

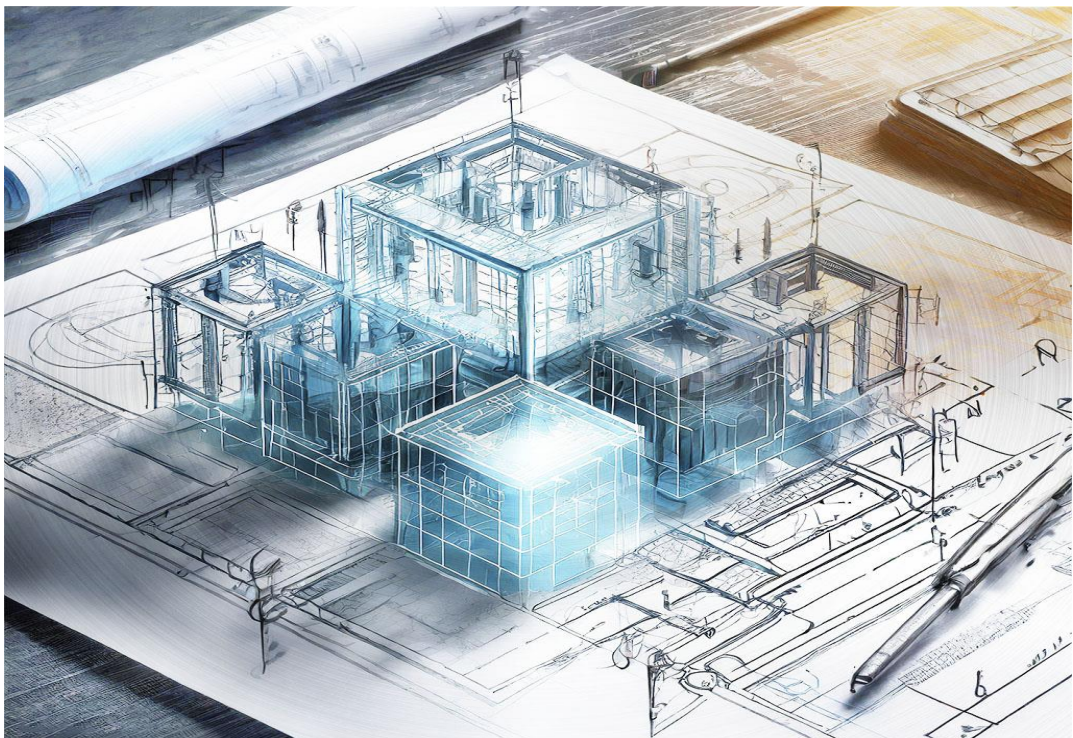
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Львівський національний університет ветеринарної меди-
цини та біотехнологій імені С. З. Гжицького
Кафедра біотехнології та радіології

МОДЕЛЮВАННЯ ТА МАСШТАБУВАННЯ
БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВИРОБНИЦТВ У СИСТЕМІ GMP

Методичні вказівки для практичних занять та самостійної
роботи

здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

ОП «Біотехнології та біоенергетика»



Львів – 2024

Моделювання та масштабування біотехнологічних виробництв у системі GMP : методичні вказівки для практичних занять та самостійної роботи здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія ОП «Біотехнології та біоенергетика» / уклад. О. В. Штапенко. Львів : Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, 2024. 60°с.

Рецензент : Мороз О. О. – кандидат технічних наук, старший викладач кафедри технології м'яса та олійно-жирових виробів Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

Рекомендовано навчально-методичною радою факультету харчових технологій та біотехнології ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького.
Протокол № 8 від 24 жовтня 2024 р.

Вступ

Дисципліна «Моделювання та масштабування біотехнологічних виробництв у системі GMP» спрямована на вивчення сучасних вимог до планування, проєктування та експлуатації експериментальних та промислових біотехнологічних виробництв.

Мета навчальної дисципліни «*Моделювання та масштабування біотехнологічних виробництв у системі GMP*» полягає в ознайомленні здобувачів з сучасними, існуючими у всесвітній практиці системами виробництва якісної та безпечної продукції біотехнології; формування у майбутніх фахівців технічних рішень відносно розв'язування задач отримання біотехнологічної продукції в лабораторних та виробничих умовах.

У даних вказівках наведено методику виконання практичних робіт і самостійної роботи здобувачів відповідно до робочої програми навчальної дисципліни «Моделювання та масштабування біотехнологічних виробництв у системі GMP».

Основне завдання практичних занять полягає в закріпленні основних положень теоретичного курсу та набуття практичних навичок та вмінь.

Мета методичних вказівок – забезпечити ефективне засвоєння теоретичних знань і набуття необхідних навичок для моделювання та оптимізації біотехнологічних процесів, загальних принципів проєктування біотехнологічних виробництв, стратегією планування, komponування та масштабування біотехнологічних виробництв, використання методології проєктування виробництв біотехнологічних продуктів різного призначення, застосування положення нормативних документів, що регламентують порядок проведення стандартизації та сертифікації біотехнологічної продукції, вимоги до організації систем управління якістю на підприємствах.

Для закріплення матеріалу після кожної роботи подано контрольні питання, а також різні ситуаційні завдання для самостійного опрацювання, вирішення яких допоможе здобувачеві побачити можливість застосування своїх знань у практичній діяльності.

Практична робота 1

Принципи формування та застосування міжнародних стандартів. Вимоги GMP та чисті приміщення

Мета – ознайомитись з біобезпекою та методами державного контролю, системами GMP для виробництва і контролю якості лікарських засобів, отриманих біотехнологічними методами, вимогами ISO; вимогами до приміщень та лабораторіально від рівня біологічного захисту.

Питання для підготовки до заняття:

1. Принципи формування міжнародних стандартів.
2. Основні методи державного контролю на біотехнологічних підприємствах.
3. Структура та основні напрями діяльності Міжнародної організації із стандартизації (ISO).
4. Вимоги GMP та чисті приміщення.

Теоретичні основи

Основу міжнародних стандартів ISO складають 8 базових принципів управління якістю.

1. Орієнтація на замовника. Організації залежать від своїх замовників і тому повинні усвідомлювати цю залежність.
2. Лідерство («наша організація повинна бути найкращою у світі»; американці купують японські машини, але застосовують саме цю філософію).
3. Залучення працівників (повне залучення усіх працівників, які становлять основу організації, дає змогу використовувати їх здібності на її користь).
4. Процесний підхід (необхідно визначити всі процеси, призначити відповідального за цей процес).
5. Системний підхід до управління (повинні все робити разом).
6. Постійне покращення. Є завжди місце для вдосконалення, апочинати повинен кожен з себе.
7. Прийняття рішень на підставі фактів. Ефективні рішення приймають на підставі аналізування даних та інформації.
8. Взаємовигідні відносини з постачальниками. Організація та її постачальники має взаємовигідні та взаємозалежні відносини.

Основа міжнародних стандартів – стандарти ISO серії 9000, 10000, 14000 та SA 8000. Визначальною перевагою стандартів ISO є те, що в них на основі багаторічної світової практики узагальнені

найраціональніші вимоги до системи якості і встановлені єдині правила, регулюючи взаємовідносини виробників і споживачів продукції з позицій рівня її якості і стабільності в умовах ринкових відносин.

Інтегрована система управління якістю має бути багаторівневою, в основі – міжнародні стандарти ISO; наступний рівень – галузеві стандарти (у фармацевтичній промисловості – GMP); третій рівень – внутрішньофірмові стандарти управління якістю, шляхом створення яких йдуть американські промислові корпорації. Належна виробнича практика (англ. GMP – Good Manufacturing Practice) – сукупність правил щодо організації виробництва і контролю якості лікарських препаратів, що є елементом системи забезпечення якості.

Остання редакція Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», затверджена Наказом МОЗ України № 798 від 29.07.2016 року вперше була гармонізована з правилами GMP Європейського Союзу і відповідає документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» ("Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії").

До виробництва стерильної та нестерильної продукції висувають особливі вимоги з метою зведення до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами. У біотехнології та фармації чистота приміщень є одним з чинників, що забезпечують виконання принципового положення НВП (GMP): «Ніякий процес завершуючої стадії виробництва або контроль якості готового продукту не може розглядатися як єдиний засіб забезпечення стерильності і інших показників якості продукції. Якість закладається технологією і організацією виробництва, зокрема чистотою технологічних середовищ».

Чистим приміщенням (кімнатою) називається приміщення, в якому рахункова концентрація зважених в повітрі (аерозольних) частинок і, при необхідності, число мікроорганізмів в повітрі підтримується в певних межах. Чисте приміщення може містити одну або декілька чистих зон. Чисті зони можуть бути і поза чистим приміщенням. Чисті зони можуть створюватися в локальних об'ємах: ламінарних шафах, укриттях, ізоляторах.

Клас чистого приміщення визначається залежно від максимально допустимої рахункової концентрації аерозольних частинок в одиниці об'єму повітря, розміри яких рівні або перевищують певну величину – при класифікації чистих приміщень від 0,1 до 5,0 мкм. Для зон

з класом чистоти А, В і С система постачання повітря повинна мати відповідні J фільтри типу HEPA.

Для виробництва стерильної продукції виділяють 4 класи.

Таблиця 1

Операції, які необхідно виконувати в зонах із різними класами чистоти

Клас чистоти	Технологічні операції для продукції, що стерилізується в первинному пакуванні
A	Фасування продукції, коли ризик для якості продукції внаслідок контамінації майже виключений
C	Приготування розчинів, коли ризик для якості продукції внаслідок контамінації майже виключений. Фасування продукції
D	Приготування розчинів і підготовка компонентів первинного пакування для подальшого фасування
	Технологічні операції для приготування продукції в асептичних умовах
A	Приготування і фасування в асептичних умовах
C	Приготування розчинів, які підлягають фільтрації
D	Робота з компонентами первинного пакування після миття

Біологічні лабораторії. ВООЗ запропонувала класифікувати всі мікробіологічні лабораторії з урахуванням їх призначення, конструкції, обладнання, засобів, які в них використовують, практик і оперативних процедур, необхідних для роботи з агентами, що належать до різних груп ризику.

Згідно з цією класифікацією розрізняють 4 типи лабораторій:

- базовий рівень біобезпеки 1 (BSL-1),
- базовий рівень біобезпеки 2 (BSL-2),
- ізолюваний рівень біобезпеки 3 (BSL-3),
- максимально ізолюваний рівень біобезпеки 4 (BSL-4).

Лабораторія 1-го рівня біологічної безпеки (BSL-1) – рівень біологічної безпеки 1 придатний для роботи із добре вивченими мікроорганізмами, які не спричиняють захворювання у здорових дорослих людей і становлять мінімальну потенційну небезпеку для персо-

налу лабораторії й довкілля. Найчастіше BSL-1-лабораторії – це навчальні лабораторії. Вони необов’язково відокремлені від загальних схем руху в будівлі. Роботу в BSL-1-лабораторії, як правило, проводять на відкритих столах із використанням стандартних мікробіологічних методів. Особливих умов утримання обладнання або засобів, спеціального планування не вимагається. Персонал лабораторії повинен мати спеціальну підготовку для проведення мікробіологічних досліджень у лабораторії, а студенти проводять усі маніпуляції під наглядом викладача або працівника лабораторії, який має освіту в галузі мікробіології.

Лабораторія 2-го рівня біологічної безпеки (BSL-2) – рівень біологічної безпеки 2 ґрунтується на BSL-1. BSL-2 придатний для роботи з агентами, що становлять помірну небезпеку для персоналу та довкілля. BSL-2-лабораторія відрізняється від BSL-1 тим, що:

- 1) персонал лабораторії має спеціальну підготовку щодо роботи з патогенними агентами і перебуває під наглядом осіб, компетентних у боротьбі з інфекційними агентами і пов’язаних із ними процедурах;
- 2) доступ до лабораторії обмежений, коли проводиться робота;
- 3) усі процедури, в яких можуть бути створені інфекційні аерозолі або розбризкування, проводять у боксах біологічної безпеки або з використанням іншого захисного обладнання;
- 4) застосовують спеціальні процедури дезінфекції та безпечного зберігання біологічних агентів.

Виробничі приміщення розташовують відповідно до послідовності технологічного процесу і класів чистоти. Не допускається прилягання приміщень класів чистоти А, В, С та D до зовнішніх огорожувальних конструкцій. Приміщення більш високого класу чистоти слід розташовувати в середині приміщень більш низького класу чистоти.

Виробництво нестерильних лікарських засобів рекомендується здійснювати у приміщеннях класів чистоти С і D. Допускається здійснювати виробництво нестерильних лікарських засобів у приміщеннях, в яких не проводиться контроль на вміст часток та мікроорганізмів, за умови відсутності контакту відкритої продукції з навколишнім середовищем.

Хід роботи

Завдання 1. Закріпити теоретичні відомості щодо основних термінів і визначень в біотехнологій і фармації згідно з Законом України “Про лікарські засоби”, ДСТУ 3803-98 “Біотехнологія. Терміни та ви-

значення", "Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:20016". У результаті виконання роботи представити глосарій найбільш вживаних термінів та визначень в біотехнології.

Завдання 2. Дати характеристику основних завдань та принципів систем GMP згідно наступної інформації: 1). галузь застосування; 2) з яких частин складається настанова; 3) на які підприємства поширюється; 4) загальні вимоги стосовно проєктування та експлуатації виробничих приміщень.

Завдання 3. Наведіть вимоги до роботи у BSL-1: 1) вимоги до особистого захисту; 2) вимоги до приміщень лабораторії; 3) вимоги до зберігання музейних культур.

Завдання 4. Наведіть вимоги до проєктування, оснащення та процедур у лабораторіях BSL-2 згідно наступних пунктів:

- Конструктивні особливості лабораторних приміщень;
- Лабораторне обладнання;
- Основне обладнання для гарантування біобезпеки;
- Медичний контроль і спостереження за здоров'ям;
- Навчання;
- Знищення відходів;
- Процедури обробки і знищення контамінованих матеріалів та відходів.

Завдання 5. Заповнити таблицю 2:

Таблиця 2

Групи ризику, тип лабораторії та обладнання

Група ризику	Тип лабораторії	Особливості лабораторного захисту	Захисне обладнання
1			
2			
3			
4			

Завдання для самостійної роботи

Вимоги до лабораторій IV рівня безпеки.

Небезпечні епідемії. Реєстрація попадання небезпечних інфекцій на виробництво. Контамінація продукції отруйними токсинами.

Завдання для перевірки знань

1. Які законодавчі документи та акти визначають дії в фармації та біотехнології?
2. Вкажіть головні сфери застосування міжнародних стандартів.
3. Навести перелік принципів системи GMP.
4. Вкажіть скільки класів чистоти біологічної безпеки виділяють: А. 1; Б. 2; В. 3; Г. 4; Д. 5.
2. У приміщеннях яких класів чистоти рекомендується здійснювати виробництво нестерильних лікарських засобів : А. С і D; Б. А і С; В. А, Б, С, D.
3. Очищення повітря у виробничих приміщеннях С і D класів чистоти має бути: А. тріступінчатим; Б. двохступінчатим; В. чотирьохступінчатим.
5. Що таке «чиста» та «заразна» лабораторна зона?
6. Які особливості враховують при класифікації лабораторій різного призначення?

Рекомендована література

1. Варяниченко О. В. Стандарти ISO 9000: Якість як принцип та основа довіри між виробником та споживачем / О. В. Варяниченко, Г. В. Карасьова // Економічний вісник НГУ. – 2009. – № 1. – С.115–122.
2. Величко О. Сучасний стан гармонізації національних стандартів України з документами і рекомендаціями OIML /О. Величко, С. Проненко //Стандартизація, сертифікація, якість. – 2009. – № 4. – С. 18–23.
3. Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058)
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>
4. Настанова Міністерства охорони здоров'я України СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020
5. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ, МОЗУ. 2020. – 356с.
<https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-3/st-n-mozu-42-4->

9-2020/

6. Стандарти HACCP

https://www.google.com/url?q=https%3A%2F%2Fmon.gov.ua%2Fua%2Fosvita%2Fzagalna-serednya-osvita%2Fshkilne-harchuvannya%2Fstandarti-nassr&sa=D&sntz=1&usg=AOvVaw0KhOvz0iVPbNcfSDR6H_wZ

7. Закон України “Про лікарські засоби”.

8. ДСТУ ISO 14644-1:2009 Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644-1:1999, IDT).

9. ДСТУ ISO 14644-2:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000, IDT);

10. ДСТУ ISO 14644-4:2012 Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію (ISO 14644-4:2001, IDT);

11. Л.І.Ружинська, Поводзинський В. М. А.Буртна, В.Ю. Шибецький. Апаратурні схеми фармацевтичних та біотехнологічних виробництв. Порядок складання та вимоги до оформлення. Посібник. Електронне видання. К.: НТУУ «КПІ», 2012.140с.

12. А.І Українець, О.Т. Богорош, Поводзинський В.М. Проектування типового і спеціального устаткування мікробіологічної, фармацевтичної та харчової промисловості. Навчальний посібник. К.: НУХТ, 2007.- 148 с.

Практична робота 2

Моделювання та оптимізація біотехнологічних процесів

Мета – ознайомитись з особливостями різних моделей та методів моделювання; технологіями математичного моделювання систем і процесів; схемами складання диференційних моделей.

Питання для підготовки до заняття:

Сутність процесу моделювання.

Основні характеристики моделей.

Технологія моделювання: основні етапи, їх взаємозв'язок та характеристики

Методика комп'ютерного моделювання в біотехнології.

Теоретичні основи

Модель – це реально існуюча або уявна система, яка, заміщаючи і відображаючи в пізнавальних процесах іншу систему-оригінал, знаходиться з нею у відношенні подібності. Модель може бути представлена фізичним об'єктом, подібним до оригіналу, або описом об'єкта у вигляді математичних формул, тексту, комп'ютерної програми.

Моделювання – це спосіб дослідження будь-яких явищ, процесів або об'єктів шляхом побудови та аналізу їх моделей. Вивчення моделі дозволяє отримати нове знання, нову цілісну інформацію про об'єкт.

Метою моделювання є здобуття, обробка, представлення і використання інформації про об'єкти, які взаємодіють між собою і зовнішнім середовищем; а модель виступає як засіб пізнання властивостей і закономірностей поведінки об'єкту. Основним призначенням моделі в задачах управління є прогноз реакції об'єкту на керуючі впливи. Крім того, моделі використовуються для дослідження об'єкта, аналізу його чутливості. Основні властивості моделей:

- цілеспрямованість;
- скінченність;
- спрощеність;
- повнота;
- адекватність.

Моделі в біології застосовуються для моделювання біологічних структур, функцій і процесів на різних рівнях організації живого: мо-

лекулярному, субклітинному, клітинному, органно-системному, організмівому і популяційно-біоценологічному.

У біології застосовуються в основному три види моделей: біологічні, фізико-хімічні та математичні (логіко-математичні).

Найбільш широко відомими видами моделювання є математичне (аналітичне), імітаційне і статистичне.

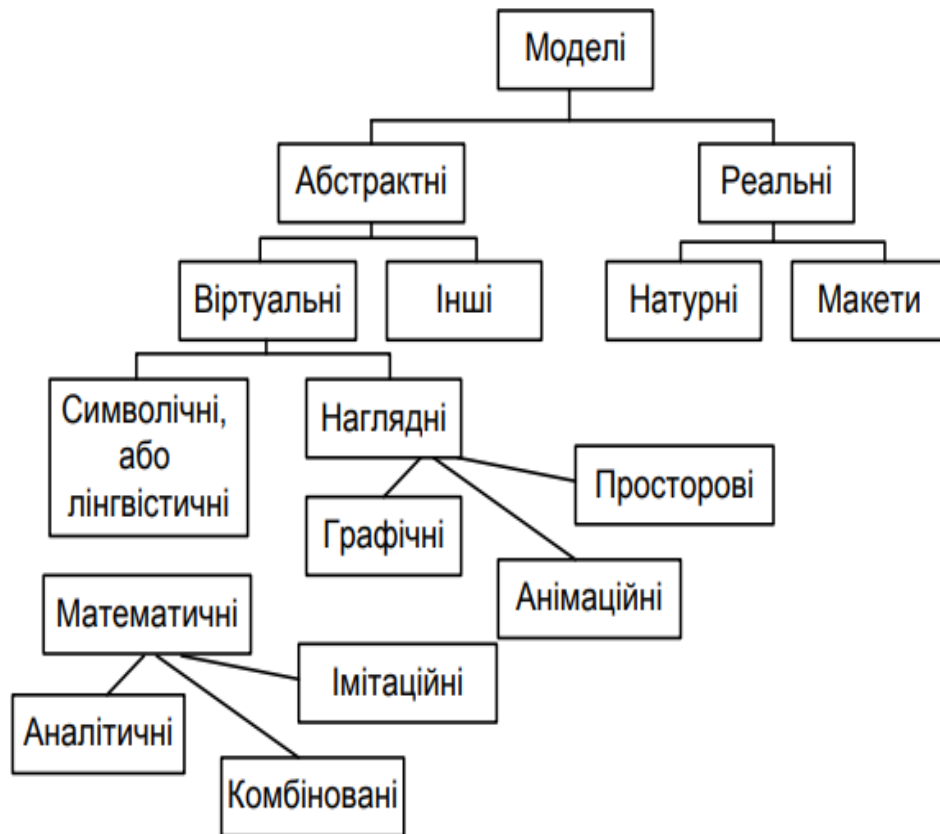


Рис. 1. Основні типи моделей

Математичні моделі (математичні і логіко-математичні описи структури, зв'язків і закономірностей функціонування живих систем) будуються на основі даних експерименту або умоглядно, формалізовано описують гіпотезу, теорію або відкриту закономірність того чи іншого біологічного феномена і вимагають подальшої дослідної перевірки. Різні варіанти подібних експериментів виявляють межі застосування математичної моделі і дають матеріал для її подальшого коригування.

Вимоги до моделей

У загальному випадку під час побудови моделі потрібно враховувати такі вимоги:

- **незалежність результатів** розв'язання задач від конкретної фізичної інтерпретації елементів моделі;
- **змістовність**, тобто здатність моделі відображати важливі риси і властивості реального процесу, який вивчається і моделюється;
- **дедуктивність**, тобто можливість конструктивного використання моделі для отримання результату (управління, прогнозування);
- **індуктивність** – вивчення причин і наслідків, від окремого до загального, з метою накопичення необхідних знань.

Оскільки модель створюється для вирішення конкретних завдань, розробник моделі має бути впевнений, що не отримає абсурдних результатів, а всі отримані результати відображатимуть необхідні для дослідника характеристики і властивості модельованої системи.

Технологія моделювання: основні етапи, їх взаємозв'язок та характеристики

Основою моделювання є методологія системного аналізу. Це дає можливість досліджувати систему, яка проектується або аналізується, за технологією операційного дослідження. Комп'ютерне моделювання включає такі взаємопов'язані етапи:

1. Формулювання проблеми і змістова постановка задачі.
2. Розробка концептуальної моделі.
3. Розробка програмної реалізації моделі, яка включає:
 - а) вибір засобів програмування, за допомогою яких буде реалізована модель;
 - б) розробка структурної схеми моделі і складання опису її функціонування;
 - в) програмна реалізація моделі. Перевірка адекватності моделі.
4. Організація і планування проведення експериментів, що включає оцінювання точності результатів моделювання.
5. Інтерпретація результатів моделювання і прийняття рішень.
6. Оформлення результатів дослідження.

Згідно з цілями моделювання визначаються вихідні показники, які потрібно збирати під час моделювання, ступінь деталізації, необхідні початкові дані для моделювання.

При програмній реалізації моделі визначаються засоби програмування, тобто мови програмування або пакети. Наприклад, можуть використовуватися мови програмування загального призначення, такі, як C або Pascal, чи спеціалізовані засоби для моделювання (наприклад, Agena, Automod, Extend, GPSS, iThink). Перевага використання мов програмування полягає в тому, що, як відомо, вони мають

невисоку закупівельну вартість, і на розробку моделі з їх допомогою витрачається менше часу. Разом з тим використання спеціалізованого програмного забезпечення для моделювання призводить до зменшення тривалості процесу програмування і вартості всього проекту.

Серед спеціалізованих пакетів для моделювання слід зазначити пакет MATLAB з інтерактивним модулем Simulink. Пакет MATLAB є всесвітньо визнаним універсальним відкритим середовищем, і мовою програмування одночасно, в якому інтегровані засоби обчислень, візуалізації, програмування і моделювання.

Після кожного з вищезазначених етапів перевіряється достовірність моделі. Перевірку умовно можна розділити на два етапи: перевірка правильності створення концептуальної моделі, тобто задуму – валідація; перевірка правильності її реалізації – верифікація.

Хід роботи

Завдання 1. Побудова моделі на прикладі культивування мікроорганізмів.

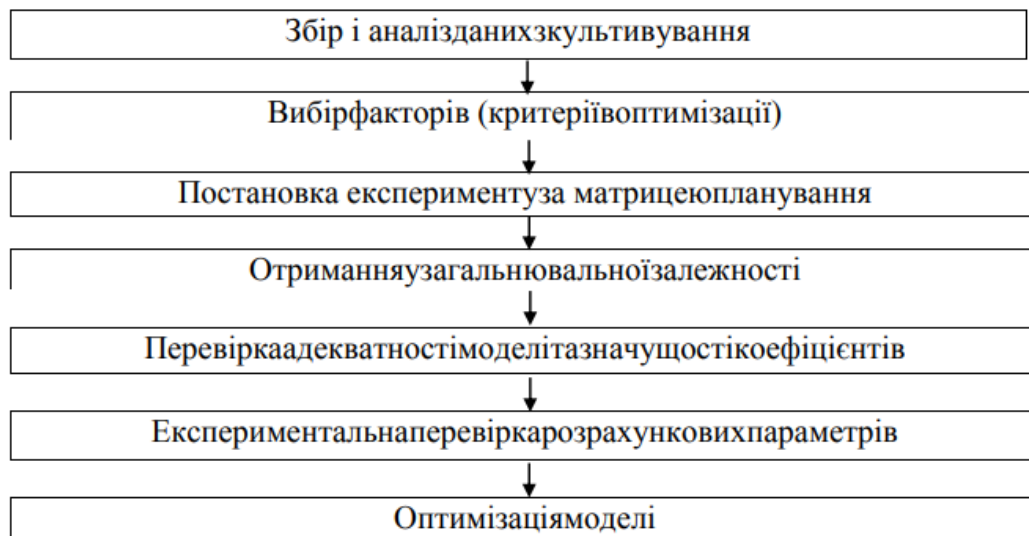
Матеріали та обладнання: музейна культура штаму *R. eutrophus* B5786, стерильний розчин базового фосфатного буфера для середовища, маткові стерильні розчини мікроелементів, заліза лимонно-кислого, сульфату магнію та хлористого амонію, шпателі, спиртівка, мірний посуд, піпетки, колби для вирощування бактерій, гумові пробки з мікробіологічними фільтрами, термостатуюча качалка.

Короткі теоретичні відомості

Планування експерименту застосовується для вивчення механізмів біотехнологічних процесів і їх оптимізації. Завданням планування є вибір необхідних для експерименту дослідів, методів математичної обробки їх результатів і прийняття рішень. Планування експерименту передбачає активне втручання у процес і можливість вибору в кожному досвіді тих чинників, які становлять інтерес.

Усі способи впливу на досліджуваний об'єкт позначаються літерою *X* і називаються факторами. Кожен фактор може приймати в досвіді одне з декількох значень, такі значення називаються рівнями. Під час планування експерименту отримані результати мають бути відтворюваними, а об'єкт – керованим.

Загальна схема експерименту



У цій роботі як змінний фактор прийняті температура робочої рідини X_1 , концентрація фруктози X_2 і обсяг робочого середовища X_3 . Вихідним параметром є питома швидкість росту біомаси мікроорганізмів Y під час гетеротрофного культивування.

Порядок виконання роботи

1. Розрахувати кількість необхідних дослідів за формулою $N = 2^n$, де n – кількість факторів X_1, X_2, X_3 .
2. Побудувати матрицю планування у вигляді табл. 3.

Таблиця 3

Матриця планування

Експеримент	X_1	X_2	X_3
1	+	+	+
2	-	+	+
3	+	-	+
4	-	-	+
5	+	+	-
6	-	+	-
7	+	-	-
8	-	-	-

3. Взяти середній (нульовий) рівень та крок варіювання:

температура $X_1 0 = 28\text{ }^{\circ}\text{C}$, крок $h = 2$;

концентрація фруктози $X_2 0 = 8\text{ г / л}$, крок $h = 4$;

обсяг середовища в колбі $X_3 0 = 80\text{ мл}$, крок $h = 20$.

4. Згідно з вимогами, поданими в табл. 3, провести експеримент:

– розділитися на дві групи;

– кожній групі приготувати живильне середовище із заданим значенням третьої концентрації фруктози (12 г/л і 4 г/л);

– у мікробіологічному боксі до 0,5 л середовища у стерильних умовах над спиртівкою додати 2,5 мл стандартного розчину заліза, 1,5 мл розчину мікроелементів, 2 мл розчину сульфату магнію та необхідний об'єм розчину хлориду амонію (в 1 мл якого міститься 100 мг солі);

– близько 200 мл середовища відкинути;

– залишок 300 мл середовища засіяти інокулятом, змити культуру з одного музейного «косяка» (використовувати шпателі);

– інокулят розлити у ферментаційні колби необхідного об'єму (колби з об'ємом робочої рідини по 100 і 60 мл); – колби щільно закрити пробками;

– колби підписати згідно з номером експерименту;

– на ФЕКу виміряти оптичну щільність (без розведення) кожного інокулята;

– колби установити на качалку.

5. Після закінчення 15 годин культивування через кожні 30 хв провести вимірювання оптичної щільності культури, за калібрувальною кривою визначити концентрацію біомаси в культурі, розрахувати питому швидкість росту Y , ч-1.

6. Дані занести до табл. 4.

Таблиця 4

Матриця планування у розмірних параметрах

Експеримент	X_1	X_2	X_3	Y_i	$Y_{\text{ср.}}$

7. Побудувати матрицю планування (табл. 5) у безрозмірному вигляді.

Таблиця 5

Матриця планування в безрозмірному вигляді

Експеримент	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	Y _{ср.}
1	+1	+1	+1	+1	
2	+1	-1	+1	+1	
3	+1	+1	-1	+1	
4	+1	-1	-1	+1	
5	+1	+1	+1	-1	
6	+1	-1	+1	-1	
7	+1	+1	-1	-1	
8	+1	-1	-1	-1	

8. Розрахувати коефіцієнти регресії прийнятої моделі:

$$Y = B_0 + B_1x_1 + B_2x_2 + B_3x_3$$

З залежністю:

$$B_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i y_i,$$

де N – число дослідів.

9. Розрахувати построкові дисперсії паралельних дослідів:

$$S_i^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (y_i - y_{ср})^2,$$

де i – рядок матриці; m – число експериментів у кожному рядку.

10. Перевірити однорідність дисперсії за критерієм Кохрена ($G_p < G_{табл}$)

$$G_p = \frac{s_{i_{max}}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2},$$

де $S_{i_{max}}$ – максимальна дисперсія.

11. Визначити помилку дослідів:

$$S_y^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i^2.$$

12. Провести розрахунок дисперсії коефіцієнтів регресії.

$$t_{ip} = \frac{B}{S_{ki}} 2^i,$$

13. Розрахувати коефіцієнт Стюдента:

$$S_{ad^2} = \frac{m}{N-m} \sum_{i=1}^N (y_{cp} - y^*)^2,$$

де B_i – коефіцієнт регресії.

де y_{cp} – середнє значення з усіх повторностей в кожному рядку;
 y^* – значення, розраховане за рівнянням регресії.

14. Визначити табличний коефіцієнт Стюдента t_{st} і перевірити умову t_{pr}

15. Провести розрахунок адекватності моделі: розрахувати критерій Фішера

$$F_p = S_{2ad} / S_{2y};$$

визначити табличний критерій $F_{таб}$ і здійснити їх порівняння.

16. Провести аналіз отриманої моделі.

Завдання 2. Математичне моделювання процесів біокаталізу та біотрансформації

Матеріали і обладнання: програма для вирішення обчислювальних завдань – MatLab

Короткі теоретичні відомості

Математичне моделювання є одним з найбільш потужних методів та інструментів пізнання, аналізу та синтезу, який мають фахівці, відповідальні за розробку та функціонування складних технічних пристроїв і технологічних об'єктів (наприклад, процесів, апаратів і систем біота хімічних технологій).

Ідея математичного моделювання полягає в заміні реального об'єкта його «образом» – математичною моделлю – і в подальшому вивченні моделі з метою одержання нових знань про цей об'єкт. Робота не з самим об'єктом (явищем, процесом), а з його математичною моделлю дає можливість відносно швидко і без істотних витрат досліджувати його властивості і поведінку в будь-яких мислимих ситуаціях (переваги теорії).

Вивчаючи складні хіміко-технологічні процеси, апарати і фізико-хімічні явища, ми не можемо врахувати всі фактори: якісь виявляються суттєвими, а якимись можна знехтувати. При цьому висувається система припущень (гіпотез), яка ретельно обґрунтовується і дозволяє виявити і врахувати при математичному описі найбільш характерні риси досліджуваного об'єкта. В результаті формується математична модель досліджуваного хімікотехнологічного об'єкта.

В процесі комп'ютерного моделювання дослідник має справу з трьома об'єктами: системою (реальною, проектною, уявною), ма-

тематичною моделлю і програмою ЕОМ, що реалізує алгоритм розв'язання рівнянь моделі. Традиційна схема комп'ютерного моделювання, як єдиного процесу побудови і дослідження моделі, що має відповідну програмну підтримку, може бути представлена як на рисунку 2.

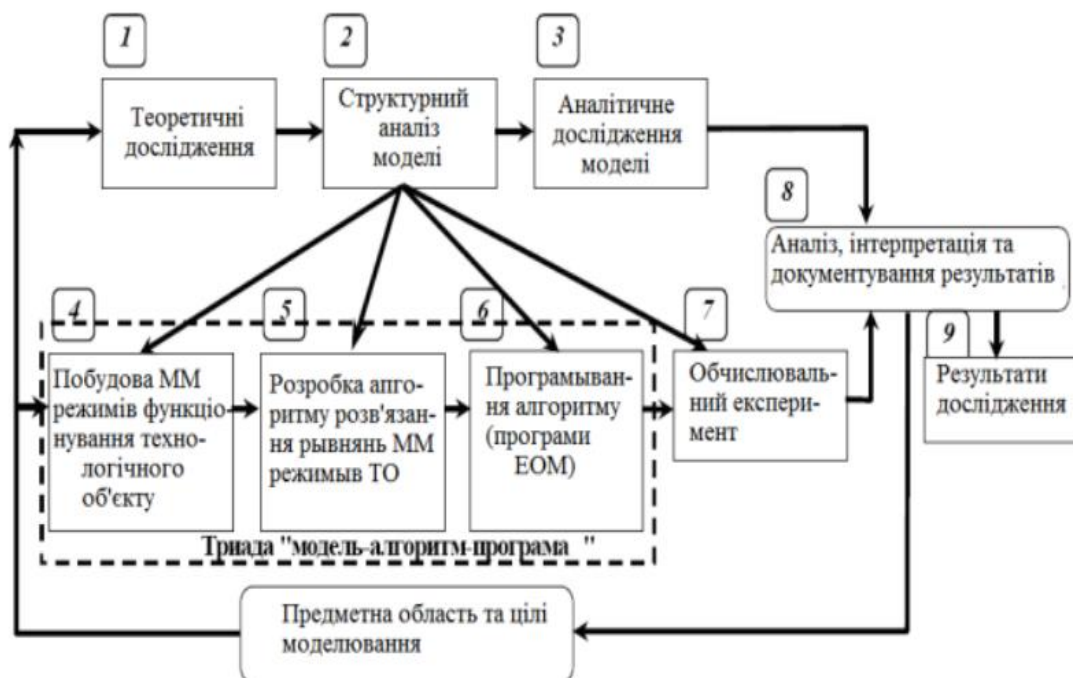


Рис. 2. Схема організації процесу комп'ютерного моделювання

Виходячи з того, що комп'ютерне моделювання застосовується для дослідження, оптимізації та проектування реальних хіміко-, біотехнологічних об'єктів (систем), можна виділити наступні етапи цього процесу:

- 1) визначення об'єкта – встановлення меж, обмежень і вимірників ефективності функціонування об'єкта;
- 2) формалізацію об'єкта (побудова моделі) – перехід від реального об'єкта до деякої логічної схеми (абстрагування);
- 3) підготовку даних – відбір даних, необхідних для побудови моделі, і подання їх у відповідній формі;
- 4) розробку моделюючого алгоритму та програми ЕОМ;
- 5) оцінку адекватності – підвищення до прийнятного рівня ступеня впевненості, з яким можна судити щодо коректності висновків про реальний об'єкт, отриманих на підставі звернення до моделі;
- 6) стратегічне планування – планування обчислювального експерименту, який повинен дати необхідну інформацію;

7) тактичне планування – визначення способу проведення кожної серії випробувань, передбаченої планом експерименту;

8) експериментування – процес здійснення імітації з метою одержання бажаних даних і аналізу чутливості;

9) інтерпретацію – побудова висновків за даними, отриманими шляхом імітації;

10) реалізацію – практичне використання моделі та результатів моделювання.

Біокаталіз і біотрансформація є процесами хімічного перетворення одного або більше речовин, що протікають під дією каталізаторів – ферментів, що використовуються в очищеному вигляді, або у складі клітин мікроорганізмів або ізольованих тваринних або рослинних клітин.

При цьому біотрансформація – це відносно неглибоке хімічне перетворення вже сформованої хімічної сполуки під впливом ферментів. При біокаталізі можливий синтез нової речовини з різних за структурою реагентів або розкладання складної речовини під впливом ферментів. Зазвичай в процесі біотрансформації, навіть якщо вони здійснюються живими клітинами мікроорганізмів, цільовим продуктом є не біомаса, а продукт біотрансформації. Найкращим способом при цьому являється безперервний процес, в якому через апарат протікає рідина, а простір апарату заповнений іммобілізованим каталізатором, який залишається в апараті впродовж досить тривалого часу. Найбільш традиційна схема апаратурної реалізації процесу біотрансформації представлена на рис. 3.

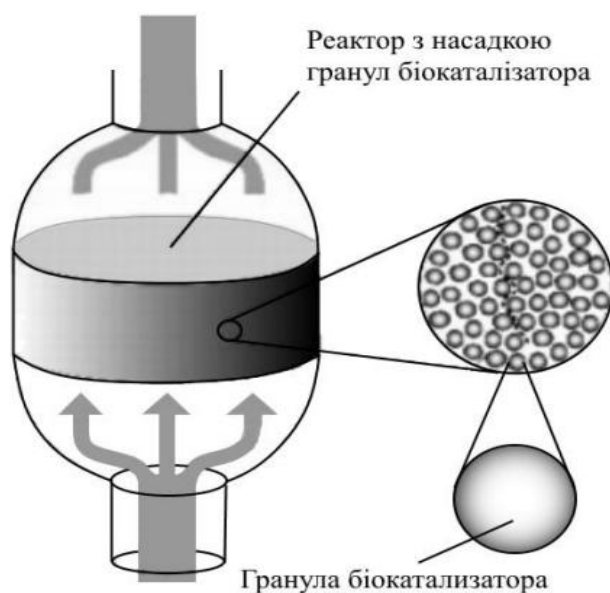


Рис. 3. Схема біореактора з нерухомою насадкою гранул біокатализатора

Особливість рішення цієї задачі полягає в тому, що в даному реакторі є дві незалежні пористі структури. Перша з них є макропористою структурою, пори якої мають характерний розмір, вимірюваний від декількох міліметрів, і утворена ця структура порожнечами між гранулами біокатализатора. Друга структура є мікропористою, пори її мають характерний розмір від декількох десятків мікрон. Формування цієї структури обумовлене будовою самих гранул біокатализатора.

Матеріальний баланс для макроструктури з урахуванням процесу біотрансформації може бути представлений простим рівнянням, що включає дифузійне і конвективне перенесення і витрату, – приплив речовини за рахунок реакції біотрансформації:

$$-D_S^* \frac{\partial^2 S}{\partial r^2} + R_S^* = 0;$$

$$-D_C^* \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} - R_C^* = 0.$$

В обох рівняннях присутня швидкість реакції біотрансформації, яка залежить не лише від хімічної кінетики ферментативних реакцій, але і від масопровідності мікропористій структурі гранули біокатализатора. Таким чином, це має на увазі формулювання рівнянь масового балансу для мікроструктури гранул біокатализатора у вигляді:

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - w_S \frac{\partial S}{\partial x} - R_S;$$

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = D_C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - w_C \frac{\partial C}{\partial x} + R_C.$$

Ускладнення в рішенні цієї системи рівнянь полягає в тому, що макро- і мікробаланс визначені в різних системах координат. Ця проблема є загальною при рішенні багатьох завдань у біотехнології, і часто вирішуються, використовуючи аналітичні наближення рішення мікробалансу. Проте засоби MatLab дозволяють зробити формулювання завдання в єдиній системі координат.

Завдання для самостійної роботи

Вивчити методологію теоретико-експериментального планування експерименту.

Методи побудови моделей зростання мікроорганізмів.

Завдання для перевірки знань

1. Який порядок планування експерименту?
2. Як здійснюється перевірка адекватності моделі?
3. Назвіть переваги і недоліки однофакторного експерименту.
4. Які об'єкти використовують в процесі комп'ютерного моделювання?
5. Для чого використовується комп'ютерне моделювання?
6. Які існують етапи матмоделювання?

Рекомендована література

1. Основи моделювання біологічних та ергатичних систем. Навчальний посібник. – Вінниця: ВНТУ, 2008. – 131 с.
2. Молекулярне моделювання біологічних систем: стан та перспективи (наукові доповіді на засіданні Президії НАН України 4 квітня 2018 року) / С.О. Єсилевський // Вісник Національної академії наук України. — 2018. — № 6. — С. 43-49. [DOI:doi.org/10.15407/vsn2018.06.043](https://doi.org/10.15407/vsn2018.06.043)
3. Малюк В.Г., Борзенков Б.І. Моделювання в біології та медицині: навч.посібн. / В.Г.Малюк, Б.І.Борзенков. – Харків: ХНУРЕ, 2005.– 212 с.
4. Бахрушин В.Є. Математичні основи моделювання систем: Навчальний посібник для студентів. - Запоріжжя: Класичний приватний університет, 2009. - 224 с. [ISBN 966-414-009-0](https://www.isbn-international.org/view/title/966-414-009-0)

Практична робота 3

Використання системи автоматизованого проєктування (САПР) при проєктуванні

Мета – ознайомитися з системами автоматизованого проєктування, дізнатись про переваги автоматизації проєктування.

Питання для підготовки до заняття

1. Інформаційна база процесу проєктування.
2. Аналіз технологічного процесу.
3. Оптимізація складу поживного середовища.
4. Математичні моделі типових біотехнологічних процесів.

Теоретичні основи

У практиці сучасного виробництва широко впроваджується автоматизація проєктно-конструкторських робіт при створенні нових технологічних ліній і виробництв - **системи автоматизованого проєктування (САПР, computer aided design)** (рис. 4).

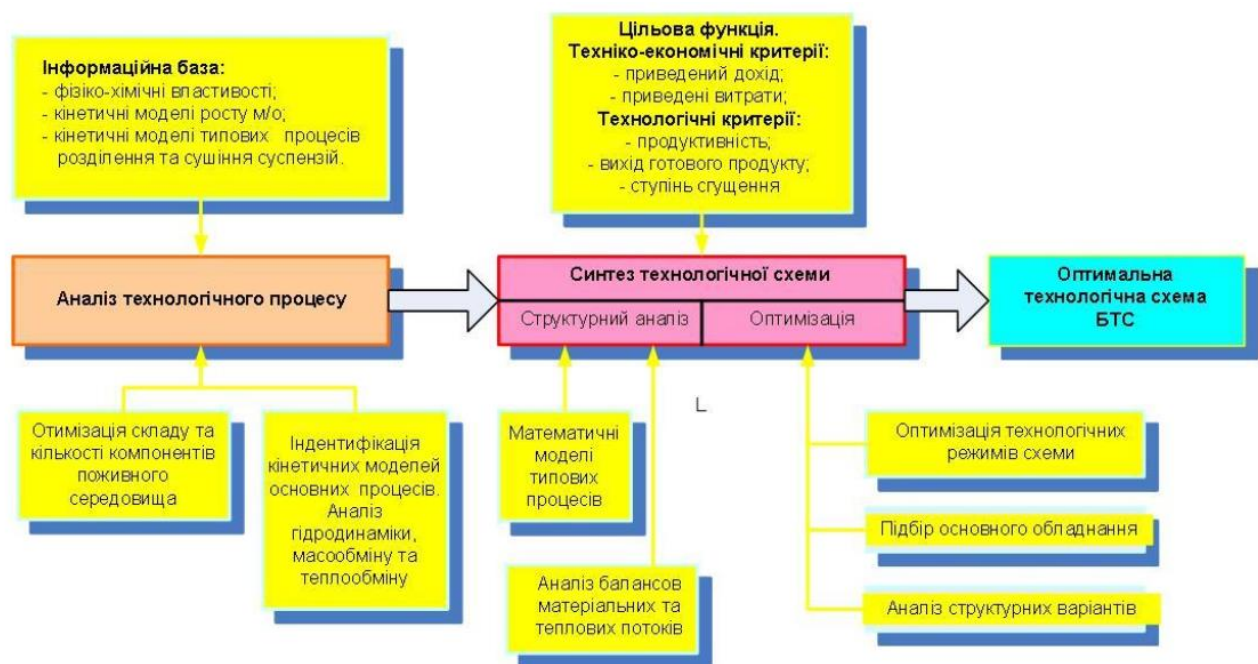


Рис. 4. Основні етапи автоматизованого технологічного проєктування біотехнологічних систем біотехнологічних систем

Використання САПР дозволяє проєктувати технологічні процеси з меншими витратами часу та засобів та збільшенням точності спроектованих процесів і програм обробки. Залежно від завдань ро-

зрізняють САПР: біотехнологічних виробництв у цілому, окремих апаратів і установок, систем контролю та управління і т. д.

Програмні комплекси САПР відносяться до числа найбільш складних сучасних програмних систем, заснованих на операційних системах Unix, Windows, мовах програмування C, C++, Java і інших, сучасних CASE технологіях, реляційних і об'єктно-орієнтованих системах керування базами даних (СКБД), стандартах відкритих систем і обміну даними в комп'ютерних середовищах.

Структура САПР. САПР складається з проектуючої і обслуговуючої підсистем. Проектуючі підсистеми безпосередньо виконують проектні процедури. Прикладами проектуючих підсистем можуть слугувати підсистеми геометричного тривимірного моделювання механічних об'єктів, виготовлення конструкторської документації, схемотехнічного аналізу.

Процес підготовки проектної документації будь-якого об'єкта включає етапи:

- передпроектної розробки (ескізного проекту);
- власне проектування (техноробочий проект).

Під час *передпроектної розробки* біотехнологічного процесу вирішують наступні завдання:

1. вибір і обґрунтування схеми біосинтезу цільового продукту, включаючи вибір типів сировини, штаму мікроорганізмів, методу утилізації або знешкодження відходів;
2. вибір і обґрунтування основних технічних рішень (технологічної схеми, типів основного устаткування) і орієнтовна оцінка техніко-економічних показників виробництва;
3. вибір району будівництва й обґрунтування доцільності будівництва проєктованого об'єкта.

Результатами передпроектної розробки є формулювання технічного завдання (ТЗ) на проектування об'єкту, складання технологічного регламенту й техніко-економічне обґрунтування ефективності виробництва.

Етап *техно-робочого проектування* включає:

1. вибір і розрахунок допоміжного устаткування;
2. вибір об'ємно-планувальних архітектурних рішень, проектування виробничих приміщень із прив'язкою до рельєфу обраного будівельного майданчика, компонування устаткування;
3. уточнення техніко-економічних показників проєктованого об'єкта та визначення його кошторисної вартості;

4. підготовка документації для будівництва та експлуатації об'єкту. Під час розробки *техно-робочого проекту* не приймають принципово нових рішень. Тут важлива погоджена робота фахівців різного профілю. Автоматизація цього етапу в меншому ступені впливає на ефективність функціонування проєктованого об'єкта, проте істотно полегшує роботу проєктувальника, скорочує строки проєктування в результаті виключення великої кількості рутинних операцій.

Найважчою та найбільш трудомісткою є етап *передпроектної розробки*. На цьому етапі вирішуються принципові питання, від яких в основному залежать якість проєкту й ефективність роботи створюваного об'єкта.

Як приклад розглянемо вибір *оптимальної технологічної схеми виробництва* на стадії *ескізного проєктування*.

Хід роботи

Завдання 1. Перед початком розробки біотехнологічного процесу визначають тип проєктних дій – тип проєктування: – будівництво нового підприємства; – реконструкція; – технічне переоснащення діючого.

Заповніть таблицю 6 вказавши відмінності типу проєктування.

Таблиця 6

Типи проєктування

Тип проєктування	Сутність	Обґрунтування для введення в дію	Ризики та обмеження
Будівництво нового підприємства			
Реконструкція			
Технічне переоснащення діючого			

Завдання 2. Використовуючи рекомендовану літературу та конспект лекцій заповніть таблицю 7.

Процес підготовки проектної документації будь-якого об'єкта включає етапи:

- передпроектної розробки (ескізний проект);
- власне проектування (техноробочий проект).

Таблиця 7

Етапи підготовки проектної документації

Етап	Сутність	Основні завдання даного етапу	Результат
Ескізний проект			
Техноробочий проект			

Завдання для самостійної роботи

Стадії проектування – техніко-економічне обґрунтування (ТЕО); техніко-економічний розрахунок (ТЕР); ескізний проект (ЕП); проект (П); робочий проект (РП); робоча документація (РД).

Завдання для перевірки знань

1. Поняття про системи автоматизованого проектування (САПР).
2. Функції САПР.
3. Етапи процесу підготовки проектної документації.
5. Поясніть особливості ескізного проекту (ЕП); проекту (П); робочого проекту (РП); робочої документації (РД).

Рекомендована література

1. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНКІОС, 2006. – 647 с.
2. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: Підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпро-дзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с.
3. Прохорова В. В. Організація виробництва: навчальний посібник / В. В. Прохорова, О. Ю. Давидова. – Х. : Вид-во Іванченка І.С., 2018. – 275 с.

Практична робота 4

Загальні принципи проектування біотехнологічних виробництв

Мета – ознайомитися з принципами проектування, організаційними формами та видами проектування, програмно-цільовою структурою проектування.

Питання для підготовки до заняття

1. Загальні принципи проектування.
2. Організаційні форми та види проектування.
3. Стратегія проектування.
4. Стадії процесу проектування.

Теоретичні відомості

Для реалізації програмно-цільового підходу до проектування була розроблена програмно-цільова структура проектування. В її основу покладено принцип доцільності розгалуження процесу на складові частини відповідно до найбільш важливих етапів існування об'єкта – від виникнення ідеї про його створення до фізичного або морального зносу об'єкта або втрати споживчого попиту.

Типовий життєвий цикл об'єктів техніки і технології включає наступні великі етапи, що пов'язані з розробкою науково-технічних прогнозів: планування розвитку науки і техніки; складання заявок на розробку і освоєння продукції; створення установок в процесі проведення науково-дослідних, дослідно-технологічних і дослідно-конструкторських робіт; створення потужностей; освоєння і виробництво продукції; експлуатація об'єкта; вдосконалення технології і поліпшення якості продукції, що випускається; зняття об'єкта з експлуатації.

Хід роботи

Завдання 1. Проектування починається із виникнення ідеї змінити ситуацію, що склалася, і виражається у виявленні потреби в такій зміні. Необхідність змінити ситуацію може бути в разі епідеміологічної ситуації, специфіки соціального стану суспільства та ін. Обґрунтуйте необхідність і можливість зміни ситуації, що склалася, у виробництві певного біотехнологічного продукту (Додаток 1).

Завдання 2. Ви – керівник біотехнологічної кампанії, який впевнений, що реалізація певного проекту дасть змогу змінити ситуацію, що склалася, і задовольнити виявлену потребу. Але на старті проекту Вашій команді важливо вирішити конкретні бізнес-завдання. Використовуючи рекомендовану літературу та конспект лекцій, в робочому зошиті заповніть таблицю 8.

Таблиця 8

Бізнес-завдання перед початком проектування

Завдання	Розробка науково-технічних прогнозів
Бізнес-цілі проекту, що розробляється	
Які завдання продукт повинен вирішити?	
Хто і в яких ситуаціях буде користуватися продуктом?	
Які обмеження є при реалізації?	
Які конкуренти у бізнесу та у продукта?	

Завдання для самостійної роботи

На підставі огляду джерел літератури з даної теми дайте власну оцінку наступним питанням:

У чому полягає концепція проекту? Якими літературними даними доцільно користуватись під час розробки проекту? Критерії оптимальності – поняття та ознаки для біотехнологічного процесу.

Завдання для перевірки знань

1. Дайте характеристику загальних принципів проектування.
2. Які існують організаційні форми та види проектування?
3. Креслярський метод проектування: переваги та недоліки.
4. Сутність програмно-цільового підходу до проектування.
5. Дайте характеристику програмно-цільової структури проектування.

Рекомендована література

1. Волошин М. Д., Шестозуб А. Б., Гуляєв В. М. Устаткування галузі і основи проектування. – Підручник. Дніпродзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. 371 с.
2. Буценко Л. М., Пенчук Ю. М., Пирог Т. П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: навч. посіб. – К.: НУХТ, 2010. – 323 с.
3. Біотехнологія: підручник / [В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський та ін.]; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНК ОС, 2006. – 647 с.
4. Проектування біотехнологічних виробництв [Електронний ресурс] : електрон. метод. рекомендації до практичних занять та самостійної роботи з курсу «Проектування біотехнологічних виробництв» для студ. першого (бакалавр.) рівня вищої освіти / уклад.: Г. В. Ямборко. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 103 с.

Практична робота 5

Життєвий цикл проекту

Мета – ознайомитися з етапами проектування у життєвому циклі проекту.

Питання для підготовки до заняття

1. Поетапна організація проектування.
2. Початкове формулювання мети проектування.
3. Джерела інформації про можливості реалізації сформульованої мети проектування.
4. Створення «банку ідей».

Теоретичні відомості

Поетапна організація проектування дозволяє визначати фактичний стан проекту, способи реалізації і терміни виконання конкретних робіт, іншими словами, обирати стратегію проектування (рис. 5).

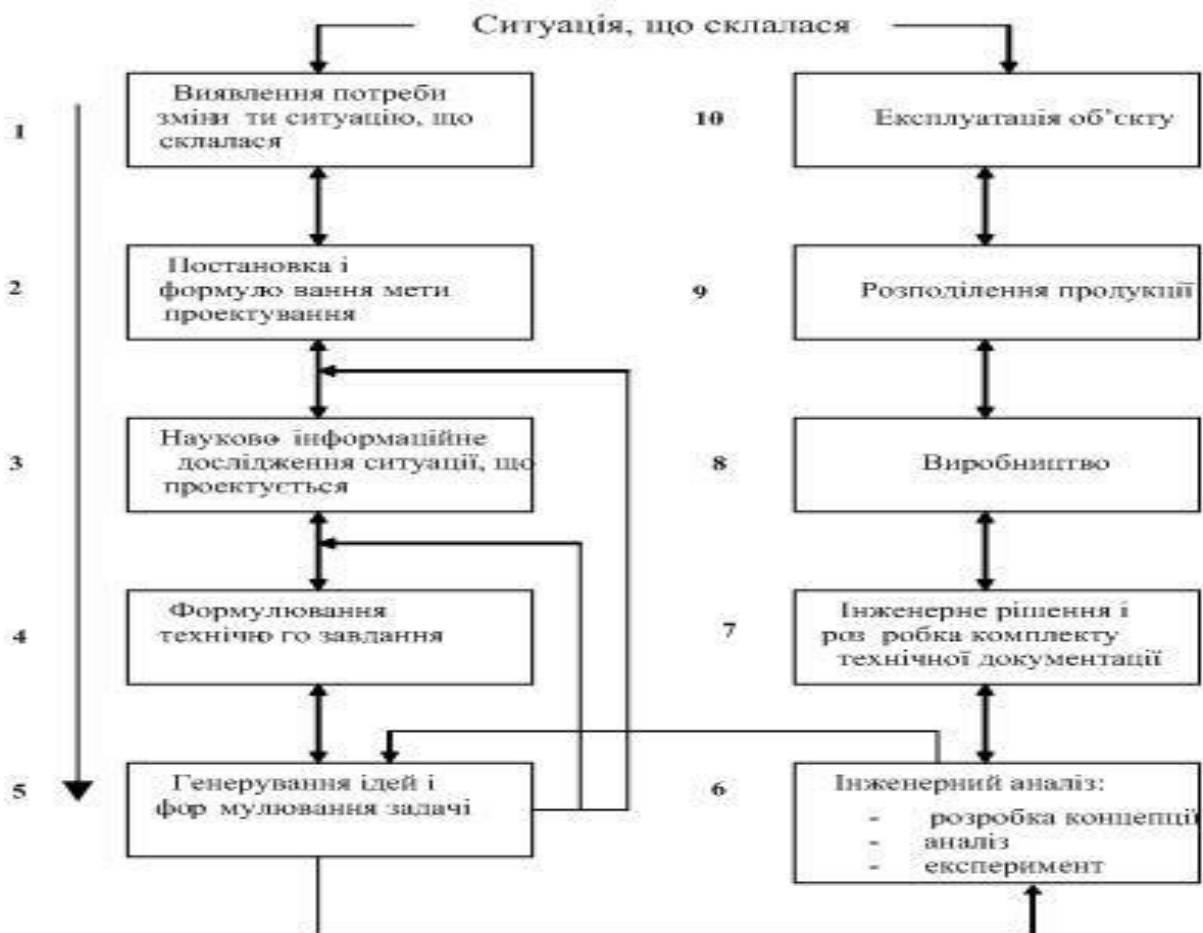


Рис. 5. Блок-схема процесу проектування

Хід роботи

Завдання 1. До початку проектних робіт замовник надає проєктувальникові вихідні дані для проєктування (ВД) – довідковий матеріал, який готує проєктанту технолог для створення виробництва, до складу якого входить ТЕО (техніко-економічне обґрунтування). Складіть ТЕО на проєктування біотехнології отримання певного продукту (Додаток 1). Повинна бути присутня така інформація:

- загальні відомості про технологію;
- актуальність даної роботи і підстави для її виконання;
- мета і галузь застосування отриманої продукції.
- ефективність запровадження запропонованої технології у порівнянні з сучасними рішеннями аналогічних виробництв вітчизняної та зарубіжної практики та їх техніко-економічні показники.
- потреби в означеній біологічно-активній речовині на сьогоднішній день та на перспективу з урахуванням реалізації супутніх продуктів, які отримують під час переробки відходів.

Завдання 2. ТЗ – найважливіший юридичний документ на розробку науко- дослідної теми або проєкту, розробляється у відповідності з ГОСТ 15.001-73, що завіряється обома сторонами проєктного процесу. Невиконання його приводить до фінансової та адміністративної відповідальності. Загалом ТЗ складається з 7 розділів: Найменування об'єкту розробки, та область застосування; Підстава для розробки та назва проєктної організації; Мета розробки; Джерела розробки; Технічні вимоги; Економічні показники; Порядок контролю і приймання об'єкту. Також до ТЗ можуть входити і додаткові розділи, напр., «Ризики». Це фактори, які можуть вплинути на вартість і терміни виконання робіт. Опишіть ймовірні ризики при виробництві певного біотехнологічного продукту згідно наступної схеми: заголовок; ідентифікація ризику; ймовірність ризику; вартість; порядок дій при виникненні ризику.

Завдання для самостійної роботи

Призначення етапу «Розподіл продукції» полягає в організації контактів між сферами виробництва і споживання і управління цими контактами з метою встановлення і підтримки рівноваги між виробництвом і споживанням, тобто збутом і попитом. У залежності від

призначення підприємства рівновагу між виробництвом і споживанням можна забезпечити, взявши за основу один з трьох принципів:

- 1) поставити виробництво в залежність від споживання;
- 2) поставити споживання в залежність від виробництва;
- 3) встановити рівновагу між виробництвом і споживанням.

Запропонуйте та обґрунтуйте власний варіант забезпечення рівноваги між виробництвом певного продукту і його споживанням.

Завдання для перевірки знань

1. Вихідні дані на проєктування.
2. Зміст технологічних вихідних даних на проєктування.
3. Зміст та призначення ТЗ.
4. Стратегія та стадії проєктування.
5. Продуктовий розрахунок одержання біотехнологічних препаратів мікробного синтезу.

Рекомендована література

1. Герасименко В. Г. Біотехнологія: Підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНК ОС, 2006. - 647 с.
2. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проєктування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпродзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с.
3. Прохорова В. В. Організація виробництва: навчальний посібник / В. В. Прохорова, О. Ю. Давидова. – Х.: Вид-во Іванченка І.С., 2018. – 275 с.

Практична робота 6

Стратегія планування, компоновання та масштабування біотехнологічних виробництв

Мета — ознайомитися з принципами компоновання обладнання, зокрема щодо підготовки технологічного повітря.

Питання для підготовки до заняття

1. Санітарна підготовка виробничих приміщень, обробка мийними, дезінфікуючими та мийно-дезінфекційними засобами для зниження рівня загального забруднення та мікробної контамінації.
2. Мікробіота повітря.
3. Очищення та знезараження повітря.
4. Три фази бактеріальних аерозолів.
5. Санітарно-показові мікроорганізми повітря.

Теоретичні відомості

Класифікація чистих приміщень визначається за рівнем максимально допустимих частинок і життєздатних організмів у повітрі на 1 м. куб. Розрізняють чотири основні класи (табл. 9).

Таблиця 9

Характеристика чистоти повітря

Клас чистоти	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря, мкм		Максимально допустима кількість життєздатних мікроорганізмів
	0,5 мкм	5 мкм	КУО/м ³
A	3500	0	1
B	3500	0	10
C	350 000	2000	100
D	3 500 000	20000	500

Варто зазначити, що контакт з нестерильними матеріалами можливий лише в приміщеннях класів C і D. З метою своєчасної очистки приміщень від забруднень, що вносяться з менш чистих зон, рекомендується:

1. Регулярно підтримувати більш високий тиск в чистій зоні приміщення, ніж в поряд розташованих.
2. Повітряний потік по швидкості там, де знаходяться межі зон, повинен бути значно вище. А ось зворотний рух повітря істотно збільшує ризик забруднення.

Хід роботи

Завдання 1. Охарактеризуйте клас чистоти повітря певного біотехнологічного виробництва (**Додаток 1**). Зверніть увагу, що вимоги до рівня чистоти приміщень різні, тут все залежить від мети проекту: захист продукту або самого процесу, повна ізоляція продукту, а також поєднання обох вимог.). Опишіть наступні позиції:

1. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності Національному стандарту, який відповідає ISO 14644- 4:2001 Clean rooms and associated controlled environments – Part 4: Design, construction and start-up (Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища);
2. Концепція контролювання забруднень у чистому приміщенні, операційні системи й критерії якості експлуатації, які застосовують для досягнення необхідного рівня чистоти;
3. Методи випробувань;
4. Протокол чистоти й процедури прибирання;
5. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію.

Завдання 2. Охарактеризуйте різні типи фільтруючих матеріалів для стерилізації аераційного повітря: керамічні або металокерамічні перегородки, ацетилцелюлоза, базальтове тонке та супертонке волокно, перхлорвінілове волокно, поліакрилонітрильне волокно, скловолокна (СТВ). Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10

Характеристика фільтрувальних матеріалів

Матеріал	Для якого обладнання призначений	Спосіб фіксації в корпусі фільтра	Переваги	Недоліки

Завдання для самостійної роботи

Охарактеризуйте стандартні методи визначення загального мікробного числа повітря – седиментаційний та аспіраційний метод.

Визначте їх переваги та недоліки.

Як виявити наявність стафілококів і стрептококів у повітрі?

Завдання для перевірки знань

1. Методи підготовки повітря біотехнологічних виробництв.
2. Що використовують в якості фільтрувальних матеріалів?
3. Система очищення повітря на виробництві.
4. Стабілізація термодинамічних параметрів повітря (кондиціонування).
5. Стерилізація повітря у головних фільтрах.
6. Стерилізація повітря в індивідуальних фільтрах.
7. Коефіцієнт проскоку $K_{\text{п}}$, %.

Рекомендована література

1. Буценко Л.М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: навчальний посібник /Л.М. Буценко, Ю. М. Пенчук, Т.П. Пирог. – К.: НУХТ, 2010. – 323 с.
2. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпродзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с.
3. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. - К. : ІНК ОС, 2006. – 647 с.
4. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навч. посіб. / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. – Київ: ФОП Корзун Д.Ю., 2014. – 252 с.

Практична робота 7

Підготовка технологічного обладнання

Мета — ознайомитися з вимогами щодо підготовки та стерилізації технологічного обладнання на біотехнологічному виробництві.

Питання для підготовки до заняття

1. Апарати біотехнологічних виробництв.
2. Обладнання для культивування мікроорганізмів.
3. Устаткування для процесів подрібнення.
4. Устаткування для стерилізації.
5. Обладнання для проведення процесів сушіння.

Теоретичні відомості

Технологічні процеси переробки різноманітної сировини в продукти здійснюються в апаратах та машинах. В апаратах відбуваються теплообмінні, масообмінні, фізико-хімічні, біохімічні та інші процеси, що зумовлюють зміни хімічних чи фізичних властивостей або агрегатного стану оброблюваного продукту. Характерною ознакою апарата є наявність реакційного простору або робочої камери. У машинах здійснюється механічний вплив на продукт, властивості якого, як правило, при цьому не змінюються, а змінюється лише форма, розміри та інші фізичні параметри. Особливістю машин є наявність робочих органів, що рухаються та безпосередньо впливають на продукт.

Виділяють три основні класифікації процесів біотехнологічних виробництв:

- 1) за основними закономірностями перебігу та рушійною силою;
- 2) за способом організації процесу або структурою робочого циклу;
- 3) за зміною параметрів процесу в часі.

Підготовка обладнання як складова санітарної підготовки виробництва направлена на досягнення необхідного рівня чистоти та асептичності. Наприклад, підготовка інокуляторів, ферментерів та установок для проведення безперервної стерилізації (УБС) включає такі операції:

- Миття обладнання.
- Перевірка на герметичність ємкісного обладнання, з'єднань, комунікацій.
- Стерилізація обладнання.

Хід роботи

Завдання 1. Рідини і гази, які використовуються у біотехнології, часто необхідно транспортувати трубопроводами як на підприємствах (для подачі в апарати та установки, з цеху в цех тощо), так і поза ними (для отримання вихідної сировини або відправки готової продукції тощо). Цю задачу можна вирішити просто, якщо рідина переміщується з високого рівня на низький самопливом. Але частіше в техніці доводиться вирішувати зворотну задачу – транспортування рідини з нижчого рівня на високий. Для цього використовують гідравлічні машини, в яких механічна енергія двигуна перетворюється на енергію рідини, яка транспортується, внаслідок підвищення її тиску. Ці машини можна розподілити на три групи:

- 1) насоси (для переміщення рідин);
- 2) вентилятори (для переміщення газів);
- 3) компресори (для стискування й переміщення газів).

Заповніть таблицю 11 відомостями щодо підготовки обладнання до виробничого етапу біотехнологічного виробництва.

Таблиця 11

Етапи підготовки обладнання до виробничого етапу біотехнологічного виробництва

Апарат	Стадія підготовки		
	Миття	Перевірка на герметичність	Стерилізація
Насоси			
Вентилятори			
Компресори			

Завдання 2. Обов'язковим елементом підготовки обладнання є перевірка якості проведених робіт – для цього проводять профілактичний огляд та перевірку на герметичність. Як правило, така перевірка проводиться перед стерилізацією, коли проявляються можливі нещільності у місцях з'єднання елементів обладнання та апаратури. Перевірка на герметичність ємнісного обладнання, з'єднань, та комунікацій проводиться за допомогою:

- розчином господарського мила;
- використання галоїдних течешукачів.

Завдання: охарактеризуйте та порівняйте обидва методи.

Завдання для самостійної роботи

Правила безпеки роботи з біооб'єктами промисловості.

Вимоги до персоналу.

Устаткування та апаратура для приготування та стерилізації поживних середовищ: класифікація та характеристика.

Проектування засобів утримання та вивозу небезпечних відходів на підприємстві.

Завдання для перевірки знань

1. Надайте визначення поняттям «процес», «апарат», «машина».
2. Наведіть класифікацію технологічних процесів за рушійною силою.
3. Охарактеризуйте типи процесів за способами організації.

Рекомендована література

1. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпродзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371 с.
2. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНК ОС, 2006. – 647 с.
3. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навчальний посібник / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. – Київ: ФОП Корзун Д. Ю., 2014. – 252 с.

Практична робота 8

Асептика біотехнологічних виробництв

Мета – ознайомитися з вимогами щодо стерилізації поживних середовищ на біотехнологічному виробництві.

Питання для підготовки до заняття:

1. Які операції включає стадія допоміжних робіт щодо підготовки поживних середовищ?
2. Способи приготування поживних середовищ.
3. Причини контамінації компонентів поживних середовищ.
4. Способи стерилізації поживних середовищ на виробництві.

Теоретичні відомості

Для стерилізації поживних середовищ використовують 3 способи впливу: фізичний; хімічний; біологічний.

Хімічні методи. В основі способів – висока специфічна (вибіркова) чутливість мікроорганізмів до різних хімічних речовин, що обумовлено фізико-хімічною структурою їх клітинної оболонки та протоплазми. Хімічна стерилізація поділяється на стерилізацію розчинами (речовинами) та стерилізацію газами.

До фізичних методів стерилізації належать:

- Теплова (термічна) стерилізація: парою під тиском; текучою парою; тіндалізація; повітряна;
- Радіаційна стерилізація;
- Ультразвукова стерилізація;
- Стерилізація струмами високої та надвисокої частоти;
- Стерилізація ультрафіолетовим випромінюванням;
- Стерилізація ІЧ- та лазерним випромінюванням.

Біологічний метод передбачає використання антисептиків та дезінфектантів.

За принципом дії розрізняють стерилізацію безперервну і періодичну.

Періодична стерилізація поживного середовища передбачає:

- всі компоненти середовища розчиняють у воді та змішують в одному реакторі,
- нагрівають поживне середовище до 135 °С,
- витримують ПС при цій температурі протягом години,
- охолоджують ПС до 45–35 °С.

Процеси періодичної стерилізації рідких середовищ здійснюються або в спеціальних апаратах, або безпосередньо у ферментерах після їх завантаження.

У випадку проведення безперервного процесу стерилізації компоненти середовища вуглеводного складу готують окремо від компонентів середовища, що містять азотисті речовини.

Хід роботи

Завдання 1. Термічний спосіб найбільше відповідає техніко-економічним вимогам виробництва. Цей метод оснований на тому, що при високих температурах гинуть як вегетативні клітини, так і спори мікроорганізмів. Заповніть таблицю 12 інформацією щодо ознак різновидів теплової (термічної) стерилізації. Зверніть увагу на необхідне обладнання, оптимальні параметри процесу, основне призначення, а також на виявлені переваги та недоліки.

Таблиця 12

Ознаки різновидів теплової (термічної) стерилізації

Тип стерилізації	Необхідне обладнання	Параметри процесу	Призначення	Переваги	Недоліки
Парою під тиском					
Текучою парою					
Тіндалізація					
Електронагрів					

Завдання 2. Порівняйте безперервну і періодичну стерилізацію поживних середовищ. Вкажіть наступні ознаки: особливості конструктивного оформлення, призначення, переваги, недоліки.

Завдання для самостійної роботи

Правила безпеки роботи з біооб'єктами промисловості. Вимоги до персоналу.

Устаткування та апаратура для приготування та стерилізації поживних середовищ: класифікація та характеристика.

Проектування засобів утримання та вивозу небезпечних відходів на підприємстві.

Завдання для перевірки знань

1. Біохімічний та мікробіологічний контроль стадій підготовки поживного середовища.
2. Устаткування та апаратура для стерилізації поживних середовищ.
3. Кінетика термічної стерилізації рідких поживних середовищ.
4. Питома швидкість гибелі мікроорганізмів.
5. Завантаження стерильного поживного середовища у простерилізований ферментер.
6. Проведення аналізу поживного середовища за основними біохімічними показниками.

Рекомендована література

1. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпродзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с.
2. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНКІОС, 2006. – 647 с.
3. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навчальний посібник / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. – Київ: ФОП Корзун Д. Ю., 2014. – 252 с.

Практична робота 9

Проектування промислового біотехнологічного виробництва

Мета – здобути знання щодо обґрунтування вибору способу виробництва біотехнологічної продукції, підбору обладнання для забезпечення оптимальних умов проведення усіх стадій біосинтезу

Питання для підготовки до заняття

1. Обґрунтування вибору способу біосинтезу.
2. Типи культивування продуцентів БАР.
3. Культивування умовно-асептичне.
4. Асептичний біосинтез.
5. Підбір обладнання для забезпечення оптимальних умов протікання стадії біосинтезу.
6. Основні фактори впливу, що визначають вибір ферментеру.

Теоретичні відомості

Стадія біосинтезу є найбільш відповідальним етапом виробництва біотехнологічної продукції. Виходячи з основної концепції біотехнології – “Основною метою біосинтезу є отримання максимальної кількості цільового продукту за рахунок оптимізації фізико-хімічних параметрів оточуючого середовища” проводиться вибір режимів культивування.

Режими культивування обумовлюють параметри рН, температури, інтенсивності перемішування, враховуючи вплив зрізових зусиль на клітини біологічних агентів, рівень аеробності поживного середовища. Підставою для вибору параметрів біосинтезу є інформація про мікроорганізм-продуцент.

Процес виробництва біологічно активних речовин, в тому числі і біомаси, технологічно і технічно може реалізовуватися різними способами. Особливості обраних способів біосинтезу впливатимуть на хід всього виробничого процесу. Тому технологічна схема, що покладена в основу виробництва, повинна забезпечувати найкраще поєднання виробничих заходів з точним дотриманням оптимальних умов проведення кожної виробничої стадії. Вибір типу біосинтетичних процесів повинен враховувати стійкість біологічного агента до культивування в безперервному режимі, схильність біологічного агента до реверсії та інше.

Обґрунтування методу проведення біосинтезу супроводжується вибором типу ферментера. При цьому враховується можливий вплив

надлишкових зрізових зусиль на фенотипічні ознаки мікроорганізму, особливо це актуально при культивуванні міцеліальних культур мікроорганізмів.

На підставі інформації про потреби продуцента в розчиненому кисні обґрунтовується вибір режимів перемішування та інтенсивності аерації для забезпечення необхідної інтенсивності масопередачі.

Хід роботи

Завдання 1. Обґрунтуйте вибір методу проведення біосинтезу у процесі виробництва певного біотехнологічного продукту (**Додаток 1**):

- аналіз технологічного процесу з погляду фізико-хімічних перетворень, які відбуваються на кожній стадії (операції);
- до якого типу біосинтезу належить запропонований вами (аеробний, анаеробний) температурний режим (мезофільний, термофільний); періодичний, напівперіодичний або безперервний (хемостатна або інша система керування процесом); необхідність забезпечення асептичності біосинтезу (асептичні, умовно асептичні, неасептичні умови)
- умови культивування: об'єм завантаження поживного середовища, тривалість процесу, фізико-хімічні показники культуральної рідини (температура, T° , концентрація основних поживних речовин, концентрація цільової біологічно активної речовини), інтенсивність аерації (інтенсивність масопередачі розчиненого кисню), швидкість обертання вала перемішувального пристрою, кількість повітря, яке надходить на аерацію.

Завдання 2. Обґрунтуйте вибір обладнання для проведення біосинтезу певного біотехнологічного продукту (**Додаток 1**):

- обґрунтування вибору обладнання;
- опис конструктивних характеристик ферментера: способу введення енергії на перемішування; конструкції перемішувального пристрою, конструкції аератора, систем терморегуляції, конструкції пробовідбірників, конструкції парового затвору та ін.

Завдання для самостійної роботи

При глибинному способі культуру вирощують на рідкому середовищі при перемішуванні і примусовій аерації. Метод глибинного вирощування застосовується в двох формах: культивування в умовно-асептичних умовах та культивування в асептичних умовах. Порівняйте ці форми культивування. Зверніть увагу на:

- можливість скорочення виробничих площ,
- виключення важкої невиробничої ручної праці,
- покращення гігієни праці,
- спрощення механізації та автоматизації виробництва,
- можливість переходу на безперервний спосіб культивування,
- збільшення раціонального використання поживних речовин,
- зменшення відходів виробництва у вигляді нерозчинних осадів твердого поживного середовища,
- одержання продукту вищої активності.

Завдання для перевірки знань

1. Особливості культивування в умовно-асептичних умовах та в асептичних умовах.
2. Вимоги до промислових біореакторів.
3. Специфічні ознаки ферментерів для проведення виробничого біосинтезу
4. Базові вимоги (обмеження), які потрібно враховувати при конструюванні або виборі типового ферментера.
5. Поняття турбогіпобіозу.
6. Проаналізуйте, які морфологічні та фізіолого-біохімічні зміни відбуваються з біологічним агентом під час виробничого культивування.

Рекомендована література

1. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпродзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с.
2. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНК ОС, 2006. – 647 с.
3. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навчальний посібник / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. – Київ: ФОП Корзун Д. Ю., 2014. – 252 с.
4. Проектування біотехнологічних виробництв [Електронний ресурс] : електрон. метод. рекомендації до практичних занять та самостійної роботи з курсу «Проектування біотехнологічних виробництв» для студ. першого (бакалавр.) рівня вищої освіти / уклад.: Г. В. Ямборко. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 103 с.

Практична робота 10

Проектування виділення продуктів біосинтезу

Мета – ознайомитись з проектування виділення продуктів біосинтезу, його характеристики.

Питання для підготовки до заняття

1. Основні товарні форми продуктів мікробного синтезу.
2. Отримання концентратів.
3. Отримання очищених препаратів.
4. Розділення фаз культуральної рідини.
5. Виділення цільової речовини і методи отримання готового продукту.

Теоретичні відомості

Всі продукти, що отримують в ході біотехнологічного виробництва, можна розділити на дві групи:

1. Продукти основної біотехнології – великотоннажні виробництва *з невисоким ступенем очищення*:

– технічні ферментні препарати: напр. протеази (для обробки шкур); амілази (для часткового гідролізу крохмалю в крохмальвмісних видах харчової сировини, обробки борошна), пектинази (для освітлення соків);

– харчові добавки або сировина для їх приготування (білок одноклітинних організмів);

– мікробіологічні засоби захисту рослин, часто являють собою висушену культуру мікроорганізмів, патогенних для комах-шкідників сільського господарства;

– метаболіти для використання в їжі, кормах, для медицини та ветеринарії.

2. Продукти тонкої біотехнології – комплекс процесів і виробництв, орієнтований на отримання *високо очищених продуктів*:

– ферментні препарати, що використовують в медицині в якості лікарських засобів, при обробці харчових продуктів, як аналітичні реагенти в клінічній лабораторній діагностиці та виробництві (при контролі за ходом технологічних процесів і якістю готової продукції хімічної технології та біотехнології);

– діючі основи лікарських засобів (інсулін та інші речовини гормональної дії).

Продукти, що отримують в процесах, заснованих на життєдіяльності мікроорганізмів, розподіляються на три основні категорії:

1-а категорія – *біомаса*, яка є цільовим продуктом (білок однок-

літинних) або використовується в якості біологічного агента (біометаногенез, бактеріальне вилуговування металів);

2-а категорія – *первинні метаболіти* – це низькомолекулярні сполуки, необхідні для росту мікроорганізмів в якості будівельних блоків макромолекул, коферментів (амінокислоти, вітаміни, органічні кислоти);

3-а категорія – *вторинні метаболіти* (ідіоліти) – це сполуки, що не потрібні для росту мікроорганізмів і не пов'язані з їх ростом (антибіотики, алкалоїди, гормони і токсини).

Завершальна стадія біотехнологічного процесу – *виділення цільового продукту* залежить від того, чи накопичується продукт у клітині, чи виділяється в культуральну рідину, або ж продуктом є сама клітинна маса.

Методами відділення біомаси від культуральної рідини є сепарування та центрифугування; фільтрація; осадження за допомогою флокулянтів; дистиляція; сублімація; зневоднення (випарювання, сушіння); ліофілізація; заморожування; осадження шляхом змін розчинності речовини; кристалізація; сорбція; екстракція; ультрафільтрація на мембранних фільтрах.

У виробництвах, де цільовим продуктом є саме клітини, культуральна рідина піддається лише очищенню, що дозволяє використовувати водну фазу багато разів і знизити утворення стічних вод.

Якщо кінцевий продукт у процесі біоконверсії потрапляє в культуральну рідину, він виділяється шляхом екстракції, іонообміну, кристалізації або за допомогою мікро- та ультрафільтрації через полімерні мембрани зі спеціально підібраним розміром отворів.

Для виділення та очищення продуктів із клітин продуцента, вводять стадію руйнування клітинних оболонок (дезінтеграція біомаси); зазвичай для цього застосовуються механічні, хімічні або комбіновані методи.

Хід роботи

Завдання 1. Характеристика кінцевої продукції певного біотехнологічного виробництва (**Додаток 1**):

- назва препарату (продукції) відповідно до затвердженого на цей продукт нормативно-технічного документа – ДСТУ, ГОСТ, ОСТ, ГСТУ, ТУ;

- стисле викладення способу отримання продукту з визначенням продуцента біологічно активної речовини, способу культивування, методів виділення та очищення;

- кількісний і якісний склад кінцевої продукції виробництва:

масова частка діючих та допоміжних речовин;

- основне призначення продукції, що охоплює:
 - категорію продукції (лікарський або ветеринарний препарат, проміжний продукт, харчова домішка, державний стандартний зразок, хімічний реактив тощо);
 - характеристику і галузь використання препарату.
- особливі властивості (специфікації якості):
 - фізико-хімічні показники (вміст, активність біологічно активних речовин, вологість, гранулометричний склад, колір), термін придатності;
 - особливі заходи під час зберігання та транспортування (термін зберігання, температура зберігання, вологість, вплив сонячного світла та ін.);
 - характеристика упаковки;
 - методи контролю специфікацій якості;
- нормативні вимоги до упаковки, маркування, транспортування, зберігання та терміну придатності препарату (продукції).

Завдання 2. Баромембранні методи очищення розчинів, які класифікуються по розмірах пор використовуваних мембран, широко застосовуються в біотехнології. Охарактеризуйте та порівняйте баромембранні методи очищення БАР. Дані внести у таблицю 13.

Таблиця 13

Порівняльна характеристика баромембранних методів очищення БАР

Характеристика	Метод			
	зворотний осмос	ультрафільтрація	мікрофільтрація	тонка фільтрація
Розмір пор мембрани, мкм	$\sim 3 \cdot 10^{-4}$	$15 \cdot 10^{-5}$	0,2	10
Розміри затримуваних часток, см	від $5 \cdot 10^{-8}$ до $8 \cdot 10^{-5}$	від $3 \cdot 10^{-7}$ до $1 \cdot 10^{-4}$	від $5 \cdot 10^{-6}$ до $2 \cdot 10^{-3}$	більше $2,5 \cdot 10^{-3}$
Розділюючий елемент мембрани				
Апаратурне оформлення				
Використання				
Переваги				
Недоліки				

Завдання для самостійної роботи

Порівняйте принципи вибору методів виділення та отримання товарного продукту: стадії отримання концентратів та стадії отримання зневодненої форми препарату.

Завдання для перевірки знань

Від чого залежить вибір методу виділення цільового продукту?
Як впливають властивості кінцевого продукту на вибір методу його виділення?

Стадії отримання зневодненої форми препарату.

Флотація: принцип дії, конструкції апаратів.

Фільтрування: параметри, види, конструкції.

Центрифугування: параметри, види, конструкції.

Сепарування: параметри, види, конструкції.

Випарювання: параметри, види, конструкції.

Сушіння: параметри, види, конструкції.

Рекомендована література

1. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К.: ІНК ОС, 2006. – 647 с.

2. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навчальний посібник / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. – Київ: ФОП Корзун Д. Ю., 2014. – 252 с.

Практичне заняття 11

Структура мікробіологічного виробництва

Мета – ознайомитися з особливостями та класифікацією мікробіологічних виробництв.

Питання для підготовки до заняття

1. Фізіологічні особливості мікроорганізмів-продуцентів.
2. Способи культивування мікроорганізмів-продуцентів.
3. Вимоги до асептичності мікробіологічного виробництва.
4. Форми одержуваного біопрепарату.
5. Вкажіть параметри, за якими оцінюються біооб'єкти.

Теоретичні відомості

Базою мікробіологічних виробництв є процеси мікробного біосинтезу, за допомогою яких одержують біологічно активні речовини (БАР), виробництво яких хімічним шляхом або неможливо, або економічно недоцільно.

Переваги мікробіологічних способів одержання БАР полягають у тому, що процеси проводять при невисокій температурі (20–40 °С) і атмосферному тиску, з використанням недорогої й доступної сировини, у багатьох випадках відходів інших виробництв.

Для класифікації мікробіологічних виробництв істотними ознаками є:

- форма одержуваного біопрепарату;
- фізіологічні особливості мікроорганізмів-продуцентів;
- спосіб їхнього культивування.

Основною стадією мікробіологічних виробництв є власно біотехнологічна стадія (ферментація, біотрансформація, біокаталіз, метанове бродіння, біоокиснення, біокомпостування, біосорбція, біодеградація, бактеріальне вилуговування), на якій з використанням того або іншого біологічного агента-об'єкта (мікроорганізмів, ізольованих клітин, тканин, ферментів чи клітинних органел), виникає утворення цільового продукту за наступними технологічними процесами:

– *ферментація* – процес, який здійснюється шляхом культивування мікроорганізмів (виробництво кефіру, йогурту шляхом молочнокислого бродіння; виробництво спирту, пива – спиртовим бродінням; виробництво амінокислоти лізину, лимонної кислоти з меляси – відходів цукрового виробництва; виробництво кормового білка шляхом нарощування дріжджової біомаси);

– *біотрансформація* – процес перетворення хімічної структури речовини під впливом ферментативної активності клітин мікроорганізмів або готових ферментів. При цьому не виникає накопичення клітин мікроорганізмів, а здійснюється хімічна модифікація речовин субстрату шляхом додавання чи віднімання радикалів, гідроксильних іонів або дегідрування (виробництво стероїдних гормонів, алкалоїдів, антибіотиків);

– *біокаталіз* – хімічне перетворення речовини з використанням ферментів біокаталізаторів (культивування грибів шляхом ферментативного руйнування целюлозовмісних рослинних відходів, використання біосенсорів);

– *метанове бродіння* – переробка органічних відходів за допомогою асоціації метаногенних мікроорганізмів в анаеробних умовах (виробництво біогазу з використанням органічних відходів);

– *біоокиснення* – утилізація речовин-забруднювачів за участю мікроорганізмів або асоціації мікроорганізмів в аеробних умовах (початкова аеробна стадія силосування, очищення стічних вод з використанням біофільтрів);

– *біокомпостування* – це зниження кількості шкідливих органічних речовин у твердих відходах за допомогою асоціації мікроорганізмів (наприклад, мікробне очищення ґрунту від нафтових забруднень);

– *біосорбція* – поглинання шкідливих домішок із газів або рідин мікроорганізмами, які закріплені на спеціальних твердих носіях (наприклад, очищення стічних вод з використанням біофільтрів);

– *біодеградація* – руйнування шкідливих сполук під впливом мікроорганізмів-деструкторів (анаеробна стадія силосування, мікробне розкладання пестицидів);

– *бактеріальне вилуговування* – процес переведення нерозчинних сполук металів за допомогою мікроорганізмів у розчинний вигляд (виділення металів із піритних руд).

Хід роботи

Завдання 1. У робочому зошиті заповніть таблицю 14 щодо складових мікробіологічного виробництва з урахуванням процесів, що відбуваються на кожній його стадії (сировина, мікробна культура, основна стадія, готова продукція, відходи виробництва).

Таблиця 14

Складові мікробіологічного виробництва

Біотехнологічне виробництво	Біотехнологічні стадії			
	Сировина, мікробна культура	Основна стадія	Готова продукція	Вид відходів, утилізація
Спиртове виробництво				
Виробництво біогазу				
Очищення стічних вод				
Виробництво кисломолочних продуктів				

Завдання 2. У робочому зошиті заповніть таблицю 15 щодо характерних особливостей мікроорганізмів, які застосовуються у мікробіологічних виробництвах.

Таблиця 15

Властивості мікроорганізмів-продуцентів

Мікроорганізм	Тип харчування	Джерело енергії/вуглецю/ донор електронів	Механізм утворення кінцевого продукту	Фізіологічні особливості
Автотрофні бактерії				
Гетеротрофні бактерії				
Аеробні бактерії				
Анаеробні бактерії				
Дріжджі				
Актиноміцети				
Гриби				

Завдання для самостійної роботи

На підставі огляду літературних джерел з даної теми (реферування) охарактеризуйте основні вимоги до продуцентів, що використовуються у біотехнології та надайте відмінні (від хімічних) особливості біотехнологічних процесів мікробіологічного виробництва.

Завдання для контролю знань

1. Вкажіть, з яких стадій складається біотехнологічний процес.
2. Переваги мікробіологічних способів одержання БАР.
3. Особливості мікробіологічних процесів одержання БАР.
4. База мікробіологічних виробництв.
5. Особливості процесів ферментації.
6. Підходи до класифікації мікробіологічних виробництв.
7. Етапи розробки оптимальної технології певного виду мікробіологічної продукції.

Рекомендована література

1. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНК ОС, 2006. – 647 с.
2. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпро-дзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с. 26.
3. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навчальний посібник / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. –Київ: ФОП Корзун Д. Ю., 2014. – 252 с.

Практичне заняття 12

Вимоги нормативного забезпечення біотехнологічних виробництв

Мета – розглянути основні типи регламентів біотехнологічного виробництва, вимоги до їх змісту та сфер застосування.

Питання для підготовки до заняття

1. Які існують типи регламентів виробництва, їх склад?
2. Вимоги до оформлення регламентів на продукцію мікробіологічної промисловості.
3. Вимоги до технологічної схеми виробництва. Основні стадії технологічного процесу.
4. Вимоги до змісту регламентів.

Теоретичні відомості

Регламент – нормативний документ, що встановлює вимоги до технологічних процесів, технологічного обладнання і приміщень, пов'язаних з якісним виготовленням продукції при дотриманні умов охорони праці та навколишнього середовища.

В Україні в обіг нормативно-технічної документації (НТД) включені два типи регламентів, так як вимоги до технології виробництва включаються у два регламенти – **технологічний**, що стосується виробництва конкретного найменування продукції, та **технічний**, що містить вимоги до комплексу обладнання та його безпечної експлуатації на даній виробничій дільниці, у даному цеху.

В залежності від ступеню освоєння виробництва і мети здійснення робіт передбачаються наступні типи технологічних регламентів: постійні промислові, тимчасові, разові, лабораторні.

Хід роботи

Завдання 1. Користуючись конспектом лекцій та рекомендованою літературою, охарактеризуйте типи регламентів виробництва за наведеною схемою. Дані внести у таблицю 16. Зверніть увагу на призначення регламенту, установу, що розробляє регламент, особливості оприлюднення та обговорення проекту, термін дії та обмеження сфери призначення.

Характеристика технологічних регламентів виробництва

Тип регламента	Призначення	Установа, що розробляє регламент	Особливості оприлюднення та обговорення регламентів	Терміни дії	Обмеження сфери призначення, тимчасове припинення
Постійний					
Тимчасовий					
Разовий					
Лабораторний					

Завдання 2. Невід'ємною складовою блоку нормативних документів є технічний регламент. Технічний регламент – нормативно-правовий акт, у якому визначено процеси та методи виробництва, включаючи відповідні процедурні положення, додержання яких є обов'язковим. Складіть коротке повідомлення, відповівши на наступні запитання:

1. Які є цілі прийняття технічних регламентів, сфери їх застосування?
2. Структурні складові технічного регламенту.
3. Основні вимоги до змісту, побудови, викладення, оформлення розділів технічного регламентів.
4. Оформлення, експертиза, узгодження, затвердження та внесення змін до регламентів, контроль за їх виконанням.

Завдання для самостійної роботи

Перш, ніж продукт потрапить на європейський ринок, виробник повинен продемонструвати його відповідність всім правовим вимо-

гам. Кожен технічний регламент ЄС встановлює технічні процедури оцінки відповідності товару його вимогам. Виробники можуть вибирати між різними процедурами оцінки відповідності, передбаченими у законодавстві ЄС. Оцінку відповідності продукту може провести або сам виробник, або орган з оцінювання відповідності, залежно від положень галузевого законодавства.

У чому полягає сутність процесу оцінювання відповідності і яка саме процедура оцінювання відповідності?

Завдання для контролю знань

1. Типи регламентів виробництва, їх особливості?
2. Вимоги до змісту регламентів.
3. Типи регламентів на виробництві.
4. Оцінка відповідності.
5. За якими регламентами дозволено серійне виготовлення продукції?

Рекомендована література

1. Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради, 2014, № 31, ст.1058)

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>

2.

З

- акон України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2015, № 14, ст. 96)

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/124-19#Text>

3. Кириченко Л. С. Основи стандартизації, метрології, управління якістю: навчальний посібник / Л. С. Кириченко., Н. В. Мережко. – К.: Київ. нац. торг- екон. ун-т, 2008. – 446 с.

4.

П

- авлов В. І. Основи стандартизації, сертифікації та ідентифікації товарів: підручник / В. І. Павлов, О. В. Мишко. – К.: Кондор, 2009. – 230 с.

5.

С

- алухіна Н. Г. Стандартизація та сертифікація товарів і послуг: підручник / Н. Г. Салухіна, О. М. Язвинська. – К.: Центр учбової літератури, 2010. – 336 с.

Практичне заняття 13

Нормативно-законодавча основа сертифікації в Україні

Мета – розглянути організаційно-методичних принципи та порядок проведення сертифікації продукції в Україні.

Питання для підготовки до заняття

1. Сертифікація як важлива складова частина діяльності технічного регулювання.
2. Нормативно-законодавча основа сертифікації та підтвердження відповідності в Україні. Види сертифікації в Україні.
3. Обов'язкова та добровільна сертифікація у системі УкрСЕПРО.

Теоретичні відомості

Сертифікація – відповідність якості товарів та послуг міжнародним та державним стандартам, що підтверджує безпеку товару або послуги для здоров'я і життя людини, її майна і навколишнього природного середовища. Проводиться у незалежний спосіб третьою стороною, яка дає письмову гарантію – сертифікат відповідності, що продукція, процес чи послуга відповідають заданим вимогам.

Обов'язкова сертифікація продукції здійснюється на відповідність до обов'язкових вимог нормативних документів, які зареєстровані в установленому порядку, а також аналогічних вимог міжнародних та національних стандартів інших держав, що введені в дію в Україні.

Добровільна сертифікація в системі УкрСЕПРО здійснюється на відповідність вимогам, що не віднесені до обов'язкових. Добровільна сертифікація на відповідність усім обов'язковим вимогам, якщо вони встановлені для цієї продукції, виконується беззаперечно. Добровільну сертифікацію систем якості в Україні може також здійснювати Українська Асоціація якості.

В Україні у рамках Системи УкрСЕПРО передбачена обов'язкова сертифікація продукції тільки на відповідність вимогам, що стосуються охорони здоров'я людини, її безпеки, охорони довкілля та сумісності. Якість продукції у системі УкрСЕПРО є об'єктом обов'язкової сертифікації.

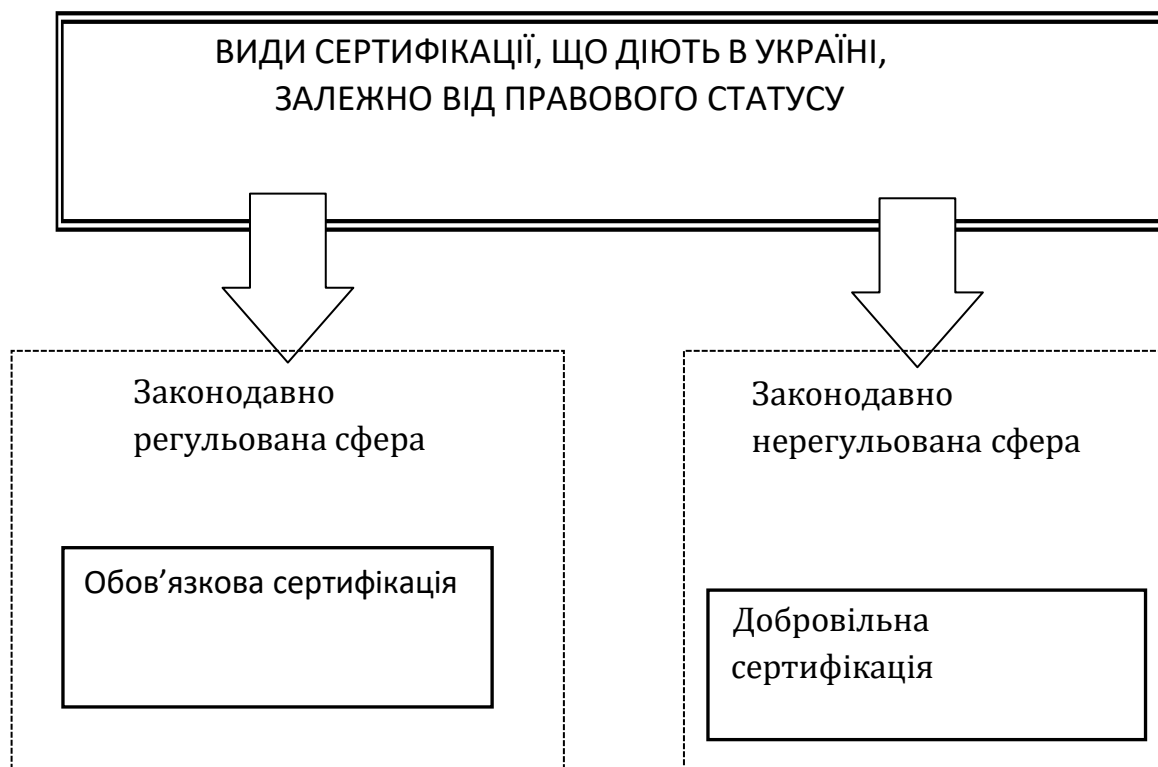


Рис. 6. Види національної сертифікації

Національний орган з сертифікації – розробляє стратегію розвитку сертифікації; організує, здійснює та координує роботи щодо забезпечення функціонування системи сертифікації УкрСЕПРО; організує розробку та удосконалення документів; встановлює основні принципи, правила та структуру системи сертифікації УкрСЕПРО, проводить державну реєстрацію систем сертифікації, знаків відповідності, веде їх Державний реєстр; затверджує переліки продукції, що підлягає обов'язковій сертифікації.

ДСТУ 3410-2004 «Система сертифікації УкрСЕПРО. Основні положення» визначає основні функції зі створення і робіт систем сертифікації однорідної продукції: організує роботи з сертифікації продукції в разі відсутності органу з сертифікації певного виду продукції; акредитує органи з сертифікації та випробувальні лабораторії (центри), атестує аудиторів, здійснює інспекційний контроль за діяльністю цих органів та осіб.

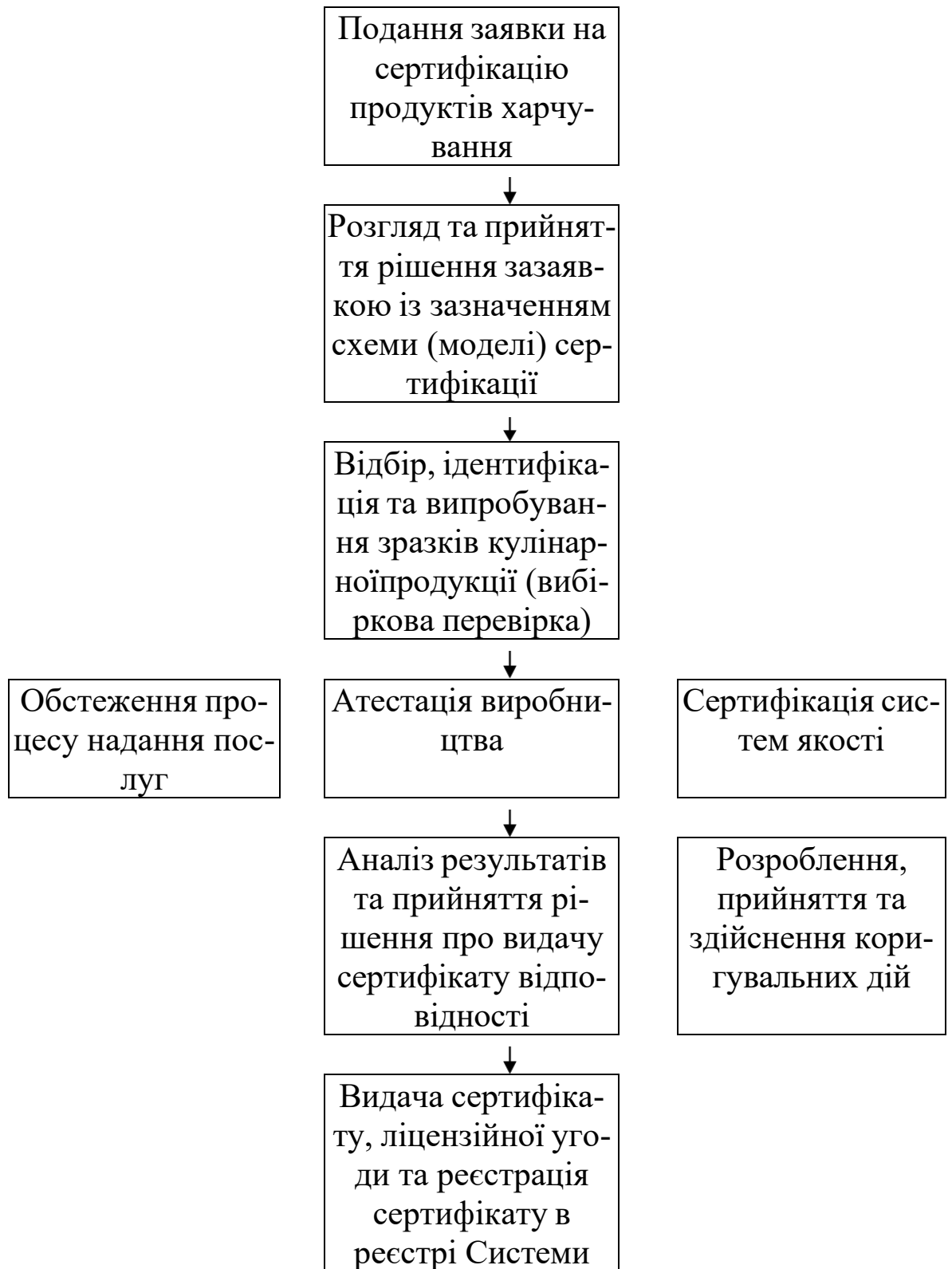


Рис. 7. Порядок проведення сертифікації продукції в системі УкрСЕПРО

Мінекономрозвитку України виконує функції щодо міжнародних зв'язків угалузі сертифікації. Науково-технічна комісія з питань

сертифікації створюється та затверджується Національним органом з сертифікації для розгляду перспективних напрямків розвитку і розробки пропозицій Мінекономрозвитку України з проблем сертифікації продукції з метою реалізації Законів України «Про захист прав споживачів» та «Про охорону праці».

Порядок і вимоги до проведення обов'язкової сертифікації харчових продуктів у Державній системі сертифікації продукції УкрСЕПРО (далі – Система) встановлюються «Правилами обов'язкової сертифікації харчових продуктів», затверджених Наказом Державного комітету стандартизації, метрології та сертифікації України від 02.06.97 р. № 322.

Вимоги Правил є обов'язковими для органів сертифікації харчових продуктів, що акредитовані в Системі, а також для підприємств незалежно від форм власності, в тому числі іноземних, які виробляють або постачають продукцію в Україну.

Система встановлює відповідальність:

- виробника за невідповідність сертифікованої продукції, послуг вимогам нормативних документів і порушення правил Системи;
- продавця чи постачальника – за відсутність сертифікатів або знаків відповідності на продукцію, що реалізується;
- випробувальної лабораторії (центру) – за достовірність та об'єктивність результатів випробувань сертифікованої продукції чи послуг.

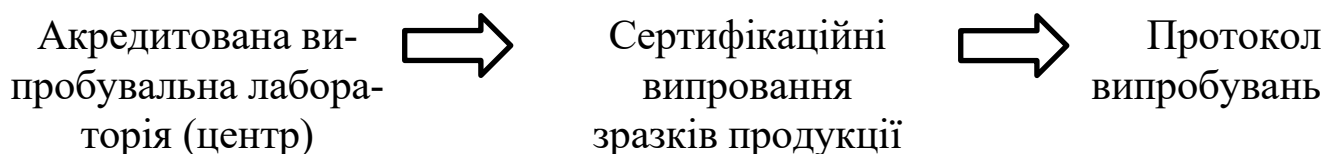


Рис. 8. Функціонування органів сертифікації

Хід роботи

Завдання 1. Встановіть відмінності добровільної сертифікації від обов'язкової та заповніть таблицю 13, використовуючи рекомендовану літературу та лекційний матеріал.

Таблиця 13

Відмінні ознаки обов'язкової та добровільної сертифікації

Ознаки	Вид сертифікації	
	обов'язкова	добровільна
Основна мета проведення		
Підстави для проведення		
Об'єкти		
Сутність оцінки відповідності		
Нормативна база		

Завдання 2. Добровільна сертифікація являє собою вид сертифікації, що не має твердих законодавчих обмежень у правилах і процедурах проведення. Сфера поширення за об'єктами та вимогами ширше сфери дії обов'язкової сертифікації, але перетинання між ними не допускаються. Добровільна сертифікація продукції, що підлягає обов'язковій сертифікації, не може замінити обов'язкову сертифікацію цієї продукції. Найбільше застосування добровільна сертифікація вітчизняної продукції в даний час знаходить на зовнішньому ринку. На внутрішньому ринку попит на неї нижче, однак у ряді напрямків зацікавленість у ній значна. Охарактеризуйте добровільну сертифікацію товарів в Україні.

- В яких випадках проводиться добровільна сертифікація?
- Мета добровільної сертифікації.
- Організація і порядок проведення добровільної сертифікації.
- Учасники добровільної сертифікації.
- Керівний орган системи добровільної сертифікації.

Завдання для самостійної роботи

1. Переваги підприємств у результаті сертифікації.
2. Причини перетворення сертифікації на технічний бар'єр у міжнародній торгівлі.
3. Основні міжнародні та європейські стандарти по системах якості.
4. Вкажіть відмінності між світовою і вітчизняною практикою стандартизації і сертифікації.

Завдання для контролю знань

1. Назвіть основні види сертифікації.
2. Розкрийте сутність основних аспектів сертифікації.
3. Надайте характеристику основним засобам та методам сертифікації.
4. Які різновиди сертифікації Ви знаєте?
5. У чому відмінність обов'язкової та добровільної сертифікації?
6. Дайте характеристику основних принципів та правил державної система сертифікації УкрСЕПРО?
7. Який порядок проведення робіт з сертифікації продукції?

Рекомендована література

1. Величко О. Сучасний стан гармонізації національних стандартів України з документами і рекомендаціями OIML / О. Величко, С. Проненко // Стандартизація, сертифікація, якість. – 2009. – № 4. – С. 18–23.

2. Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058)

3. Кириченко Л. С. Основи стандартизації, метрології, управління якістю: навчальний посібник / Л. С. Кириченко., Н. В. Мережко. – К.: Київ. нац. торг- екон. ун-т, 2008. – 446 с.

4. Павлов В. І. Основи стандартизації, сертифікації та ідентифікації товарів: підручник / В. І. Павлов, О. В. Мишко. – К.: Кондор, 2009. – 230 с.

5. Салухіна Н. Г. Стандартизація та сертифікація товарів і послуг: підручник / Н. Г. Салухіна, О. М. Язвинська. – К.: Центр учбової літератури, 2010. – 336 с.

Практичне заняття 14

Блок-схема біотехнологічного виробництва

Мета – здобути знання щодо складання технологічної схеми біотехнологічного виробництва.

Питання для підготовки до заняття

1. Типова схема біотехнологічного виробництва.
2. Підготовчий етап біотехнологічного виробництва.
3. Санітарна підготовка виробництва.
4. Приготування та стерилізація поживного середовища.
5. Підбор продуцента.
6. Виробничий етап біотехнологічного процесу.

Теоретичні відомості

Технологія виробництва представляє собою послідовність дій, яка закінчується очікуваним результатом. Практична реалізація технології представляється у вигляді технологічної схеми (блок-схеми) (рис. 10).

Блок-схема виробництва – це технологічна схема виробництва у вигляді блок-схеми з назвою операції або стадій з переліком технологічних параметрів у них відображати послідовність виконання робіт з поділом їх на стадії та операції технологічного процесу, з графічним позначенням основних матеріальних потоків (сировини, допоміжних матеріалів, отримання проміжних продуктів) та місць утворення втрат, відходів, стічних вод, викидів газів у атмосферу, систем їх очищення та утилізації.

Кожна стадія та операція мають характеризуватися назвою та індексом, який їх позначає та який складається з умовної позначки та порядкового номера. Нумерація стадій здійснюється за послідовністю їх виконання відповідно до ходу технологічного процесу, починаючи з надходження та підготовки сировини та закінчуючи відвантаженням готової продукції. Потоки сировини, матеріалів, а також зв'язок між стадіями та операціями показують у вигляді ліній з стрілками або без них.

Матеріальні потоки, що направляються до операцій характеризуються позначенням фізико-хімічними показників: вміст основної речовини; температура; тиск та інше. Назви матеріальних потоків наводяться без скорочень і не припускається наведення формул.

Кожна операція закінчується одержанням результату технологічного процесу (продукт, напівпродукт, технологічна дія) який

направляється за призначенням (адресація). Технологічна операція (як складова стадії) зображується окремо з зазначенням відповідності її до певної стадії. Кожна стадія і операція повинні характеризуватись назвою та індексом, який складається з умовного позначення та порядкового номера.

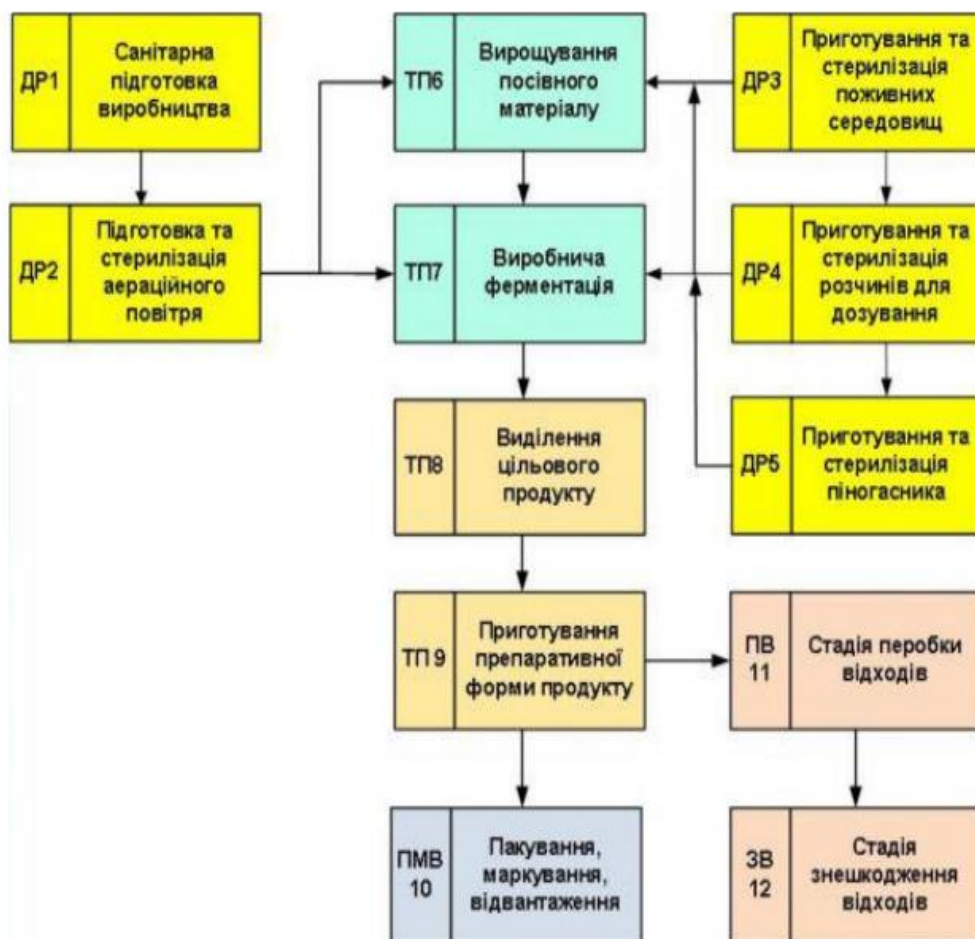


Рис. 9. Технологічна схема біотехнологічного виробництва

Нумерація стадій наскрізна і здійснюється відповідно до порядку їх виконання по ходу технологічного процесу, починаючи з ДР 1 “Санітарна підготовка виробництва”, приймання і підготовки сировини і закінчуючи відвантаженням готової продукції.

У блок-схемі використовуються уніфіковані позначення стадій та операцій: «ДР» – стадії допоміжних робіт; «ТП» – стадії основного технологічного процесу; «ПВ» – стадія переробки відходів, що використовуються; «ЗВ» – стадія знешкодження відходів, технологічних та вентиляційних викидів до атмосфери; «ПМВ» – стадія пакування, маркування та відвантаження готової продукції.

Хід роботи

Завдання 1. Побудуйте блок-схему виробництва певного біотехнологічного продукту (**Додаток 1**).

Завдання 2. Біотехнологічне виробництво починається з постановки завдань, вибору стратегії її розв'язки, підготовки або придбання технічної документації і робочих інструкцій. При постановці завдання необхідно: глибоке знання питання (вдалий вибір), знання потенційних продуцентів (коректність постановки) і попередня оцінка рентабельності можливого виробництва, яка залежить від продуктивності використовуваної системи.

Обґрунтуйте взаємозалежність між різними етапами процесу для визначення та запобігання потенційних причин недоліків біотехнологічного виробництва.

Завдання для самостійної роботи

Підрозділ мікробіологічних процесів у біотехнологічному виробництві на керовані і некеровані опирається на глибину та масштабність контролю, здійснюваного із застосуванням засобів автоматики та ЕОМ. До числа некерованих процесів можна віднести, наприклад, компостування щільних відходів у тваринницьких комплексах і фермах, які протікають спонтанно. До керованого відносяться всі виробничі процеси, засновані на використанні мікробних, рослинних і тваринних клітин. При цьому рівень керування може бути двояким – операторським і автоматичним. У першому випадку підтримка заданих режимів здійснює оператор, у другому – через відповідні контрольновимірювальні прилади, автомати, ЕОМ. Запропонуйте оптимальний варіант керування певним біотехнологічним виробництвом.

Завдання для контролю знань

1. Вкажіть, з яких стадій складається біотехнологічний процес.
2. Від яких чинників залежить продуктивність біотехнологічної системи?
3. Оцінка ефективності виробництва.
4. Оптимізація непродуктивних витрат в біотехнологічному процесі.
5. Вирішення завдань рентабельності і ефективності біотехнологічного процесу на етапі його підготовки.

Рекомендована література

1. Буценко Л. М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: навчальний посібник / Л. М. Буценко, Ю. М. Пенчук, Т. П. Пирог. – К.: НУХТ, 2010. – 323 с.

2. Волошин М. Д. Устаткування галузі і основи проектування: підручник. / М. Д. Волошин, А. Б. Шестозуб, В. М. Гуляєв. – Дніпро-дзержинськ. Вид-во ДДТУ. – 2004. – 371с.

3. Герасименко В. Г. Біотехнологія: підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський; за заг. ред. В. Г. Герасименка. – К. : ІНКІОС, 2006. – 647 с.

4. Мельничук М. Д. Загальна (промислова) біотехнологія: навчальний посібник / М. Д. Мельничук, О. Л. Кляченко, В. В. Бородай, Ю. В. Коломієць. – Київ: ФОП Корзун Д. Ю., 2014. – 252 с.

Практичне заняття 15

Апаратурна схема виробництва

Мета заняття – розглянути апаратурно- технологічну схему виробництва.

Питання для підготовки до заняття

1. Вимоги до представлення (креслення) апаратурної схеми виробництва.

2. Специфікація обладнання, представленого на кресленні.

3. Умовне позначення матеріальних комунікацій (трубопроводів), позицій контролю та регулювання технологічних параметрів, технологічних елементів сигналізації і блокування.

4.

У

мовне позначення місць відбору проб, контрольно-вимірювальних приладів і засобів протиаварійного захисту.

Теоретичні відомості

Мета апаратурної схеми – позначення послідовності вигляду, типу, марки машин і устаткування, кількості машин і устаткування на кожному етапі переробки. Складається відповідно до прийнятої технологічної схеми виробництва в рекомендованих умовних позначеннях. Специфікацію обладнання та контрольно-вимірювальних приладів як складову апаратурної схеми наводять у відповідному розділі курсового проекту.

Апаратурна схема являє собою графічне зображення технологічного процесу у вигляді умовних позначень апаратів та трубопроводів відповідно до вимог ГОСТ, ДСТУ, ГСТУ, ОСТ. Послідовність розташування апаратури на апаратурній схемі відповідає стадіям та операціям технологічної схеми. Точки контролю на апаратурній схемі відповідають точкам контролю на технологічній схемі і супроводжуються відповідними контрольно- вимірювальними приладами.

Цей розділ проекту складається з креслення апаратурної схеми виробництва, на якому повинні бути вказані: умовні позначення матеріальних комунікацій (трубопроводів), позицій контролю та регулювання технологічних параметрів, технологічних елементів сигналізації і блокування, місць відбору проб, а також контрольно-вимірювальних приладів і засобів протиаварійного захисту.

Обладнання та прилади показують і нумерують на кресленнях у послідовності, що відповідає ходу технологічного процесу. Все обладнання нумерують, використовуючи позначення з використанням літер, які визначають тип обладнання (індекс), з додаванням арабської цифри, яка позначає порядковий номер у схемі. У разі відсутності

стандартного умовного графічного позначення будь-якого обладнання використовують умовне позначення з бажаним зображенням конструкційних особливостей у вигляді фронтальної проекції апарата.

На апаратурі та трубопроводах зображують всі контрольно-вимірювальні прилади та системи автоматизації, технологічні елементи сигналізації і блокування, засоби протиаварійного захисту, а також місця відбору проб для аналізів, потрібних для забезпечення надійного контролю та керування технологічним процесом.

Апаратурну схему обов'язково супроводжує відомість специфікацій обладнання, контрольно-вимірювальних приладів та систем автоматизації з їх технічними характеристиками (табл. 14).

Таблиця 14

Специфікація обладнання та контрольно-вимірювальних приладів

Індекс та номер за схемою	Найменування	Кількість	Технічна характеристика
1	2	3	4

У колонці 1 наводять індекс та номер технологічного обладнання, контрольно-вимірювальних приладів за апаратурною схемою. Нумерація обладнання повинна бути наскрізна і починатись з першого номера на апаратурній схемі та відповідати стадіям на технологічній схемі.

У колонці 2 зазначають: для стандартного обладнання та приладів – позначення нормативно-технічної документації, тип, марку та шифр; для нестандартного – номер креслення, імпорного – марку, шифр, які відповідають чинному нормативно-технічному документу. Якщо в апаратурній схемі наведено кілька одиниць однакового обладнання та контрольно-вимірювальних приладів, то описують лише одноразово із зазначенням кількості одиниць у колонці 3 та всіх індексів і номерів за схемою у колонці 1.

У колонці 4 наводять коротку технічну характеристику обладнання та контрольно-вимірювальних приладів. Для окремих груп обладнання та приладів рекомендовано наводити такі відомості: для сховищ-збірників та мірників – місткість, спосіб наповнення продуктом (заливання, заповнення під вакуумом, закачування насосом тощо), спосіб передавання продукту в інший апарат (спуск самопливом, перетискання стиснутим повітрям тощо); якщо посудини працюють під тиском, зазначають робочий тиск, тип оглядового або вимірюва-

льного пристрою. Також наводять назву заводу, фірми, країни- виготовлювача обладнання та назву підприємства- розробника нестандартизованого обладнання.

На апаратурній схемі також мають бути відображені сигналізатори, які сповіщають про нерегламентовану зміну технологічних параметрів, що можуть призвести до аварійних ситуацій; сигналізатори до вибухонебезпечних концентрацій, газоаналізатори.

Обладнання і контрольно-вимірювальні прилади нумерують і відображають у послідовності виконання технологічного процесу; нумерація обладнання і контрольно-вимірювальних приладів на апаратурній схемі та специфікації мають збігатись.

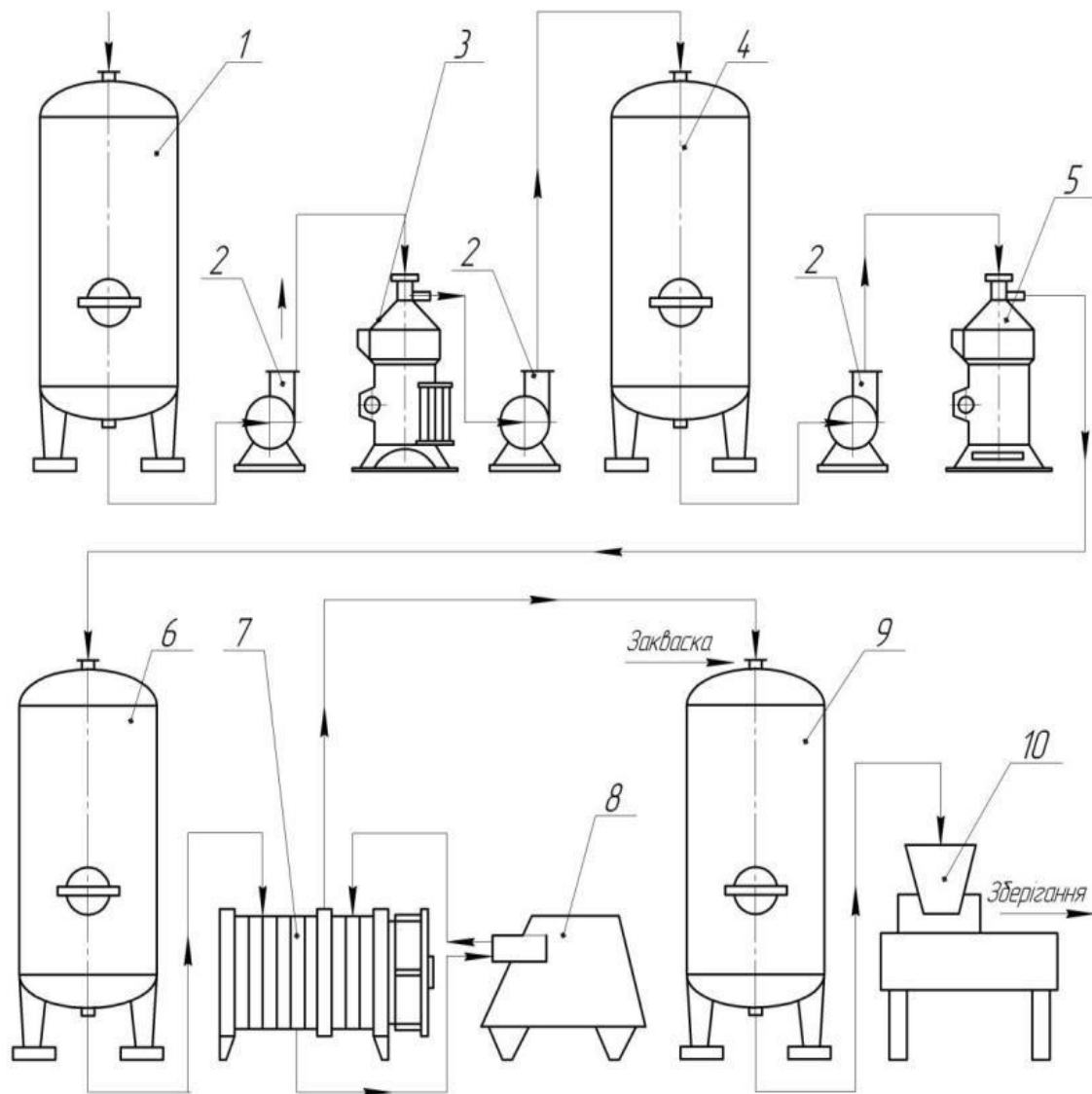
Все обладнання на схемі нумерують, використовуючи літерні позначки типу обладнання (індексу) із додаванням арабської цифри, яка позначає порядковий номер на схемі. Умовні позначки обладнання та приладів повинні відповідати стандартам Єдиної системи конструкторської документації (ЄСКД). У разі відсутності стандартної умовної графічної позначки будь-якого обладнання використовують довільну позначку, по можливості із зазначенням конструктивних особливостей виробу. Графічна побудова схеми повинна давати наочне уявлення про послідовність взаємодії всіх елементів і функціональних груп, що входять до складу машини (лінії). Допускається розташування машин і апаратів не у відповідності їх реального розташування на місці експлуатації.

У якості прикладу наведено будову апаратурної схеми потокової лінії виробництва сметани, яка розроблена на основі аналізу технологічного процесу реальної лінії реального переробного підприємства (рис. 10).

Хід роботи

Завдання 1. Складіть апаратурну схему певного біотехнологічного виробництва (**Додаток 1**). Перед розробкою схеми необхідно ознайомитися із призначенням лінії, принципом дії, технологічним процесом, який здійснює кожна машина. При побудові апаратурної схеми складної машини слід знати призначення і принцип дії всіх її робочих органів. Таке ознайомлення проводиться по технічній документації, по літературі або по працюючих моделях машин лінії.

Завдання 2. У робочому зошиті заповніть таблицю 21 «Специфікація обладнання та контрольно-вимірювальних приладів» відомостями щодо специфікації обладнання, необхідного для отримання певного біотехнологічного продукту.



1 - Приймальний резервуар; 2 - насос; 3 - сепаратор молокоочисник; 4 - Резервуар охолодження і проміжного зберігання; 5 - сепаратор вершковидділювач; 6 - нормалізація вершків, підігрів; 7 - Підігрів, пастеризація, охолодження; 8 - Гомогенізація вершків; 9 - Заквашування, сквашування; 10 - стіл фасувальний.

Рис. 10. Структурно-апаратурна схема потокової лінії виробництва сметани

Завдання для самостійної роботи

Для ліцензування ліків і міжнародного визнання високої якості фармацевтичних препаратів, які виробляють в Україні, і можливості постачання їх на міжнародні ринки, необхідно здійснювати проектування і виробництво лікарських засобів відповідно до вимог і стандартів Належної виробничої практики лікарських засобів (Good

Manufacturing Practice – GMP), яка прийнята Європейським Союзом у 1991 році. Вона вимагає створення і впровадження на кожному підприємстві, яке виробляє лікарські засоби, ефективної комплексної системи контролю якості ліків. З 01.01.2002 р. правила GMP стали в Україні обов'язковими. Сутність Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», яка була затверджена Наказом МОЗ України № 1023 від 4.05.2020 року.

Який основний принцип вимог GMP, який стосується питань будівельного проектування, вибору і компонування обладнання?

Які висуюються вимоги до приміщень різних класів чистоти?

Завдання для контролю знань

1. Конструкції апаратів для перемішування рідких середовищ.
2. Устаткування для процесів подрібнення.
3. Устаткування для стерилізації поживних середовищ.
4. Обладнання для культивування мікроорганізмів.
5. Устаткування для концентрації розчинів.
6. Обладнання для проведення процесів сушіння.

Рекомендована література

1. ГОСТ 21.104 – 79. Система проектної документації для будівництва <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293831/4293831118.pdf>
2. Процеси і апарати харчових виробництв: підручник / за ред. Малежика І. Ф. – К.: НУХТ, 2003. – 400 с.
3. Черевко О. І. Процеси і апарати харчових виробництв: підручник / О. І. Черевко, А. М. Поперечний. - Харківська державна академія технології та організації харчування: - Харків, 2002. – 420 с.
4. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD) Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ Належна виробнича практика. – Київ, МОЗ. – 2020. – 356 с.
5. Проектування біотехнологічних виробництв [Електронний ресурс] : електрон. метод. рекомендації до практичних занять та самостійної роботи з курсу «Проектування біотехнологічних виробництв» для студ. першого (бакалавр.) рівня вищої освіти / уклад.: Г. В. Ямборко. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 103 с.

Практичне заняття 16

Методи контролю та управління біотехнологічними процесами

Мета – ознайомитись з особливостями вибору технологічних параметрів контролю та регуляції; складання карти постадійного контролю, принципів методу, контрольних точок виробництва.

Питання для підготовки до заняття

1. Поняття контрольної точки.
2. Контроль основних параметрів та вимог при завантаженні сировини.
3. Визначення якості одержаних у даному виробництві проміжних та кінцевих продуктів.
4. Визначення мікробного обсіменіння.

Теоретичні відомості

Для забезпечення відповідності готової продукції вимогам НТД на підприємстві забезпечується (моніторинговий – постійний постадійний) контроль процесу та контроль готової продукції.

У контролі виробництва наводиться перелік методик контролю, принципметоду, контрольні точки виробництва у відповідності з технологічною схемою.

До переліку контрольних точок входять лише ті, які безумовно потрібні для забезпечення коректного ходу технологічного процесу.

У процесі виробництва контролюють відповідність сировини, допоміжних матеріалів, напівпродуктів вимогам НТД, контролюють санітарний стан цехів та робочих місць, виконання регламентованих технологічних операцій і виконання технологічних режимів роботи. У виробничому процесі здійснюють мікробіологічний і хіміко-технологічний контроль.

Мікробіологічний контроль включає:

- контроль мікробіологічної чистоти простерилізованого поживного середовища;
- контроль мікробіологічної чистоти простерилізованого аераційного повітря;
- контроль мікробіологічної чистоти та морфологічних показників посівного матеріалу та БА в процесі біосинтезу;

Хіміко-технологічний контроль включає:

- контроль компонентного складу поживного середовища та культуральної рідини в процесі біосинтезу (вміст джерел вуглецю, азоту, фосфору та ін.);
- контроль концентрації біомаси;
- контроль вмісту цільового продукту (концентрації, активності та інше);
- контроль специфікацій якості готового продукту у відповідності з вимогами НТД.

Для технологічного процесу складається загальна таблиця «Контроль виробництва» (табл. 15.):

Таблиця 15

Контроль виробництва

№ контроль- ної точки (назва стадії)	Об'єкт контро- лю та показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок від- бору проби	Нормативна характеристика показника, що визначається
1	2	3	4	5

Об'єктом контролю (колонка 2) являється обладнання, сировина, напівпродукти, кінцевий продукт, регенеровані відходи, технологічні операції та їх окремі елементи, реакційні маси, відходи тощо.

У колонці 3 наводять назву методу контролю відповідно до методики аналізу в контрольних точках, сукупність яких повністю надається у кінці цього ж розділу, незалежно від того, чи є методика самостійним аналітичним методом, фрагментом характеристики на готову продукцію чи стандарту підприємства на напівпродукт.

У колонці 4 зазначають періодичність та порядок відбирання проб речовин: від кожної технологічної операції чи від кількох – при періодичних процесах; через який проміжок часу при безперервних процесах.

У колонці 5 наводять конкретний нормативний параметр (показник) операції чи стадії технологічного процесу або припустимі його інтервали. Виконання цих вимог відображається у протоколі виготовлення серії.

Зразок заповнення карти постадійного контролю наведено у Додатку 9.

Хід роботи

Завдання 1. Користуючись **Додатками 1 та 2** заповнити карту постадійного контролю отримання певної біотехнологічної продукції.

Завдання 2. Отримання інформації про параметри біотехнологічного процесу на виробництві відбувається за допомогою первинних перетворювачів (датчиків) – контрольно-вимірювальних приладів в системі управління, які збирають за допомогою чутливого елемента інформацію про стан технологічного об'єкта, перетворюють її у зручну для подальшого використання форму та підсилюють за допомогою підсилювача-перетворювача та передають інформацію наступним елементам регулятора.

Таблиця 16

Вимірювання або засоби формування інформації про фактори, що визначають ефективність виробничого культивування

Фактор	Роль у життєдіяльності продуцента	Метод вимірювання	Вимірні прилади	Методи керування
Склад і концентрація поживних речовин				
Концентрація кінцевого продукту				
pH				
Температура				
Осмотичний тиск				
Концентрація розчиненого кисню				
Концентрація діоксиду вуглецю				
Швидкість перемішування середовища				
В'язкість середовища				
Кількість життєздатної біомаси продуцента				

Ферментаційний процес (виробниче культивування) залежить від багатьох факторів; негативні фактори затримують ріст продуцента і утворення цільового продукту. Користуючись рекомендованою літературою та конспектом лекцій, заповніть таблицю 16.

Завдання для контролю знань

До якої групи відносяться контрольно-вимірювальні прилади для визначення: температури; тиску; об'єму; маси; складу речовин; складу газових сумішей; густини; вологості; в'язкості.

Завдання для самостійної роботи

1. Об'єкти та періодичність контролю.
2. Основи метрологічних вимірювань в лабораторіях та на підприємствах біотехнологічного профілю.
3. Сучасний стан та перспективні напрямки автоматизації біотехнологічних процесів.
4. Основні етапи розробки системи автоматичного регулювання.
5. Послідовність проектування автоматизованих технологічних процесів.
6. Похибка результатів вимірювань.
7. Поліпшення використання контрольно-вимірювальних операцій, перевірок, ремонту та застосування засобів вимірювання на біотехнологічних підприємствах та в лабораторіях.

Рекомендована література

1. Гончаренко Б.М., Осадчий С.І., Віхрова Л.Г., Каліч В.М., Дідик О.К. Автоматизація виробничих процесів. – Кіровоград: Видавця – Лисенко В.Ф., 2016. – 352 с.
2. Ларичева Л. П. Контроль та автоматичне регулювання хіміко-технологічних процесів: навчальний посібник / Л. П. Ларичева, М. Д. Волошин, О. П. Луценко. – Дніпродзержинськ:

ДДТУ, 2015. – 320 с.

3. Кожухар В. Я. Автоматичні системи керування хіміко-технологічними процесами: навчальний посібник / В. Я. Кожухар, В. В. Брем, Ю. Ф. Каверин. – Одеса: Екологія, 2005. – 224 с.

4. Стасевич М. В. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв.: навчальний посібник для ВМНЗ / М. В. Стасевич, А. О. Милянч, І. О. Гузьова та ін.; за ред. В. П. Новікова. – Вінниця: Нова Книга, 2012. - 408 с.

5. Industrial biotechnology : Products and processes / Ed. by C. Wittmann, J.C. Liao. Wiley. – Weinheim : VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, 2017. – 624 p.

6. Fermentation and biochemical engineering handbook. Principles, Process Design, and Equipment / Ed. by Henry C. Vogel, Celeste M. Todaro. – Waltham : Elsevier Inc., 2014. – 455 p.

7. Проектування біотехнологічних виробництв [Електронний ресурс] : електрон. метод. рекомендації до практичних занять та самостійної роботи з курсу «Проектування біотехнологічних виробництв» для студ. першого (бакалавр.) рівня вищої освіти / уклад.: Г. В. Ямборко. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 103 с.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Дані для виконання індивідуального завдання (ПР № 4, 5, 6, 9, 10, 14, 15, 16)

№ варіанту	Біотехнологічне виробництво
1, 11, 21	Технологія виробництва лимонної кислоти
2, 12, 22	Технологія виробництва біоінсектецидних препаратів
3, 13, 23	Технологія виробництва пробіотичного препарату на основі лактобактерій
4, 14, 24	Технологія виробництва пробіотичного препарату на основі біфідобактерій
5, 15, 25	Технологія виробництва ціанкобаламіну
6, 16, 26	Технологія виробництва тетрацикліну
7, 17, 27	Технологія виробництва рибофлавіну
8, 18, 28	Технологія виробництва пектолітичних ферментів
9, 19, 29	Технологія виробництва целюлозолітичних ферментів
10, 20, 30	Технологія виробництва молочної кислоти

Додаток 2

Карта постадійного контролю (ПР № 16)

Номер контрольної точки та назва стадії	Об'єкт контролю і показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника, що визначається
К1.1 Контроль вмісту мікроорганізмів та часток у повітрі виробничих приміщень класу D	Повітря виробничих приміщень, вміст мікроорганізмів та часток	Мікробна контамінація; метод визначення (проба повітря КУО/м ³) Седиментаційний метод (седиментація на пластинку КУО/4 години)	1 раз на тиждень під час виробничого процесу, 1 раз у 2 тижні за 1-1,5 години до початку роботи	D клас – не більше 200 непатогенних мікроорганізмів. Не більше 100 життєздатних мікроорганізмів. Максимально допустиме число часток в 1 м ³ повітря 350 тис. (d=0,5мкм), 20 тис. (d=5мкм)
К1.2 Контроль мікробіологічної чистоти поверхонь виробничих приміщень	Поверхні виробничих приміщень (стіни, підлога, двері), мікробіологічна чистота	Змиви тампонами або метод відбитків	1 раз на тиждень під час виробничого процесу. 2 рази на місяць після обробки дезінфікуючими розчинами	В змивах з площі 10x10 см допускається ріст не більше 50 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно); після дезінфікуючої обробки – відсутність росту
К1.3 Контроль мікробіологічної чистоти технологічного обладнання та інвентарю	Поверхні технологічного обладнання та інвентарю, мікробіологічна чистота	Змиви з обладнання	Проводять вибірково не менше 1 разу на тиждень та під час виробничого біосинтезу та за 1,5 години до початку ро-	У змивах з площі 10x10 см допустимий ріст не більше 10 колоній неспороутворюючих мікроорганізмів на 2-х паралельних

			боти (висівом на чашки Петрі)	чашках
К 1.4 Контроль стерилізації вузлів обла- днання	Режим сте- рилізації вуз- лів облад- нання Тиск Температура Мікробна ко- нтамінація	Манометр технічний Термометр Мікробіоло- гічний ме- тод, висіви на чашки Петрі	Температура та тиск ви- значаються безпере- рвно під час виробничого процесу. Автоматич- ний регулятор температури Манометр те- хнічний Мік- робіологічни м методом	$p=0,2\text{МПа}$ $t=140^{\circ}\text{C}$ Після стерилі- зації не повин- но міститися мікроорганіз- мів. В процесі роботи допус- кається наявність не більш 10 коло- ній неспороут- ворюючи х мік- роорганізмів на 2-х паралель- них чашках

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
ПРАКТИЧНА РОБОТА 1. Принципи формування та застосування міжнародних стандартів. Вимоги GMP та чисті приміщення.....	4
ПРАКТИЧНА РОБОТА 2. Моделювання та оптимізація біотехнологічних процесів.....	11
ПРАКТИЧНА РОБОТА 3. Використання системи автоматизованого проектування (САПР) при проектуванні.....	23
ПРАКТИЧНА РОБОТА 4. Загальні принципи проектування біотехнологічних виробництв.....	27
ПРАКТИЧНА РОБОТА 5. Життєвий цикл проекту.....	30
ПРАКТИЧНА РОБОТА 6. Стратегія планування, компонування та масштабування біотехнологічних виробництв.....	33
ПРАКТИЧНА РОБОТА 7. Підготовка технологічного обладнання.....	36
ПРАКТИЧНА РОБОТА 8. Асептика біотехнологічних виробництв.....	39
ПРАКТИЧНА РОБОТА 9. Проектування промислового біотехнологічного виробництва.....	42
ПРАКТИЧНА РОБОТА 10. Проектування виділення продуктів біосинтезу.....	45
ПРАКТИЧНА РОБОТА 11. Структура мікробіологічного виробництва.....	49
ПРАКТИЧНА РОБОТА 12. Вимоги нормативного забезпечення біотехнологічних виробництв.....	53
ПРАКТИЧНА РОБОТА 13. Нормативно-законодавча основа сертифікації в Україні.....	56
ПРАКТИЧНА РОБОТА 14. Блок-схема біотехнологічного виробництва.....	62
ПРАКТИЧНА РОБОТА 15. Апаратурна схема виробництва.....	66
ПРАКТИЧНА РОБОТА 16. Методи контролю та управління біотехнологічними процесами.....	71
Додаток 1.....	76
Додаток 2	77

ШТАПЕНКО ОКСАНА ВСЕВОЛОДІВНА

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

**МОДЕЛЮВАННЯ ТА МАСШТАБУВАННЯ
БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВИРОБНИЦТВ У СИСТЕМІ GMP**
**Методичні вказівки для практичних занять та самостійної
роботи**
здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
ОП «Біотехнології та біоенергетика»

Підписано до друку 26.11.2024 р. Формат 60x84 _{1/16}
Папір офсетний. Тираж 100 прим.
Видавництво “Папірсу”