніше *Lactobacillus rhamnosus*) RW-9595M, який дає 2,8 г/л EPS, а *Lactobacillus kefiranofaciens* WT-2BT з виробленням EPS 2,5 г/л. [3]

Слід зауважити, що вихід EPS має бути не менше 10–15 г/л, щоб економічно вигідно отримувати цей продукт для використання у харчовій промисловості. Більш високий рівень синтезу EPS – до 30–50 г/л був виявлений у *Xanthomonas campestris*, що належить до типу *Proteobacteria*, та продукує гетеро полісахарид ксантанову камедь. Але лише декстран, вироблений *Leuconostoc mesenteroides*, дозволено використовувати як харчову добавку. [3]

До синтезу декстранів мають здібності бактерії сімейства стрептококкових *Streptococcaceae*, а також безклітинні ензими, виділені з культури цих мікроорганізмів. Найбільш вивчені декстриани, що отримують з використанням бактерій *Leuconostoc mesenteroides* і *Leuconostoc dextranicum*.

Найпоширенішим продуцентом для промислового виробництва є бактерія *L. mesenteroides*, що у природних умовах поширена в овочах, фруктах, молоці, траві тощо. Пізніше було виявлено, що полімери з різною структурою та властивостями виробляють також бактерії родів *Streptococcus*, *Glucanobacter*, *Acetobacter*. [18]

Сучасні дослідження продуцентів декстрану стосуються в основному на *L. mesenteroides* та *L. citreum* spp., але одночасно ведеться скринінг нових ефективних штамів. Так, було досягнуто виходу декстрану 35,5 г/л (0,74

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

г/л/год) при культивуванні штаму *L. pseudomesenteroides*, виділеного з домашнього вина, на середовищі MRS з 12,5% сахарози при 30°C. [5]

1.4 Технології отримання декстрану.

Декстри в промисловому виробництві – це продукт метаболізму, який отримують при культивуванні виробничих штамів-продуцентів на середовищах, які містять сахарозу, в присутності фермента декстрансахарази.

Технології отримання мікробного декстрана засновані здебільшого на культивуванні бактерій *L. mesenteroides* (штами X21, NRRL B-512, NRRL B-1355, BA08, PCSIR-4, PCSIR-9, DSM 20343 тощо) на сахарозних субстратах при рН 5-8, температурі 30 °C протягом 24 годин. [4-7, 9, 23-25]

Біосинтез в штучних умовах біореактору відбувається тим же шляхом біохімічних перетворень, як і в природних умовах. Сахароза гідролізується на глюкозу і фруктозу. Фруктоза далі проходить ряд ферментативних реакцій, продуктами яких є молочна та оцтова кислоти, маніт та діоксид вуглецю. А глюкоза полімеризується в декстран. Як екзополісахарид, він вивільнюється з клітин назовні. [15, 24, 30]

Виробництво декстрану шляхом прямої ферментації штаму-продуцента залежить від багатьох параметрів живлення та умов культивування. Зміни цих параметрів обумовлюють врожайність та властивості синтезованого полісахариду. Ключові параметри – склад джерел вуглецю, азоту та мінералів, їхні концентрації, рН протягом процесу, тривалість та температура ферментації, кількість інокуляту та інтенсивність аерації.

Однак не буває універсального набору умов культивування, який гарантує високу врожайність. Хоча встановлено спільні риси-передумови – максимум продукту досягається на ранній стаціонарній фазі розвитку культури, потреба у підвищеному співвідношенні C/N, підтримка температури нижче оптимальної для життєдіяльності штаму.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Тривають численні дослідження удосконалення виробництва декстрану в багатьма штамами *Leuconostoc* з використанням як цільної культури, так і ферментативних методів.

Важливе значення при організації або удосконаленні виробництва декстрану має вибір основного субстрату – сахарозного. Перевагу у промислових процесах віддають поновлюваним та дешевим сировинним ресурсам. До таких відносять мелясу цукрових буряків або тростини. Також відоме використання інших поновлюваних джерел – сироватки, екстракту стручків ріжкового дерева (*Ceratonia siliqua*), депротейнізованого порошку солодкої сирної сироватки, суміші цього порошку з мелясою, меляси у суміші з пшеничними висівками (як джерело азоту), екстракту картопляної шкірки (20% мас./об.), патоці цукрової тростини (40 г/л) з додаванням кукурудзяного розчину (20 г/л) як джерела азоту, яблучного соку та ще ряду агропромислових відходів та побічних продуктів.

Наприклад, отримано з використанням штамів *L. mesenteroides* NRRL B512F, NCIB 8023 та NRRL B12 такі відповідні кількості декстрану - 16,35 г/л (0,68 г/л/год), 15,89 г/л (0,66 г/л/год) та 16,28 г/л/год (0,68 г/л/год) під час періодичної ферментації в середовищі з пермеатом сироватки (15 г/л), сахарозою (20 г/л) та дріжджовим екстрактом (15 г/л). На мелясі цукрових буряків з 17,5% концентрацією сахарози, дріжджовим екстрактом та пептоном штам *L. mesenteroides* VKM V-2317D утворив декстран у кількості 50 г/л.

Накопичення декстрану в живильному середовищі дає підвищену в'язкість, що перешкоджає відділення полісахариду від клітин продуцента та з нативної культуральної рідини. Тому при великомасштабному виробництві не відділяють продуцента з культуральної рідини, а пастеризують її нагріванням.

Продукт вилучають осадженням органічним розчинником (спиртом). Таким чином, зменшується ймовірність руйнування чи модифікації полімеру.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

Далі продукт очищають від домішок багатократною перекристалізацією з води, переосаджують метанолом або етиловим спиртом. Далі декстран фракціонують для отримання молекул необхідної довжини. [15, 24, 30]

Так, природний полімер не можна вводити в кровоносне русло через велику молекулярну масу (сотні мільйонів дальтон), значну в'язкість, що обумовлює токсичну дію і впливає на формування імунної відповіді. Навіть можуть спричинити агрегацію формених елементів крові. Молекули з масою від 40 кДа і нижче не мають таких негативів.

Для отримання молекул з нижчою молекулярною масою проводять частковий гідроліз - ферментативний, термічний або через обробку ультразвуком. Використовують також осадження різними концентраціями спирту: високі концентрації осаджують менші молекули полімеру, низькі – більш крупні. [15, 24, 30]

З суміші гідролізованих молекул виділяють потрібну фракцію із заданим молекулярно-масовим розподілом, очищають і від інших фракцій та домішок і використовують для отримання плазми замінних розчинів. Плазмозамінні засоби на основі декстринових фракцій бавають такі:

- низькомолекулярні декстрини (М.м. 30-40 кДа);
- середньомолекулярні декстрини (М.м. 50-70 кДа).

Технологічний процес отримання декстранів, наприклад, декстрану 40 для медичного застосування, відбувається спочатку за звичайною схемою, а далі має специфічні особливості [15, 24, 30]:

- отримання посівного матеріалу;
- культивування в біореакторі;
- виділення та очистка цільового продукту.
- специфічна стадія: фракціонування, наприклад методом ультрафільтрації. Відділяють високомолекулярну фракцію, потім середньо молекулярну;
- тонка очистка іонообміном та хроматографічними методами.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Як перспективний напрям можна зазначити ферментативний синтез. Ключовий фермент декстрансахараза здебільшого елімінується з клітини продуцента та відповідає за позаклітинний синтез декстранів. Продуцент вирощують в умовах, що забезпечують активність цього фермента. Відділяють культуральну рідину у період максимальної активності декстрансахарази та консервують при рН 5,0–5,2 та температурі 15°C. В таких умовах фермент зберігає активність не менше місяця.

У середовище роботи фермента додають сахарозу та декстран-«затравку» та проводять синтез близько 8 год. Цей спосіб зручніший за мікробіологічний, легше контролюється та регулюється, дозволяє варіюванням концентрацій сахарози, ферменту та температури отримати декстран вже необхідної молекулярної маси та спростити й здешевити наступні операції. Наступним кроком можна вважати використання іммобілізованих декстрансахараз.

Узагальнена послідовність процесів виділення, очистки та фракціонування, методів визначення характеристик декстранів бактеріального походження наведено на рис. 1.2.

1.5 Ультрафільтраційні технології для виділення декстрану.

Ультрафільтрація - це метод мембранної фільтрації з певним тиском і потоком при нормальній температурі, з використанням асиметричної мікропористої структури та напівпроникного мембранного середовища, покладаючись на різницю тиску з обох боків мембрани як рушійну силу та фільтруючи у тангенціальному потоці, утворюючи розчинник з малими молекулами, що проходять через неї, та концентрат з великими молекулярними матеріалами та частинками, такими як білок, водорозчинний полімер і бактерії. [2, 12, 20, 26, 28]

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						16
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

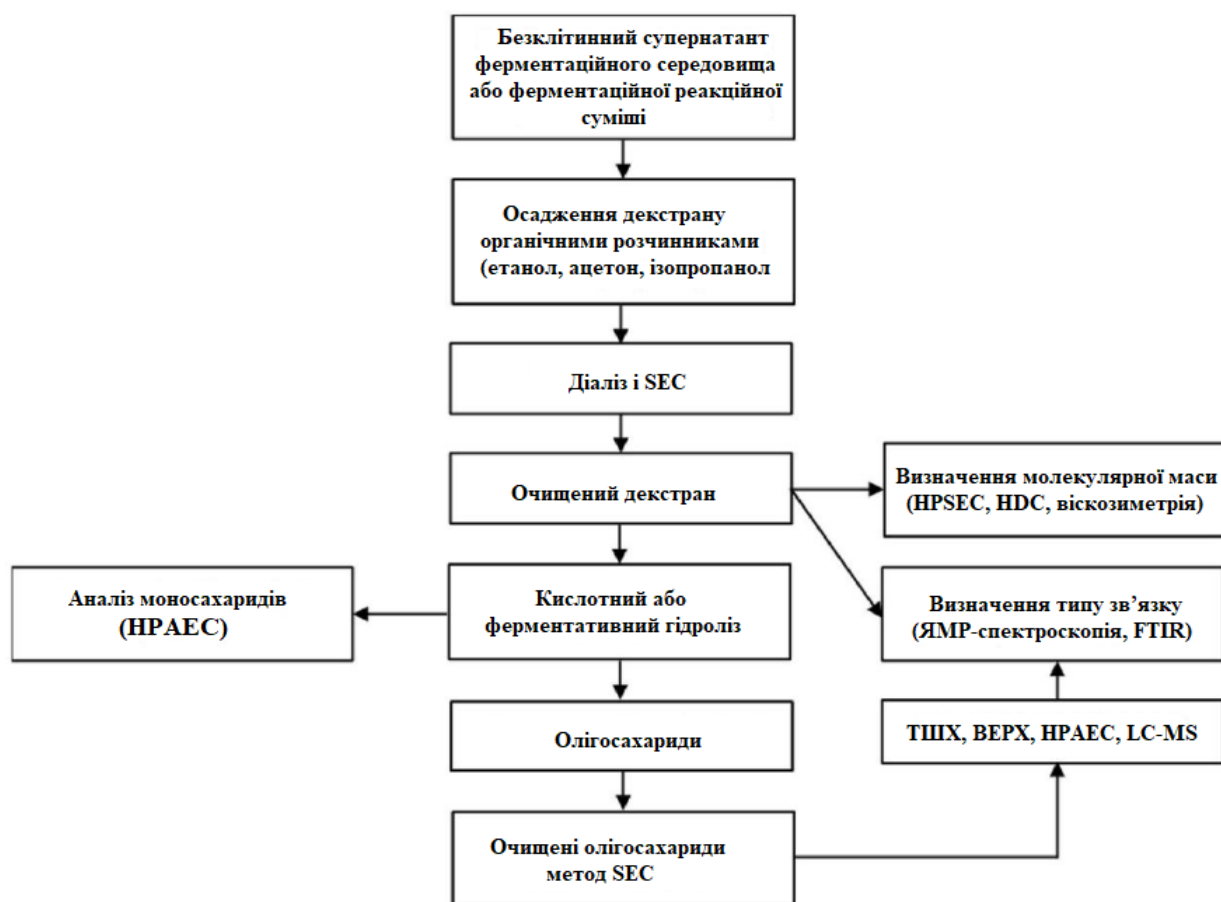


Рис. 1.2. Схема процесів після ферментаційної обробки для отримання декстранів мікробного походження. До методів SEC відносять ексклюзійну хроматографію, вискоефективну ексклюзійну хроматографію (HPSEC), ядерний магнітний резонанс ЯМР. Адаптовано з [5]

Мембранні процеси, які колись вважалися життєздатною технологією лише для опріснення, все частіше застосовуються для видалення бактерій та інших мікроорганізмів, твердих частинок і природних органічних матеріалів, які можуть бути цільовими продуктами біотехнологічних процесів. У міру прогресу у виробництві мембран і дизайні модулів капітальні та експлуатаційні витрати продовжують знижуватися. Ультрафільтраційна мембрана пропускає лише розчинник (наприклад, молекули води), неорганічні солі та маломолекулярні органічні речовини в розчині, а макромолекулярні речовини, такі як суспензія, колоїд, білок і мікроорганізми в розчині, перехоплюються, таким чином досягаючи мета очищення та розділення в застосуванні ультрафільтраційної установки.

Переваги ультрафільтрації:

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						17
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1. Процес ультрафільтрації здійснюється при нормальній температурі, а умови є м'якими та неспричиняючими пошкодженнями, тому він особливо підходить для розділення, фракціонування, концентрації та збагачення чутливих до тепла речовин, таких як ліки, ферменти, сік і так далі.

2. У процесі ультрафільтрації не відбувається зміни фази, немає нагрівання, низьке споживання енергії, немає необхідності додавати хімічні реагенти, немає забруднення, це технологія підтримує енергозбереження та захист довкілля.

3. Технологія ультрафільтрації має високу ефективність поділу, що є дуже ефективним для відновлення слідів компонентів у розведеному розчині та концентрації розчину низької концентрації.

4. Процес ультрафільтрації використовує лише тиск як потужність мембранного розділення, тому роздільний пристрій простий, процес короткий, операція проста та легка для контролю та обслуговування.

5. Ультрафільтрація також має деякі обмеження. У цей спосіб не можна отримати висушений порошок безпосередньо. Для білкових розчинів можна отримати лише концентрацію від 10 до 50%. [2, 12, 20, 26, 28]



Рис. 1.3. Зовнішній вигляд ультра фільтраційної установки виробництва компанії «Охумо Technology», Китай.

Висновок до розділу 1:

Проаналізовано значення та шляхи використання біополімера декстрана. Особливу увагу приділено технологіям мікробного синтезу цього екзополісахариду, які ґрунтуються на застосуванні бактерій, зокрема *L. mesenteroides*, яка продукує фермент декстрансахаразу, що каталізує утворення декстрану. Визначено основні умови культивування для оптимального синтезу полімеру. Проаналізовано шляхи виділення декстранів з культуральної рідини.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1 Характеристика готового продукту

Назва готового продукту: Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*.

CAS: 9004-54-0.

Форма випуску: порошок по 0,2 кг у контейнері.

Фізико-хімічні властивості готового продукту наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 - Фізико-хімічні властивості продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*»

Показники	Нормативне значення
Колір і текстура	Білий аморфний порошок
Розчинність	Розчинний у воді
pH	4,5-7,0
Вміст золи, %	$\leq 2.0\%$
Вологість, %	$\leq 7.0\%$
В'язкість, сантіпуаз	10-16
Середня молекулярна маса	5 000 - 20 000 кДа
Загальний вміст вуглеводів, %	≥ 70
Загальний білок, %	$\leq 2,5$
Зниження цукру, %	1,0
Важкі метали	≤ 8
Тип зв'язків	лише зв'язок α -(1 $\rightarrow$ 6)

Умови зберігання: Зберігати в оригінальному упакованні для захисту від впливу світла при температурі від 2 до 8 °С.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів наведена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 - Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів, що використовуються при виробництві Декстрану, продукowanego *Leuconostoc mesenteroides* по 0,2 кг у контейнері

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Меляса бурякова	ДСТУ 3696-9	Зовнішній вигляд, запах, розчинність у воді, масова частка сухих речовин, масова частка сахарози, масова частка суми зброджуваних цукрів, величина рН, загальна кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Вміст токсичних елементів і пестицидів не повинен перевищувати допустимих рівнів.	Для приготування живильного середовища
Бакто-пептон	Згідно з СПЦ- , НТД виробника	Зовнішній вигляд, розчинність, загальний азот, аміний азот, загальні вуглеводи, зола, втрати при висушуванні, NaCl, рН	Те ж
Дріжджовий екстракт	Згідно з СПЦ- , НТД виробника	Консистенція, колір, смак, запах, вміст сухих речовин, білку, загального азоту, амінного азоту	Те ж
Калію фосфат двозаміщений	ГОСТ 2493	Масова доля двозаміщеного фосфату калію. Нерозчинних в воді речовин, азоту, сульфатів, хлоридів, заліза, важких металів, арсену, натрію	Те ж
Мангану хлорид	ГОСТ 612	Масова доля основної речовини, нерозчинних у воді речовин, свинцю, сульфатів, заліза, міді, цинку, кальцію, суми натрію та калію, речовин, відновлюючи марганцевокислий калій, рН	Те ж

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Натрію хлорид	ДСТУ 3583	Колір, зовнішній вигляд, смак, запах, масова частка хлориду натрію, кальцій-, магній-, сульфат-, калій-іонів, оксиду заліза (III), сульфату натрію, нерозчинного у воді залишку, вологи, рН	Те ж
Кальцію хлорид	ГОСТ 450	Масова частка кальцію хлориду, нерозчинного у воді залишку, магнію, інших хлоридів, рН	Те ж
Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10 [11]	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для отримання живильних середовищ
Вода очищена	ДФУ 2 вид., доп. 2, ст. 129 [10]	Опис, нітрати, вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються, питома електропровідність, мікробіологічна чистота	Для отримання посівного матеріалу
2. Допоміжна сировина			
Вода очищена	ДФУ 2 вид., доп. 2, ст. 129 [10]	Опис, нітрати, вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються, питома електропровідність, мікробіологічна чистота	Для миття флаконів, для санпідготовки обладнання
Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10 [11]	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для отримання води очищеної та для санпідготовки
Водню пероксид	ОСТ 301-02-205-99, марка мед. ГОСТ 177-88, змін. №1, №3, ДФУ 2.0, т. 2, 132 [10]	Зовнішній вигляд, масова частка пероксиду водню, масова концентрація вільної кислоти (у перерахунку на сірчану кислоту), масова концентрація нелетючого залишку, вміст миш'яку, Мікробіологічна чистота	Для приготування дезінфікуючого розчину

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Спирт етиловий ректифікований	ДСТУ 4221:2003	Зовнішній вигляд, кольор, смак, запах, об'ємна частка етилового спирту, проба на чистоту та окиснюваність, на фурфурол, масова конц. альдегідів, сивушного масла, естерів, метилового спирту, вільних кислот, органічних речовин, що окислюються, сухого залишку	Допоміжна речовина, неводний розчинник
Мийний засіб	НТД виробника, дозвіл на використання	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для санобробки, для приготування дезрозчину
Сульфанол	ТУ 075105 08. 135-98	Згідно з вимогами ТУ	Миючий засіб
Хлорне вапно	ГОСТ 1692-85	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Дезінфекція обладнання
3. Матеріали:			
Етикетки самоклейки	ТУ 9570-001-13866117-2009	Щільність, товщина, ширина бобіни, зовнішній вигляд	Для етикетування
Картон для споживчої тари	160 г/м ² ГОСТ 7933-89 або по ТУ 13-0281020-97-90	Зовнішній вигляд, вологість, розміри, маса, товщина	Для вторинної упаковки
Марля медична	ТУ У 24.4-34588794-001:2007 Тип 17, шир. 90 см	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для допоміжних цілей
Контейнери з кришками	НТД виробника	зовнішній вигляд, основні розміри	Для пакування препарату
Рукавички медичні	ДСТУ EN 455-3:2019	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для захисту рук

1	2	3	4
Скотч	ГОСТ 20477-86	Ширина стрічки, товщина клейового шару, довжина, липкість	Для транспортн ої тари

2.3 Характеристика біологічного агента

Leuconostoc — бактерія, що є грампозитивною, гетеро ферментативною та каталазонегативною. Це слизоутворюючі яйцеподібні за формою коки, розташовані парами або короткими ланцюжками. [5]

Leuconostoc spp. - один з найбільших родів молочнокислих бактерій.

Leuconostoc mesenteroides – грампозитивна, широко поширена у природі епіфітна бактерія. Зустрічаються на злакових культурах, фруктах та овочах, беруть активну участь у ферментативних процесах: квашення, переробки молока, в хлібопеченні.

Ці гетероферментативні молочнокислі бактерії, факультативні анаероби. Оптимальна для їх активності температура близько 30 °С. Виявляють мезофільні властивості, нижня межа росту - 10 °С.

Основні джерела метаболізму - цукор глюкоза, а також інші цукри, такі як сахароза та фруктоза. Продукти метаболізму – етанол, лактат і вуглекислота. Інші метаболічні шляхи включають перетворення цитрату в діацетил і ацетоїн, вироблення декстранів та левану із сахарози. [1]



Рис. 2.1. *Leuconostoc mesenteroides*. [1]

Оптимальні параметри культивування:

- оптимум рН для росту бактерій - в діапазоні 6,6–6,9. Максимальний вихід біомаси клітин при 6,7 рН сягає 7,76 г/л. Максимальний вихід декстрану при рН 5,0 складає 8,51 г/л при культивуванні протягом 10 год. Максимальна ферментативна активність настає при рН 5,5 і складає 85 од./л.
- динаміка росту майже не змінна в діапазоні 20–30 °С. При 35 °С вихід істотно вищий - 7,85 г/л проти 5,7, ферментація закінчується на 4 год раніше, ніж при 20°С та складає 7 год. Щодо утворення декстрану, його виробляється 7,94 г/л проти 6,91 при 20°С, збільшується й вихід фруктози, але максимальну активність декстрансахарази фіксують при 20 °С.

Здатність виробляти декстран суворо залежить від субстрату, який характеризують як «сахарозозалежний», оскільки сахарозу не можна замінити іншими цукрами.

Екзополісахариди, що утворюються *Leuconostoc spp.* є високоспецифічними для його штамів, мають різну структуру розгалуженого зв'язку, що обумовлене дією різних декстрансахараз в кожного з штаму. [5]

Екзополісахариди лактобактерій є елементами пристосування до негативних впливів на клітини, для управління фізико-хімічними властивостями клітинної поверхні, вони надають захист від шкідливого впливу навколишнього середовища на мікроорганізм, від дегідратації, фагоцитозу, токсичної дії певних речовин, зокрема антибіотиків, від фагових загроз. Екзополісахариди входять до структурних компонентів позаклітинного матриксу, слугуючи контейнером для клітин під час розвитку клітинної мембрани. [25]

Характеристики штаму Leuconostoc mesenteroides CMG713

Штам виділяли з винограду *Vitis vinifera L.*, використовували для збагачення середовище складу (г/л): сахароза 50,0; триптон 10,0; дріжджовий екстракт 1,0; калію фосфат двозаміщений, рН 7,0. Після автоклавування

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

(121°C протягом 15 хв.) асептично додавали 0,005% азиду натрію для селективного виділення *Leuconostocs* sp., що продукує декстран. Бульйон культивували 24 години при 25°C та пересівали на сахарозний агар. Відбирали колонії з в'язким слизовим ростом (рис. 2.2). [8]

Ідентифікували штам в Університеті Карачі (Пакистан). Штам зберігають при 4°C в модифікованому агаризованому середовищі MRS такого складу:

- екстракт дріжджів 0,4%;
- глюкоза 2,0%;
- тригідрат ацетату натрію 0,5%;
- твін 80 0,1%.

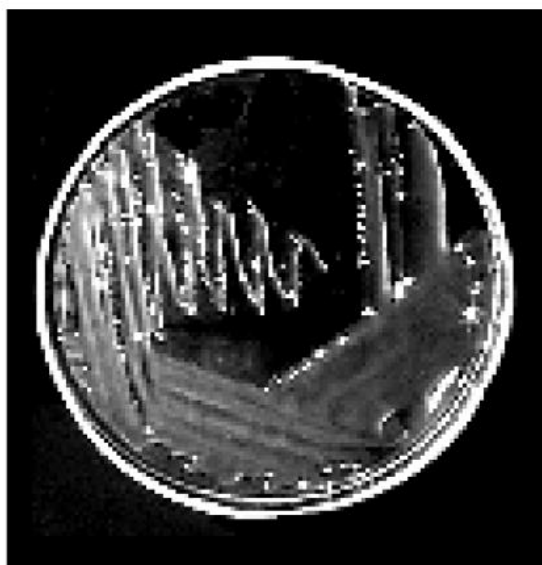


Рис. 2.2 - Слизовий блискучий ріст *Leuconostoc mesenteroides* CMG713, що продукує декстран. [<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2567811/>]

2.4 Біосинтез цільового продукту

З'ясовано, що за біосинтез декстрану в мікробній клітині здебільшого відповідає позаклітинний фермент з сімейства глікозидгідролаз GH70 - декстрансахараза (ЕС. 2.4.1.5), яка є позаклітинною глюкозилтрансферазою, каталізує поступове перетворення залишків D-глюкопіранозилю від сахарози до декстрану та вивільнення залишків фруктози. Фермент сприяє продукуванню декстрану з більшою

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

молекулярною масою в присутності цукрів сахарози, мальтози та ізомальтози. Декстрансахарази різних мікроорганізмів каталізують синтез декстранів певної системи розгалужень і бічних ланцюгів [4-7]

Отже, структура утвореного гомополісахариду залежить не тільки від умов культивування, а й від ферменту. Є дані, що *Leuconostoc spp.* може містити кілька універсальних глюкансахараз. Це було продемонстровано шляхом клонування, експресії та визначення характеристик для рекомбінантних ферментів. [4-7]

Ферменти синтезу екзополісахаридів регулюються специфічними генами, які зазвичай організовані в кластер і хромосомними у термофільних штамів, а у мезофільних можуть розташовуватися на плазмідах. Продукування полісахаридів плазмідними генами має нестабільність, і бактерії можуть втратити свій потенціал виробництва EPS без тиску відбору.

Гени EPS кодують такі процеси:

- контроль виробництва екзополісахаридів,
- визначення довжини ланцюга полісахариду,
- біосинтез мономерів,
- полімеризація та експорт. [3]

Синтез гомополімерних молекул простіше, ніж гетеро полімерних. Він не має стадій транспортування, витрат енергії, крім на синтез необхідних позаклітинних ферментів: глюкозил-трансфераз та фруктозил-трансфераз, які використовують глюкозу та фруктозу відповідно як донори глікозилу для утворення молекул полісахариду.

Біосинтез гетерополімерних молекул більш складний та енергоємний. Проходять реакції: інтерналізація цукру, синтез попередників нуклеотидів цукру з глюкозо-1- та фруктозо-6-фосфатів, що вивільнює енергію для полімеризації, збірка повторюваних мономерів ферментами, розташованими на рівні цитоплазматичної мембрани, експорт полісахариду. Механізм експорту ще не повністю зрозумілий, але вважають, що задіяні ферменти фліппази. [3]

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

Висновок до розділу 2:

В розділі наведено характеристики та основні властивості готового продукту, а також основні показники якості, необхідні для перевірки перед застосуванням у виробництві для сировини та матеріалів, які використовують в технологічному процесі. Проаналізовано властивості біологічного об'єкту роботи - *Leuconostoc mesenteroides*. Проаналізовано основні аспекти біосинтезу декстрану щодо біохімічних процесів.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

З ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

В технологічній документації неодмінно вказують кількості або відносні кількості кожного найменування сировини або проміжної продукції, що використовуються. Відхилення від зазначених кількостей повинні бути обґрунтовані. [19]

Серія продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг формується по завантаженню біореактора та складає 1200 кг культуральної рідини.

До складу середовища входить меляса, яка є в'язкою рідиною із вмістом зброджуваних цукрів не менше 44 %. В складі живильного середовища для ефективного продукування декстрану має бути до 15 % сахарози (150 г/л).

Розрахуємо кількість меляси на 1 л середовища за вмістом цукрів. Візьмемо для розрахунку «найгірший» випадок, тобто якщо за даними контролю виявилось, що в серії меляси 44 % цукрів.

Формула для розрахунку (3.1)

$$X = \frac{C \times V}{A \times 10}, \text{ де} \quad (3.1)$$

X – кількість меляси на серію, кг

C – концентрація цукрів в живильному середовищі, г/л;

V – об'єм серії живильного середовища, кг або л;

A – вміст цукрів в мелясі (за даними аналітичного листа), %.

Тоді маємо:

$$X = \frac{150 \times 1200}{44 \times 10} = 409 \text{ кг.}$$

Отже, на серію необхідно взяти 409 кг меляси із вмістом сахарози 44 %.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Матеріальний баланс виробництва продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Матеріальний баланс стадій виробництва продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг

Найменування	Вміст осн. речовини, % Волога, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм , л	Кількі сть, шт
		загальна	Основної речовини	Кг/ моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії ДР 2 Приготування виробничого середовища						
<i>А. Сировини:</i>						
М'яса	44,0	408,0	180,0			
Бакто-пептон		6,000				
Дріжджовий екстракт		6,000				
Калію фосфат двозаміщений		12,000				
Мангану хлорид		0,012				
Натрію хлорид		0,012				
Кальцію хлорид		0,060				
Вода очищена		767,916				
Всього:		1200,000				
Отримано на стадії ДР 2						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Виробниче середовище, в т.ч.		1188,000				
м'яса	44,0	403,9200				
бакто-пептон		5,9400				
дріжджовий екстракт		5,9400				
калію фосфат двозаміщений		11,8800				
мангану хлорид		0,0119				
натрію хлорид		0,0119				
кальцію хлорид		0,0594				
вода очищена		767,916				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 1,0%</i>						

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Виробниче середовище, в т.ч.		12,000				
меляса	44,0	4,000				
бакто-пептон		0,060				
дріжджовий екстракт		0,060				
калію фосфат двозаміщений		0,120				
мангану хлорид		0,120				
натрію хлорид		0,0001				
кальцію хлорид		0,0006				
вода очищена		7,6792				
Всього:		1200,000				
Витрачено на стадії ТП 4 Ферментація						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Виробниче середовище, в т.ч.		1188,0000				
меляса	44,0	403,9200				
бакто-пептон		5,9400				
дріжджовий екстракт		5,9400				
калію фосфат двозаміщений		11,8800				
мангану хлорид		0,0119				
натрію хлорид		0,0119				
кальцію хлорид		0,0594				
вода очищена		767,9160				
Посівна культура		118,8000				
Всього:		1306,8000				
Отримано на стадії ТП 4						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Культуральна рідина		1260,00				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						

1	2	3	4	5	6	7
Культуральна рідина (унесення)		24,00				
Технологічні		22,80				
Всього:		1306,800 0				
Витрачено на стадії ТП 5 Отримання декстрану						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Культуральна рідина		1260,00				
Всього:		1260,00				
Отримано на стадії ТП 5						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Декстран висушений		56,00				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Культуральна рідина (в тому числі біомаса та вода на випаровування при сушці)		1204,00				
Всього:		1204,00				
Витрачено на стадії ПМВ 5 Пакування, маркування та відвантаження готового продукту						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Декстран висушений		56,00				
<i>В. Матеріалів:</i>						
Контейнери з кришками						280
Всього:		56,00				
Отримано на стадії ПМВ 5						
<i>А. Готового продукту:</i>						
«Декстран, продукований <i>Leuconostoc mesenteroides</i> » по 0,2 кг, в т.ч.						
- декстран		55,00				
- контейнери з кришками						275
<i>В. Відходів:</i>						

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
<i>Б. Втрат:</i>						
Декстран в пакетах з по 0,2 кг (на контроль, в архів), в т.ч.						
- декстран		0,60				
- пакети						3
Декстран		0,40				
Контейнери з кришками						2
Всього:		56,00				

3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Вибір обладнання виробничого процесу був зроблений залежно від його технічних характеристик та розміру серії, обумовленому кількістю завантаження біореактору та виходу готової продукції. В біореактор завантажують 1306,8 кг, готового продукту 275 упаковок по 0,2 кг.

3.2.1 Ваги електронні КП 8, лабораторні ваги КП 7.

Для зважування наважок 6,0 кг бакто-пептону, 6,0 кг дріжджового екстракту, 12,00 кг калію фосфату двозаміщеного запропоновано використання електронних ваг з дисплеєм марки SW-20 з дискретністю 5 г, максимальним розміром наважки 20 кг, II класом точності.

Для зважування наважок 12,00 г мангану хлориду, 12,00 г натрію хлориду, 60,00 г кальцію хлориду запропоновано використання ваг лабораторних ЕР 613 з мінімальною поділкою 0,001 г, максимальним розміром наважки 610 г, II класом точності.

Отже, запропоновані марки вагів мають необхідний рівень точності та дозволяють зважувати наважки за одне зважування.

3.2.2. Реактор ферментер Р 17, збірники З 19, З 21, З 23.

Для культивування запропоновано використання реактору ферментеру місткістю 2000 л. На завантаження надходить 1306,8 кг. Розрахуємо коефіцієнт заповнення:

$$1306,8 / 2000 = 0,65$$

Збірник З 19 місткістю 2500 використовують для культуральної рідини об'ємом 1260 л.

Збірник З 21 місткістю 2500 використовують для очищеної від біомаси культуральної рідини об'ємом 1110 л.

Збірник З 23 місткістю 2500 використовують для збору ультрафільтрату об'ємом 1050 л.

Отже, робочий об'єм реактору Р 17 та збірників відповідають розміру серії.

3.2.3. Сепаратор ГФ 20.

Для обробки культуральної рідини об'ємом 1260 л запропоновано тарільчастий сепаратор моделі Alfa Laval з продуктивністю 3 000 літрів на годину. Це дозволяє обробити весь об'єм за відносно короткий час.

$$1260 / 3000 = 0,42 \text{ год.}$$

Отже, продуктивність сепаратору відповідає розміру серії.

3.2.4. Автомат наповнення контейнерів ГФ 26, етикетувальний автомат ГФ 27.

Для наповнення та закупорювання контейнерів до специфікації внесено автомат наповнення контейнерів китайського виробництва з продуктивністю 10 шт./хв. За даними матеріального балансу на наповнення надходить 56 кг декстрану, що відповідає $56 / 0,2 = 280$ дозам.

Для етикетування контейнерів внесено етикетувальний автомат для наклеювання етикеток на бокову сторону контейнера марки EA10K з

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

продуктивністю 10 шт./хв. За даними матеріального балансу на етикетування надходить 280 флаконів.

Необхідну кількість одиниць розрахуємо як для апаратів безперервної дії за формулою 3.2 [19]:

$$N = M_{зм} / (T_{эф.р.} \times m) \quad (3.2)$$

де N – кількість апаратів, од;

$M_{зм}$ – кількість продукту, що оброблюється на апараті за серію, шт.;

$T_{эф.р.}$ - ефективний час роботи апарату за зміну, год (4-6 год при 8-годинній зміні);

m – продуктивність апарату, шт./год.

$$N = 280 / (5 \times 10 \times 60) = 0,03$$

Отже, приймаємо достатнім по 1 одиниці цих видів обладнання.

Розрахуємо тривалість роботи для цих видів обладнання за формулою 3.3 [19]:

$$Tp = \frac{G_1}{q} * n \quad (3.3)$$

де Tp – час роботи, год.; G_1 – кількість продукту, що переробляється за цикл, шт; q – продуктивність машини кг/год; n – число машин або установок.

$$Tp = 280 / 600 = 0,5$$

Визначимо коефіцієнт ефективності використання цих видів обладнання $K_{эф. вик}$ за формулою 3.4 [19]:

$$K_{эф. вик.} = (T_{ф.р.} + T_{п.з.}) / T_{зм}, \quad (3.4)$$

Де $T_{ф.р.}$ – фактичний час роботи обладнання, год; $T_{п.з.}$ – час на підготовчо-заготівельні операції обладнання (зборка, вихід на режим роботи, розбирання та мийка), год (у середньому 1 – 1,5 год); $T_{зм}$, - тривалість зміни, год.

$$K_{эф. вик.} = (0,5 + 1,5) / 8 = 0,25$$

Отже, запропоновані машини мають задовільні характеристики для запланованого розміру серії. Обладнання має потенціал для збільшення розміру серії.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

3.2.4. Розрахунок основного апарату – Ультрафільтраційної установки Ф 22.

У технологічному процесі отримання декстрану є операція з виділення молекул полісахариду з культуральної рідини. Молекули декстрану, утворені *Leuconostoc mesenteroides* CMG713, є крупними, з молекулярною масою до 20 тис. кДа, тому запропоновано для їх виділення використати метод ультрафільтрації, який дозволить концентрувати розчин полісахариду та позбавитися низькомолекулярних домішок.

Запропоновано на цій операції використання установки для ультрафільтрації моделі UF 90, виробництва компанії «Охумо Technology», Китай. Компанія є професійним виробником систем ультрафільтрації. Її обладнання реалізується по всьому світу, отримуючи високу оцінку від виробників.

Установка смонтована на нержавістальній рамі, та складається з модуля з ультрафільтраційними половолоконними елементами, насосу, пульта управління.

Технічні характеристики ультрафільтраційної установки моделі UF 160:

Тип мембрани	Порожниста волоконна
НОММ, кДа	300
Матеріал мембрани	PVDF
Діаметр волокна, мм	1,66/1,0 або 2,4/1,2
Кількість модулів	До 14
Номінальна площа, м ²	6
Максимальний тиск, МПа	0,3
Робочий тиск, МПа	0,02-0,08
Продуктивність, м ³ /год	0,8-1,2
Габаритні розміри, мм	980x500x1420

Вага машини (кг)

160

Виробник: компанія «Охумо Technology», Китай.

При використанні для ультрафільтрації через установку може пройти розчин з швидкістю 0,8 -1,2 м³/год. Об'єм від сепарованої культуральної рідини, яку треба сконцентрувати - 1020 л. Тривалість фільтрації складе для мінімальної швидкості 1,3 год, для максимальної – 0,9 год. Регламентована тривалість фільтрації не повинна перевищувати 2 год. Отже, продуктивність установки задовольняє вимогам.

Розрахуємо коефіцієнт використання обладнання за найдовшим результатом за формулою 3.4 [19]:

$$K_{\text{еф.вик}} = (1,3 + 1,5)/8 = 0,35.$$

Отже, запропоноване обладнання має задовільну продуктивність для запланованого розміру серії.

Таблиця 3.3 - Перелік складових частин ультрафільтраційної установки моделі UF 160

Фор	Зона	Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Примітка
			1	Половолоконний ультрафільтраційний модуль	до 14	
			2	Насос	1	
			3	Рама з нержавіючої сталі	1	
			4	Запірно-регулююча арматура	1	
			5	Пульт керування	1	
			6	Фільтр попереднього механічного очищення	1	

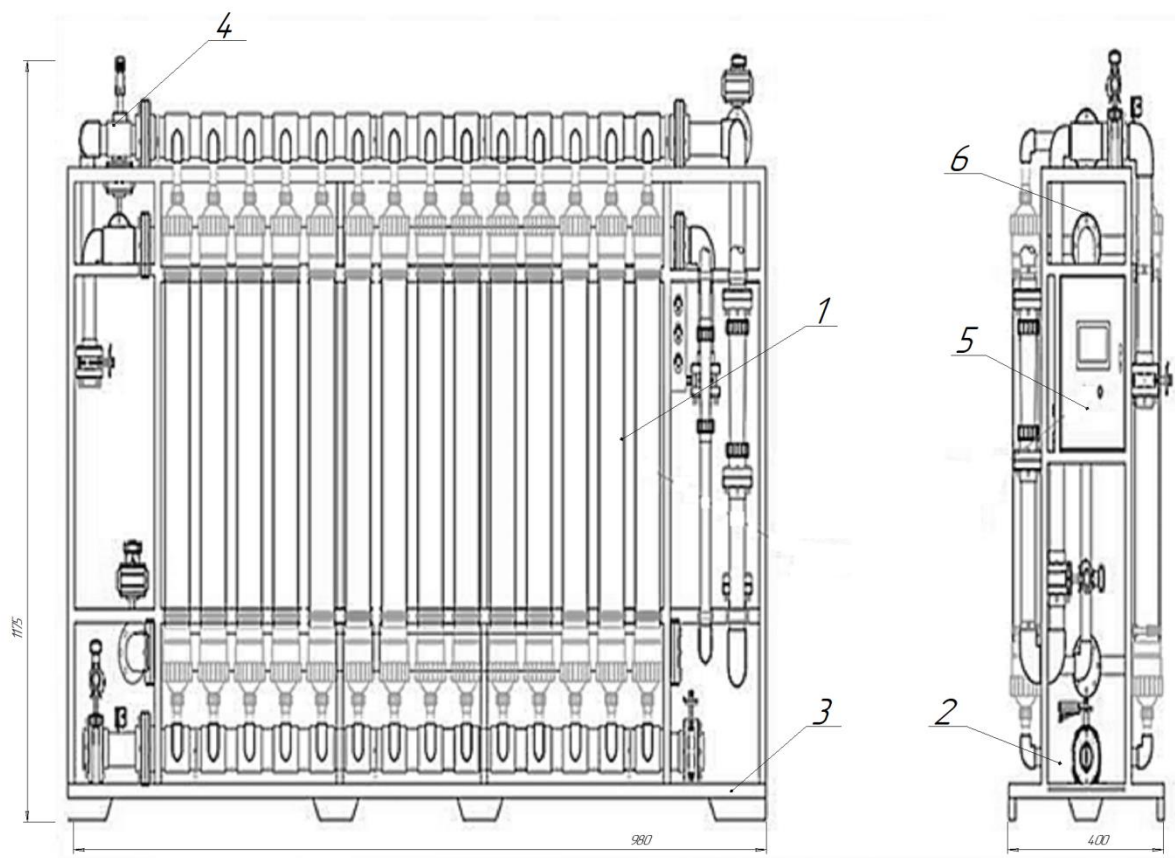


Рисунок 3.1 – Загальний вигляд ультрафільтраційної установки моделі UF 160:

1 - половолоконний ультрафільтраційний модуль, 2 – насос, 3 - рама з нержавіючої сталі, 4 - запірно-регулююча арматура, 5 - пульт керування, 6 - фільтр попереднього механічного очищення.

3.3 Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*» складається з таких стадій:

ДР 1. Підготовка виробництва.

ДР 2. Приготування виробничого середовища.

ТП 3. Отримання посівної культури.

ТП 4. Ферментація.

ТП 5. Отримання декстрану.

ПМВ 6. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Стадія ДР 1. Підготовка виробництва.

Приміщення виробництва декстрану готують до роботи згідно з СТП підприємства та вимогами Настанов [16, 17]. Підготовка включає такі складові:

- підготовка повітря
- підготовка виробничих приміщень
- підготовка обладнання
- підготовка персоналу до роботи

Підготовка повітря.

У приміщеннях дільниці з отримання декстрану функціонує припливно-витяжна вентиляція. Повітря проходить три ступеня очистки, кондиціонування за температурою та вологістю, які підтримуються на встановленому рівні. Контролюють у повітрі вміст механічних часток та мікробну контамінацію згідно СРМ (СОП), результати фіксують у протоколах.

Підготовка виробничих приміщень та обладнання.

Роботи проводять згідно з СОП «Підготовка та обробка виробничих приміщень». Здійснюють щоденну уборку та генеральне прибирання один раз на тиждень. Після вологого прибирання у приміщеннях вмикають бактерицидні лампи.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		39

Миття та стерилізацію обладнання проводять після закінчення роботи та готують для приготування наступної серії. Роботи проводять згідно з СОП «Підготовка технологічного обладнання», СОП «Підготовка виробничих приміщень».

Лаборант відділу контролю контролює чистоту виробничих приміщень та обладнання згідно з СОП «Контроль мікробіологічної чистоти поверхонь виробничих приміщень» та СОП «Контроль мікробіологічної чистоти обладнання та інвентарю дільниці з отримання декстрану», результати реєструють у протоколах.

Підготовка персоналу до роботи.

Персонал обов'язково проходить навчання, вхідний та періодичні інструктажі щодо роботи в приміщеннях та на обладнанні дільниці, про підтримку особистої гігієни та дотримання техніки безпеки, проходить медичне обстеження персоналу згідно графіку.

Підготовка до роботи складається з одягання спеціального одягу та взуття, обробки рук (миття та дезінфекція).

Порядок підготовки персоналу до роботи наведено в СОП «Порядок допуску та правила поведінки персоналу у виробничих приміщеннях», СОП «Підготовка та використання технологічного та захисного одягу», СОП «Гігієнічні вимоги до виробничого персоналу» тощо.

Лаборант відділу контролю контролює персонал згідно з СОП «Контроль рук персоналу виробничих приміщень» та СОП «Контроль мікробної контамінації технологічного одягу працівників».

Стадія ДР 2. Приготування виробничого середовища.

Операція ДР 2.1. Вхідний контроль компонентів.

Відділ контролю якості дає дозвіл на прийняття сировини на склад після проведення контролю її якості. Перед передачею сировини зі складу на виробничу дільницю при необхідності проводиться додатковий контроль сировини згідно з СОП «Контроль сировини, яка поступає у виробництво».

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		40

Кожен вид сировини контролюють на відповідність НТД за всіма показниками з видачею аналітичних листів і письмового дозволу до використання, підписаного відповідальною особою.

Сировина для отримання виробничого живильного середовища включає такі компоненти:

- меляса
- бакто-пептон
- дріжджовий екстракт
- фосфат калію двозаміщений (K_2HPO_4)
- хлорид мангану ($MnCl_2 \cdot H_2O$)
- хлорид натрію ($NaCl$)
- хлорид кальцію ($CaCl_2$)

Після отримання дозволу до використання сировину в кількості для виготовлення однієї серії продукту відвантажують зі складу на виробничу дільницю. (К 2.1.1)

Операція ДР 2.2. Приготування виробничого середовища.

Технолог перед початком приготування розраховує кількість компонентів для отримання необхідного о'єму живильного середовища.

Таблиця 3.4 – Склад виробничого живильного середовища

Компонент	Кількість	
	На 1 л, г	На 1200 л, кг
меляса (в т.ч. сахарози)	340, 0 (150,0)	408,000 (180,0)
бакто-пептон	5,0	6,000
дріжджовий екстракт	5,0	6,000
калію фосфат двозаміщений (K_2HPO_4)	10,0	12,000
мангану хлорид ($MnCl_2 \cdot H_2O$)	0,01	0,012
натрію хлорид ($NaCl$)	0,01	0,012
кальцію хлорид ($CaCl_2$)	0,05	0,060

Зважують у маркованих контейнерах З 1 – З 6 на вагах КП 7 та КП 8 наважки: 6,0 кг бакто-пептону, 6,0 кг дріжджового екстракту, 12,00 кг калію фосфату двозаміщеного, 12,00 г мангану хлориду, 12,00 г натрію хлориду, 60,00 г кальцію хлориду. (К 2.2.1)

Для підготовки живильного середовища з м'ясою для вирощування *Leuconostoc mesenteroides* необхідно правильно підготувати м'ясо, яка слугує основним джерелом вуглеводів для мікроорганізмів. Процес підготовки м'ясного середовища включає кілька етапів:

1. Приготування розчину м'яси. М'яса є в'язкою речовиною, тому перед додаванням у живильне середовище її розводять в пропорції м'яса : вода 1:1 та ретельно перемішують. Це допомагає рівномірно змішати м'ясо з іншими компонентами середовища.
2. Коригування рН. Після розведення перевіряють рН середовища, оскільки м'яса може мати кислу реакцію. Оптимальний рівень рН для вирощування *Leuconostoc* становить 6,5–7,5. Для коригування рН використовують розчин 1 М NaOH до необхідного рівня.
3. Фільтрація розчину. Для видалення нерозчинних часток м'ясу фільтрують через металеві сита.
4. Для пришвидшення процесу розведення допускається підігрів суміші м'яси з водою до температури не вище 50°C.

Розчин м'яси готують на дільниці з підготовки м'яси та після проведення контролю цього напівпродукту за показниками: зовнішній вигляд, рН, вміст цукрів (К 2.2.2) передають за допомогою насоса Н 9 зі збірника З 10 до реактора для приготування середовища.

Виробниче живильне середовище готують в реакторі Р 11. Спочатку завантажують воду з дільниці водопідготовки у кількості 300 л при температурі 35 ± 5 °C та отримують розчин солей: додають наважки калію фосфату, мангану хлориду, натрію хлориду, кальцію хлориду. Ретельно перемішують до повного розчинення солей.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		42

Далі додають органічні речовини: бакто-пептон та дріжджовий екстракт у розчин солей, не припиняючи перемішування, щоб компоненти рівномірно розчинилися.

Завантажують насосом зі збірника З 10 при перемішуванні розчин меляси у кількості 807,84 кг (контроль за тензометричним пристроєм реактору. (К 2.2.3)

Доводять вагу розчину до 1200 кг та знов ретельно перемішують 15-20 хвилин. (К 2.2.4)

Контролюють рН середовища, який має бути в межах 6,5-7,0. При необхідності коригують додаванням 1 М НСІ або NaOH. (К 2.2.5)

Стерилізують середовище в цьому ж реакторі Р 11. Подають пару в сорочку та нагрівають середовище до температури 120 °С при тиску 0,1 МПа. Тривалість витримки 20 хв. (К 2.2.6). Після закінчення стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль конденсату та після зниження тиску до 0 МПа подають в сорочку воду для охолодження середовища до 30 °С (К 2.2.6).

Відбирають пробу для контролю стерильності (К 2.2.7).

Простерилізоване виробниче середовище передають на стадію ТП 4. Ферментація.

Стадія ТП 3. Отримання посівної культури.

Отримання посівної культури проводять в приміщенні лабораторії виробничих культур з локальною зоною класу чистоти В.

Для приготування посівної культури використовують живильне середовище, склад якого відрізняється від виробничого відсутністю бакто-пептону та дріжджового екстракту.

Отримання культури I генерації.

Ліофілізований штам *Leuconostoc mesenteroides* CMG713 регідрують стерильним розчином натрію хлориду 0,9 % та переносять по 1 мл у 10 стерильних пробірок З 12 з 9 мл посівного середовища. Пробірки інкубують 12 год у термостаті Т 13 при температурі 30 °С (К 3.1.1).

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

Культуру контролюють на чистоту мікроскопіюванням за показниками: зовнішній вигляд (каламутна густа рідина), морфологія культури (ланцюжки коків з капсулами), кількість живих м/о (не менше 10^8 КУО/см³). сторонні мікроорганізми (відсутність). (К3.1.2)

Отримання культури II генерації.

Субкультивують зі збільшенням об'єму середовища в 10 разів. Переносять вміст пробірок в колби - збірники З 14 з 90 мл середовища МРС. Інкують збірники З 14 в термостаті Т 13 при 30 °С 24 год. (К 3.1.3.).

Культуру II генерації перевіряють, як і I генерацію (К 3.1.2).

Отримання культури III генерації.

Проводять, як отримання II генерації, знов масштабують в 10 разів у збірниках З 15. (К 3.1.2).

Далі культуру III генерації переносять зі збірників З 15 у інокулятор Р 16 зі збільшенням об'єму середовища в 10 разів. Інкують при тих же умовах та контролюють за тими ж показниками. (К 3.1.3).

Отриману посівну культуру передають до стадії ТП 4. Ферментація.

Стадія ТП 4. Ферментація.

Процес ферментації для отримання декстрану проводять у біореакторі Р 17 ємністю 2000 л. Перед початком роботи його стерилізують гострою парою при температурі 121 °С протягом 45 хвилин.

Спочатку насосом Н 18 додають підготовлене на операції ДР 2.2 виробниче живильне середовище з температурою 28-32 °С. (К 4.1.1)

Додають інокулят – посівну культуру *Leuconostoc mesenteroides* CMG713 в кількості 118,8 кг (К 4.1.2) Процес відбувається в стерильних умовах.

Протягом ферментації температуру підтримують на рівні 25–30°С, тривалість процесу 24–48 годин. рН середовища контролюють і підтримують на рівні 6,5–7,0 за допомогою додавання лужного розчину натрію гідроксиду.

Використовують аератор та мішалку для забезпечення рівномірного розподілу поживних речовин та кисню. Однак, для *Leuconostoc* аерацію

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

проводять з мінімальною витратою повітря, оскільки ці бактерії є факультативно анаеробними.

Контроль параметрів: рН та температуру контролюють автоматично, для визначення концентрації цукрів і декстрану відбирають пробу для хімічного аналізу. (К 4.1.3)

Коли вміст цукрів стає мінімальним, тобто цукри в середовищі вичерпуються, процес ферментації зупиняється.

Отриману культуральну рідину з біореактору Р 17 передають насосом Н 18 в стерильний збірник пересувний З 19, який герметизують та передають на стадію ТП 5. Отримання декстрану.

Стадія ТП 5. Отримання декстрану.

Операція ТП 5.1. Відділення біомаси.

Процес відділення біомаси *Leuconostoc* від культуральної рідини в промислових умовах проводять на дисковому центрифужному сепараторі ГФ 20 фірми Alfa Laval. Метод забезпечує високу продуктивність і якість відокремлення біомаси.

Культуральна рідина після завершення ферментації завантажують у буферну ємність сепаратора, де проходить її охолодження до 4–10°C, щоб запобігти деградації продукту (декстрану).

Культуральна рідина подається в сепаратор ГФ 20 під тиском через вхідний трубопровід. В середині сепаратора є набір дисків, між якими утворюється тонкий шар рідини. Завдяки високій швидкості обертання ротора (близько 5000–10 000 об/хв), біомаса під дією відцентрової сили осідає на дисках або стінках барабана і відокремлюється від культуральної рідини. Очищена рідина (фільтрат, що містить декстран) виходить через інший трубопровід у збірник З 21 і направляється на подальші етапи очищення та концентрування.

На операції контролюють: швидкість обертання ротора (автоматично та налаштовується залежно від щільності біомаси і в'язкості культуральної рідини. Оптимальна швидкість – близько 5000–8000 об/хв.), температура

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

рідини (за допомогою охолоджувальної системи буферної ємності), продуктивність потоку (налаштована в межах 1000–3000 л/год.), тиск на вході (в межах 1–3 бар), відокремлення осаду (інтервали автоматичного очищення сепаратора). (К 5.1.1).

Операція ТП 5.2. Ультрафільтрація.

Ультрафільтрація – це технологія мембранного розділення, що дозволяє концентрувати рідини, фракціонувати компоненти рідкої суміші за розміром, проводити очищення та збагачення розчинів та сумішей.

За цією технологією запропоновано виділення крупних полімерних молекул декстрану з культуральної рідини.

Метод ультрафільтрації є сучасним, ефективним та не вимагає жорстких умов проведення, що може негативно вплинути на стабільність молекул.

Запропонована установка для ультрафільтрації Ф 22 моделі UF 90 виробництва компанія «Охумо Technology», Китай. На установці проходить фільтрація з регламентованим тиском і потоком при нормальній температурі, з використанням асиметричної мікропористої структури та напівпроникного мембранного середовища, покладаючись на різницю тиску з обох боків мембрани як рушійну силу та фільтруючи тангенціальним шляхом потоку. Рідина з дрібними молекулами проходить через мембрану, утворюючи фільтрат, який збирають у збірник З 23, а концентрат, який містить великі молекули декстрану збирають в збірник З 24. Контролюють масу тензометричним пристроєм та тиск під час фільтрації (0,05 МПа). (К 5.2.1)

Режим промивання та роботи установки повністю автоматизований і не потребує персоналу.

Принцип ультрафільтрації – використання перепаду тисків до та після мембранного модуля, основою якого є поволоконна мембрана. В цьому технологічному процесі здійснюють фільтрацію «в тупик», тобто концентрат збирають в накопичувальній ємності З 24.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Фільтрат передають на утилізацію, а концентрат у збірнику З 24 передають на операцію ТП 5.3. Сушка декстрану.

Операція ТП 5.3. Сушка декстрану.

Після процесу ультрафільтрації культуральної рідини, в результаті якої отримують концентрований розчин декстрану, необхідно провести його сушку для отримання сухого продукту. Для цього використовують вакуум-сушильну шафу СШ 25, яка забезпечує м'яку сушку при зниженій температурі, мінімізуючи термічну деградацію продукту та зберігаючи його властивості.

Концентрований розчин декстрану рівномірно розподіляють тонким шаром (2–5 мм) на піддонах, що вставляються в сушильну камеру.

Після цього в шафі створюють вакуум на рівні 50–100 мм рт. ст. для зниження тиску, що дає змогу випаровувати вологу при нижчій температурі. Температура сушки підтримується в межах 40–60°C, що є оптимальним для видалення вологи без перегріву декстрану. Процес сушки триває 12–24 години.

Під час сушки постійно контролюється температура в камері, рівень вакууму та вологість повітря. (К 5.3.1) Для цього шафа обладнана датчиками та автоматичними системами регулювання.

Після завершення сушки продукт охолоджують, відкривають вакуумну шафу та виймають сухий декстран у збірник З 24а. Отриманий продукт має вигляд сухого аморфного порошку, рівномірний, без грудочок, білого або майже білого кольору. Перевіряють розчинність, рН, середню молекулярну масу, загальний вміст вуглеводів згідно методик міжопераційного контролю. (К 5.3.2)

Порошок декстрану передають на стадію ПМВ. 6. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						47
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Стадія ПМВ 6. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

На стадії декстран фасують у контейнери по 0,2 кг для подальшого використання або продажу на автоматі наповнення контейнерів ГФ 26.

Автомат налаштовують на необхідну вагу – 205 г. Контролюють під час роботи вагу в наповненому контейнері. Вага має бути не менше 200 г. Контролюють також якість закупорювання контейнера. Не має бути дефектів та перекосів кришок (К 6.1.1)

На кожен контейнер наклеюють етикетку встановленого зразку на етикетувальному автоматі ГФ 27. Автомат ГФ 27 проставляє дату, номер серії та термін придатності на етикетці. Оператор контролює правильність інформації та якість наклеювання етикетки. (К 6.1.2)

Етикетовані контейнери збирають на накопичувальному столі.

На столі для упаковки ГФ 28 контейнери вкладають в картонні ящики, які разом з груповою етикеткою відвантажуються на карантинний склад.

Контролюють відповідність тексту та правильність маркування (номер серії та термін придатності), якість пакування (К 6.1.3).

Від серії готової продукції відбирають пробу для контролю готової продукції за всіма показниками НТД. (К 6.1.4)

Продукція зберігається на карантинному складі до отримання результатів контролю та дозволу на реалізацію.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання)

Технологічна схема виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері представлено на рис. 3.2

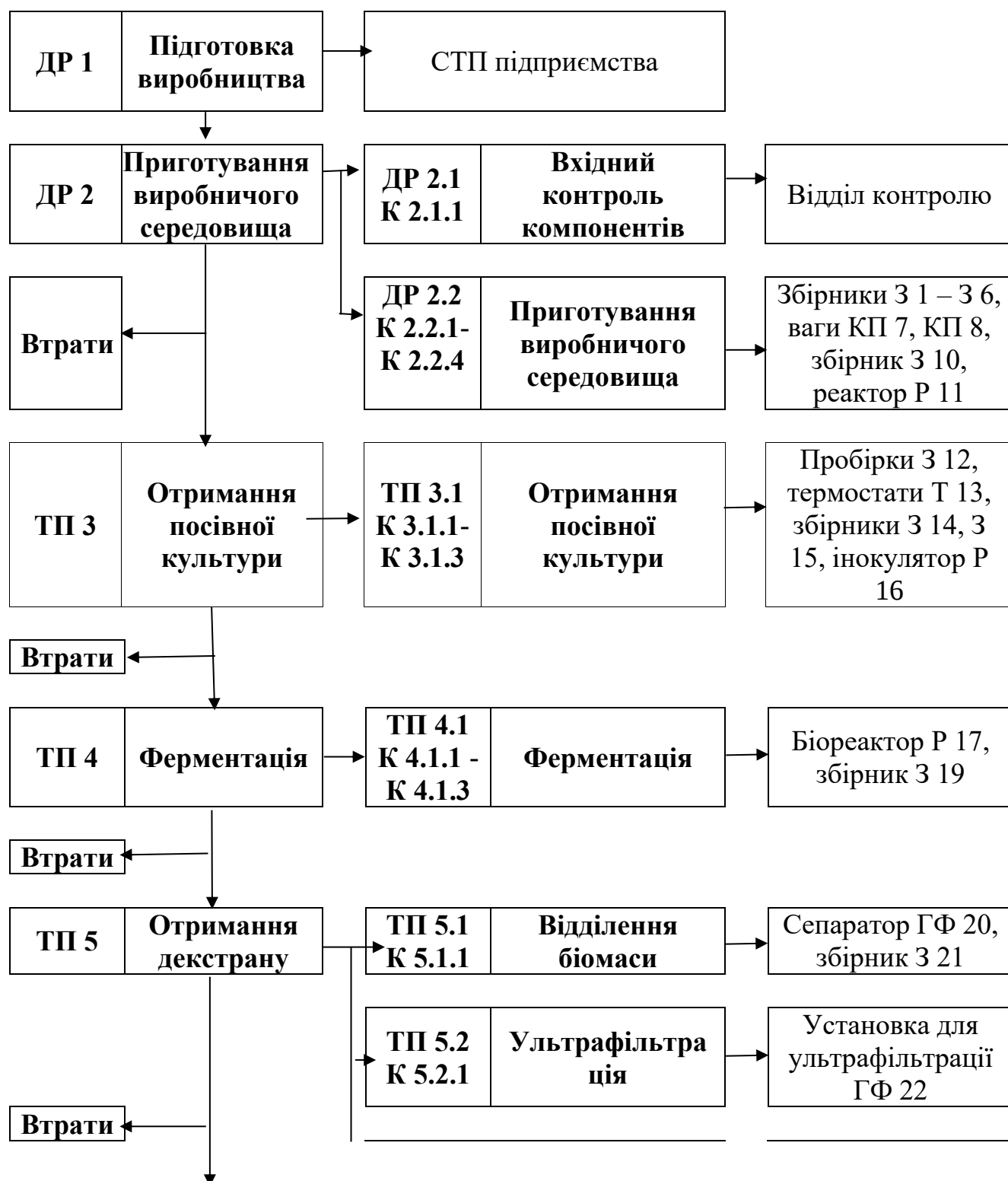


Рисунок 3.2 – Технологічна схема виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері.



Продовження рис. 3.2 – Технологічна схема виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері.

Апаратурну схему виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері наведено на рис. 3.3.

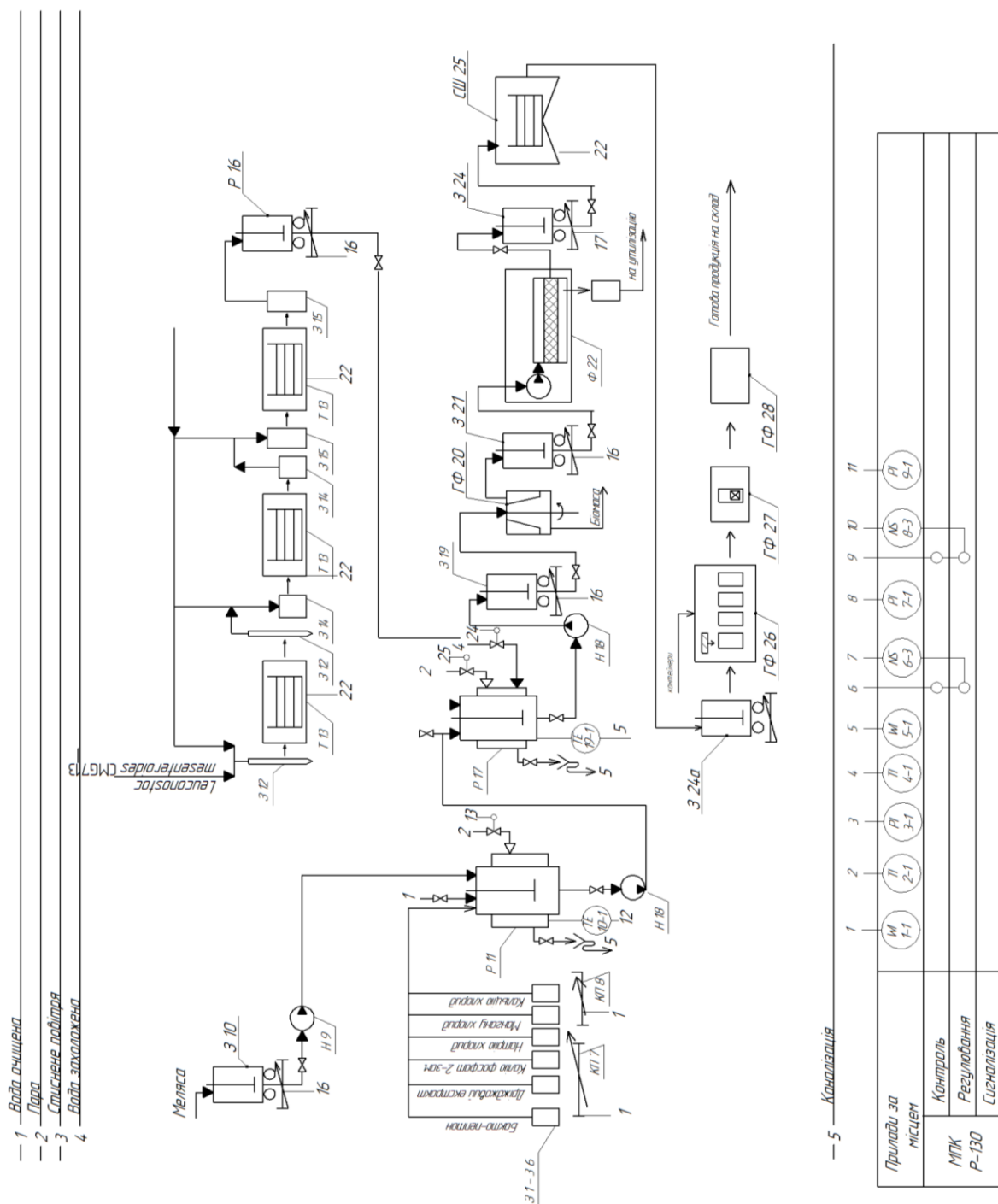


Рис. 3.3 – Апаратурна схема виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері.

Специфікацію обладнання виробничої дільниці отримання «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
3 1-3 3		Ємність для зважування. Посуд емальований. ГОСТ 471-81 (2,5,10,20,40 л)	5	1-2	скло
3 4-3 6		Ємність для зважування. Стакан лабораторний. Місткістю 100, 200 мл.	5		скло
КП 7	марка EP 613	Ваги лабораторні. Ціна поділки: 0,001 г. Макс. розмір наважки: 610 г. Клас точності: II. Конструкція вагової чашки: кругла з вітрезахисною вітриною. Виробник: «Ohaus», США.	1	0,3	н/сталь імп.316L, скло, пластик
КП 8	SW-20	Електронні ваги з дисплеєм. Діапазон 0,1 -20 кг. Найменша вага 5 г. Потужність 0,25 Вт. Розмір платформи, мм 241x192. Габаритні розміри, мм: 260x287x119. Виробник: фірма «CAS Corporation», Південна Корея.	1	2,7	Н/сталь AISI 304
Н 9, Н 18	ЦНСк 5-120	Насос відцентровий. Напір, м ³ /год: 5. Висота подачі, м: 120. Потужність двигуна, кВт: 7,5. Габаритні розміри, мм: 1010x250x290. Виробник: ООО «Гідравлік-М», Україна	2	64	Збірний
3 10	Тип ZA-1600L	Збірник. Робочий об'єм 2000 л. Робочий тиск в корпусі – до 0,2 МПа. Діаметр завантажувального люка – 400 мм. Діаметр вивантажувального патрубку – 50 мм. Габаритні	5	400	Сталь AISI 316L

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
		розміри, мм: 1380×1300×3500. Виробник: фірма «Henan Wanda Chemical Equipment», Китай.			
P 11	Тип ZG-1600L	Реактор. Місткість 1600 л, з подвійною сорочкою для циркуляції теплоносія і холодоагенту, площа поверхні теплообміну 3,9 м ² . Оснащений оглядовим люком, датчиком температури, тиску та рівня рідини. Завантаження самопливом, вивантаження насосом. Габаритні розміри, мм: діаметр 1500, висота 1700. Виробник: фірма «Henan Wanda Chemical Equipment», Китай	1	650	Н/сталь 12X18H10T
З 12		Пробірки скляні.	20		Скло
T 13	ТС-1/80 СПУ	Термостат. Потужність, Вт, не більше 300. Макс. температурний діапазон термостатування, °С +5 до +60. Макс. відхилення температури у будь-якій точці робочої камери від середньої, °С ±0,4. Розміри робочої камери, мм: 400х406х500. Габаритні розміри, мм: 512х525х721. Виробник: ТОВ «Робус-Днепр», Україна.	8	48	Н/сталь 12X18H10T
З 14		Колби скляні місткістю 500, 1000, 2000 мл	10		Скло
З 15		Бутлі скляні місткістю 10, 20 л.	10		Скло
P 16	PCI-200	Інокулятор. Робочий об'єм 200 л. З змішувиком, трирівневою мішалкою, аератором трубчастим, системою тензометрії, оглядовим вікном. Тиск у корпусі, Мпа від – 1,0 до + 3,0. Т-ра, в корпусі, від 20 до 132°С. Габаритні розміри, мм: 1041х1020х1575. Виробник: Промвіт, Україна	3	220	сталь AISI 316L

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
Р 17		Біореактор. Місткість 2000 л. Оснащений мішалкою з числом рівнів 4, швидкістю обертів у хвилину 46, вибухоперешкодою і лінією аерування, повітряним фільтром, штуцерами для подачі компонентів, пробовідбірниками. Оглядовим вікном. Потужність макс. 13 кВт. Завантаження та вивантаження за допомогою вакууму, тиску, самопливом. Габаритні розміри, мм: 1100×2200. Виробник: Промвіт, Україна	1	7650	Н/сталь 12X18H10T
З 19, З 21, З 23	РУ2500 М	Збірник. Об'єм – 2500 л. Оснащений сорочкою, мішалкою, оглядовим люком, тензометричним пристроєм, пересувний. Габаритні розміри: 1830×2020 мм. Виробник: «Patent Ltd», Угорщина	2	350	сталь AISI 316L
ГФ 20	ALT-3/125E	Сепаратор. Продуктивність, л/год, 3 000. Потужність 5,5 кВт. Тиск на виході до 0,25 МПа. Швидкість 6500 об/хв. Місткість шламу 3,4 л. Кількість тарілок 125. Габаритні розміри, мм: 860х590х1445. Виробник: фірма «Alfa Laval».	1	3600	н/сталь AISI 304
Ф 22	UF 160	Установка для ультрафільтрації. Тип мембрани - порожниста волоконна. НОММ, кДа 300. Діаметр волокна, мм 1,66/1,0 або 2,4/1,2. Кількість модулів до 14. Номінальна площа, м ² 6. Максимальний тиск, МПа 0,3. Робочий тиск, МПа 0,02-0,08. Продуктивність, м ³ /год 0,8-1,2.	1	160	н/сталь 316L, полісульфо н

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
		Габаритні розміри, мм 980x500x1420. Виробник: компанія «Охумо Technology», Китай			
З 24, З 24а	ПВ- 160А	Збірник пересувний. Ємність 160 л, оснащена відкидною кришкою, знімною мішалкою швидкістю 0-1000 об/хв, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Габаритні розміри, мм: 530x320x240. Виробник: «Промвіт», Україна	2	65	Н/сталь 12Х18Н10Т
СШ 25	Memmert VO101	Вакуум-сушильна шафа. З дисплеєм. Діапазон температур, оС 20-200. Точність встановлення температури, оС 0,1. Розміри камери, мм 545x465x400. Об'єм робочої камери, л 101. Кількість полиць – 2. Макс. навантаження, кг на полицю -20, на шафу 60. Вакуум, МПа 0,0005-0,11. З регулюванням температури і рівня вакууму.габаритні розміри, мм: 710x767x550. Виробник: фірма «Mettmert», Німеччина.	2	110	н/сталь AISI 304
ГФ 26		Автомат наповнення контейнерів. Об'єм бункера 30 л. Швидкість 10 контейнерів/хв. Точність 0,3 г. Потужність 1 кВт. Габаритні розміри, мм: 960x800x850. Виробник: фірма «VKPAK», Китай.	1	120	н/сталь AISI 304
ГФ 27	EA10K	Етикетувальний автомат для наклеювання етикеток на бокову сторону контейнера. Швидкість до 10 шт/хв.	1	100	збірний

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
		Потужність 1 кВт, напруга 220 В. Габаритні розміри, мм: 1300x1000x1100. Виробник: фірма «Промвіт», Україна			
ГФ 28		Стіл для упаковки. Габаритні розміри, мм: 2300x1000x800. Нестандартне обладнання.	2	15	збірний

3.5 Критичні параметри виробництва

Таблиця 3.6 – Контроль критичних стадій і проміжної продукції виробництва «Декстрану, продукованого *Leuconostoc mesenteroides*» по 0,2 кг у контейнері

Номер	Критичні точки (критичні стадії, операції)	Критичні параметри і критичні характеристики якості	Одиниця виміру	Критерій прийнятності
1	2	3	4	5
Стадія ДР 2. Підготовка виробництва				
К 2.1.1	Операція ДР 2.1. Вхідний контроль компонентів	Вхідний контроль сировини		Вся сировина за показниками НТД
К 2.1.1	Операція ДР 2.2. Приготування виробничого середовища	Контроль маси наважок сировини: - бакто-пептону - дріжджового екстракту - калію фосфату двозаміщеного - мангану хлориду - натрію хлориду - кальцію хлориду	кг кг г г	6,0 6,0 12,0 12,0 12,0 60,0
К 2.2.2	Те ж	Розчин м'яса приготований: - зовнішній вигляд - рН - вміст цукрів	 %	Прозора рідина 6,5-6,7 22,0

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
К 2.2.3	Те ж	Завантаження розчину меляси: - маса	кг	807,84
К 2.2.4	Те ж	Середовище приготоване: - маса - тривалість перемішування	Кг хв	1200 15-20
К 2.2.5	Те ж	рН середовища		6,5-7,0
К 2.2.6	Те ж	Режим стерилізації середовища: - температура - тиск - тривалість - температура охолодження	°С МПа хв °С	120 0,11 20 30
К 2.2.7	Те ж	Стерильність середовища		Стерильне
Стадія ТП 3. Отримання посівної культури.				
К 3.1.1	Отримання посівної культури	Режим отримання I генерації: - температура - тривалість	°С год	30 12
К 3.1.2	Те ж	Контроль: - зовнішній вигляд - морфологія культури - кількість живих м/о - сторонні мікроорганізми	КУО/ см ³	каламутна густа рідина ланцюжки коків з капсулами не менше 10 ⁸ відсутність
К 3.1.3	Отримання посівної культури	Режим отримання II та III генерації: - температура - тривалість	°С год	30 24
Стадія ТП 4. Ферментація				
К 4.1.1	Ферментація	Температура середовища	°С	28-32
К 4.1.2	Те ж	Додавання інокуляту	кг	118,8
К 4.1.3	Те ж	Контроль параметрів: - рН - температура - концентрація цукрів - концентрація декстрану	°С г/л г/л	6,5-7,0 за протоколом

1	2	3	4	5
Стадія ТП 5. Отримання декстрану				
К 5.1.1	ТП 5.1. Відділення біомаси	Контроль: - швидкість обертання ротора - температура рідини - продуктивність потоку - тиск на вході - інтервали автоматичного очищення сепаратора	об/хв. °C л/год МПа	5000-8000 4-10 1000-3000 0,1-0,3 за СОП
К 5.2.1	ТП 5.2. Ультрафільтра ція	Режим фільтрації: - тиск	МПа	0,05
К 5.3.1	ТП 5.3. Сушка декстрану	Режим сушки: - вакуум - температура - тривалість - вологість повітря	МПа °C год %	0,007-0,013 40-60 12-24 40
К 5.3.2	Те ж	Контроль проміжного продукту: - зовнішній вигляд - розчинність - рН - середня молекулярна маса - загальний вміст вуглеводів	 кДа %	Сухий аморфний порошок, рівномірний, без грудочок, білого або майже білого кольору Розчинний у воді 4,5-7,0 5000-20000 Не менше 70
ПМВ 6. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту				
К 6.1.1	Пакування, маркування та відвантаження готового продукту	Якість ноповнення: - вага в 1 контейнері - якість закупорювання	г	Не менше 200,0 Відсутні дефекти

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
К 6.1.2	Те ж	Якість етикетування: - відповідність етикетки вимогам ТУ - правильність номера серії та терміну придатності, - якість наклеювання етикетки		Відповідає Відповідає Відсутні дефекти
К 6.1.3	Те ж	Якість упаковки в коробки		Відсутність дефектів коробок, правильність номера серії і строку придатності на груповій упаковці, кількість контейнерів в коробці
К 6.1.4		Контроль готової продукції: «Декстран, продукований <i>Leuconostoc mesenteroides</i> » по 0,2 кг у контейнері		Відповідність всіх показників вимогам НТД

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Сучасний погляд на промислове виробництво, в тому числі біотехнологічне, виявляє незадовільний стан природних ресурсів, обумовлених інтенсивним негативним впливом функціонування підприємств різних галузей. Стрімкий неухильний розвиток великотонажних підприємств повинен супроводжуватися розробкою та впровадженням ефективних механізмів підтримки екологічної безпеки промисловості з боку держави. Для цього треба розроблювати програми та завдання, за якими складатимуться науково-теоретичні обґрунтування концептуальних засад системної модернізації державної політики у цій сфері.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59

Недостатня розробленість механізмів управління організаційно-економічним захистом навколишнього середовища промислових підприємств, застарілість або невідповідність у нормативно-правовому забезпеченні цього процесу визиває незадоволеність у екологів.

Екологічна безпека промислового виробництва має таке формулювання: «Це процес безперервної і послідовної розробки і впровадження у виробничі процеси інноваційних технологічних і управлінських заходів, що дозволяють підвищити ефективність використання природних ресурсів при збереженні або поліпшенні якості довкілля. [21]

В сучасних умовах високо розвинутих країн екологічна безпека підприємств будь-якої галузі промисловості є обов'язковою вимогою економічної стабільності та сталого розвитку. Розробка та застосування механізмів забезпечення екологічної безпеки промислових підприємств в умовах сталого розвитку економіки є запорукою оптимального, послідовного переходу на більш високий рівень запобігання антропогенних впливів на ресурси планети.

За роки незалежності України залишається недосконалість заходів із захисту довкілля. Держава змушена нести значні матеріальні й фінансові збитки при вживанні заходів для усунення наслідків надзвичайних ситуацій техногенного характеру. Викиди забруднюючих речовин в атмосферу від стаціонарних джерел, якими є великі промислові підприємства, постійно зростають. Для запобігання та вирішення назрілих екологічних проблем треба створити більш дієві заходи щодо забезпечення екологічної безпеки промислових підприємств в умовах сталого розвитку економіки. [22]

Виникнення екологічних викликів, зокрема біологічних безпекових загроз різної природи, пов'язані з економічним, технологічним та науковим розвитком та глобалізацією. У зв'язку з цим налагодження та розвиток ефективної системи біологічного захисту є надзвичайно високою. В Україні та світі зростає можливість виникнення загроз біологічного походження, пов'язаних із розвитком сучасних біотехнологій та появою синтетичної

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		60

біології, відсутністю чітко визначеної процедури провадження результатів генної інженерії. Якісна відмінність біологічних забруднень, в тому числі від використовуваних промислових штамів-продуцентів, полягає у їх здатності до розмноження, адаптації та передачі спадкової інформації в навколишньому середовищі, що обумовлює такі характеристики як мобільність і агресивність загроз, та робить їх особливо небезпечними. Біобезпека та біозахист набувають все більшого значення в різних біологічних галузях, особливо у зв'язку зі стрімким розвитком біотехнологічної науки.

Визначення таких понять залежить від сфери до якої їх застосовують. Частіше біобезпеку визначають, як комплекс процедур, заходів і дій, призначених для запобігання, мінімізації та уникнення потенційних біонебезпек, які загрожують людині або довкіллю. [27]

Для усунення біоризиків виокремлюють три основні концепції.

1. Концепція біологічної небезпеки, що передбачає контроль потенційного ризику, пов'язаного з впливом біологічних агентів, що спричиняють захворювання.
2. Біозахист, який є заходами для запобігання потенційному поширенню інфекційних захворювань.
3. Захист, який стосується заходів для зменшення ризику неправильного використання, міжнародного розповсюдження, втрати або крадіжки небезпечних патогенів або токсинів.

Біотехнологічні процеси з притаманними їм м'якими умовами технологічних режимів (невисокі температури, малий тиск, нейтральні середовища, висока швидкість реакцій при незначних концентраціях компонентів та ін.) виявились найбільш наближеними до природних. З цієї причини людство пов'язує свої науково-технічні пріоритети, стратегію розвитку й соціальну політику саме з біологічними технологіями. Разом з тим, біотехнологія базується на принципах перетворення й переміщення у просторі матеріалів, енергії, інформації, а це властиво живим організмам,

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

біологічним системам і природним комплексам, тобто біотехнологічні процеси відповідають законам екологічної рівноваги та гомеостазу. Вивчення саме цих аспектів допоможе у вирішенні проблем охорони природи.

Еколого-економічними перевагами біотехнологічних методів є те, що вони пов'язані із знешкодженням різного характеру забруднень, з біопереробкою відходів промислових підприємств, а також з виробництвом екологічно безпечної, чистої продукції на основі дешевої та доступної сировини. Серед екологічних плюсів біотехнологічних підприємств треба згадати незначні газоподібні викиди, які не перевищують і частки процента від викидів промисловості взагалі. [12, 14, 27]

Щодо процесів виробництва екзополісахариду декстрану при культивуванні лейконостоків, то виробничий штам відноситься до категорії GRAS - «Загальновизнані як безпечні» та категорії QPS - кваліфікована презумпція безпеки, що є переважним чинником вибору їх як продуцентів для організації промислового виробництва декстрану. І ще характерним аспектом описаного в роботі виробничого процесу є використання відходів інших виробництв як підтримка тенденцій створення безвідходних виробництв. Це використання меляси, яка є відходом виробництва цукру з цукрових буряків, для вирощування штаму-продуценту, що повертає цей відхід у промислове виробництво для вторинного використання.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						62
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВОК

1. Проаналізовано значення та шляхи використання біополімера декстрана.
2. Проаналізовано асортимент продуцентів декстрану, особливості його біосинтезу в клітинах.
3. Проаналізовано технології мікробного синтезу екзополісахариду, які ґрунтуються на застосуванні бактерій, зокрема *L. mesenteroides*. Визначено основні умови культивування для оптимального синтезу полімеру.
4. Проаналізовано шляхи виділення декстранів з культуральної рідини. Визначено перспективність методу ультрафільтрації для виділення та фракціонування суміші полімерів з різними масами.
5. Запропоновано технологію декстрану мікробного походження для організації його промислового виробництва. Складено технологічну схему.
6. Проаналізоване технологічне обладнання для отримання метаболітів мікроорганізмів, обґрунтовано вибір апаратурного забезпечення виробництва декстрану мікробного. Складено апаратурну схему.
7. Проведено технологічні розрахунки матеріального балансу та обладнання для технологічного процесу отримання серії декстрану шляхом мікробного синтезу.
8. Обґрунтовано та розроблено технологічний процес отримання продукту «Декстран, продукований *Leuconostoc mesenteroides*» для впровадження в промислове виробництво та забезпечення попиту різних галузей промисловості в цінному біопродукті високої якості.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
						63
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Leuconostoc mesenteroides*. *Пробіотик Лактіале - Пребіотики для дітей та дорослих*. URL: <https://laktiale.ua/pro-laktiale/leuconostoc-mesenteroides/> (date of access: 04.10.2024)
2. Naumenko, K., Kapustian, A., & Gural, L. (2023). Надвисокочастотна та ультразвукова обробка як попередній етап отримання водорозчинного манану кавового шламу. *Food Science and Technology*, 17(3). <https://doi.org/10.15673/fst.v17i3.2653>
3. Korcz, E., & Varga, László (2021). Exopolysaccharides from lactic acid bacteria: Techno-functional application in the food industry. *Trends in Food Science & Technology*, 110, 375-384. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.014>.
4. Xu, Y., Coda, R., Shi, Q., Tuomainen, P., Katina, K., & Tenkanen, M. (2017). Exopolysaccharides Production during the Fermentation of Soybean and Fava Bean Flours by *Leuconostoc mesenteroides* DSM 20343. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(13), 2805–2815. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05495>
5. Zikmanis, P., Brants, K., Kolesovs, S., & Semjonovs, P. (2020). Extracellular polysaccharides produced by bacteria of the *Leuconostoc* genus. *World journal of microbiology & biotechnology*, 36(11), 161. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02937-9>
6. Zohra, Rashida & Waseem, Sana & Aman, Ayesha & Siddiqui, Ayesha & Kazmi, Syeda & Raheela, And & Zohra, Raheela. (2019). Dextran production by microbial biotransformation of sugarcane waste. *Fuuast journal of biology*. 9. 87-94.
7. Боднарчук, О., Якубенко, О., Петров, П., & Насирова, Г. (2019). Аналіз використання заквашувальних культур, здатних до синтезу екзополісахаридів, при ферментації молока. *ПРОДОВОЛЬЧІ*

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

<https://iprjournal.kyiv.ua/index.php/pr/article/view/76>

8. Dawoud T. M, Alshehrei F, Siddiqui K, Ameen F, Akhtar J, & Arif A. (2021). Purification, Characterization and N-terminal Protein Sequencing of the Enzyme Dextranucrase Produced by *Leuconostoc mesenteroides*. *Biosci Biotech Res Asia*, 18(2). DOI : <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/2915>
9. Гармашева І. Л. Продукція ектополісахаридів штамами молочнокислих бактерій, ізольованих з ферментованих продуктів / І. Л. Гармашева, Н. К. Коваленко, О. М. Василюк, Л. Т. Олещенко // Мікробіологія і біотехнологія, 2017. - № 4. – С. 76-84.
10. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
11. ДСанПіН 2.2.4-171-10 Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною : Наказ МОЗ України від 12.05.2010 № 400. URL: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=27272 (дата звернення: 10.09.2024).
12. Каратєєва О. І., Юлевич О.І. Загальна біотехнологія : курс лекцій для здобувачів (короткого циклу) рівня вищої освіти ОПП «Біотехнології та біоінженерія» спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» денної форми здобуття вищої освіти / О. І. Каратєєва, О.І. Юлевич. – Миколаїв : МНАУ, 2022. – 107 с.
13. Колесніченко, С., & Безусов, А. (2019). Використання декстрану в ламелярних косметичних емульсіях. *Scientific Works*, 83(2), 128-135. <https://doi.org/10.15673/swonaft.v2i83.1521>
14. Кравченко О.О. Загальна біотехнологія : навчальний посібник / О. О. Кравченко, О. М. Савчук, Л. І. Остапченко. – К. : ВПЦ «Київський університет», 2019. – 269 с.

- 15.Лисенко, Л. В. Біосинтез мікробних екзополісахаридів для використання у медицині : кваліфікаційна робота ... магістра : 162 Біотехнології та біоінженерія / Людмила Вікторівна Лисенко ; наук. керівник Юрій Миколайович Резніченко. – Київ, 2022. – 150 с.
- 16.Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2020 / розроб.: ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с.
- 17.Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / розроб.: ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2023. 89 с. URL: <http://surl.li/ylddwp> (дата звернення: 10.09.2024).
- 18.Мамедова А. Ф. Промислові продуценти та технологія біосинтезу декстрану / Мамедова А. Ф., наук. кер.: Двінських Н.В. // Youth Pharmacy Science: мат. V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10-11 грудня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 159-160.
- 19.Методичні рекомендації до виконання кваліфікаційної роботи бакалавра для здобувачів вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ОП «Біотехнологія» / О. С. Калюжная та ін. Харків : НФаУ, 2024. 128 с.
- 20.Моделювання процесів мембранного розділення: навчальний посібник [Електронний ресурс]: навч. посіб. для студ. спеціальності 133 "Галузеве машинобудування", спеціалізації "Інжиніринг, комп'ютерне моделювання та проектування обладнання хімічних і нафтопереробних виробництв" / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: С.В. Гулієнко. - Електронні текстові данні (1 файл: 3,17 Мбайт). - Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2017. - 166 с.
- 21.Ніколюк О.В. Організаційно-економічні детермінанти екологізації промислових підприємств / Ніколюк О.В., Добрянська Н.А., Левчук Ю.С.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

// Економічний журнал Одеського політехнічного університету, N 3 (21), с. 37–43.

22. Ніколюк О.В. Система забезпечення екологічної безпеки промислових підприємств в умовах сталого розвитку економіки / Ніколюк О.В. // Економіка харчової промисловості, 2021. – Т. 13, вип. 3. – С. 70-75.
23. Пирог Т.П. Інтенсифікація синтезу практично важливих мікробних метаболітів на суміші субстратів / Т.П. Пирог, А.Ю. Герштман, Ю.М. Пенчук // Наукові праці НУХТ, 2018. – Т. 24, № 4. – С. 41-56.
24. Пирог Т.П., Пенчук Ю.М. Біохімічні основи мікробного синтезу: підручник - К.:Видавництво Ліра-К, 2019. - 258 с.
25. Henawy, A. R., Abdelhadi, A. A., Halema, A. A., Refae, R. I., & Barakat, O. S. (2023). Exopolysaccharide production from agro-industrial wastes by lactic acid bacteria isolated from silage. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 22(3), 403-414, July-September. DOI: 10.4103/epj.epj_63_23
26. Принцип ультрафільтрації (UF) - Новини - RisingSun Membrane Technology (Beijing) Co., Ltd. *Мембрана ультрафільтрації, мембрана нанофільтрації, мембрана мікрофільтрації, мембрани плоского листа, трубчасті клітини анода, модуль RO, занурений плоский модуль MBR Постачальники та виробники - Китайська фабрика - RisingSun Мембрана.* URL: <http://ua.risingsunfiltration.com/news/ultrafiltration-uf-principle-21776731.html> (дата звернення: 04.11.2024).
27. Екологічна та біологічна безпека України: колективна монографія / за науковою редакцією О.І. Дребот, А.І. Парфенюк. Київ: Видавництво НУБІП України, 2022. 322 с.
28. Промислові системи ультрафільтрації - ЗІКО. *ЗІКО* -. URL: <https://ziko.com.ua/decision/organization-solution-promyslovi-systemy-ultrafiltracii/> (дата звернення: 02.11.2024).
29. Реактори біотехнологічних виробництв: Практикум [Електронний ресурс] : навч. посіб. для студ. спеціальності 133 «Галузеве машинобудування», освітньої програми «Обладнання фармацевтичних та біотехнологічних

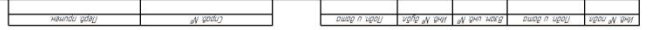
					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		67

виробництв» / КПІ ім. Ігоря Сікорського; уклад.: В.М. Мельник, Л.Ю.Авдєєва. – Електронні текстові дані (1 файл: 2,40 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 60 с.

30.Технології мікробного синтезу лікарських засобів. Навчальний посібник / Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. – К.: НУХТ, 2009. – 177 с.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		68

ДОДАТКИ



0272

[illegible][illegible]

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
V ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

10-11 грудня 2024 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2024

використовують лактозу, цукрозу, арабінозу, оскільки вони на засвоюються. Відоме використання альтернативних джерел вуглецю – оцтової, молочної, янтарної кислот, багатоатомних спиртів манніту, сорбіту, гліцерину, а також тваринних і рослинних жирів, які є ще й піногасниками.

Продуцент має досить багатий асортимент протеолітичних ферментів і тому може засвоювати органічні джерела азоту – поліпептиди, амінокислоти. Ефективним вважають присутність в середовищі як органічного, так і неорганічного азоту.

Як джерело фосфору в природні середовища додають кукурудзяний екстракт, а в синтетичні – солі фосфорної кислоти. Але надлишок неорганічного фосфору негативно впливає на біосинтез тетрацикліну, прискорюючи ріст клітин, споживання вуглеводів, сприяє накопиченню піровиноградної і оцтової кислот та інгібує накопичення антибіотику.

Кукурудзяний екстракт містить молочну кислоту, яка сприяє біосинтезу антибіотика, а також всі необхідні мікро- та мікроелементи. А в синтетичні середовища додають метали – магній, залізо, цинк, мідь у вигляді солей.

Оптимальні параметри для біосинтезу хлортетрацикліну – рН 5,5–7,2, температура 27–28 °С, посилена постійна аерація. Припинення аерації навіть на незначний термін призводить до припинення біосинтезу. Більша частина антибіотика накопичується в міцелії.

Далі міцеліальну масу відфільтровують і висушують. Застосовують парові сушарки, розпилювальні сушарки. Для більш повного вилучення цільової речовини її осаджують і з культуральної рідини при рН 7,5-8,0 та висушують вологий осад. Хлортетрациклін є достатньо термостабільним, тому для його отримання в сухому вигляді сушіння триває 3,5-4 години до кінцевої вологості 6%. Сушильним агентом є повітря (40-50°C в стрічкових сушарках, в розпилювальній сушарці температура до 200°C). Отриманий порошок є компонентом перорального кормового антибіотика.

Висновки. Хлортетрациклін, один із ключових кормових антибіотиків, відіграє важливу роль у профілактиці захворювань і стимуляції росту сільськогосподарських тварин. *S. aureofaciens*, як продуцент потребує джерел вуглецю та азоту, спеціальних умов середовища, таких як правильний рівень аерації, рН і температури. Важливо також враховувати особливості фосфорного балансу та використання мікроелементів, які впливають на ефективність біосинтезу. Дослідження технології мікробного синтезу дає змогу розуміти шляхи оптимізації процесів отримання антибіотика для збільшення обсягів виробництва.

ПРОМИСЛОВІ ПРОДУЦЕНТИ ТА ТЕХНОЛОГІЯ БІОСИНТЕЗУ ДЕКСТРАНУ

Мамедова А. Ф.

Науковий керівник: Двінських Н. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

begunova1203@gmail.com

Вступ. Біополімери відіграють важливу роль у промисловості завдяки своїй структурній та функціональній різноманітності. Одним з найпоширеніших біополімерів є декстран, який має широкий спектр застосувань у різних галузях. Завдяки простоті виробництва та стабільності, він широко використовується у фармацевтичній, харчовій та хімічній промисловості. Зокрема, у фармації декстран застосовується для лікування гіповолемії як плазмозамінник, а також як матриця для іммобілізації біомолекул. У хімічній

промисловості його використовують як ад'ювант, емульгатор, носій і стабілізатор. Перехресно зв'язаний декстран, відомий як сефадекс, є незамінним для очищення біомолекул у наукових дослідженнях. У харчовій промисловості декстран виступає гелеутворювачем і загусником у таких продуктах, як джеми та морозиво, забезпечуючи тривале збереження текстури та смаку продуктів. Широкий спектр застосувань цього біополімеру обумовлює перспективність організації його промислового виробництва.

Мета дослідження. Аналіз технології мікробного синтезу екзополісахариду декстрану, виявлення перспективних продуцентів для його виробництва.

Матеріали та методи. Для виконання поставлених завдань використовували теоретичні методи скринінгу та аналізу літературних даних.

Результати дослідження. З'ясовано, що за біосинтез декстрану в мікробній клітині здебільшого відповідає позаклітинний фермент декстрансахараза (ЕС. 2.4.1.5) з сімейства глікозидгідролаз GH70. Він сприяє продукуванню декстрану з більшою молекулярною масою в присутності цукрів сахарози, мальтози та ізомальтози. Декстрансахарази різних мікроорганізмів каталізують синтез декстранів певної системи розгалужень і бічних ланцюгів.

До синтезу декстранів мають здібності бактерії сімейства стрептококкових *Streptococcaceae*, а також безклітинні ензими, виділені з культури цих мікроорганізмів. Найбільш вивчені декстрини, що отримують з використанням бактерій *Leuconostoc mesenteroides* і *Leuconostoc dextranicum*.

Найпоширенішим продуцентом для промислового виробництва є бактерія *L. mesenteroides*, що у природних умовах поширена в овочах, фруктах, молоці, траві тощо. Пізніше було виявлено, що полімери з різною структурою та властивостями виробляють також бактерії родів *Streptococcus*, *Glucanobacter*, *Acetobacter*.

Технології отримання мікробного декстрану засновані здебільшого на культивуванні бактерій *L. mesenteroides* (штами X21, NRRL B-512, NRRL B-1355, BA08, PCSIR-4, PCSIR-9 тощо) на сахарозних субстратах при pH = 5-8, температурі 30 °C протягом 24 годин.

Синтез полісахариду в культивованих умовах відбувається аналогічно біосинтезу в природних умовах. Сахароза розщеплюється на глюкозу і фруктозу. Фруктоза зброджується з утворенням молочної та оцтової кислоти, манніту та вуглекислоти. Глюкоза полімеризується в декстран. Декстран виділяють із біомаси бактерій, осаджених органічними розчинниками. Отриманий продукт очищають від домішок багатократним розчиненням у воді, з наступним переохолодженням метанолом або етиловим спиртом. Очищений декстран фракціонують, висушують.

Висновки. Проаналізовано значення та шляхи використання біополімера декстрана. Особливу увагу приділено технологіям мікробного синтезу цього екзополісахариду, які ґрунтуються на застосуванні бактерій, зокрема *L. mesenteroides*, яка продукує фермент декстрансахаразу, що каталізує утворення декстрану. Визначено основні умови культивування для оптимального синтезу полімеру. Ці дослідження сприяють подальшому вдосконаленню процесу промислового виробництва декстрану та пошуку нових перспективних продуцентів для його ефективнішого отримання.