

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА КОРМОВОГО**
АНТИБІОТИКА БІОВІТ»

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

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

Рецензент: Доцент закладу вищої освіти кафедри промислової
технології ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н, доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена удосконаленню виробництва кормового антибіотику «Біовіт». У роботі пропонується замінити вакуум-випарну установку для висушування біомаси на сушарку в киплячому шарі моделі FG-60, яка має низку переваг, серед яких енергоефективність, швидкість процесу, високий рівень автоматизації та якості продукту. Складено опис технологічного процесу, технологічну та апаратурну схеми виробництва, зроблено технологічні розрахунки. Робота складається з вступу, чотирьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 30 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 62 сторінок, містить 10 рисунків, 6 таблиць та 2 креслення формату А1.

Ключові слова: хлортетрациклін, антибіотики, культивування, псевдокиплячий шар, кормова добавка.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the improvement of the production of feed antibiotic "Biovit". The work proposes to replace the vacuum evaporation plant for drying biomass with a fluidized bed dryer model FG-60, which has a number of advantages, including energy efficiency, process speed, high level of automation and product quality. A description of the technological process, a technological and equipment scheme of production, and technological calculations have been made. 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 62 pages, 10 figures, 6 tables, 2 A1 format drawings.

Key words: chlortetracycline, antibiotics, cultivation, fluidized bed, feed additive.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	7
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	16
2.1 Характеристика готового продукту.....	16
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	18
2.3 Характеристика біологічного об'єкту.....	21
2.4 Біосинтез цільового продукту.....	24
3 Технологічна частина.....	27
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	27
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	30
3.3 Опис технологічного процесу.....	37
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	47
3.5 Критичні параметри виробництва.....	54
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	58
Висновок.....	62
Список використаної літератури.....	63
Додатки.....	67

					162.01.10.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Ливадна Є.О.				Удосконалення виробництва кормового антибіотика Біовіт Пояснювальна записка	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірив	Двінських Н.В.						2	62
.						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив	Хохленкова Н.В.							

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом останніх десятиліть у тваринництві залишаються затребуваними антибактеріальні препарати, які додаються у корм для тварин на постійній основі. Використання кормових сприяє зменшенню падіжу, стійкості до інфекцій, швидкому росту та збільшенню продуктивності. Виробництво таких препаратів демонструє інтенсивний ріст та розвиток у всьому світі.

Одина з антибіотичних речовин, які часто зустрічається в складі кормових добавок – хлортетрациклін. Ця сполука відома з середини ХХ сторіччя та відтоді його використання не втрачає актуальності. Цей антибіотик актиноміцетного походження пригнічує ріст багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Його призначають для лікування тварин від інфекційних захворювань, але більш поширеною причиною використання є сприяння росту та профілактики захворювань. Правильне і обґрунтоване застосування кормових добавок є незамінним в усіх галузях тваринництва: для оптимізації годівлі, процесу вирощування, піклуванню про здоров'я поголів'я та стійкість до хвороб. Тому роботи з покращення забезпечення тваринницьких господарств такими біотехнологічними продуктами є актуальним.

Мета роботи полягає в удосконаленні виробництва кормового антибіотика «Біовіт» шляхом впровадження в апаратурний ланцюг сучасної сушарки з киплячим шаром для забезпечення кращої енергоефективності та ефективності процесу сушки, підвищення рівню автоматизації та якості готового продукту для використання у тваринництві.

Для досягнення мети були визначені завдання:

- провести огляд складу та застосування кормових антибіотиків у тваринництві;
- з'ясувати походження антибіотичної речовини в складі обраної добавки, виявити мікроорганізм-продуцент;

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		4

- проаналізувати особливості біосинтезу тетрациклінового антибіотика, який використовується для підвищення якості продукції тваринництва, та;

- проаналізувати особливості технологічного процесу отримання кормового антибіотика, який містить хлортетрациклін;

- проаналізувати технологічне обладнання, яке використовують для отримання біомаси продуцента та виявити шляхи удосконалення технологічного процесу;

- провести огляд пропозицій ринку, вибрати нове сучасне обладнання для отримання гранульованого порошку біомаси та обґрунтувати впровадження його в апаратурний ланцюг виробничого процесу;

- провести технологічні розрахунки щодо сировини та обладнання для технологічного процесу отримання серії кормового антибіотика.

Об'єктами роботи є кормовий антибіотик, який містить хлортетрациклін.

Предметом роботи є технологічний процес виробництва кормового антибіотика повним циклом біосинтезу, обладнання процесу та шляхи удосконалення виробничого апаратурного забезпечення.

Методи досліджень: бібліосемантичний, технологічні методи - розрахункові, графічні, описові.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення отриманих результатів полягає в удосконаленні технологічного процесу виробництва кормового антибіотика «Біовіт». Запропоновані зміни спрямовані на підвищення ефективності виробництва шляхом впровадження сучасної сушарки з киплячим шаром, що дозволить оптимізувати процес сушки, зменшити енерговитрати та підвищити якість готового продукту. Це позитивно вплине на загальну енергоефективність виробництва та автоматизацію процесів. Крім того, впровадження новітнього обладнання покращить продуктивність тваринництва завдяки високій якості кормових

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

антибіотиків, сприяючи зменшенню захворюваності серед тварин, підвищенню стійкості до інфекцій і збільшенню темпів росту.

За темою роботи опубліковано тези:

Ливадна Є. О. Дослідження біосинтезу хлортетрацикліну для оптимізації виробництва кормового антибіотика / Ливадна Є. О., 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. 158-159.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Значення кормових добавок з антибіотиками у тваринництві.

Історія створення кормових антибіотиків почалася ще в 50-ті роки, коли до кормів стали додавати премікси – необхідні добавки для збагачення та збалансованості складу. Спочатку це були вітамінно-мінеральні добавки, але далі їх доповнили антибіотиками, ферментами та амінокислотами. З тих пір промисловість постійно виробляє такі засоби, удосконалює їх склад та технології отримання для досягнення максимальної ефективності та одночасно і безпечності при їх використанні. [1, 2]

Зараз складно уявити собі будь-яку галузь тваринництва без використання кормових добавок. Але треба розуміти перше правило кормових добавок – використовувати їх лише коли необхідно, та коли вони будуть підвищувати поживну цінність базових кормів. [2]

Сучасні класифікації кормових добавок складені за кількома основними чинниками [3]:

- за видами тварин (для свиней, ВРХ, птиці);
- за функціональністю (технологічні, смакові, харчові, зоотехнічні, комбіновані);
- за структурою (монокомпонентні, дикомпонентні, трикомпонентні, полікомпонентні, мультикомпонентні);
- за походженням (протеїнові, енергетичні, мінеральні, вітамінні, антибіотики, ферментні препарати, пробіотики, пребіотики, підкислювачі, інгібітори плісені та адсорбенти токсинів, комбіновані добавки).

Нині у багатьох країнах світу для одержання конкурентоспроможної, екологічно безпечної та рентабельної продукції використовують різні типи добавок до кормів. Серед них – кормові антибіотики, які мають не тільки лікувальний ефекти проти інфекцій. Відомо, що антибіотики часто

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		7

використовують для профілактики інфекційних хвороб у сільськогосподарських тварин, стимуляції їхнього росту, прискорення статевого дозрівання та підвищення ефективності застосування поживних речовин корму. [3, 4]

Відомий ще такий чинник вибору кормового антибіотика - не за протимікробною активністю, а відповідно до протизапального потенціалу. Механізм протизапальної дії цих засобів до кінця не з'ясовано. Вважають, що вони накопичуються у деяких імунних клітинах та інгібують хімічні реакції запалення, а запальні процеси є серйозною проблемою в тваринництві. Це обумовлено значними витратами енергії при запаленні - збільшення температури тіла на 1 °C дає до 13% втрати енергії, яка потрібна тварині для забезпечення її продуктивності.

При запальному процесі поживні речовини раціону, як амінокислоти, використовуються в механізмах імунної відповіді, а не для продуктивності. Таким чином не реалізується генетичний потенціал тварини.

Ще один мінус запального процесу – ушкодження слизової оболонки кишківника, зниження виробітка мукози - захисного бар'єру клітин кишківника, поява ушкоджень слизової стає воротами для інфекції. [5]

Слід зазначити, що останніми часами більшість розвинених країн заборонили застосування антибіотиків у годівлі тварин і птиці з метою запобігання попадання продуктів їх метаболізму в продукти харчування. Сьогодні антибіотики рекомендують застосовувати виключно при виробництві преміксів лікувального призначення та передстартових комбікормів для птиці і свиней. [3, 4, 6]

Але досі немає повністю розробленої та запровадженої стратегії відмови від використання антибіотиків для лікування, профілактики та підвищення продуктивності тварин. А раціональне свідоме використання кормових антибіотиків є незамінним в усіх галузях тваринництва: для оптимізації годівлі, технологічного процесу, отримання здорового та стійкого до хвороб поголів'я.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		8

1.2 Властивості тетрациклінових антибіотиків

Перший антибіотик цього класу, хлортетрациклін, був відкритий у 1945 році Бенджаміном Мінге Даггаром під керівництвом Єллапрагади Суббароу з Лабораторного відділу Lederle American Cyanamid Company. Ґрунтова бактерія, яка його продукує, була названа *Streptomyces aureofaciens*, а сам антибіотик отримав торгову назву «Ауреоміцин» через золотистий колір як колоній продуценте, так і очищеної субстанції. Препарат був запроваджений до виробництва в такі короткі терміни, які нереальні для темпів сучасної розробки ліків. Була виявлена така широка за спектром активність, яка за оцінками порівняна з пеніциліном.

Але відбувся цікавий поворот на шляху застосування тетрациклінів. Цей антибіотик випадково виявив здатність стимулюють ріст тварин. Колеги Даггара, дієтолог Р. Стокстад і біохімік Т. Джукс помітили вплив біомаси *S. aureofaciens*, що залишилася після вилучення ауреоміцину, на стимуляцію росту курей. Спочатку це пояснювали впливом вітаміну В₁₂, значна кількість якого була виявлена в шроті *S. aureofaciens*. Але з'ясували, що стимулювання росту обумовлене не вітаміном, а антибіотиком в низькій кількості, яка залишилася в біомасі після екстракції ауреоміцину. [7]

Хлортетрацикліну гідрохлорид за хімічною структурою - (4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS)-7-хлор-4-диметиламіно-1,4,4a,5,5a,6, 11,12a-октагідро-3,6,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід.

Брутто-формула: C₂₂H₂₃ClN₂O₈·HCl.

Молекулярна маса 515,3.

Структурну формулу наведено на рис. 1.1.

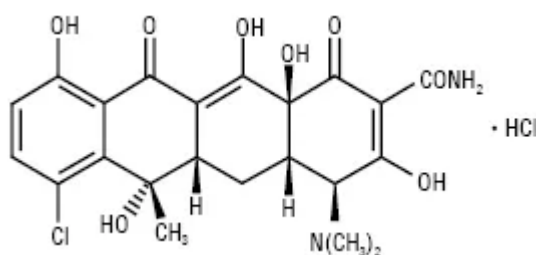


Рис 1.1 - Структурна формула хлортетрацикліну гідрохлориду. [8]

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		9

Отримують хлортетрацикліну гідрохорид мікробним синтезом. Представляє собою порошок жовтого кольору (рис. 1.2), малорозчинний у воді та етанолі, розчинний в лужних розчинах. рН 2,3-3,3.



Рис. 1.2 – Субстанція хлортетрацикліну (зовнішній вигляд та торгівельна упаковка. [9]

Питоме оптичне обертання від -235° до -250° (0,25% водний розчин). УФ-спектр: $\lambda_{\max} = 284 \text{ нм}$ ($= 280$), $\lambda_{\max} = 254 \text{ нм}$ ($= 287$) у натрію гідроксиді.

Ідентифікують методом ТШХ, за реакцією утворення ангідропохідного хлортетрацикліну (синє забарвлення, яке переходить у зелено-блакитне); за реакцією на хлориди. Кількісно визначають методом рідинної хроматографії.

Хлортетрациклін стабільний при температурі навколишнього середовища, і його слід зберігати подалі від вологи, світла та тепла в прохолодному сухому місці. Під час транспортування треба добре упаковувати і захищати від пошкоджень, викликаних стисненням, ударом або тертям.

Фармакологічні ефекти. Препарат має виражену бактеріостатичну дію. Конкурує за сайт А бактеріальної рибосоми, конкурує з тРНК, що транспортує амінокислоти, запобігаючи додаванню нових амінокислот до пептидного ланцюга. Це впливає на синтез білка, і в кінцевому підсумку спричиняє пригнічення росту та розмноження бактеріальних клітин, оскільки необхідні білки не можуть бути синтезовані. Має широкий спектр протимікробної дії та активний відносно грампозитивних і грамнегативних

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

мікроорганізмів, зокрема рикетсій, мікоплазм, спірохет, хламідій, крупних вірусів (збудники трахоми, орнітозу). Малоактивний або неактивний відносно протею, синьогнійної палички, більшості грибів і дрібних вірусів (грипу, поліомієліту, кору та ін.). [8-9]

Застосування. Активний проти грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів, збудників бруцельозу, хламідій, мікоплазми, рикетсії, спірохет та анаеробів. Застосовують у птахів, великої рогатої худоби, овець та інших тварин як ветеринарний препарат для лікування деяких захворювань, наприклад:

- сечостатеві інфекції, легеневі інфекції, інфекції, пов'язані з Гі. (велика рогата худоба та вівці);
- коріаза, синій колібактеріоз та інфекційний ентерит (домашня птиця).

Окрім цього, використовується в кормах для худоби, включаючи свиней, курей і великої рогатої худоби, для поліпшення здоров'я тварин, запобігання хворобам і сприяння росту. Він також використовується для лікування неспецифічних бактеріальних інфекцій, орнітозу та еперитрозоозу. [8-9]

1.3 Технологічні аспекти отримання кормових антибіотиків

Підготовка до промислового виробництва кормових антибіотиків складається з таких робіт:

- підбору високопродуктивного штаму-продуцента;
- підбору та дослідженню найбільш сприятливих умов вирощування штаму-продуцента для досягнення максимальної ефективності біосинтезу антибіотика;
- підбір і дослідження придатності методів виділення і очищення антибіотика;
- підбір зручної для використання та зберігання форми готового препарату;
- розробка методів та методик контроль їх якості;

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						11
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- впровадження в промислове виробництво.

Ці роботи здійснюються фахівцями, серед яких генетики, мікробіологи, біотехнологи та інженерні спеціалісти. Виробництво антибіотиків займає одне з провідних місць у промисловому біотехнологічному виробництві. Найбільші обсяги продукують підприємства США, Англії, Японії, Франції, Італії та інших країн. Так, в США щорічно випускається антибіотиків та їх похідних на сотні мільйонів доларів. [10, 11]

Безпосередньо виробничий технологічний процес отримання кормового антибіотика є традиційним процесом біосинтезу, який розділяють на *upstream* та *downstream* процеси.

Мета процесу *upstream* є забезпечення умов для росту та розвитку мікроорганізмів, які перетравлюють субстрати та утворюють бажаний метаболічний продукт - антибіотик.

Цей біопроцес включає підготовку культурального середовища, підтримку, розмноження та вирощування потрібних мікроорганізмів і управління умовами зростання, такими як температура, рН, режим аерації тощо, для забезпечення бажаної якості та виходу кінцевого продукту.

На етапі процесу *upstream* враховують такі чинники, як тип процесу культивування (періодичний, напівперіодичний, безперервний тощо), оптимальні параметри температури, рН і подачі кисню, стерильність матеріалів і обладнання, що використовуються, а також асептичні умови проведення процесів для забезпечення відсутності забруднюючих мікроорганізмів.

У сучасних умовах розвитку промислової мікробіології найбільш перспективним методом культивування продуцентів антибіотиків є метод глибиного культивування в обох його модифікаціях - періодичне і безперервне. [11, 12]

Downstream процес охоплює етапи від поділу бульйону, що утворюється в процесі *upstream*, на культуральну рідину та клітинну масу до отримання кінцевого очищеного продукту

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Відділення біомаси проводять зазвичай методами фільтрації або центрифугування. Застосовують різні методи та устаткування: фільтр-прес, нутч-фільтр, друк-фільтр, центрифуги, сепаратори. Фільтр-преси застосовуються для обробки великих обсягів культуральної рідини. Ці апарати складаються з ряду послідовних плит і рам і фільтруючих перегородок між ними. Процес фільтрації здійснюється під тиском. [11]

Далі біомасу (у випадку отримання кормового актиноміцетного антибіотика - міцеліальну масу) відфільтровують і висушують. Застосовують парові, розпилювальні сушарки, вакуум-випарювання, сушку у псевдокиплячому шарі або поєднують ці апарати, в залежності від бажаної форми готового продукту.

Хлортетрациклін є достатньо термостабільним, тому для його отримання в сухому вигляді сушіння може тривати 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). [12]

Найбільш сучасними та щадними для біологічно активних речовин є вакуумне упарювання та сушка в киплячому шарі. Це дві різні технології для видалення зайвої вологи з матеріалів. Кожна з них має свої переваги, але сушка в киплячому шарі має кілька важливих переваг порівняно з вакуумним упарюванням за такими факторами:

1. Швидкість процесу:

- *Сушка в киплячому шарі* забезпечує швидке видалення вологи завдяки інтенсивному теплообміну між частинками матеріалу і гарячим повітрям. Частинки постійно рухаються, тому площа поверхні контакту з гарячим повітрям максимізується.
- *Вакуумне упарювання зазвичай* потребує більше часу, оскільки процес відбувається при зниженому тиску та низьких температурах для уникнення перегріву матеріалу.

2. Енергоефективність:

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		13

- *Сушка в киплячому шарі* використовує гаряче повітря як теплоносії і є більш енергоефективною для процесів, де потрібна висока температура. Оскільки процеси відбуваються швидше, це також знижує загальні витрати на енергію.
- *Вакуумне упарювання* вимагає додаткових витрат енергії для підтримання низького тиску і може бути менш ефективним з енергетичної точки зору при великих об'ємах.

3. Універсальність:

- *Сушка в киплячому шарі* підходить для широкого спектра матеріалів і продуктів, особливо для гранульованих та сипучих речовин. Це дозволяє рівномірно сушити матеріали без злипання або агломерації.
- *Вакуумне упарювання* здебільшого використовується для рідин або паст, тому його можливості в сушці твердих частинок обмежені.

4. Механічна дія на матеріал:

- *Киплячий шар* забезпечує постійний рух частинок, що сприяє рівномірності сушіння.
- *Вакуумне упарювання* менш агресивне щодо механічного впливу на матеріал, що може бути перевагою при обробці чутливих до механічного навантаження речовин.

5. Контроль температури:

- *Вакуумне упарювання* дозволяє проводити сушіння при низьких температурах, що є важливим для продуктів, чутливих до тепла (наприклад, біологічні препарати або деякі хімічні сполуки).
- *Киплячий шар* використовує більш високі температури, що може бути перевагою для продуктів, які не руйнуються під впливом тепла.

Отже, сушка в киплячому шарі має перевагу в швидкості, енергоефективності та універсальності, тоді як вакуумне упарювання краще підходить для чутливих до тепла або рідких продуктів.

З огляду на вищенаведене, для удосконалення процесу отримання кормового антибіотика хлортетрацикліну було запропоновано запровадити

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

саме установку сушки в киплячому шарі. Аналіз пропозицій ринку дозволив зупинитися на кількох варіантах виробників, але потім зробити більш детальний вибір. Приклади сушарок двох виробників наведено на рис. 1.3.



1



2

Рис. 1.3 – Сушарки киплячого шару. 1 - компанія «UPMACH», Китай, 2 - Zhejiang Leadtop Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай. [13, 14]

Висновок до розділу 1:

Проаналізовано джерела літератури щодо застосування кормових антибіотиків у тваринництві, оглянуто фізико-хімічні та фармакологічні властивості та шляхи застосування хлртетрацикліну – антибіотичної речовини актиноміцетного походження, проаналізовано особливості технологічного процесу отримання кормового антибіотика, проаналізовано технологічне обладнання, яке використовують для отримання біомаси продуцента та виявлено шляхи удосконалення технологічного процесу; проведено огляд пропозицій ринку щодо обладнань для сушки в киплячому шарі для отримання гранульованого порошку біомаси.

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1 Характеристика готового продукту

Назва готового продукту: Кормовий антибіотик «Біовіт-80». [15]

Нормативна документація: ТУ У 05379553.002-95.

Форма випуску: по 0,1 кг у мішках паперових чотиришарових.

Склад:

діючі речовини: хлортетрацикліну 80 мг, вітаміну В₁₂ 8 мкг, білків, включаючи ферменти, не менше 350–400 мг, жирів не менше 80–100 мг, мінеральні речовини, вітаміни групи В.

Опис: Висушена мицеліальна маса, отримана з культуральної рідини *Streptomyces aureofaciens*, продукуючої хлортетрациклін.

Зовнішній вигляд: однорідний сипучий порошок від світло-коричневого до темно-коричневого кольору, зі специфічним запахом

Фармакологічні властивості: пригнічує ріст і розвиток більшості грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Leptospira spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Haemophilus spp.*, *Bacillus spp.*, *Actinomyces bovis*, *Bordetella spp.*, *Brucella spp.*, *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*

Протей, синьогнійна паличка та кислотостійкі бактерії, більшість грибів і вірусів до нього нечутливі.

Вітаміни групи В є регуляторами біохімічних процесів в організмі, при їхньому дефіциті виникають важкі захворювання обміну речовин, анемія, парези і паралічі, ураження шкіри та ін. Препарат покращує обмінні процеси, стимулює імунітет, посилює газообмін в легенях, прискорює ріст і підвищує стійкість тварин і птахів до шлунково-кишкових захворювань.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

Показання: призначають сільськогосподарським тваринам:

- для профілактики і лікування інфекційних захворювань, в т. ч. пастерельозу, колібактеріозу, сальмонельозу, сибірки, лептоспірозу, лістеріозу, некробактеріозу, актиномікозу, рожистої септицемії, бронхопневмонії, дизентерії та ін.
- для стимулювання і прискорення росту молодняку, підвищення продуктивності.

Спосіб застосування: вводять перорально індивідуально або груповим методом у суміші з кормом, водою або молоком, обрaтом.

Побічна дія: інколи алергічні реакції. При тривалому застосуванні та неконтрольованій дозі можливі реакції з боку ШКТ, шкіри, стану слизових, печінки, зубів.

Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів, вагітність тварин.

Особливі вказівки: забій тварин та птиці на м'ясо не раніше 6 діб після прийому препарату.

Умови зберігання: з обережністю (за списком Б). У сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей та тварин місці. Окремо від харчових продуктів та кормів, при (-20)-(+37) °C.

Термін придатності: 1 рік.



Рис. 2.1 – Зовнішній вигляд готового продукту: Кормовий антибіотик «Біовіт-80». [16]

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		17

Інші види торгівельної упаковки: випускається у полімерних пакетах по 100, 200, 300, 400, 500 г та паперових мішках по 1, 3, 5, 10, 15 і 20 кг. [15, 16]

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 кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Біомаса штаму <i>Streptomyces aureofaciens</i>	Паспорт	Активність, кількість м/о, відповідність м/о	Продуцент хлортетрацикліну
Зерно-картопляна барда	ДСТУ 4478:2005	Зовнішній вигляд, колір, масова частка вологи, сирого протеїну, сирогої клітковини, сирогої золи, сирого жиру	Компонент живильного середовища
Борошно знежирене	ДСТУ 8791:2018	Зовнішній вигляд, колір, запах, вологість, крохмальність не менше 51 %, вміст білка, жиру	Компонент живильного середовища, для стандартизації готового продукту
Кукурудзяний екстракт	ТУ У 10.6-00383372-011:2015	Зовнішній вигляд, колір, запах, вологість, масова частка сухих речовин, азоту, молочної кислоти, загальної золи, сірчистого ангідриду, азоту амінного, показники безпеки	Компонент живильного середовища
Амонію нітрат	ДСТУ 7370:2013	Зовнішній вигляд, масова частка нітратного та амонійного азоту, води, нерозчинних в азотній кислоті речовин, вода	Компонент живильного середовища

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Натрію хлорид	ДСТУ 3583:2015	Зовнішній вигляд, колір, запах, смак, вологість, масова частка хлориду натрію. Кальцій-іону, магній-іону, сульфат-іону, калій-іону, оксиду заліза (III), сульфату натрію, нерозчинного залишку, вологи, pH	Компонент живильного середовища
Крейда	ТУ У 08.1-23817399-001:2012	Масова частка кальцію та магнію карбонатів, речовин, нерозчинних в соляній кислоті, заліза, вологи, білизна	Компонент живильного середовища
Кобальту хлорид	НТД виробника	Зовнішній вигляд, кількісний вміст, волога	Компонент живильного середовища
Роданистий бензил	НТД виробника	Зовнішній вигляд, кількісний вміст, волога	Попередник антибіотика
Агар харчовий	ГОСТ 16280-2002	Запах агару і гелю, смак гелю, колір, міцність, температура плавлення гелю, температура гелеутворення, вода, зола, йод, сторонні домішки, маркування	Компонент живильного середовища
Піногасник	НТД виробника	Зовнішній вигляд	Для запобігання піноутворенню
Вода очищена	ДФУ 2 вид., доп. 2, ст. 129 [17]	Опис, нітрати, вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються, питома електропровідність, мікробіологічна чистота	Розчинник для середовища 1
Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10 [18]	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Розчинник для середовища 2
2. Допоміжна сировина			
Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10 [18]	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для санпідготовки

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Вода очищена	ДФУ 2 вид., доп. 2, ст. 129 [17]	Опис, нітрати, вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються, питома електропровідність, мікробіологічна чистота	Для миття флаконів, для санпідготовки обладнання
Водню пероксид	ОСТ 301-02-205-99, марка мед. ГОСТ 177-88, змін. №1, №3	Зовнішній вигляд, масова частка пероксиду водню.	Для приготування дезінфікуючого розчину
Мийний засіб	НТД виробника, дозвіл на використання	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для санобробки, для приготування дезрозчину
Спирт етиловий ректифікований	ДСТУ 4221:2003 «Екстра», «Вищої очистки»	Опис, колір, смак, запах, об'ємна частка етилового спирту.	Для приготування дезінфікуючого розчину
Хлорне вапно	ГОСТ 1692-85	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Дезінфекція обладнання
3. Матеріали:			
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
Рукавички медичні	ДСТУ EN 455-3:2019	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для створення асептики
Стрічка клейка (скотч)	ГОСТ 20477-86	Ширина стрічки, товщина клейового шару, довжина, липкість	Для транспортної тари
Мішки паперові чотиришарові	ДСТУ 7796:2015 НТД виробника	Зовнішній вигляд, основні розміри	Для первинної упаковки

1	2	3	4
3. Проміжні продукти			
Культуральна рідина	Методика міжопераційного контролю	рН, активність, вміст сухих речовин	Стадія 3 Операція 3.2
Відділена біомаса	Те ж	вміст сухих речовин	Стадія ТП 5, операція ТП 5.1
Висушені гранули	Те ж	Вміст сухих речовин, вміст хлортетрацикліну	Стадія ТП 5, операція ТП 5.2
Нерозфасований продукт	Те ж	Вміст хлортетрацикліну	Стадія ТП 5, операція ТП 5.3
Мішки наповнені	Те ж	Маса	Стадія ПМВ 6

2.3 Характеристика біологічного агента

Продуцентом, який використовується у виробництві кормового антибіотика «Біовіт» є бактерія *Streptomyces aureofaciens* — представник роду *Streptomyces*, який відомий своєю здатністю продукувати антибіотики, зокрема тетрациклін, важливий антибіотик широкого спектра дії.

Морфологічні характеристики Streptomyces aureofaciens.

Streptomyces — це грам-позитивні бактерії з філаментозною будовою, утворюють багатоклітинні ниткоподібні структури, які нагадують гіфи грибів. Типовий вигляд їх під мікроскопом наведено на рис. 2.2.

При вирощуванні на твердих живильних середовищах утворюють колонії, які мають пухку, бархатисту або порошкоподібну текстуру, зазвичай сірого або білого кольору.

Утворюють спори, які розташовані у вигляді ланцюжків. Ці спори допомагають бактеріям виживати у несприятливих умовах і розповсюджуватись у природному середовищі.

На рис. 2.3. наведено вигляд колоній та спор *S. aureofaciens*.

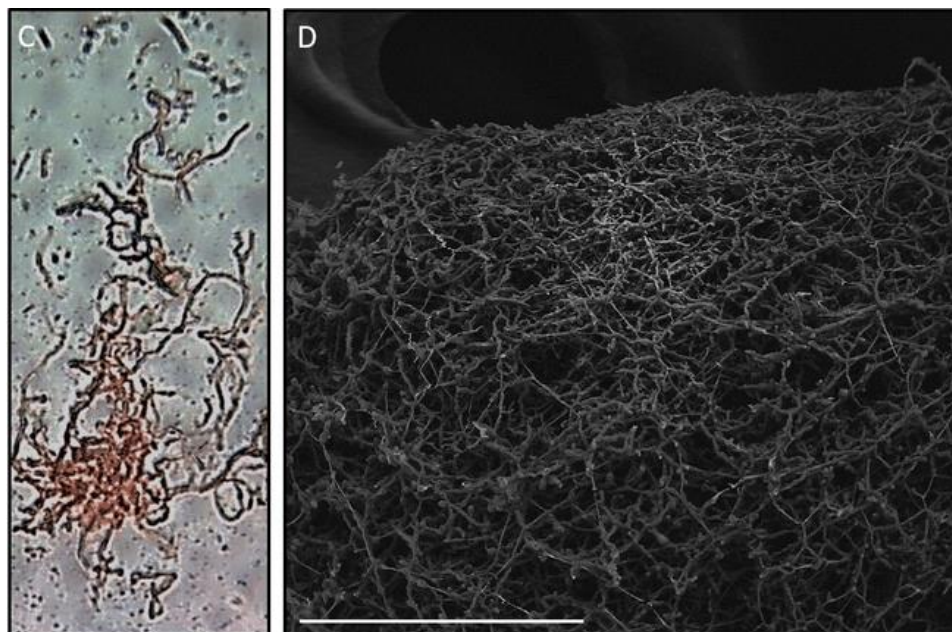


Рис. 2.2 - Мікроскопія *Streptomyces* sp. C - фарбування за Грамом, гіфи; D - зображення, отримане скануючою електронною мікроскопією росту на чашках з агаром ISP3-ASW протягом 21 дня. Стрічка 100 мкм. [19]

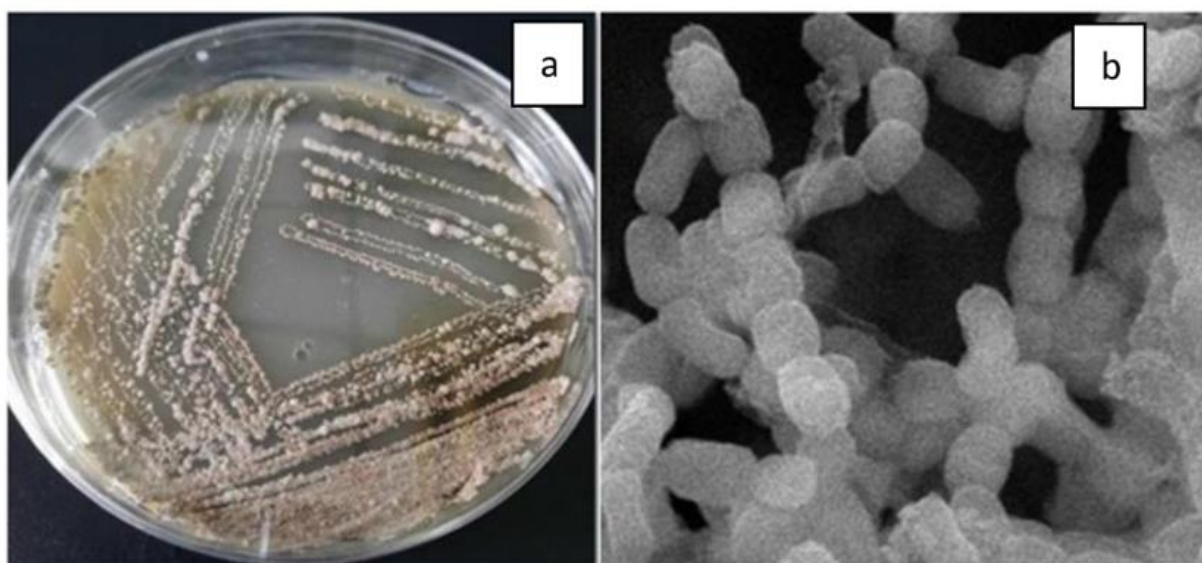


Рис. 2.3 – Макроскопічні характеристики (а) і морфологія спорового ланцюга *S. aureofaciens* (б). [20]

На агаризованому середовищі з кукурудзяним екстрактом і крохмалем на 8-10 день при 30 °С утворюється субстратний міцелій темно-коричневого та повітряний міцелій сіро-бежевого кольору. Колонії складчасті, діаметром 5-7 мм. Споруляція колоній ясна.

На середовищі з кукурудзяним екстрактом на 6-8 день при 30 °С утворюються слабо опуклі, позбавлені кратера колонії зі складчастою поверхнею. Повітряний міцелій у центрі слабо розвинений, субстратний - темно-каштановий, споруляція слабка, діаметр колоній 4 мм.

На середовищі з пептоном та кукурудзяним екстрактом на 8-10 день при 30 °С штам утворює плоскі, слабоскладчасті колонії діаметром 2 мм. Субстратний міцелій бурий, повітряний розвинений слабо, споруляція фактично відсутня.

Біохімічні та фізіологічні характеристики:

Streptomyces aureofaciens є важливим промисловим продуцентом через здатність синтезувати антибіотик хлортетрациклін. Цей антибіотик використовується проти широкого спектра бактерій, включаючи грам-позитивні та грам-негативні.

Бактерія потребує кисню для росту та розвитку, і тому ростуть краще в аеробних умовах.

Оптимальна температура для росту — близько 25-30°C.

Оптимальний рН середовища для росту — нейтральний або злегка лужний (приблизно 7-8).

S. aureofaciens, як і деякі інші штами, може продукувати пігменти, які забарвлюють живильне середовище. Цей штам продукує жовтий або золотистий, що відображено в назві (*aureofaciens* — від латинського «золотолиций»). [19-21]

Екологічні характеристики:

S.aureofaciens зустрічається в ґрунті, де бере участь у розкладанні органічних речовин, маючи важливу роль у кругообігу органічних сполук.

Генетичні характеристики:

Streptomyces взагалі мають один з найбільших бактеріальних геномів. У геномі *S. aureofaciens* наявні гени, відповідальні за біосинтез різних вторинних метаболітів, включаючи антибіотики.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

Штами *S. aureofaciens* легко піддається генетичним маніпуляціям, що робить їх привабливим для біотехнологічних досліджень.

Наприклад, для подолання такого недоліку, як тривалий термін ферментації та недостатньо високий рівень антибіотикоутворення, а також зниження антибіотикоутворення при підвищенні температури вище 30 °С. [19-20]

Завдяки своїй здатності продукувати антибіотики, *S. aureofaciens* є модельним організмом для вивчення антибіотикогенезу.

Отже, *Streptomyces aureofaciens* — це важливий мікроорганізм, що має як промислове значення для виробництва ліків, так і відіграє екологічну роль у природі.

2.4 Біосинтез цільового продукту

Хлортетрациклін (ХТЦ) вважають одним із комерційно важливих тетрациклінів. Його біосинтез здійснюється бактеріями роду *Streptomyces*, зокрема *S. aureofaciens*. ХТЦ не втрачає актуальності та має великий попит через широкий спектр антимікробної дії. Інженерний контроль транскрипції дозволяє клітині розподіляти свої цінні ресурси для виробництва білка та для накопичення бажаних метаболітів. Незважаючи на значні зусилля щодо регуляції природних біохімічних процесів для підвищення продуктивності, регуляторні механізми біосинтезу ХТЦ в продуцентах залишаються погано вивченими. [23]

Відомо, що виробництво природних метаболітів у *Streptomyces* зазвичай регулюється кількома регуляторними білками у відповідь на внутрішні фізіологічні умови та умови середовища.

Вимоги до складу живильних середовищ

S. aureofaciens в якості джерела вуглецю здатна використовувати цукри та полісахариди: крохмаль, декстрини, мальтозу, фруктозу, і не засвоює лактозу, цукрозу, арабінозу. Найбільш ефективне джерело вуглецю — глюкоза.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Альтернативними джерелами вуглецю можуть бути органічні кислоти (оцтова, молочна, янтарна) або багатоатомні спирти (манніт, сорбіт, гліцерин), використовують також тваринні і рослинні жири, що одночасно вирішує проблеми з піноутворенням. [22, 23]

Як джерело азоту використовує амонійні солі та нітрати, має високу протеолітичну активність, завдяки чому використовує азот органічних сполук. Серед них в складі комплексних середовищ використовують кукурудзяний екстракт, кормобактерин, соєве борошно та ін. Найбільш інтенсивно синтез ХТЦ йде у присутності мінерального та органічного джерел азоту.

Для забезпечення фосфором при вирощуванні на синтетичних середовищах використовують фосфорнокислі солі, на комплексних - кукурудзяний екстракт.

Кукурудзяний екстракт в комплексних середовищах також є джерелом молочної кислоти, наявність якої сприяє біосинтезу ХТЦ в клітинах продуценту.

Мікро- та мікроелементи, метали у вигляді солей додають тільки в синтетичні середовища, в комплексні середовища вони потрапляють з природних компонентів.

При складанні живильного середовища для продуценту ХТЦ треба знати, що надлишок неорганічного фосфору в середовищі сприятливо впливає на мікроорганізм, прискорює його ріст, споживання вуглеводів, відбувається накопичення піровиноградної і оцтової кислот, але на біосинтез хлортетрацикліну вплив є негативним, антибіотична активність зменшується. [22, 23]

Вимоги до умов культивування

рН середовища має бути 6,6–7,2. А процес біосинтезу ХТЦ відбувається при рН 5,5–7,2 температурі 27–28°C.

Аерація має бути посилена, а припинення аерації навіть на незначний термін призводить до припинення біосинтезу. [22, 23]

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Виділення хлортетрацикліну

Більша частина ХТЦ накопичується в міцелії. Тому після закінчення культивування відбувається відділення міцеліальної маси, яку потім ущільнюють та висушують підходящим способом. Застосовують фільтри різних конструкцій: дискові, стрічкові, барабанні, рамні преси та ін.

Далі висушують на парових або розпилювальних сушарках.

ХТЦ термолабільний та витримує температуру до 100 °С, тому для отримання в сухому вигляді його сушать протягом 3,5-4 годин і значення кінцевої вологості препарату 6%. Сушильним агентом є повітря (40-50 °С в стрічкових сушарках, в розпилювальній сушарці температура до 200 °С).

ХТЦ, який залишився в культуральній рідині, доосаджують при підлужуванні до рН 7,5-8,0.

Висновок до розділу 2:

В розділі наведено характеристики та основні властивості готового продукту. Проведено аналіз сировини та матеріалів, що застосовують у виробничому процесі. Визначено основні показники якості сировини та матеріалів для забезпечення отримання якісної продукції. Визначено основні параметри контролю проміжних продуктів. Розглянуто характеристику та властивості біологічного об'єкти роботи - *S. aureofaciens*. Проаналізовано основні аспекти біосинтезу хлортетрацикліну – умови вирощування продуцента та аспекти подальшої переробки біомаси.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

З ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

Матеріальний баланс виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Матеріальний баланс серії виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг

Найменування	Вміст осн. речовини, % Волога, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії ДР 2. Приготування живильних середовищ						
<i>А. Сировини:</i>						
Зерно-картопляна барда		21,50				
Борошно знежирене		10,45				
Кукурудзяний екстракт		0,45				
Амонію нітрат		1,40				
Натрію хлорид		0,60				
Крейда		1,00				
Кобальту хлорид		0,0002				
Роданистий бензил		0,0002				
Вода очищена		12,6000				
Вода питна		166,9996				
Всього:		215,0000				
Отримано на стадії ДР 2						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
1. Живильне середовище 1, в т.ч.		14,8500				
- зерно-картопляна барда		1,4850				
- борошно знежирене		0,4455				
- кукурудзяний екстракт		0,4455				
- вода очищена		12,4740				

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
2. Живильне середовище 2, в т.ч.		195,0000				
- зерно-картопляна барда		19,5000				
- борошно знежирене		9,7500				
- амонію нітрат		1,3650				
- натрію хлорид		0,5850				
- крейда		0,9750				
- кобальту хлорид		0,0002				
- роданистий бензил		0,0002				
- вода питна		162,8245				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 1%</i>						
Зерно-картопляна барда		0,515				
Борошно знежирене		0,2545				
Кукурудзяний екстракт		0,0045				
Амонію нітрат		0,0350				
Натрію хлорид		0,0150				
Крейда		0,0250				
Кобальту хлорид		-				
Роданистий бензил		-				
Вода очищена		0,1300				
Вода питна		4,1750				
Всього:		215,0000				
Витрачено на стадії ТП 3. Отримання посівного матеріалу						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Живильне середовище 1		14,8500				
<i>Streptomyces aureofaciens</i>		0,0001				
Всього:		14,8501				

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Отримано на стадії ТП 3						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Посівний матеріал		14,0460				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 2,0%</i>						
Посівний матеріал		0,8041				
Всього:		14,8501				
Витрачено на стадії ТП 4. Культивування продуценту						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Живильне середовище 2		195,0000				
Посівний матеріал		14,0460				
Всього:		209,0460				
Отримано на стадії ТП 4						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Культуральний бульон		180,5000				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: до 10,0%</i>						
Культуральний бульон		16,4500				
Посівний матеріал (на інші ділянки)		12,0960				
Всього:		209,0460				
Стадія ТП 5. Переробка культуральної рідини						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Культуральний бульон		180,5000				
<i>А. Сировини:</i>						
Борошно знежирене		2,2000				
Всього:		182,7000				
Отримано на стадії ТП 5						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Гранульований порошок кормового антибіотику		20,2500				
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Культуральний бульон		9,4200				
Волога (випаровування)		153,0300				
Всього:		182,7000				

1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії ПМВ 6. Фасування та пакування готового продукту						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Гранульований порошок кормового антибіотика		20,2500				
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Мішки						205
Всього:						
Отримано на стадії ПМВ 6						
<i>А. Готового продукту:</i>						
Кормовий антибіотик «Біовіт» у мішках по 0,1 кг		20,0000				200
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Б. Втрат:</i>						
Гранульований порошок кормового антибіотика		0,2500				
Мішки						5
Всього :						205

3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Основне та допоміжне обладнання дільниці підібране для виробництва серії, яка формується за завантаженням реактору Р 12 та складає 200 мішків по 100 г.

3.2.1. Ваги електронні КП 1, ваги лабораторні КП 11.

На вагах КП 1 зважують наважки зерно-картопляної барди 1,5 кг та 20,0 кг, борошна знежиреного 0,45 кг та 10,0 кг, кукурудзяного екстракту 0,45 кг, амонію нітрату 1,4 кг, натрію хлориду 0,6 кг, крейди 1 кг.

Ваги КП 1 - електронні марки SW-20 з мінімальною поділкою зважування 5 г, діапазоном зважування 0,1 -20 кг, II класом точності.

Для зважування наважок кобальту хлориду 0,2 г та роданистого бензилу 0,2 г застосовують ваги лабораторні марки ЕР 613, з дискретністю 0,001 г. Максимальна вага: 610 г., II клас точності.

Отже, ваг, які наявні, мають необхідний рівень точності та дозволяють зважувати наважки за одне зважування.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.2.2 Рамний фільтр-прес Ф 21, напівавтомат пакувальний ГФ 26.

Для відділення міцеліальної маси від культуральної рідини використовують рамний фільтр-прес марки COLOMBO 12 Inox з продуктивністю 0,5 м³/год. За даними матеріального балансу на відділення надходить 180,5 кг культурального бульйона.

Для упаковки кормового антибіотика використовують напівавтомат пакувальний з дозатором марки ДВП-3 з продуктивністю 8-10 доз/хв. За даними матеріального балансу на упаковку надходить 205 мішків.

Розрахуємо кількість одиниць цього обладнання як для апаратів безперервної дії за формулою 3.2 [24]:

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

де N – кількість апаратів, од;

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

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

m – продуктивність апарату, мішки/год, .

Рамний фільтр-прес Ф 21:

$$N = 180,5 / (5 \times 500) = 0,1$$

Напівавтомат пакувальний ГФ 26:

$$N = 205 / (5 \times 480) = 0,1$$

Отже, підтверджено достатність по 1 одиниці цих видів обладнання.

Розрахуємо тривалість роботи для цих видів обладнання за формулою 3.3 [27]:

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

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

Рамний фільтр-прес Ф 21:

$$Tp = 180,5 / 500 = 0,4$$

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

Напівавтомат пакувальний ГФ 26::

$$T_p = 480 / 1000 = 0,5$$

Визначимо коефіцієнт ефективності використання цих видів обладнання $K_{\text{еф. вик}}$ за формулою 3.4 [24]:

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

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

Рамний фільтр-прес Ф 21:

$$K_{\text{еф. вик.}} = (0,4 + 1,5) / 8 = 0,24$$

Напівавтомат пакувальний ГФ 26:

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

Отже, запропоновані машини мають задовільну продуктивність для запланованого розміру серії. Обладнання має потенціал для збільшення розміру серії або для виробництва двох серій за зміну.

3.2.3. Реактор ферментер Р 8, змішувач для змішування рідини ЗР 9.

Для приготування ліпосомальної емульсії з карнітином запропоновано використання реактору ферментеру марки ФР-60, з робочим об'ємом 60 л (60 кг по воді). Серія ліпосомальної емульсії складає 45 кг. Густина емульсії 1,017 г/л. Розрахуємо об'єм емульсії:

$$\rho = M/V, \text{ тоді } V = M / \rho = 45 / 1,017 = 44,25 \text{ л.}$$

Отже, робочий об'єм реактору Р 8 відповідає розміру серії.

Змішувач для змішування рідини ЗР 9 використовують для отримання спиртово-гліцеринового розчину ліпоїду, який згідно з матеріальним балансом має вагу:

$$4,8849 + 2,3430 + 2,7000 = 9,9279 \text{ кг}$$

Змішувач З 9 має робочий об'єм 50 л, снабжений придонною магнітною мішалкою, мінімальний об'єм рідини для змішування 5 л. Отже, запропонований змішувач прийнятний для виконання цієї операції та має потенціал для збільшення серії.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

3.2.4. Розрахунок основного апарату – Сушарка з киплячим шаром ГФ 24.

Для удосконалення процесу виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг запропоновано на операції сушки міцелію з антибіотиком запровадити сушарку з киплячим шаром моделі FG-60.

Переваги сушарки з киплячим шаром UPMACH [15]:

- складові елементи забезпечують високу якість і надійність роботи, вони постачаються від авторитетних брендів: електричні елементи, PLC (програмований логічний контролер) і сенсорний екран від Siemens, перетворювачі частоти від Schneider, пневматичні елементи від компанії Japan SMC;
- двигуни є вибухозахищеними, відцентрові вентилятори мають низький рівень шуму та ударостійкість, що створює комфортне середовище;
- ПІД-контроль дозволяє гнучко встановлювати бажані температурні параметри, а система автоматично регулює температуру повітря на вході, забезпечуючи оптимальні умови сушіння;
- сушарка оснащена теплоізоляційним резервуаром для змішування та високоякісним перистальтичним насосом, який регулюється по частоті, що забезпечує універсальність і ефективність обробки;
- функції безпеки інтегровані в сушарку, сигнали про несправність забезпечують робочу безпеку;
- Для забезпечення ефективної фільтрації використовуються PTD-3D комбіновані антистатичні фільтрувальні тканинні мішки, що гарантують надійну роботу та запобігають накопиченню статичної електрики;
- доступний онлайн-пристрій для відбору проб, що дозволяє здійснювати моніторинг і аналіз сушильних матеріалів у реальному часі;
- є система осушувача для точного контролю вологості, остаточна система знепилювання для високої якості продукту, система WIP для раціоналізованих процесів очищення та система пластин розподілу

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33

закрученого повітря для оптимізації розподілу повітряного потоку. для підвищення ефективності сушіння.

Технічні характеристики сушарку з киплячим шаром моделі FG-60:

Об'єм чаши, л	220
Продуктивність, кг/партія	30-60
Тиск пари, МПа	0,4-0,6
Споживання пари, кг/год	300
Тиск стисненого повітря, МПа	0,4-0,6.
Споживання стисненого повітря, м ³ /год	0,9
Потужність, кВт	18,5/22
Габарити, мм	діаметр 1340, висота 3953
Вага машини (кг)	450
Виробник: компанія «UPMACH», Китай	

За технічними характеристиками продуктивність сушарки – 30-60 кг/партія. За даними технологічного моніторингу та матеріального балансу на сушку та грануляцію подіють 85,6 кг вологої міцеліальної біомаси після рамного фільтра. Тривалість роботи сушарки для висушування однієї партії вологої біомаси складається з тривалості процесу грануляції (50-55 хв) та сушіння грануляту (90-95 с). Загалом – 51,5-57 хв. Тобто, можливим є висушування проміжного продукту в 2 етапа, загальною тривалість не більше 2 год. Отже, продуктивність запропонованої сушарки забезпечує переробку проміжного продукту в межах робочого часу однієї зміни.

Розрахуємо коефіцієнт використання обладнання за формулою 3.4 [24]:

$$K_{\text{еф.вик}} = (2,0 + 1,5)/8 = 0,44.$$

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

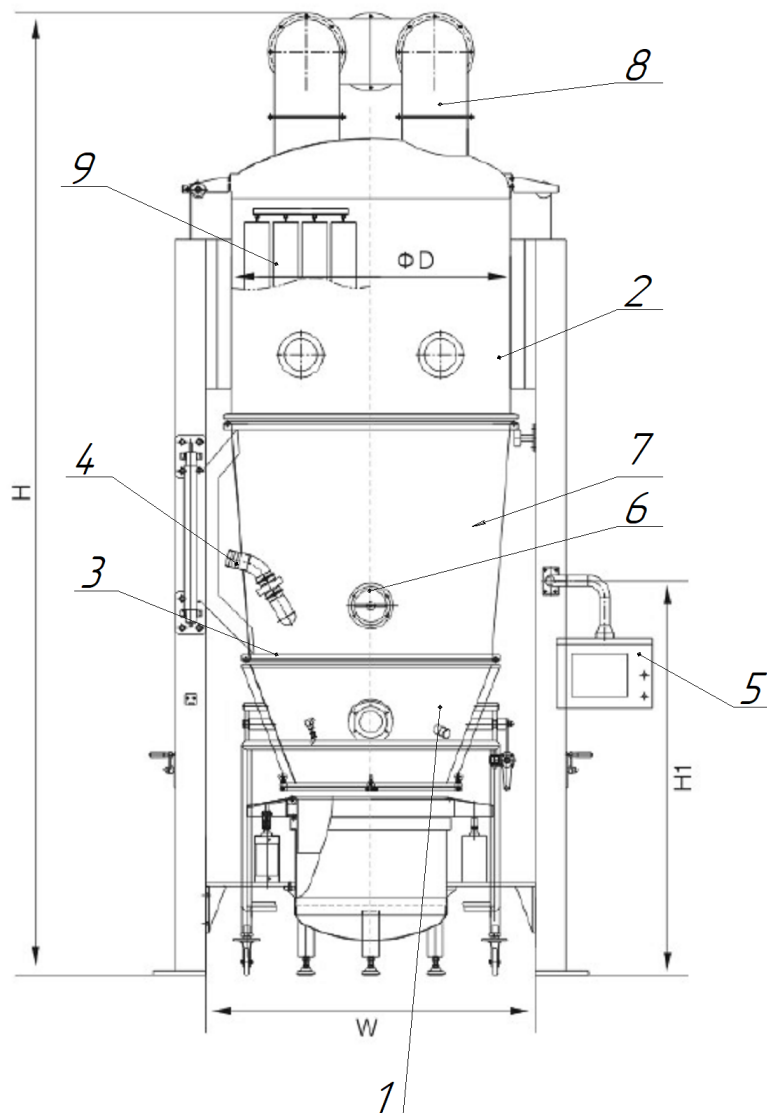


Рисунок 3.1 – Загальний вигляд сушарки з киплячим шаром моделі FG-60.

Таблиця 3.2 - Перелік складових частин сушарки з киплячим шаром моделі FG-60

Фор	Зона	Поз.	Позн ачен ня	Найменування	Кільк.	Прим ітка
1	2	3	4	5	6	7
			1	Нижня камера	1	
			2	Верхня камера	1	
			3	Решітка	1	
			4	Завантажувальний пристрій	1	

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7
			5	Панель контролю	1	
			6	Оглядове вікно	1	
			7	Камера сушки	1	
			8	Випускні клапани	1	
			9	Пилові фільтри	1	

3.3 Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0.1 кг складається з таких стадій:

ДР 1. Підготовка виробництва

ДР 2. Приготування живильних середовищ

ТП 3. Отримання посівного матеріалу

ТП 4. Культивування продуценту

ТП 5. Переробка культуральної рідини

ПМВ 5. Фасування та пакування готового продукту

Стадія ДР 1. Підготовка виробництва.

Роботи на стадії виконуються згідно з СТП підприємства «Підготовка виробництва» і складаються з:

- Підготовки вентиляційного повітря;
- Приготування мийних та дезінфікуючих розчинів;
- Підготовка виробничих приміщень;
- Підготовка обладнання до роботи;
- Підготовка персоналу і технологічного одягу до роботи.

Стадія ДР 2. Приготування живильних середовищ.

Операція ДР 2.1. Вхідний контроль сировини.

У виробництві застосовують два живильних середовища – для отримання посівного матеріалу (середовище 1) та для вирощування продуцента антибіотика *Streptomyces aureofaciens* в основному ферментері (середовище 2).

Всі сировинні матеріали, які надходять до виробництва, контролюють згідно методикам вхідного контролю, затвердженим на виробництві, з оформленням сертифікату перевірки (К 2.1.1).

Склад живильних середовищ наведено в таблиці 3.4.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						37
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 3.4 – Склад живильних середовищ для культивування *Streptomyces aureofaciens*

Компоненти середовища	Кількість, г/л	
	Середовище 1	Середовище 2
1	2	3
Зерно-картопляна барда	100,0	100,0
Борошно знежирене	30,0	50,0
Кукурудзяний екстракт	30,0	-
Амонію нітрат	-	7,0
Натрію хлорид	-	3,0
Крейда	-	5,0
Кобальту хлорид	-	0,001
Роданистий бензил	-	0,001
Натрію гідроксид	До 6,7-6,9	До рН 6,6-6,7
Вода очищена	До 1 л	-
Вода питна	-	До 1 л

Майстер зміни (технолог) розраховує необхідні кількості компонентів для приготування живильних середовищ на зміну та передає все компоненти в окремих маркованих контейнерах з аналітичними листами на відповідні ділянки.

Операція ДР 2.2. Приготування середовища 1.

На вагах КП 1 зважують у маркованих збірниках 3 2 – 3 4 наважки компонентів середовища: зерно-картопляну барду 1,5 кг, борошно знежирене 0,45 кг, кукурудзяний екстракт 0,45 кг. (К 2.2.1).

Розчин натрію гідроксиду готують в лабораторії ВКЯ в концентрації 30 % та використовують при приготування середовища за потребою, зважуючи також на вагах КП 1.

В реактор для приготування середовища 1 Р 5 завантажують 10 л води очищеної при температурі 35 ± 5 °С. Вмикають мішалку та завантажують наважки зерно-картопляної барди, борошна та кукурудзяного екстракту при перемішуванні. Перемішують 10-15 хвилин до однорідності суміші.

Зупиняють мішалку та доводять вміст за тензометричним датчиком до 15,0 кг. (К 2.2.2)

Контролюють рН середовища 1, рівень має бути 6,7-6,9. При необхідності корегують додаванням розчину натрію гідроксиду 30 %, перемішують 5-10 хв. після кожної порції. (К 2.2.3)

Отримане живильне середовище 1 стерилізують на місці, тобто в цьому ж реакторі Р 5. Подають пару в сорочку ректора, та нагрівають до температури 120 °С, контролюючи тиск (0,1 МПа). Тривалість витримки - 20 хв. (К 2.2.4). Після закінчення терміну стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль конденсату. Коли тиск знижується до атмосферного (0 МПа), починають охолодження подачею води захоложеної в сорочку реактора, не припиняючи перемішування. Охолодження ведуть до 34 °С (К 2.2.4).

Контролюють стерильність середовища 1 (К 2.2.5).

Стерильне середовище 1 використовують на Стадії ТП 3. Отримання посівного матеріалу.

Операція ДР 2.3. Приготування середовища 2.

На вагах КП 1 зважують у маркованих збірниках 3 6 – 3 10 наважки компонентів середовища: зерно-картопляну барду 20,0 кг, борошно знежирене 10,0 кг, амонію нітрат 1,4 кг, натрію хлориду 0,6 кг, крейди 1 кг.

На вагах КП 11 зважують у маркованих скляних стаканчиках наважки кобальту хлориду 0,2 г та роданистого бензилу 0,2 г. (К 2.3.1).

Розчин натрію гідроксиду готують в лабораторії ВКЯ в концентрації 30 % та використовують при приготування середовища за потребою, зважуючи на вагах КП 1.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

В реактор для приготування середовища 2 Р 12 завантажують 150 л води питної. Подають пару в сорочку ректора, та нагрівають до температури 35 ± 5 °С. Вмикають мішалку та завантажують наважки амонію нітрату, натрію хлориду, зерно-картопляної барди, борошна та крейди при перемішуванні. Перемішують 10-15 хвилин до однорідності суміші. Для рівномірного змішування з основною масою середовища дрібні наважки додають у вигляді: кобальту хлорид розчинений у стерильній воді, та роданистий бензил, змішаний зі стерильною олією. Перемішують 10 хв. Зупиняють мішалку та доводять вміст за тензометричним датчиком до 200,0 кг. (К 2.3.2)

Контролюють рН середовища 2, рівень має бути 6,6-6,7. При необхідності корегують додаванням розчину натрію гідроксиду 30 %. (К 2.3.3)

Отримане живильне середовище 2 стерилізують на місці. Подають пару в сорочку ректора Р 12, та нагрівають до температури 120 °С, контролюючи тиск (0,1 МПа). Тривалість витримки - 20 хв. (К 2.3.4). Після закінчення терміну стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль конденсату. Коли тиск знижується до атмосферного (0 МПа), починають охолодження подачею води захоложеної в сорочку реактора. Охолодження ведуть до 34 °С (К 2.3.4).

Контролюють стерильність середовища 2 (К 2.3.5).

Стерильне середовище 2 використовують на Стадії ТП 4. Культивування продуценту.

Стадія ТП 3. Отримання посівного матеріалу.

Операція ТП 3.1. Отримання посівного матеріалу.

Отримання посівного матеріалу здійснюють на ділянці отримання чистих культур для засіву ферментерів. Приміщення, де ведуть роботи з штамом продуцента, мають локальну зону, яка відповідає вимогам GMP до класу чистоти В. [25, 26]

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		40

Масштабування мікробної суспензії ведуть у живильному середовищі 1, яке приготували на операції ДР 2.1.

Виробничий штам потрапляє на підприємство у вигляді спорового матеріалу. Спори *Streptomyces aureofaciens*, вирощені на пшоні на посівних станціях, перед використанням у виробництві перевіряють активність. Вона повинна бути не менше 3000 од/мл. (К 3.1.1)

Споровий матеріал з дотриманням правил асептики з флакону переносять в пробірки З 13 з агаризованим середовищем та культивують у термостаті Т 14 протягом 24 год при температурі 26-28 °С (К 3.1.2).

Після інкубування культуру контролюють за показниками: мікро- та макроморфологічні ознаки (відповідність ознакам штаму при мікроскопіюванні, опис колоній), відсутність сторонньої мікрофлори. (К 3.1.3).

При відповідності результатів вимогам НТД, проводять 2 генерації культури зі збільшенням об'ємів живильного середовища.

Отримують II генерацію в збірниках З 15 (колби ємністю 200 мл) з 50 мл середовища 1).

Знов контролюють за показниками: мікроморфологічні ознаки, відсутність сторонньої мікрофлори та кількість живих м/о (не менше 10^6 КУО/см³). (К 3.1.4).

Після отримання позитивних результатів, культуру II генерації переносять на другий етап генерації в колби більшого розміру – збірники З 16.

Режим інкубування культур II та III генерації в термостаті Т 14 - температура 26-28 °С, тривалість 36-48 год (К 3.1.5).

Отриману культуру III генерації перевіряють, як і II генерацію (К 3.1.6).

Отриманий посівний матеріал передають до Стадії 4. Культивування продуценту.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Стадія ТП 4. Культивування продуценту

Культивування отриманого посівного матеріалу зі штаму *Streptomyces aureofaciens* проводять у реакторі Р 18, який має робочу ємність 200 л.

У підготований стерильний ферментер з дотриманням правил асептики за допомогою насосу Н 17 завантажують 195 кг живильного середовища 2, приготованого на операції ДР 2.2. Середовище повинно мати температуру 26-28 °С. При необхідності її корегують додаванням пари або заволоженої води в сорочку ферментера. Контролюють стерильність живильного середовища 2. (К 4.1.1, К 4.1.2).

Під полум'ям факелу в реактор Р 18 завантажують посівний матеріал зі збірника З 16, в кількості 1 % від об'єму внесеного у ферментер Р 45 живильного середовища – 1,95 кг. (К 4.1.3).

Режим культивування: температура 26-28 °С, тривалість 4-5 діб, частота перемішування 70-100 об/хв., аерація 10-15 кг/год. (К 4.1.4).

Для контролю процесу ферментації через кожні 2 год. відбирають проби, в яких контролюють: оптичну щільність, рН, чистоту культури, активність.

Рівень рН і температуру в реакторі фіксують постійно за даними датчиків автоматично.

Закінчення культивування визначають за початком підвищення рН (до 7,2 од.), активністю не менше 3000 од/мл, вмістом сухих речовин 3%. (К 4.1.5)

Отриманий культуральний бульйон з реактору Р 18 за допомогою насосу Н 19 передають у пересувний збірник З 20 та використовують на Стадії 5. Переробка культуральної рідини.

Стадія ТП 5. Переробка культуральної рідини

Операція ТП 5.1. Відділення культуральної рідини.

Для відділення надлишку культуральної рідини від клітинної біомаси застосовують рамний фільтр-прес Ф 21. Він складається зі спеціального

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

електричного насоса і системи фільтрації, так званої рідинної системи з листами пресованого фільтрувального матеріалу. [27]

Фільтр-прес складається з низки пластин та рам, які скріплені разом, утворюючи ряд камер. Культуральна рідина, яка є мікробною суспензією, заповнює камери, кожна з яких містить фільтрувальний матеріал. Рідкий компонент суспензії, тобто фільтрат, проходить через фільтрувальні пластини та відводиться з преса в окрему ємність для подальшої переробки або утилізації – збірник З 22. Біомаса збирається в камерах фільтру.

Контролюють вміст сухих речовин у біомасі: має бути 10-12 %. (К 5.1.1)

Фільтр після завершення роботи розвантажують, зневоднену біомасу збирають у збірники З 23 та передають на висушування на операцію ТП 5.2. Висушування.

Операція ТП 5.2. Висушування.

Раніше на підприємстві висушування біомаси з антибіотиком проводили на вакуум-випарній установці, яку в роботі запропоновано замінити на більш сучасне обладнання - сушарку в киплячому шарі. Переваги сушіння в псевдозрідженому шарі було розглянуто в розділі І.

Сушарка з киплячим шаром — це універсальна технологічна машина, яка широко використовується у фармацевтичній, хімічній та харчовій промисловості для виробництва твердих препаратів. Вона виконує різні функції, такі як змішування, сушіння та гранулювання. Компанія «UPMACH» пропонує інноваційні сушарки з псевдозрідженим шаром, враховуючи фактичні умови ринку та використовуючи передові міжнародні технології. Сушарки з псевдозрідженим шаром UPMACH мають добре розроблену конструкцію, стабільну продуктивність, зручне керування, відсутність глухих кутів і прихованих болтів. Машина включає в себе автоматичне керування, що забезпечує безперебійну роботу на основі визначених користувачем параметрів процесу. Крім того, усі параметри процесу можуть бути записані та роздруковані, що гарантує автентичність і надійність оригінальних записів.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

Система повністю відповідає вимогам належної виробничої практики (GMP) для фармацевтичного виробництва. [25]

Сушарка з киплячим шаром моделі FG-60 (на апаратурній схемі поз. ГФ 24), яку запропоновано впровадити у технологічний процес, складається з кількох ключових компонентів, включаючи головну машину, систему обробки повітря, систему опалення, витяжку та систему пилового фільтра.

Під час роботи зневоднена біомаса з Операції 5.2 вводиться в бункер сушарки з киплячим шаром. Вимоги до процесу встановлюються на людино-машинному інтерфейсі (HMI), і після ініціації машина починає свою роботу. Система обробки повітря фільтрує та нагріває повітря, яке потім надходить у головну машину.

Коли гаряче повітря розріджує матеріали, волога швидко випаровується, що призводить до миттєвого висихання. Після виконання попередньо визначених процедур і параметрів ємність для матеріалу виштовхується та збирається на підйомний оборотний сухий конусний млин для вивантаження. Цей механізм ефективно контролює забруднення пилом і мінімізує ризик перехресного забруднення. Контролюють режим висушування та грануляції:

- температура вхідного повітря – не вище 60 °C;
- тривалість процесу грануляції 50-55 хв;
- тривалість сушіння грануляту 90-95 с;
- температура продукту не більше 41 ± 1 °C. (К 5.2.1).

Висушені гранули кормового антибіотика «Біовіт» контролюються на вміст сухих речовин, який при такому способі висушування повинен бути менше 2 %, та вміст хлортетрацикліну, якого має бути не менше 90 мг/г. (К 5.2.2).

Гранульований препарат кормового антибіотика передають на операцію ТП 2.3. Стандартизація продукту.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

Операція ТП 5.3. Стандартизація продукту.

Вміст антибіотика в 1 кг сухого препарату зазвичай виявляється вищим, ніж це встановлено технічними умовами – 80 г/кг, то отриманий продукт стандартизують шляхом змішування з розрахованою кількістю наповнювача. Як наповнювачі використовують тонкоподрібнені висівки, борошно знежирене, кукурудзяне або соєве або буряковий жом.

В цьому виробничому процесі використовують наповнювач, який використовувався в складі живильного середовища – борошно знежирене.

У змішувач ГФ 26 завантажують гранульований препарат кормового антибіотика та розраховану кількість борошна, зважену на вагах КП-1 і проводять змішування протягом 5-7 хв (К 5.3.1).

Контролюють вміст хлортетрацикліну, якого має бути не менше 80 мг/г (К 5.3.2).

Отриманий стандартизований гранульований порошок кормового антибіотика вивантажують із змішувача в контейнери та передають на Стадію ПМВ 5. Фасування та пакування готового продукту.

Стадія ПМВ 6. Фасування та пакування готового продукту

Фасування стандартизованого гранульованого порошку кормового антибіотика здійснюють на напівавтоматі пакувальному з дозатором ГФ 26. Це фасувальне обладнання для фасування в паперові та пластикові пакети, картонні коробки та іншу тару. Подача продукту в вантажоприймальної ковш здійснюється шнеково, є спеціальний ворошитель продукту в наддозаторному бункері.

Оператор встановлює порожній пакет на стіл і натискає педаль. Заздалегідь сформована шнековим дозатором порція продукту висипається у пакет і автоматично починається новий цикл дозування. Оператор передає пакет для подальшої обробки (заклеювання) і готує новий пакет.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						45
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Установка необхідної дози й зміна інших параметрів дозування здійснюється з пульта управління, на якому відображаються поточні значення параметрів роботи (маса дози, сумарна маса доз). Дозування проводиться електронною системою керування, що дозволяє формувати точну дозу при змінній напрузі живлення електромережі, температури і вологості дозуємого продукту і т.п.

Періодично перевіряють масу наповненого мішка. (К 6.1.1)

Контролюють маркування мішка (К 6.1.2). На кожному мішку має бути етикетка, на якій українською мовою зазначають: назву виробника, його адресу, назву препарату, вміст антибіотика, масу нетто, дату виготовлення, умови зберігання, спосіб застосування, ТУ, номер серії, номер контролю, термін придатності.

Групову упаковку мішків здійснюють в ящики на столі ГФ 27. Від кожної серії препарату проводять відбір проб на контроль за всіма показниками ТУ У 05379553.002-95 (К 6.1.3).

При одержанні позитивних результатів аналізу готову продукцію передають на склад готової продукції.

Зберігають кормовий антибіотик «Біовіт» в сухому, чистому складському приміщенні, захищеному від прямих сонячних променів, вільному від пар органічних рідин і ін. летучих речовин, удалено від опалювальних систем і нагрівачів.

При невідповідності результатів контролю вимогам ТУ хоча б за одним з показників проводять контроль повторно на подвійній кількості зразків. Якщо знов отримані невідповідні результати, всю серію бракують.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання)

Біологічна схема виробництва відображує послідовність стадій роботи з культурою мікроорганізму продуцента антибіотика *Streptomyces aureofaciens*. Біологічну схему отримання кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг наведено на рисунку 3.2.

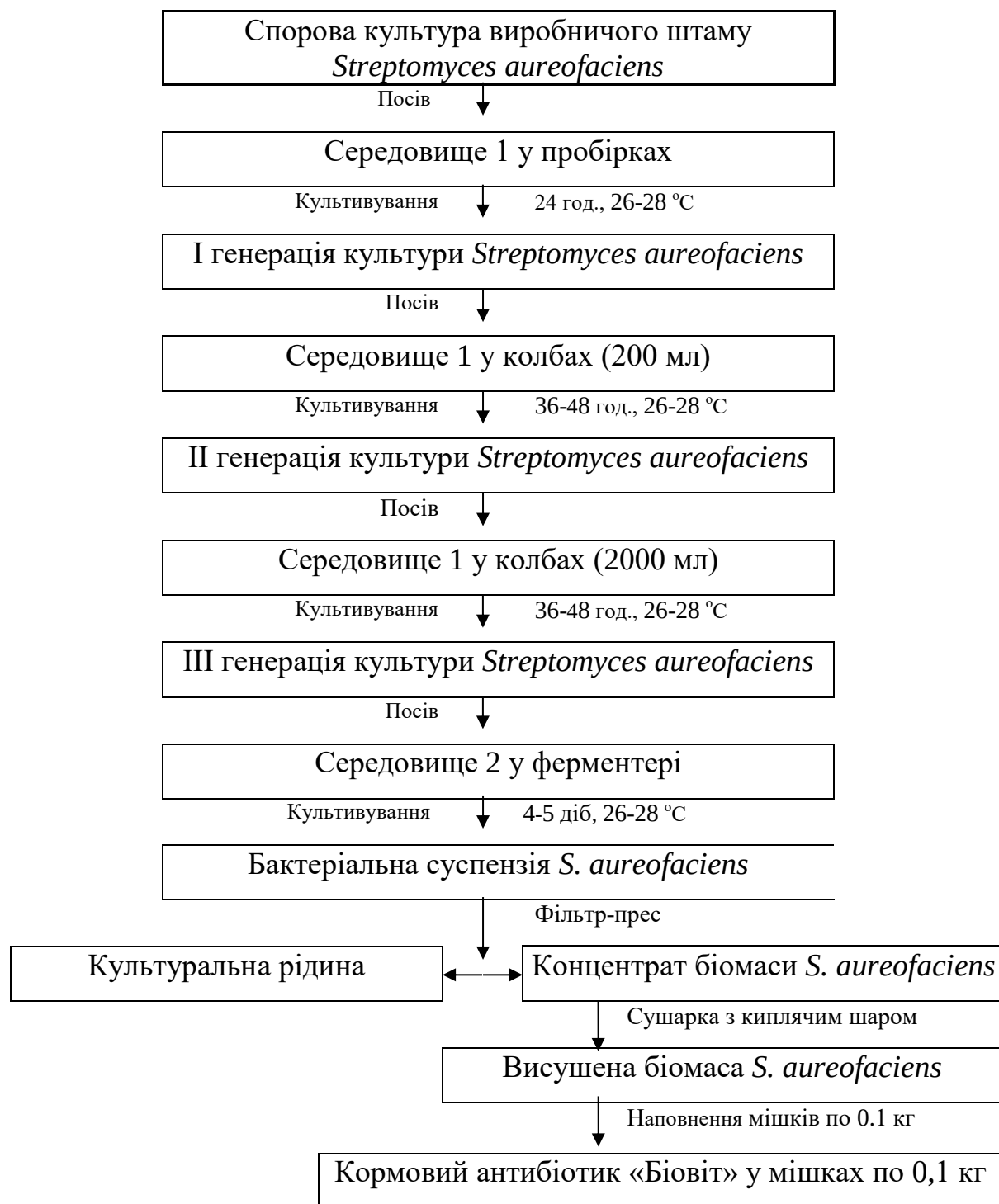


Рис 3.2 – Біологічна схема виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг.

Технологічну схему виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг представлено на рис. 3.3.

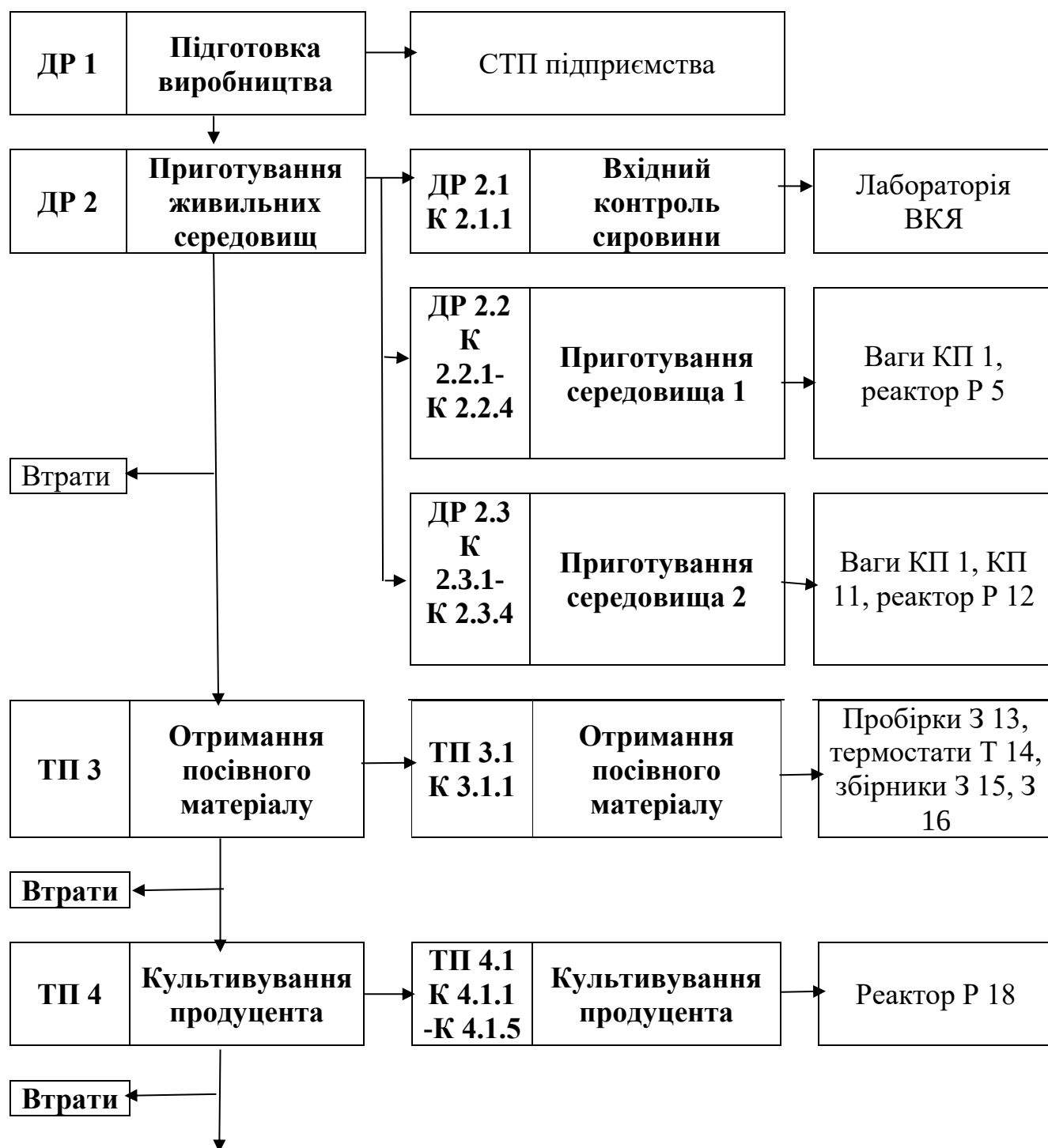


Рисунок 3.3 – Технологічна схема виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг.



Продовження рис. 3.3 – Технологічна схема виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг.

Апаратурну схему виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг, наведено на рис. 3.4.

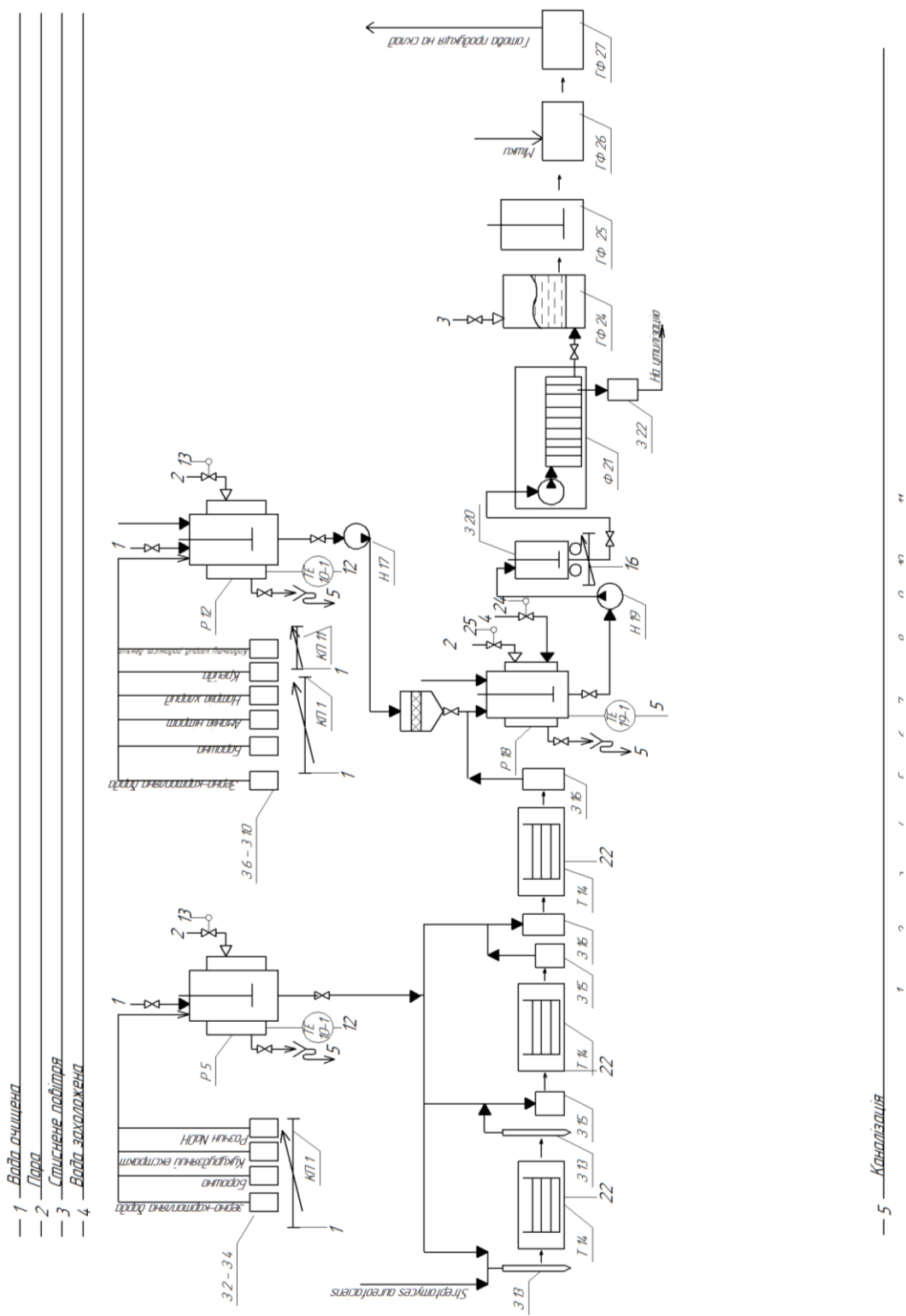


Рис. 3.4 – Апаратурна схема виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг.

Специфікацію обладнання виробничої дільниці отримання кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва кормового антибіотика «Біовіт» у мішках по 0,1 кг.

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
КП 1	SW-20	Ваги електронні. Снабжені РК-дисплеєм. Діапазон зважування 0,1 -20 кг. Ціна поділки 5 г. Потужність 0,25 Вт. Розмір платформи, мм 241х192. Габаритні розміри, мм: 260х287х119. Виробник: фірма «CAS Corporation», Південна Корея.	2	2,7	Н/сталь AISI 304
3 2 - 3 4, 3 6 – 3 10, 3 23		Ємність для зважування. Посуд емальований. ГОСТ 471-81 (2,5,10,20,40 л)	15	1-2	Сталь, емаль
Р 5		Реактор для приготування середовища 1. Робочий об'єм 15 л. З підведенням вакууму та тиску. Макс. тиск до 4 МПа. Снабжений подвійною сорочкою, якірною мішалкою, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП) Виробник: фірма «Хіммікс», Україна	1	8	Н/сталь AISI 304 12X18H10T
КП 11	марка EP 613	Ваги лабораторні. Дискретність: 0,001 г. Максимальна вага: 610 г. Клас точності: II. Вагова чаша кругла, з вітрезахисним прозорим корпусом. Виробник: «Ohaus», США.	1	0,3	н/сталь імп.316L, скло, пластик

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
Р 12	РСІ-200	Реактор. Робочий об'єм 200 л. З еліптичним днищем та відокремленою еліптичною кришкою, з двома сорочками: теплообмінною (парової) і теплоізолюючою, з магнітною мішалкою, системою тензометрії, оглядовим вікном. Тиск робочий, МПа від - 1,0 до + 3,0. Температура робоча, від 20 до 132°C. Габаритні розміри, мм: 1041x1020x1575. Виробник: Промвіт, Україна	3	220	сталь AISI 316L
З 13		Пробірки хімічні ТУ 64-2-182-77. Діаметр - 16,21 мм. Виробник: «Завод медстекла», м. Клин.	10		скло
Т 14	ТС-1/80 СПУ	Термостат. Потужність, Вт, не більше 300. Температурні межі термостатування, °С 5-60. Макс. відхилення температури у будь-якій точці робочої камери від середньої, °С ±0,4. Розміри робочої камери, мм: 400x406x500. Габаритні розміри, мм: 512x525x721. Виробник: ТОВ «Робус-Днепр», Україна.	8	48	Н/сталь 12Х18Н10Т
З 15	КН-1-200-29/32	Колби конічні скляні місткістю 0,2 л. Виробник: «Завод медстекла», м Клин.	2		скло термостійке
З 16	КН-1-2000-29/32	Колби конічні скляні місткістю 2,0 л. Виробник: «Завод медстекла», м Клин.	2		скло термостійке
Н 17, Н 19	ЦНСк 5-120	Насос з подвійним торцевим ущільненням, відцентровий. Об'єм подачі, м ³ / год: 5. Напір, м: 120. Потужність ел.двигуна, кВт: 7,5. Габаритні розміри, мм: 1010x250x290. Виробник: ООО «Гідравлік-М», Україна	1	64	Збірний

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
Р 18	РСІ-200	Реактор-ферментер. Робочий об'єм 200 л. З еліптичним днищем та відокремленою еліптичною кришкою, з двома сорочками: теплообмінною (парової) і теплоізолюючою, з магнітною мішалкою, системою тензометрії, оглядовим вікном. Тиск у корпусі, МПа від - 1,0 до + 3,0. Т-ра, в корпусі, від 20 до 132°C. Габаритні розміри, мм: 1041x1020x1575. Виробник: Промвіт, Україна	3	220	сталь AISI 316L
З 20, З 22		Збірник пересувний. Ємність 200 л, оснащена відкидною кришкою, що складається з 2-х симетричних напівкришок з кріпленням на фланці ємності. Зі знімною мішалкою. Швидкість обертів 0-1000 об/хв. Оснащена тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Габаритні розміри, мм: 530x320x240. Виробник: «Промвіт», Україна	2	65	Н/сталь 12X18H10T
Ф 21	COLOM BO 12 Inox	Рамний фільтр-прес. Продуктивність 0,5 м ³ /год. Потужність 0,37 кВт. Габаритні розміри, мм: 430x270x280. Виробник: «ROVER POMPE», Італія	1	16	сталь AISI 316L
ГФ 24	Модель FG-60	Сушарка з киплячим шаром. Об'єм чаши, л: 220. Продуктивність, кг/партія 30-60. Потужність, кВт 18,5/22. Тиск пари, МПа 0,4-0,6. Споживання пари, кг/год 300. Тиск стисненого повітря, МПа 0,4-0,6. Споживання стисненого повітря, м ³ /год 0,9. Габаритні	1	1200	сталь AISI 316L

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
		розміри, мм: діаметр 1340, висота 3953. Виробник: компанія «UPMACH», Китай.			
ГФ 25		Змішувач. Об'єм барабана 5 л. Максимальний обсяг навантаження – 5 кг. Швидкість обертання приводного валу 15-30 об/хв. Виробник: фірма "Ервіка", Німеччина.	1	225	сталь AISI 316L
ГФ 26	ДВП-3	Напівавтомат пакувальний з дозатором. Межі дозування 0,1-3 кг. Дискретність дози 2 г. Продуктивність 8-10 доз/хв. Клас точності 1. Потужність 1 кВт. Об'єм бункера 100 л. Габаритні розміри, мм: 800x820x2300. Постачальник: група «Асвік-Центр», Україна.	1	160	н/сталь AISI-306
ГФ 27		Стіл для пакування. Габаритні розміри, мм: 1700x700x800.	1	50	н/сталь 13X19H8T

3.5 Критичні параметри виробництва

Таблиця 3.6 – Контроль критичних стадій і проміжної продукції виробництва кормового антибіотику «Біовіт» у мішках по 0,1 кг

Номер	Критичні точки (критичні стадії, операції)	Критичні параметри і критичні характеристики якості	Одиниця виміру	Критерій прийнятності
1	2	3	4	5
Стадія ДП 2. Приготування живильних середовищ				
К 2.1.1	Операція ДР 2.1. Вхідний контроль сировини	Вхідний контроль сировини		Вся сировина за всіма показниками НТД

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
К 2.2.1	Операція ДР 2.2. Приготування середовища 1	Маса наважок: - зерно-картопляна барда - борошно знежирене - кукурудзяний екстракт	кг кг кг	1,5 0,45 0,45
К 2.2.2	Те ж	Вага середовища 1	кг	15,0
К 2.2.3	Те ж	Контроль рН		6,7-6,9
К 2.2.4	Те ж	Режим стерилізації середовища 1: - температура - тиск - тривалість	°С МПа хв	120 0,1 20
К 2.2.5	Те ж	Стерильність середовища 1		стерильне
К 2.3.1.	Операція ДР 2.3. Приготування середовища 2	Маса наважок: - зерно-картопляна барда - борошно знежирене - амонію нітрат - натрію хлорид - крейда	кг кг кг кг кг	20,0 10,0 1,4 0,6 1,0
К 2.3.2	Те ж	Вага середовища 2	кг	200,0
К 2.3.3	Те ж	Контроль рН		6,6-6,7
К 2.3.4	Те ж	Режим стерилізації середовища 2: - температура - тиск - тривалість	°С МПа хв	120 0,1 20
К 2.3.5	Те ж	Стерильність середовища 2		стерильне
Стадія ТП 3. Отримання посівного матеріалу				
К 3.1.1	Операція ТП 3.1. Отримання посівного матеріалу	Активність вихідного штаму	Од/мл	Не менше 3000
К 3.1.2	Те ж	Режим культивування спорового матеріалу: - температура - тривалість	°С год	26-28 24
К 3.1.3	Те ж	Контроль 1 генерації: - мікроморфологічні ознаки		відповідність ознакам при мікроскопіюванні

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
К 3.1.4	Те ж	Контроль II генерації: - мікроморфологічні ознаки - макроморфологічні ознаки - стороння мікрофлора		відповідність ознакам при мікроскопію ванні відповідність опису колоній Відсутність
К 3.1.5	Те ж	Режим культивування II та III генерації: - температура - тривалість	°C год	26-28 36-48
К 3.1.6	Те ж	Контроль III генерації: - мікроморфологічні ознаки - макроморфологічні ознаки - стороння мікрофлора		відповідність ознакам при мікроскопію ванні відповідність опису колоній Відсутність
Стадія ТП 4. Культивування продуценту				
К 4.1.1	Те ж	Завантаження середовища 2 у реактор Р 18: - вага - температура	кг °C	195,0 26-28
К 4.1.2	Те ж	Стерильність середовища 2		стерильне
К 4.1.3	Те ж	Кількість посівного матеріалу	кг	1,95
К 4.1.4	Те ж	Режим культивування: - температура - тривалість діб - частота перемішування - аерація	°C доба об/хв кг/год	26-28 4-5 70-100 10-15
К 4.1.5	Те ж	Контроль закінчення культивування: - рН - активність - вміст сухих речовин	од/мл %	7,2 не менше 3000 3

1	2	3	4	5
Стадія ТП 5. Переробка культуральної рідини				
К 5.1.1	Операція ТП 5.1. Відділення культуральної рідини	Контроль відділення біомаси: - вміст сухих речовин	%	10-12
К 5.2.1	Операція ТП 5.2. Висушування	Режим висушування та грануляції: - температура вхідного повітря - тривалість грануляції - тривалість сушіння грануляту - температура продукту	°C хв с °C	не вище 60 50-55 90-95 не більше 41±1
К 5.2.2	Те ж	Контроль висушених гранул: - вміст сухих речовин - вміст хлортетрацикліну	% мг/г	менше 2 не менше 90
К 5.3.1.	Операція ТП 5.3. Стандартизація продукту	Режим змішування: - тривалість	хв	5-7
К 5.3.2	Те ж	Контроль не розфасованого продукту: - вміст хлортетрацикліну	мг/г	не менше 80
Стадія ПМВ 6. Фасування та пакування готового продукту				
К 6.1.1	Те ж	Контроль маси наповнених мішків	кг	1,0
К 6.1.2	Те ж	Якість маркування: - відповідність етикетки макету ТУ - правильність номера серії та терміну придатності - якість наклеювання етикетки		Відповідає Відповідає Відсутні дефекти
К 6.1.3		Контроль готової продукції: кормовий антибіотик «Біовіт» у мішках по 0,1 кг		Відповідність всіх показників вимогам ТУ

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Використання антимікробних препаратів здійснюється не тільки для лікування людей у медичній практиці, а й при виробництві сільськогосподарської продукції, насамперед у тваринництві. Засоби для тварин, в тому числі кормові добавки, що містять антибіотики, застосовують не тільки з лікувально-профілактичною метою, але і як елемент технології виробництва продуктів харчування тваринного походження. [28]

Антибіотичні засоби мають доведене значення у забезпечення високої продуктивності водних та наземних сільськогосподарських тварин та рослин, а також безпеки та якості харчових продуктів. В багатьох країнах антибіотичні речовини додають при вигодовуванні тварин з метою стимуляції їх росту і продуктивності, незважаючи на те, що така практика все частіше засуджується. [29]

Фахівці та дослідники вже досить давно проводять паралель між появою на світовому ринку препаратів для тварин з новими антибіотичними речовинами та набуттям стійкості хвороботворних мікроорганізмів до нових антимікробних лікарських форм. До основних причин поширення антибіотикорезистентності відносять зростання промислового виробництва продукції тваринництва в Україні, інтенсивності міжнародної торгівлі продукцією агропромислового комплексу, велика кількість тимчасово переміщених осіб, міграція людей, птахів, диких тварин. Ці чинники обумовлюють невідкладність боротьби з поширенням антибіотикорезистентних патогенних мікроорганізмів.

Глобальна проблема антибіотикорезистентності на сучасному етапі контролюється лише в два способи:

- законодавче регулювання обігу та використання антибіотиків
- збір інформації про застосування антимікробних препаратів у різних сферах діяльності людини.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

Але важливим є відстеження наявності та міграцій антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, а такий моніторинг проводиться лише у розвинутих країнах, і то у різній мірі. Тому назріла необхідність розробки національної програми контролю за обігом антибіотичних речовин та препаратів, які їх містять, та розповсюдженням хвороботворних мікроорганізмів з набутою антибіотикорезистентністю. [28]

Проблемою поширення антибіотикорезистентності на пряму пов'язана з проблемою забруднення довкілля.

Лікарські препарати не завжди розглядались як забруднювачі довкілля. Перші роботи по їх виявленню у природних та стічних водах відомі з середини ХХ століття. Було встановлено стійкість та наявність в стічних водах синтетичних стероїдних гормонів, інших негормональних речовин, які виявляють біологічні ефекти на живих організмах водного середовища в надзвичайно низьких концентраціях. І спектр таких речовин стрімко розширюється. [29]

Антибіотики використовують в годівлі худоби як кормові добавки з початку 50-х років ХХ століття. Першим з них був пеніцилін. Найбільше їх застосовували для свиней, телят і птиці. В Європейському Союзі застосовували авопарцин, монензін, флавоміцин та ін. З 2006 року ЄС заборонив їх використання.

Але й досі дійсний обсяг застосування таких засобів у сільському господарстві не відомий та наявна інформація суперечлива.

Найбільший споживач антибіотиків у кормах - США (11200 т). За прогнозами до 2030 року використання антимікробних речовин для тварин зросте на 67% (до цифри більш 100 тис. т), особливо у густонаселених країнах, як Бразилія, Індія та Китай. [29]

При використанні добрив на основі перегною, компосту, курячого посліду або активного мулу антибіотики потрапляють у ґрунт і далі в підземні або поверхневі води. Джерелом такого забруднення також є полігони побутових відходів. Антибіотики, гормони, анестетики,

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						59
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

хіміопрепарати та рентгеноконтрастні засоби виявляють в усіх водах та ґрунтах. Так, в США вміст антибіотиків в необроблених стічних водах виявився в межах від 3,9 до 27,0 нг/л. І небезпечність антимікробних засобів росте при неконтрольованому надходженні в довкілля. [29]

Відмічають, що антибіотики мають низьку здатність до біологічного розпаду. Німецькі вчені з'ясували, що ципрфлораксацин та офлоксацин не здатні до швидкого біологічного розпаду та мають високу генотоксичну дію. Антибіотики класів аміноглікозидів, β -лактамів, макролідів, хінолінів та ін. представляють значний ризик для здоров'я населення та довкілля. А вони найбільш широко вживаються як у гуманній, так і ветеринарній медицині. [29]

У зв'язку з загрозами та викликами Єврокомісія оприлюднила правове рішення, яке передбачає покрокове зниження шкоди довкіллю від поширення антимікробних речовин та від викидів та відходів підприємств фармацевтичної та сільськогосподарської галузі.

Сформульований Єврокомісією «Стратегічний підхід до впливу фармакології на довкілля» містить перелік конкретних дій за шістьма головними напрямками, які охоплюють усі стадії «життєвого шляху» медичних препаратів, в тому числі антибіотиків, від їхнього виробництва до утилізації. Важливою особливістю стратегії є, що вона торкається як речовин для лікування людини, так і медичних препаратів ветеринарного призначення. [30]

«Дуже важливо, щоб медичні препарати були безпечними та ефективними для нашого здоров'я. При цьому ми маємо бути свідомі їх впливу на довкілля. Бактерії, які набули стійкості до ліків, є на сьогодні однією з головних світових загроз. Боротьба з цим явищем відповідає інтересам кожного.... Настав час для всіх нас звернути увагу на ризик, який несуть антибіотики для довкілля», - наголосив з цього приводу Єврокомісар з питань охорони здоров'я та продовольчої безпеки Вітаніс Андрюкайтис (Vytenis Andriukaitis). [30]

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		60

Шість стратегічних напрямів дій зі зниження шкідливого впливу лікарських засобів, зокрема антибіотиків, на довкілля вимагають також підвищення обізнаності населення та формування свідомого підходу до використання ліків та препаратів для тваринництва, ретельної оцінки ризиків, удосконалення методології моніторингу забруднення довкілля, стимулювання «еко-дизайну» складу препаратів для забезпечення їх повної утилізації у довкіллі, мінімізація викидів та відходів від виробництва, а також більш суворі вимоги при контролюванні стану водних ресурсів. [30]

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

ВИСНОВОК

1. Проаналізовано джерела літератури щодо застосування кормових антибіотиків у тваринництві, проведено огляд препаратів та виявлено, що найбільш застосовуваним в їхньому складі є хлортетрациклін.
2. Проаналізовано особливості та способи проведення біосинтезу хлортетрацикліну, виявлено продуцента - *Streptomyces aureofaciens*, та проаналізовано його характеристики.
3. Розглянуто та проаналізовано технологічний процес виробництва кормового антибіотика «Біовіт», який містить хлортетрациклін. Складено опис та технологічну схему виробництва.
4. Обґрунтовано впровадження сучасної сушарки з киплячим шаром, що дозволяє значно покращити енергоефективність виробництва та підвищити якість готового продукту. Автоматизація процесів сушки забезпечить стабільність параметрів технологічного процесу та мінімізацію впливу людського фактору. Складено апаратурну схему виробництва.
5. Проведено технологічні розрахунки сировини та обладнання для отримання серії кормового антибіотика «Біовіт».
6. Удосконалення апаратурного ланцюга сприятиме підвищенню ефективності використання ресурсів, що знизить собівартість готової продукції та зробить її більш конкурентоспроможною на ринку.
7. Впровадження запропонованого удосконалення позитивно вплине на здоров'я тварин, оскільки високоякісні кормові добавки сприяють зниженню рівня захворювань, підвищенню продуктивності та стійкості до інфекцій. Отримані результати мають практичне значення для тваринницьких підприємств, що прагнуть покращити виробничі процеси та забезпечити якісний догляд за поголів'ям.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						62
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бомко В. С., Сиваченко Є. В., Сметаніна О. В. Корми і кормові добавки та ефективність їх використання в годівлі тварин : навч. посіб. Біла Церква, 2023. 225 с.
2. Плюси та мінуси використання кормових добавок. URL: <https://smartbiolab.com.ua/blog/plyusi-ta-minusi-vikoristannya-kormovih-dobavok> (дата звернення: 23.09.2024).
3. Iegorov B., Kananykhina O., Turpurova T. Пробиотичні кормові добавки в годівлі сільськогосподарських тварин. *Grain Products and Mixed Fodder's*. 2021. Vol. 21(4). P. 25–31. DOI: [10.15673/gpmf.v21i4.2250](https://doi.org/10.15673/gpmf.v21i4.2250).
4. Сучасні кормові добавки у годівлі птиці : монографія / Р. А. Чудак та ін. Вінниця : Твори, 2021. 280 с.
5. Кормові антибіотики підбирають відповідно до протизапального потенціалу. *AgroTimes*. URL: <https://agrotimes.ua/tvarinnitstvo/kormovi-antybiotyky-pidbyrayut-vidpovidno-do-protyzapalnoho-potenczialu/> (дата звернення: 02.09.2024).
6. Кінець ери кормових антибіотиків. Що далі? *Кормові добавки, премікси, комбікорми та БМВД в Україні*. URL: <https://www.ankores.com.ua/ua/publications/kinec-eri-kormovih-antibiotikiv-shcho-dali/> (дата звернення: 20.09.2024).
7. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 133. P. 4–19. DOI: [10.1016/j.bcp.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.001).
8. Хлортетрацикліну гідрохлорид. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/217/xlortetraciklinu-gidroxlori-d> (дата звернення: 23.10.2024).
9. Хлортетрациклін гідрохлорид або хлортетрациклін HCL CAS 64-72-2 Виробники та постачальники – Ціна – Fengchen. *Фармацевтичний Арі, ветеринарний Арі та премікс, амінокислоти та похідні, вітаміни та*

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		63

похідні, виробники та постачальники допоміжних речовин – Fengchen. URL: <http://ua.fengchengroup.net/pharmaceutical-api/antibiotics/chlortetracycline-hydrochloride-or.html#F1> (дата звернення: 20.10.2024).

10. Ветеринарна біотехнологія : підруч. для студентів ВНЗ / М. Д. Безуглий та ін. Харків : Гімназія, 2012. 464 с.
11. Дехтяр Ю. Ф. Мікробіологічне виробництво кормів та кормових добавок : курс лекцій з дисципліни для здобувачів вищ. освіти ступеня «бакалавр» спец. 162 «Біотехнологія та біоінженерія» денної форми навчання. Миколаїв : МНАУ, 2017. 99 с.
12. Ливадна Є. О. Дослідження біосинтезу хлортетрацикліну для оптимізації виробництва кормового антибіотика. *Youth Pharmacy Science* : матеріали V Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 10–11 груд. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 158–159.
13. Small Fluid Bed Dryer / Fluidized Bed Dryer with Advanced Design. URL: <https://jyshengyan.en.made-in-china.com/product/FmwpgtBcnfWN/China-Small-Fluid-Bed-Dryer-Fluidized-Bed-Dryer-with-Advanced-Design.html> (Date of access: 21.01.2025).
14. Fluid Bed Dryer. URL: <https://upmach.com/solid-machine/dryer/fluid-bed-dryer> (Date of access: 21.09.2024).
15. Біовіт–80. *Продукт. Здоров'я та краса ваших улюбленців*. URL: <https://produkt.com.ua/product/biovit-80-100-g-sht-140-sht-up/> (дата звернення: 21.09.2024).
16. Біовіт Л-80. *Магазин ЕНЗИМ*. URL: <https://market.enzim.biz/kormovie-preparati/kormovie-antibiotiki/biovit-l> (дата звернення: 02.09.2024).
17. 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.
18. ДСанПіН 2.2.4-171-10 Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

для споживання людиною : Наказ МОЗ України від 12.05.2010 р. № 400. URL: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=27272 (дата звернення: 10.09.2024).

19. Genomic data mining of the marine actinobacteria *Streptomyces* sp. H-KF8 unveils insights into multi-stress related genes and metabolic pathways involved in antimicrobial synthesis / A. Undabarrena et al. *PeerJ*. 2017. № 5. P. e2912. DOI: 10.7717/peerj.2912.
20. Antibacterial compounds derived from marine *Streptomyces aureofaciens* A3 through in-silico molecular docking / Y. Srikanth et al. *Indonesian Journal of Marine Sciences*. 2024. Vol. 29(3). P. 403–413. DOI: 10.14710/ik.ijms.29.3.403-413.
21. El-Naggar N. El-A. Chapter 11 – *Streptomyces*-based cell factories for production of biomolecules and bioactive metabolites. *Microbial Cell Factories Engineering for Production of Biomolecules*. 2021. P. 183–234. DOI: 10.1016/B978-0-12-821477-0.00011-8.
22. CtcS, a MarR family regulator, regulates chlortetracycline biosynthesis / L. Kong et al. *MC Microbiol*. 2019. Vol. 19(1). P. 279. DOI: 10.1186/s12866-019-1670-9.
23. Буценко Л. М., Пенчук Ю. М., Пирог Т. П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів : навч. посіб. Київ : НУХТ, 2009. 177 с.
24. 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.
25. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2020 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с.
26. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Вид. офіц.

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		65

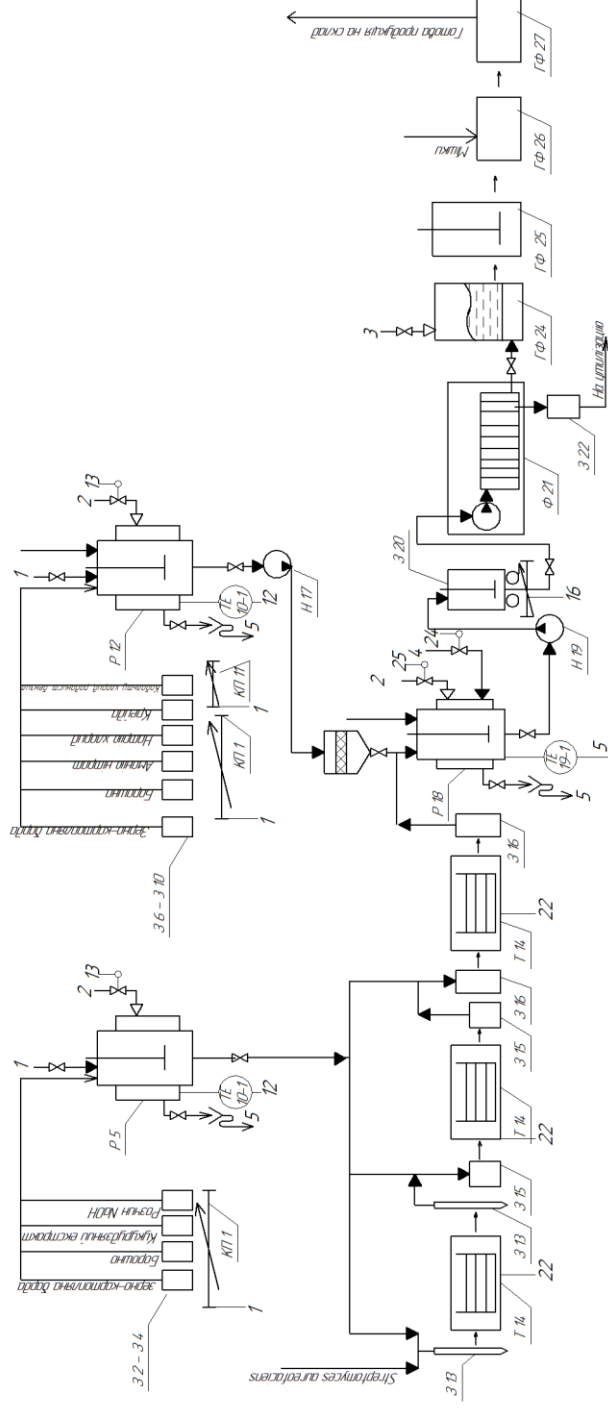
Київ : МОЗ України, 2023. 89 с.

- 27.COLOMBO 12 Inox рамний фільтр-прес купити в Україні. *Интернет-магазин насосного обладнання*. URL: <https://prom-nasos.pro/ua/catalog/filtration-plants-cleaning-stations-filter-presses/filter-presses/colombo-12-inox-ramniy-f-ltr-pres/>(дата звернення: 21.09.2024).
- 28.Ушкалов В. О., Данчук В. В. Глобальні інтеграційні та комунікаційні засади боротьби з антибіотикорезистентністю мікроорганізмів. *Наукові доповіді НУБіП України*. 2017. Т. 68, № 4. С. 1–18. DOI: 10.31548/dopovidi2017.04.007.
- 29.Єфимова А. В. Екологічна небезпечність антимікробних засобів. *Хімія. Екологія. Медицина*. : матеріали XIV студентської онлайн–конф., присвяч. Всесвітньому дню здоров'я, м. Харків, 10–14 квіт. 2023 р. Харків : ХНМУ, 2023. С. 84–89.
- 30.ЄС визначив шість напрямків боротьби зі шкодою антибіотиків для довкілля. Укрінформ – актуальні новини України та світу. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-culture/2657138-es-viznaciv-sist-napramkiv-borotbi-zi-skodou-antibiotikiv-dla-dovkilla.html>(дата звернення: 22.09.2024).

					162.01.10.00 000 ПЗ	Арк.
						66
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДОДАТКИ

- 1 *Вода очищена*
— 2 *Пара*
— 3 *Стиснене повітря*
— 4 *Вода захоплена*



Технічна характеристика

Ручний вилушк – 164 серії або 32800 шт.

Таблица условных обозначений		Наименования средовища
Умовні позначення		
Літерне	Графічне	
	01	Водні очисники
	02	Пари
	03	Лінійне падіння
	04	Водні запорожені
	05	Канізація
	×	Висхідні зливи

Перелік елементів схеми

№з/поз.	Пояснення	Найменування	Кіл.	Примітка
	ІНТІ І КІТ І	БІЛІ І РЕКЛЕПІН	3	
	3,2 - 3,4		15	
	3,6 - 3,0			
	3,23			
	Р 5	Резерв для пристроїв	1	
		сервісний І	1	
	Р 12	Резерв	1	
	3,13	Резерв	8	
	Т 4	Гарантія	8	
	3,36, 3,36	Коду конкт	1	
	Н 17, Н 19	Належ	2	
	Р 89	Резерв-резерв	1	
	3,20, 3,22	Значч сервісний	2	
	Ф 21	Резерв-прес	1	
	Ф 24	Широко з митним широк	1	
	10, 25	Зв'язок	1	
	10, 26	Надійшли сервісний	1	
	10, 27	Грош для сервісу	1	

— 5 —
Каналізація

Прилади за місцем									
	Контроль	Регулювання	Сигналізація						
МПК									
Р-130									

[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

хімічних і фізичних властивостей досліджуваних речовин. Наприклад, кількість клітин у суспензії можна визначити на основі різних оптичних властивостей клітин.

Висновки. Використання клітинних ліній для дослідження токсичності природних сполук може допомогти більш детально досліджувати вплив цих речовин на ті, чи інші типи клітин або органів. Так як клітинні лінії в першу чергу є похідними окремих органів (наприклад, НЕК-293 – клітинна лінія, отримана з нирки ембріону людини), це дає змогу конкретно вивчати вплив токсичних речовин на ті, чи інші органи, не завдаючи шкоди людині або тварині. Такий метод може забезпечити гуманні способи наукових досліджень.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОСИНТЕЗУ ХЛОРТЕТРАЦИКЛІНУ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ВИРОБНИЦТВА КОРМОВОГО АНТИБІОТИКА

Ливадна Є. О.

Науковий керівник: Двінських Н. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

begunova1203@gmail.com

Вступ. Кормові антибіотики – це антибактеріальні препарати, які додаються у корм для тварин на постійній основі. Вони стали невід'ємною частиною технологій інтенсивного промислового тваринництва, оскільки їх використання сприяє зменшенню падіжу, тварини не витрачають життєву енергію на боротьбу з інфекціями, а швидко ростуть та збільшують продуктивність. Тому їх також відносять до стимуляторів росту. До того ж, антибіотики маскують недоліки менеджменту утримання та годівлі. Їхнє інтенсивне виробництво та використання у всьому світі триває понад п'ятдесят років.

Один з традиційно використовуваних у кормових добавках антибіотик – це хлортетрациклін (біоміцин) – антибіотик тетрациклінового ряду, що пригнічує ріст багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Leptospira spp.* тощо). Призначається для профілактики та лікування бактеріальних захворювань, таких як пастерельоз, колібактеріоз, сальмонельоз, лістеріоз, бронхопневмонія, дизентерія тощо, а також для стимулювання росту молодняку. Правильне і обґрунтоване застосування кормових добавок є незамінним помічником в усіх галузях тваринництва: для оптимізації годівлі, технологічного процесу, отримання здорового та стійкого до хвороб поголів'я. Тому роботи з покращення забезпечення тваринницьких господарств такими біотехнологічними продуктами є актуальним.

Мета дослідження. Аналіз технології мікробного синтезу хлортетрацикліну, виявлення особливостей технологічного процесу для оптимізації та збільшення обсягів виробництва перорального кормового антибіотика для сільськогосподарських тварин та птиці.

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

Результати дослідження. Встановлено, що продуцент хлортетрацикліну *Streptomyces aureofaciens* є аеробом, має оптимальну температуру розвитку 26–28 °С, крім хлортетрацикліну накопичує вітамін В₁₂, тетрациклін і інші антибіотичні речовини. В якості джерела вуглецю найбільш приваблива глюкоза, але у виробництві використовують більш дешеві крохмаль, декстрини, мальтозу, фруктозу, соєве та кукурудзяне борошно. Не

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 – pH 5,5–7,2, температура 27–28 °C, 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 pH 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, pH 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