

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ТЕХНІЧНЕ ПЕРЕОСНАЩЕННЯ ВИРОБНИЦТВА
МЕТАБОЛІТНОГО ПРОБІОТИКУ»**

Виконав : здобувач вищої освіти 5 курсу, групи БТ618(4,4з)-01а
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія

Дарина ЧАДЧЕНКО

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

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

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі, присвяченій удосконаленню виробництва метаболітного пробіотику у вигляді крапель, запропоновано на стадії отримання безклітинного фільтрату замінити тарільчасту центрифугу та фільтраційну установку на сучасну установку для ультрафільтрації, що дозволяє якісно розділяти біомасу та культуральну рідину з одночасним концентруванням, отримувати продукт оптимальної якості. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури із 22 найменувань та додатків. Загальний обсяг роботи - 108 сторінок, 17 рисунків, 20 таблиць, 4 креслень формату А1.

Ключові слова: лактобактерії, екзометаболіти, пробіотики, метабіотики, ультрафільтрація.

ANNOTATION

In the qualification work devoted to the improvement of the production of metabolic probiotics in the form of drops, it is proposed at the stage of obtaining a cell-free filtrate to replace the plate centrifuge and filtration unit with a modern ultrafiltration unit, which allows qualitative separation of biomass and culture liquid with simultaneous concentration, obtaining a product of optimal quality. The qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphical materials, a conclusion, a list of used literature from 22 items and appendices. The total volume of work is 108 pages, 17 figures, 20 tables, 4 A1 format drawings.

Key words: lactobacilli, exometabolites, probiotics, metabiotics, ultrafiltration.

| <i>Найменування виробу, об'єкту</i> | <i>Найменування документу</i> | <i>Формат</i> | <i>Кількість листів</i> | <i>Примітка</i> |
|---|--|---------------|-----------------------------|-----------------|
| | | | | |
| | <u>Документація загальна</u> | | | |
| | | | | |
| | <i>Завдання</i> | <i>A4</i> | <i>1</i> | |
| | <i>Пояснювальна записка</i> | <i>A4</i> | <i>108</i> | |
| | | | | |
| | <u>Конструкторські документи</u> | | | |
| | | | | |
| <i>Виробництво метаболітного пробіотику</i> | <i>Технологічна схема</i> | <i>A1</i> | <i>1</i> | |
| | | | | |
| <i>Те ж</i> | <i>Апаратурна схема</i> | <i>A1</i> | <i>2</i> | |
| <i>Установка для ультрафільтрації UF-5</i> | <i>Креслення загального вигляду апарату</i> | <i>A1</i> | <i>1</i> | |
| | | | | |
| | <u>Проектна документація для будівництва</u> | | | |
| | | | | |
| <i>Цех з виробництва метаболітного пробіотику</i> | <i>План цеху</i> | <i>A1</i> | <i>1</i> | |
| | | | | |
| | | | | |
| | <u>Плакати</u> | | | |
| | | | | |
| <i>Економічні показники</i> | <i>Таблиця</i> | <i>A1</i> | <i>1</i> | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | | | | | | | |
|------------------|------------|------------------------|---------------|-------------|--|------------------------|------------|----------------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ВР</i> | | | |
| <i>Змн</i> | <i>Арк</i> | <i>№ докум.</i> | <i>Підпис</i> | <i>Дата</i> | | | | |
| <i>Розроб.</i> | | <i>Чадченко Д.А.</i> | | | <i>Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику</i> | <i>Лист</i> | <i>Арк</i> | <i>Аркушів</i> |
| <i>Перев.</i> | | <i>Двінських Н.В.</i> | | | | | <i>1</i> | <i>1</i> |
| <i>Н. контр.</i> | | | | | <i>Відомість роботи</i> | <i>НФаУ кафедра БТ</i> | | |
| <i>Утв.</i> | | <i>Хохленкова Н.В.</i> | | | | | | |

ЗМІСТ

| | |
|--|-----|
| Вступ..... | 3 |
| 1 Маркетингові дослідження..... | 7 |
| 2 Аналітичний огляд..... | 13 |
| 3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів..... | 28 |
| 4 Технологічні розрахунки..... | 35 |
| 5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу..... | 52 |
| 6 Контроль якості виробництва | 79 |
| 7 Автоматизація технологічного процесу | 85 |
| 8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP..... | 87 |
| 9 План цеху із компонуванням обладнання..... | 91 |
| 10 Економічна частина..... | 93 |
| Висновок..... | 103 |
| Література..... | 104 |

| | | | | | | | | |
|------------------|-------------|------------------------|---------------|-------------|--|---------------------------------------|-------------|----------------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | | | |
| <i>Змн..</i> | <i>Арк.</i> | <i>№ докум.</i> | <i>Підпис</i> | <i>Дата</i> | | | | |
| <i>Розробив</i> | | <i>Чадченко Д.А.</i> | | | <i>Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику</i> | <i>Літ.</i> | <i>Арк.</i> | <i>Аркушів</i> |
| <i>Перевірів</i> | | <i>Двінських Н.В.</i> | | | | | 2 | 108 |
| <i>Н. контр.</i> | | | | | | <i>НФаУ Кафедра біотехнології</i> | | |
| <i>Затвердив</i> | | <i>Хохленкова Н.В.</i> | | | <i>Пояснювальна записка</i> | | | |

ВСТУП

Актуальність теми. Багаторічний досвід застосування препаратів для корекції дисбіотичних порушень на основі корисних культур мікроорганізмів – представників індигенної мікрофлори кишечника (пробіотиків) не викликає жодних сумнівів. Їх головна відмінність від антибіотиків полягає в тому, що дія пробіотиків спрямована на відновлення мікробіоценозу кишечника, а не на знищення частини популяції кишкової спільноти.

На сьогоднішній день на основі представників нормофлори кишечника виробляється велика кількість пробіотичних препаратів, які відрізняються різноманітністю за кількісним і видовим представництвом штамів мікробів, що входять до них. До недоліків цих препаратів можна віднести їх відносно низьку стійкість до абіотичних рідин у травному тракті, зменшення кількості живих бактерій при одночасному прийомі з протимікробними препаратами, неможливість створити «ідеальний» штам пробіотика, який би підходив усім.

В останні десятиліття фахівці-фармакологи вважають, що для підтримки та відновлення мікроекології людського організму слід використовувати не живі пробіотичні мікроорганізми, а відфільтровані продукти їхнього метаболізму та/або їх структурні компоненти. Такі сполуки отримали назву метабіотиків.

До переваг метабіотиків можна віднести такі, як набагато більш тривалий період зберігання, відома хімічна структура і прогнозованість біологічних ефектів, безпека застосування, повна антибіотикостійкість через те, що метабіотики не містять живих мікроорганізмів, кислотостійкість, що дозволяє 95-97% метабіотиків потрапляти в товстий кишечник у незміненому вигляді (для пробіотиків цей коефіцієнт на декілька порядків менший), відсутність конфліктів з мікробіотою пацієнта, більш швидкий початок дії, обумовлений наявністю вже готових до вступу в метаболічні реакції активних сполук природної мікрофлори.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 3 |

У технологічних процесах отримання препаратів на основі метаболітів пробіотичних мікроорганізмів основне значення має стадія їх виділення. При виборі способів проведення цієї стадії враховують особливості накопичення цільових біологічно активних речовин: усередині клітини (ендометаболіти) або позаклітинному просторі (екзометаболіти).

За даними літератури відома велика різноманітність підходів до цього питання. Зазвичай використовують центрифугування або осадження з наступним відділенням супернатанту для відділення біомаси від культуральної рідини. А далі для отримання ендометаболітів проводять дезінтеграцію, яку здійснюють хімічними методами (гідроліз кислотний або лужний), фізичними (вібрація, ультразвук, підвищена температура та ін.) та біологічними методами (ферменти). При отриманні екзометаболітів з культуральної рідини застосовують різні види фільтрації та концентрування.

Це такі, як виснажлива фільтрація, концентрування на сепараторах та фільтрація через мембрани 0,45 мкм, багатоступеневе центрифугування та осадження з діалізом через мембрани MWCO 1000 і концентруванням фільтрату ліофільним висушуванням, послідовна ультрафільтрація та ліофілізація культуральної рідини, відокремлення культуральної рідини від біомаси за допомогою ультрафільтрації з наступною термічною обробкою пермеату.

У зв'язку з цим удосконалення виробництва препарату-метабіотику, який є неклітинним пробіотичним засобом на стадії відділення біомаси від культуральної рідини шляхом впровадження в апаратурне забезпечення сучасної установки для ультрафільтрації є актуальним.

Мета роботи - удосконалення виробництва екзометаболітного пробіотичного засобу шляхом впровадження сучасної установки для ультрафільтрації, що дозволяє якісно розділяти біомасу та культуральну рідину з одночасним її концентруванням.

Завдання для досягнення мети наступні:

- обґрунтувати вибір неклітинної форми пробіотичного препарату;

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | 4 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

- розглянути способи відділення біомаси від культуральної рідини з екзометаболітами та обґрунтувати вибір оптимального технологічного способу;
- розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва метабіотичного препарату; провести технологічні та конструктивні розрахунки;
- провести аналіз пропозицій ринку обладнання для ультрафільтрації;
- обґрунтувати вибір ультрафільтраційної установки та елемента,;
- провести техніко-економічні розрахунки проекту.

Об'єктом роботи є добавка дієтична «Екзолакт» у флаконах по 30 мл у формі крапель для орального застосування, що виробляється на вітчизняному підприємстві АТ «Біолік».

Предметом роботи є вивчення технології виробництва екзометаболітного пробіотику з повним біотехнологічним циклом на основі культивування бактерії *Lactobacillus plantarum* та переоснащення виробництва за рахунок впровадження сучасних технологічних рішень.

Методи, використані в роботі: літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

Практичне значення отриманих результатів. Оцінка досліджень пробіотичних властивостей комплексів екзометаболітів, отриманих із застосуванням ультрафільтрації з використанням поволоконних розділових апаратів, а також вплив на якість цільових продуктів таких технологічних параметрів даного процесу, як ступінь концентрування, тиск, температура, номінальне відсікання по молекулярній масі, час проведення та зменшення втрат (збільшення кількості) цінних речовин, дозволяє вважати цей спосіб найбільш раціональним. Він дозволяє розділити низько- та високомолекулярні речовини, отримати в м'яких умовах ультрафільтрат для отримання препарату-метабіотику та максимально сконцентровану бактеріальну суспензію для виробництва інших видів пробіотичних лікарських препаратів. Тобто впровадження переоснащення сприятиме

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|---------------------|------|
| | | | | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | | | | | 5 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | |

комплексному використанню продуктів культивування, отриманню більш якісних цільових продуктів та підвищенню продуктивності та економічності виробництва.

За темою роботи опубліковано тези:

Двінських Н.В. Препарати-метабіотики та аспекти їх отримання / Двінських Н.В., Азаренко Ю.М., Чадченко Д.А. // Modern research in world science. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". – 2-4.10.22. - Lviv, Ukraine. 2022. - P. 62-65.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 6 |

1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед найважливіших досягнень сучасної біологічної і медичної науки значне місце займає фундаментальне пізнання багатьох сторін взаємодії організму людини з мікрофлорою, що населяє його порожнини. У наш час, який деякі вчені називають «повноліттям пробіотиків», продукти на основі живих мікробних культур широко застосовуються в медицині для корекції мікрофлори. [1]

Важливість правильного кількісного та якісного складу пробіотиків, що населяють кишечник, не піддається сумнівам. А препарати, покликані регулювати та заповнювати мікробіоту, давно увійшли до повсякденної практики багатьох лікарів-клініцистів. Тим не менш, в останні роки багато дослідників вказують на ряд недоліків традиційних пробіотиків, виготовлених на основі живих мікроорганізмів [2]. Так, серед таких чинників виділяють:

- неможливість точно оцінити оптимальну кількість бактеріальних тіл, яка б мала максимально виражену пробіотичну дію;
- недостатність наукових знань про біомеханізм взаємодії мікробіоти з макроорганізмом;
- обмеженість за часом заявлених позитивних ефектів, а в багатьох випадках його неверифікованість і недоказовість;
- обґрунтовані сумніви щодо безпеки для людини деяких пробіотиків, що особливо відносяться до родів *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Bacteroides* тощо. [2, 3]

Ці сумніви в доцільності масового і практично безконтрольного застосування пробіотиків вже навіть вийшли в ряд адміністративних рішень. Наприклад, ще в 2012 році Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) рекомендувало не розміщувати на етикетках продуктів, до складу яких входять живі пробіотичні мікроорганізми, інформацію про будь-які позитивні медичні ефекти від їх використання [4].

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 7 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

162.01.13.00 000 ПЗ

Схоже рішення в 2014 році винесло й американське управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), яке вважається одним із найсуворіших національних регуляторів у країні. На думку експертів FDA для традиційних пробіотиків не були виявлені об'єктивні докази їх впливу на здоров'я людини. Крім того, було відзначено зростання числа випадків небажаних побічних дій таких препаратів [5].

При цьому слід розуміти, що взаємодія між макроорганізмом та його симбіотичною мікрофлорою відбувається в основному за допомогою низки низькомолекулярних сполук, які здатні активувати, пригнічувати або змінювати процеси, функції та реакції макроорганізму як на тканинному, так і на клітинному рівні. За попередніми оцінками кількість таких речовин, які продукуються мироорганізмами та мають біологічну та фармакологічну активність, становить близько 25 000 [6].

Отже, існує потреба в нових продуктах, обумовлена обмеженістю спектра специфічної активності відомих пробіотиків і різноманітністю мікроекологічних порушень нормальної мікрофлори, що зумовлюють розвиток дисбактеріозу. [1]

Перспективним напрямком удосконалення пробіотиків є розробка та використання препаратів, які містять не живі пробіотичні мікроорганізми, а відфільтровані продукти їхнього метаболізму та/або їх структурні компоненти. Такі сполуки отримали назву метабіотиків. [1, 3, 7]

Дослідники виділяють низку переваг метабіотиків у порівнянні з традиційними пробіотичними препаратами. Це такі властивості [2, 8]:

- набагато більш тривалий період зберігання та придатності до вживання;
- відома хімічна структура конкретних молекул, отже, і прогнозованість біологічних ефектів;
- чітка визначеність мішеней впливу;
- простота дозування та контролю за безпекою застосування;
- добрі показники абсорбції та рівномірності розподілу по тканинах;

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

- повна антибіотикостійкість через те, що метабіотики не містять живих мікроорганізмів;
- кислотостійкість, що дозволяє 95-97% метабіотиків потрапляти в товстий кишечник у незміненому вигляді (для пробіотиків цей коефіцієнт має на порядок менше значення і становить 0,001-0,0001%);
- відсутність конфліктів з мікробіотою, що вже є в кишечнику пацієнта;
- хороша переносимість метабіотичних продуктів, незалежно від віку;
- відсутність протипоказань у застосуванні у грудних дітей, а також у вагітних та жінок, що годують;
- більш швидкий початок дії, що з наявністю вже готових до вступу в метаболічні реакції активних сполук природної мікрофлори.

Все це, а також результати численних досліджень дозволяють розглядати метабіотики як перспективну групу препаратів для корекції дисбіотичних порушень, як у дітей будь-якого віку, так і у дорослих. Високий терапевтичний потенціал метабіотиків може бути реалізований не тільки в лікуванні конкретних нозологій, але і як профілактичний засіб. У цьому випадку метабіотики зручно застосовувати у формі збагачуючих добавок для функціональних продуктів здорового харчування.

Ринок пробіотиків дуже конкурентний, динамічний і в той же час перспективний. Адже тільки в 2018 р. в Україні реалізовано понад 8,1 млн упаковок пробіотиків на більше ніж 1,2 млрд грн. [1]

В Україні більшість підприємств купують готову проміжну продукцію та розфасовує її у споживчу упаковку. Чи не єдиним підприємством, яке самостійно здійснює всі стадії технологічного процесу, є BIOPHARMA.

Тренд уваги до групи пробіотиків характерний не тільки для України або ринків Європи — це світова тенденція. Тому цілком закономірно, що до пробіотиків виробництва BIOPHARMA виявили інтерес американські партнери. У даний час створюється спільне підприємство з однією компанією із США, яке займатиметься виробництвом пробіотиків для ринків Північної Америки. [1]

| | | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|--|---------------------|------|
| | | | | | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | | | | | | 9 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | | |

Серед інших вітчизняних виробників можна зазначити НВК «О.Д. Пролісок» (Київська обл., с. Обуховський р-н, с. Велика Вільшанка). Сьогодні компанія виробляє 5 видів мультипробіотиків серії "Симбітер® форте", 5 видів мультипробіотиків серії "Симбітер®", 2 види мультипробіотиків "Апібакт®", 3 види ентеросорбентів серії "Симбіогель®", 3 види кисломолочного продукту функціонального призначення "Симбівіт® преміум" та 3 види кисломолочного продукту функціонального призначення "Симбівіт®".[9]

Також можна відмітити АТ «БІОЛІК» (м. Харків), яке є виробником цілої низки біопрепаратів, серед яких пробіотик «Біфідумбактерин». На підприємстві наявні потужності для здійснення всього виробничого циклу отримання пробіотичних препаратів різних груп. [10]

Що стосується наявності препаратів-метабіотиків на ринку України, то майже всі вони закордонного виробництва. Деякі представники таких препаратів наведені нижче. [8]



Рис. 1.1. Зовнішній вигляд упаковки препарату «Хілак-форте».

Хілак Форте. Лікарський препарат, що випускається в рідкому вигляді у флаконах і саше (дозованих пакетиках). У своєму складі містить водний витяг продуктів обміну кишкової палички, ентерококів і лактобацил. Дозволено до застосування дітям першого року життя. Призначається не тільки при кишкових розладах, але і в складі комплексного лікування кропив'янки. Небажано приймати з молоком та іншими молочними продуктами, так як викликає їх бродіння.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 10 |

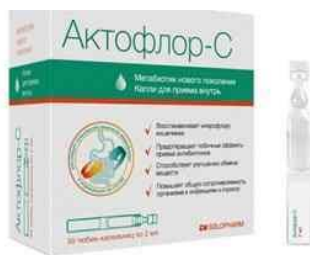


Рис. 1.2. Зовнішній вигляд упаковки препарату «Актофлор-С».

Актофлор-С. Дієтична добавка (ДД) до їжі, яка виробляється у вигляді розчину в юнідозах (дозовані пластикові ємності). Містить бактеріальні продукти життєдіяльності: бурштинову, молочну, мурашину кислоти, деякі незамінні амінокислоти і багато іншого. Дозволено тільки дорослим. Попереджає розвиток діареї на фоні прийому антибіотиків, сприяє обміну речовин, відновлює нормальну мікрофлору кишечника.



Рис. 1.3. Зовнішній вигляд упаковки препарату «Бактистатин».

Бактистатин. Також є ДД до їжі, випускається в капсулах. У складі знаходяться метаболіти бацил, додатково утримується пребіотик — для забезпечення сприятливого росту і розмноження нормальної флори. Дозволено до застосування з 6 років. Застосовується для поліпшення травлення, пригнічує хвороботворні мікроорганізми і відновлює стул.



Рис. 1.4. Зовнішній вигляд упаковки препарату «Закофальк».

Закофальк. ДД, яка випускається у формі таблеток. Містить в якості продукту життєдіяльності масляну кислоту — вона є їжею для колоній бактерій, регулює обмінні процеси, захищає слизові стінки кишечника,

знижуючи їх проникність. Додатково включає до свого складу пребіотик. Дозволено тільки дорослим. Регулює процес всмоктування зайвої води в товстому кишечнику, що зупиняє діарею; зміцнює захисні властивості слизових оболонок; прискорює ріст і розмноження нормальної флори.

Отже, виробництво препаратів-метабіотиків є перспективним через їх високий терапевтичний потенціал та ненасиченість ринку України.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 12 |

2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Тенденція людства до неухильного погіршення здоров'я стає все більш актуальною та не знижується попри постійний розвиток фармацевтичної індустрії, яка поставляє медикам величезну кількість ліків. Це було однією з причин зростання інтересу вчених до ролі мікроорганізмів, що живуть в організмі людини, та їх впливу на здоров'я.

На рубежі ХХ – ХХІ століть сформувався сучасний напрямок у фармакології – мікробна екологія людини, який інтенсивно розвивається й зараз. Це сприяє появі принципово нових «мікробних» лікувально-профілактичних препаратів, які отримали назву «пробіотики».

З «ери антибіотиків», яка триває більше століття та характеризується жорстокою боротьбою зі світом мікроорганізмів, медицина перейшла в «еру пробіотиків» для поліпшення якості життя людей за рахунок відновлення створених Природою дружніх взаємин людського організму з мікроорганізмами. [11]

2.1 Історія «ери пробіотиків»

У 1888 році Ілля Мечников, працюючи в Інституті Пастера, обґрунтував теорію про те, що в кишечнику людини мешкає комплекс мікроорганізмів, які надають на організм «аутоінтоксикаційний ефект». Він вважав, що введення в шлунково-кишковий тракт «розсудливих» бактерій здатне модифікувати дію кишкової мікрофлори та протидіяти інтоксикації. В «Етюдах оптимізму» (1911 р.) І. Мечников писав про те, що асоціації мікробів кишечника людини значною мірою визначають його духовне та фізичне здоров'я, а шкіра та слизові людини покриті у вигляді рукавички біоплівкою, що складається із сотень видів мікробів. [11, 12]

Він висловив гіпотезу про те, що велика тривалість життя деяких народів, таких як болгар, турки та вірмени, пов'язана з особливостями дієти, з тим, що в раціон входить велика кількість зброженого молока. І. Мечников

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 13 |

ідентифікував у цьому продукті дві бактерії: *Streptococcus thermophilus* та *Lactobacillus bulgaricus*, яким він і приписав зазначені заслуги. Був створений перший кисломолочний продукт – «Простокваша Мечникова». [11-13]

На початку ХХ століття у монографії «Етюди про природу людини» І. Мечников виклав концептуальний погляд про те, що «дикі та шкідливі бактерії в кишечнику» можуть і повинні бути «видалені» за допомогою кислого молока і молочнокислих бактерій, що містяться в ньому. Частина його практичних висновків відрізнялася крайністю суджень, які піддавалися справедливої критичі із боку І. Павлова, який вважав, що між продуктами розкладання їжі є багато речовин, які утворюються не тільки за рахунок хімічних розкладів, а й через діяльність мікроорганізмів — продукти гниття».

Мечников став на вкрай слизьку точку зору, що мікрофлора кишківника є недолік організму, помилка природи, та організм виграв би, якби цього не було. Він вважав навіть, що треба видалити всю товсту кишку як місце, де відбуваються процеси розкладання залишків їжі мікробами. Він пропонував засіб знищення цих мікроорганізмів - їсти кисле молоко, в якому знаходяться бактерії, антагоністи шкідливих гнильних. Патологічні прояви, пов'язані з присутністю в кишці бактерій бувають і насправді, але з цього зовсім не випливає, що кишкові мікроорганізми зовсім не потрібні. [13-15]

Наприкінці ХІХ століття французький педіатр Анрі Тіссє довів, що у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, основним компонентом кишкової мікрофлори є біфідобактерії. [15, 16]

Виробництво першого промислового кисломолочного продукту здійснив в 1919 році іспанець І. Карасо. Закваску для свого йогурту він придбав в Пастерівському інституті, де працював великий мікробіолог І. Мечников. Це був початок відомої компанії «Данон». Йогурт надалі був визнаний у всій Європі. [13, 16]

Активно займався вивченням антагоністичної дії бактерій також німецький учений Альфред Ніссле. Термін «дисбактеріоз» для позначення

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 14 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | |

зниження антагоністичних функцій кишкової мікрофлори в 1916 р. введений був саме ним.

Велику роль у пізнанні симбіонтної кишкової мікрофлори людини зіграли роботи Німецького мікробіотичного суспільства. У 1922 році А. Беккер почав розробку комплексної лікувальної вакцини з флори кишечника. Спільно з колегами Х. Кольбом та Х.-П. Рушем були створені перші препарати на основі ентерококів та *Escherichia coli*. «Пробіотики дають нам можливість проводити біологічну антисептичну обробку, тим більш ефективну, чим більш поверхневою є запальна реакція, викликана патогенними бактеріями, - писав Х.-П. Руш. — Але при цьому виді дезінфекції ми маємо ту неоціненну перевагу, що вплив чиниться лише на патогенні, а не на фізіологічні організми. Друга перевага - при цьому не уражаються, а підтримуються клітини за рахунок методів, які не послаблюють, а посилюють конституцію». Ця методика на противагу антибактеріальної терапії була названа «пробіотичним лікуванням». [14-16]

Термін «пробіотик» ввів в 1954 році Фердинанд Віржин. Він складався з грецьких коріннь «pro» — «сприяючий» і «bios» — «життя», тобто речовини сприяють життю на противагу антибіотикам з їхніми негативними побічними ефектами. [17]

Досліджував порушення мікроекології кишечника в 40-50 роках ХХ століття відомий мікробіолог Л.Г. Перетц. В 1954 році В. Коллат визначав «пробіотики» як всі важливі для життя організми, на відміну від небезпечних «антибіотиків». В цей термін вкладали поняття «культури симбіонтів» або «бактеріальні препарати», маючи на увазі свої вакцини для перорального та парентерального застосування, а також створені пізніше готові препарати фізіологічних бактерій. [14-17]

У 1965 році Д. Ліллі та Р. Стіллуел в публікації у журналі «Сайенс» показали, що пробіотики виділяють фактори, що сприяють росту інших мікроорганізмів. Термін «пробіотики» в сучасному трактуванні став застосовуватися на їхню пропозицію. [14-18]

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|---------------------|------|
| | | | | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | 15 |

Отже, «пробіотики» - живі мікроорганізми, які, прийняті внутрішньо в адекватній кількості, покращують процеси травлення і нормалізують мікробний склад.

2.2 Види та класифікація пробіотиків

Пробіотики - це представники насамперед природної мікрофлори людини, які не становлять небезпеки для здоров'я і відносяться до групи молочнокислих бактерій (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Streptococci*). Молочна кислота є основним кінцевим продуктом метаболізму цих видів. Сьогодні нові пробіотики також включають непатогенні штами *Escherichia coli*, *Clostridium butyricum* та небактеріальні мікроорганізми, такі як гриби *Saccharomyces boulardii*. [2, 3]

На сьогоднішній день на основі представників індигенної нормофлори кишечника виробляється велика кількість пробіотичних препаратів, які поділяються на 3 групи: лікарські засоби, добавки дієтичні (парафармацевтики чи нутрицевтики), продукти функціонального харчування. Зазначені пробіотики відрізняються різноманітністю за кількісним і видовим представництвом штамів мікробів, що входять до них.

Сучасна класифікація пробіотичних лікарських засобів заснована на відмінностях препаратів за складом та комбінаціями живих мікробних клітин зі стимуляторами їх росту та метаболітами [19].

Основними мікроорганізмами, що входять до складу абсолютної більшості препаратів, є біфідо- і лактобактерії, але можуть включатися також і інші мікроорганізми (стрептококи, ентерококи, ешерихії та ін.). Залежно від кількості штамів мікроорганізмів, що входять до препарату, їх видової приналежності та поєднань розрізняють групи, наведені в табл. 2.1.

Однак наразі саме визначення поняття «пробіотики» вже сьогодні потребує корекції. Незважаючи на такий тривалий період вивчення та досягнуті вражаючі результати, «пробіотична концепція» все ще залишається

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 16 |

гіпотетичною. І насамперед тому, що механізми, завдяки яким пробіотичні штами бактерій виявляють *in vivo* свої протективні властивості, вивчені ще недостатньо. [4, 5]

Таблиця 2.1. – Групи пробіотичних препаратів [19-21]

| Група | Опис | Назви лікарських засобів |
|------------------|---|----------------------------------|
| Монокомпонентні | Містять тільки 1 тип мікроорганізмів | Ацилакт, Мутафлор, Лактобактерин |
| Самоелімінуючі | Складаються з невластивих для біотипа людини мікробів | Біоспорин, Бактисубтил |
| Синбіотики | Харчові волокна і добавки, які посилюють дію корисних мікроорганізмів | Біфіформ, Біфідумбактерин Форте |
| Рекомбінантні | Містять штучно виведені мікроби | Субалін |
| Мультипробіотики | Складаються з 7 або більше штамів | Пробиз Феміна, Симбітер-2 |
| Метаболічні | Містять продукти життєдіяльності пробіотичних організмів | Хілак Форте |
| Сорбційні | Створені на основі ентеросорбентів | Флорін Форте, Пробіфор |

В останні часи знайшли своє застосування препарати на основі продуктів метаболізму бактерій, а в майбутньому той же ефект може бути

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|----------------------------|------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 17 |

отриманий за допомогою загиблих мікроорганізмів та їх складових частин, наприклад пробіотичних ДНК або генетично модифікованих мікроорганізмів. Тому фахівці, які займаються цією проблемою, вважають, що краще скористатися терміном «аліментарні фармакобіотики». Критерії для включення до цієї групи були сформульовані експертами ВООЗ на початку XXI сторіччя. [4-6, 19, 21]

2.3 Сучасні пробиотики: напрямки розвитку

Вчені-фармакологи, які досліджують терапевтичні аспекти застосування пробіотичних препаратів, вважають, що існує так званий пробіотичний парадокс. Цей феномен полягає в тому, що як живі, так і мертві клітини в пробіотичних продуктах можуть генерувати корисні біологічні відповіді. Таким чином, дія пробіотиків може бути подвійною. Живі пробіотичні клітини впливають як на мікрофлору шлунково-кишкового тракту, так і на імунну відповідь, в той час як компоненти мертвих клітин мають протизапальну дію. [19]

Цей парадокс має кілька наслідків для виробництва і застосування пробіотиків. Змінна кількість мертвих клітин може сприяти мінливості реакції, яка часто спостерігається в живих пробіотичних культурах. Однак використання мертвих пробіотиків в якості модифікаторів біологічної відповіді має кілька привабливих переваг; перш за все такі продукти є безпечними і мають тривалий термін придатності.

Так, на думку Adams С.А., багато ефектів пробіотиків-життєздатних клітин також можуть бути отримані від популяцій мертвих клітин. Убиті теплом клітини *Enterococcus faecalis* стимулюють шлунково-кишкову імунну систему. Мертві біфідобактерії викликають значне збільшення вироблення фактору некрозу пухлин. [19, 22]

Введення убитих від тепла *E. faecalis* здоровим ссавцям збільшує кількість фагоцитів нейтрофілів. Дослідники підкреслюють, що пробиотики — це живі мікроорганізми, проте мертві бактерії і їх компоненти також

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | 18 |

можуть проявляти пробіотичні властивості. Такі пробіотики здатні знижувати регуляцію вироблення протизапальних цитокінів та сприяти розвитку бар'єрних функцій епітелію, збільшуючи протизапальну реакцію та сприяючи загальному здоров'ю господаря. [19-23]

Отже, останнім часом у пробіотиків з'явилися не тільки нові перспективні напрямки застосування, а й нові форми діючих речовин у складі пробіотичних препаратів.

В розділі 1 вже було відмічено, що таким перспективним напрямком розвитку пробіотиків є розробка та використання препаратів, які містять не живі мікроорганізми, а відфільтровані продукти їхнього метаболізму та/або їх структурні компоненти. Такі сполуки отримали назву метабіотиків.

До групи метабіотиків сьогодні відносять:

- бактеріоцини та мікроцини;
- коротколанцюгові жирні та деякі інші органічні кислоти;
- біогенні поверхнево-активні речовини;
- низку складних полісахаридів;
- деякі пептидоглікани;
- ліпо- та глікопротеїни, включаючи певні ферменти;
- багато вітамінів;
- гамма-аміномасляну та глютамінову кислоту;
- холіни, алкілхоліни та фосфорилхолін;
- цАМФ та цГМФ;
- деякі стероїди, видозмінені у процесі вторинного бактеріального метаболізму;
- інсуліноформні та інші гормоноподібні білки;
- ДНК бактеріальних хромосом, транспозони, плазмідни тощо [6-8].

Такий широкий асортимент біологічно активних речовин, які є екзо- та ендометаболітами пробіотичної мікрофлори, безумовно свідчить про актуальність створення препаратів на основі безклітинних компонентів пробіотичних мікроорганізмів.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 19 |

Деякі виробники препаратів-пробіотиків вважають переважним очищення пробіотичної біомаси від середовища культивування і метаболітів, що дозволяє, на їх думку, уникнути неприємного запаху та смаку, який притаманний середовищу культивування. Однак, висока концентрація біологічно активних компонентів, до числа яких відносяться бактеріоцини, протеази та інші, дозволяють розглядати культуральну рідину як перспективний матеріал для розробки на його основі лікарських препаратів та дієтичних добавок.

Низку переваг метабіотиків у порівнянні з традиційними пробіотичними препаратами наведено у розділі 1.

Препарати, які містять безклітинні продукти, отримані при культивуванні пробіотичних бактерій, можна оцінювати як різновидність препаратів-пробіотиків. Безклітинний мікробний пробіотичний продукт – нове покоління препаратів на основі метаболітів і структур пробіотичних штамів та ізолятів. Розроблюються принципово нові метаболіти для пробіотичних препаратів, наприклад, при одночасній участі лактобацил та біфідобактерій і інших представників нормальної мікробіоти кішківнику людини.

2.4 Технології виробництва препаратів-пробіотиків

Методика отримання пробіотичних препаратів поєднує в собі простоту технології і складність її виконання. Пробіотичні препарати випускаються в чотирьох основних формах – суха речовина, рідка форма, капсули, супозиторії.

В останній час достатньо широко представлені препарати пробіотиків, зокрема, лактобактерій та біфідобактерій у рідкому вигляді. Дана форма має ряд переваг: в більш короткий термін комплекс бактерій пригнічує активність патогенної мікрофлори; попереджає проникненню в організм ендотоксинів, відновлюючи захисну біоплівку на всіх слизових. Ефект пов'язаний з тим, що біфідобактерії та лактобацили потрапляють в організм

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 20 |

людини в «нативному» стані і не підлягають змінам у процесі технологічної обробки, наприклад, ліофільного висушування. [21]

Бактерії при ліофілізації значно змінюють свою активність, знаходячись у стані анабіозу і відновлення активності настає лише після 3–5 розмножень, потрапляючи у сприятливе для розмноження середовище. Доволі часто бактерії просто не встигають це зробити, потрапивши у сухому вигляді у кишечник, та виводяться з каловими масами. Їм необхідно 8–10 годин для переходу в активний фізіологічний стан, що не потрібно при використанні рідкої форми пробіотиків. Вчені-фармакологи встановили, що біфідобактерії, які потрапили в організм в складі рідкої форми, зберігають життєздатність, проходячи через шлунок в кишечник, і були знайдені через 8 годин після прийому у дистальних відділах повздошної кишки у кількості, яка складає 35–40% від загальної кількості бактерій. Однак недоліком рідкої форми є невеликий термін зберігання препарату. [21-25]

Основою технологічного процесу отримання будь-якого пробіотичного препарату є постадійне культивування: відновлення та накопичення маточної культури, виробничий посів, основне культивування. Далі здійснюють відділення біомаси, додавання середовища висушування. Далі залежно від майбутньої форми препарат розливають у флакони або висушують. Висушену культуру вводять у желатинову капсулу або використовують у складі супозиторію. [21]

Технологія полікомпонентних препаратів та симбіотиків може включати окреме культивування кожного з пробіотичних мікроорганізмів або сумісне, якщо це дозволяють властивості кожної культури. Зазвичай мікроорганізми культивують окремо та об'єднують перед додаванням середовища висушування. На кожній стадії препарат проходить контроль на чистоту, кількість живих бактерій, та у ряді препаратів здібність до кислотоутворення. [21, 25]

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | 21 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

Головною особливістю виробництва пробіотиків з живими клітинами є проходження всіх етапів технологічного процесу від отримання виробничого штаму до випуску готового продукту.

Основні етапи технологічного процесу виробництва пробіотиків, які містять біомасу живих мікроорганізмів зведені в схему, наведену на рис. 2.1.



Рис. 2.1 - Основні етапи технологічного процесу виробництва пробіотиків, які містять біомасу живих мікроорганізмів.

Накопичення біомаси виробничих штамів проводять періодичним способом. Глибинне культивування у бутлях та в реакторі включає застосування рН-коригуючих (розчин аміаку) та вуглеводних добавок (розчин глюкози).

Для періодичного культивування характерна зміна фізіологічного стану бактерій. Вирощування припиняють, коли культура клітин переходить у стаціонарну фазу розвитку. Вибір закінчення культивування під час переходу в цю фазу обумовлений тим, що вона характеризується максимальною щільністю популяції, а також максимальною концентрацією екзометаболітних комплексів у культуральній рідині. [21, 25] Динаміку росту культури *L. plantarum* на казеїново-дріжджовому середовищі представлено на рис. 2.2.

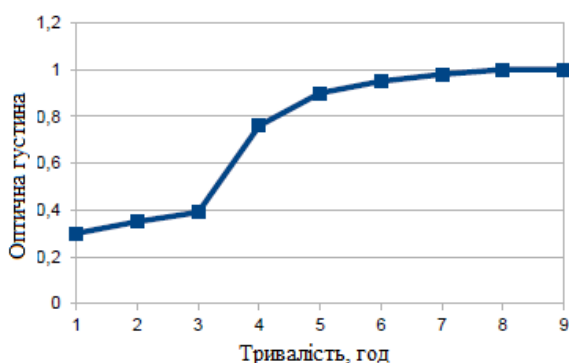


Рис. 2.2 - Динаміка накопичення біомаси при періодичному культивуванні штаму *L. plantarum* 8P-A3.

У сфері виробництва пробіотиків актуальна проблема утилізації культуральної рідини, що отримується при концентруванні бактеріальних суспензій. У цьому випадку розробку біологічно активних препаратів з культуральної рідини слід розглядати як необхідну складову оптимізації способів отримання пробіотиків, спрямованої на більш повну реалізацію біологічного потенціалу виробничих штамів та створення комплексних безвідходних технологій [21, 25].

Культуральна рідина являє собою складну гетерофазну систему багату різними речовинами, які включають нутрієнти, необхідні для накопичення біомаси бактеріальних культур, та біологічно активні субстрати, що продукуються мікроорганізмами. [26-28].

Відділення клітинної біомаси від культуральної рідини можливе декількома способами, що включають осадження, центрифугування або ультрафільтрацію та ін. [26-28].

2.5 Особливості технології отримання метабіотиків

У технологічних процесах отримання препаратів на основі метаболітів пробіотичних мікроорганізмів основне значення має стадія їх виділення. При виборі способів проведення цієї стадії враховують особливості накопичення цільових біологічно активних речовин: усередині клітини (ендометаболіти) або позаклітинному просторі (екзометаболіти). [27-29].

За даними літератури відома велика різноманітність підходів до цього питання. Зазвичай використовують центрифугування або осадження з наступним відділенням супернатанту для відділення біомаси від культуральної рідини. А далі для отримання ендометаболітів проводять дезінтеграцію, яку здійснюють хімічними методами (гідроліз кислотний або лужний), фізичними (вібрація, ультразвук, підвищена температура та ін.) та біологічними методами (ферменти). При отриманні екзометаболітів з культуральної рідини застосовують різні види фільтрації та концентрування.

Це такі, як виснажлива фільтрація, концентрування на сепараторах та фільтрація через мембрани 0,45 мкм, багатоступеневе центрифугування та осадження з діалізом через мембрани MWCO 1000 і концентруванням фільтрату ліофільним висушуванням, послідовна ультрафільтрація та ліофілізація культуральної рідини, відокремлення культуральної рідини від біомаси за допомогою ультрафільтрації з наступною термічною обробкою пермеату.

Оцінка досліджень пробіотичних властивостей комплексів екзометаболітів, отриманих із застосуванням ультрафільтрації з використанням волоконних розділових апаратів, а також вплив на якість цільових продуктів таких технологічних параметрів даного процесу, як ступінь концентрування, тиск, температура, номінальне відсікання по молекулярній масі, час проведення та зменшення втрат (збільшення кількості) цінних речовин, дозволяє вважати цей спосіб найбільш раціональним. Він дозволяє розділити низько- та високомолекулярні

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 24 |

речовини, отримати в м'яких умовах ультрафільтрат для отримання препарату-метабіотику та максимально сконцентровану бактеріальну суспензію для виробництва інших видів пробіотичних лікарських препаратів. [27-29].

Даний метод дозволяє отримувати з бактеріальних суспензій одночасно два продукти – безклітинну фракцію для виготовлення метаболітних пробіотичних препаратів та концентрат біомаси для використання у складі бактеріальних лікарських засобів (лактобактерин, біфідумбактерин тощо).

Ультрафільтрація – це мембранний процес, що за своєю природою займає проміжне положення між зворотнім осмосом і мікрофільтрацією. Розміри пор ультрафільтраційних мембран змінюються від 0,05 мкм до 1 нм. Типове застосування ультрафільтрації – відділення макромолекулярних компонентів від розчину, при чому нижня межа відповідає молекулярним масам в декілька тисяч. [30, 31]

Для ультрафільтраційних мембранних процесів характерне використання не тупикової схеми організації потоків, що характерно для механічної фільтрації (рис. 2.3, а), а трипотікової, в якій сировинний потік (вихідна суміш) поділяється на два потоки (рис. 2.3, б): той, що пройшов через мембрану (пермеат, фільтрат, елюат) і який не пройшов (ретант, концентрат, ретенат).

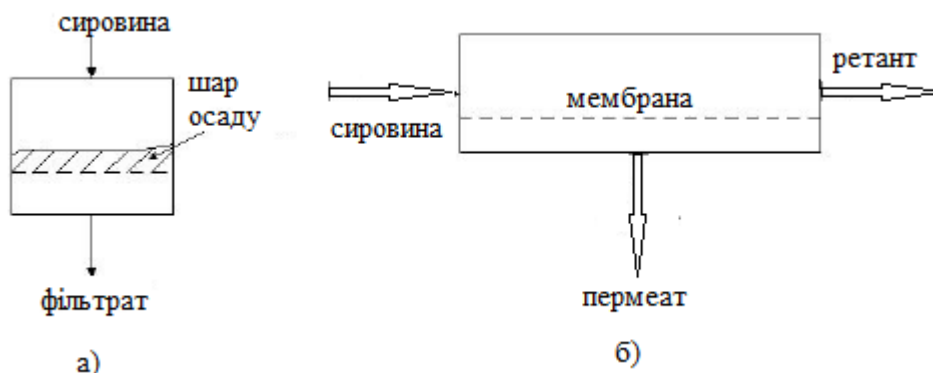


Рис. 2.3 - Схеми організації потоків при фільтрації та ультрафільтрації.

І вихідна суміш, і продукт, що пройшов через мембрану - пермеат, і продукт, що залишився над мембраною - ретант, знаходяться в рідкій фазі і відрізняються лише концентраціями компонентів. [30-32]

Ультрафільтраційні мембрани відносяться до пористих мембран, і в них затримка частинок визначається головним чином їх розмірами і формою відповідно до розмірів пор мембрани, а перенесення розчинника прямо пропорційне прикладеному тиску.

Щоб правильно підібрати мембрану, виробники користуються концепцією молекулярної маси відсічення або просто «відсічення» пропускання. [30, 33]

Більшість мембран для ультрафільтрації, що випускаються в промисловому масштабі, виготовляються в даний час з полімерних матеріалів. Основні з цих матеріалів такі:

- полісульфон/поліефірсульфон/сульфонований полісульфон;
- полівініліденфторид;
- поліакрилонітрил (і відповідні блочні співполімери);
- похідні целюлози (наприклад, ацетат целюлози);
- аліфатичні поліаміди.

За формою ультрафільтраційні мембранні елементи бувають поволоконні, рулонні, плоскокамерні, трубчасті, гофровані. [30-33]

Для обробки біологічно активних розчинів широко використовуються ультрафільтраційні апарати з мембранами у вигляді порожнистих волокон (рис. 2.4).

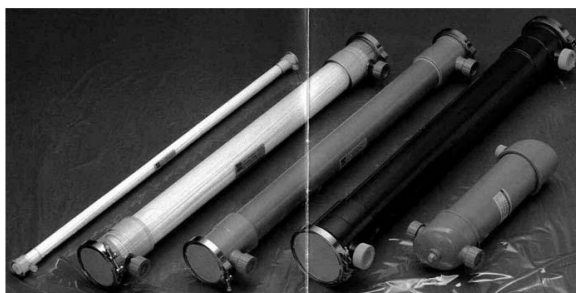


Рис. 2.4 - Варіанти виконання ультрафільтраційних апаратів з мембранами у вигляді порожнистих волокон.

Розчин, який розділяється, подається всередину волокна, стінка якого - мембрана забезпечує ефективність поділу і одночасно несе механічне навантаження.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 26 |

Ультрафільтраційні апарати з мембранами у вигляді порожнистих волокон виробляють фірми Remicon, NITTO та інші. Зовнішній вигляд установки для ультрафільтрації виробництва фірми «Sordi Srl» (Італія) з двома модулями ультрафільтрації наведено на рис. 2.5, а внутрішня структура модуля – на рис. 2.6.

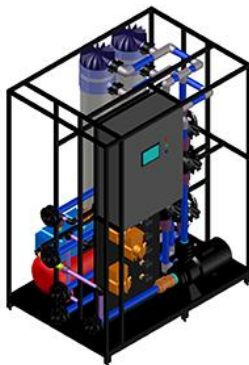


Рис. 2.5. Установка для ультрафільтрації UF-5.

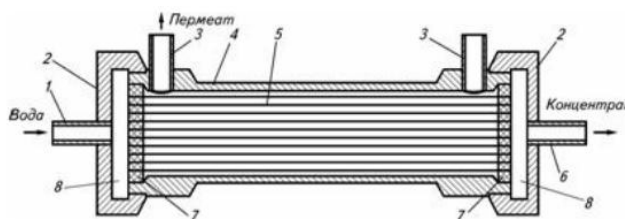


Рис. 2.6 – Модуль фільтрації з поволоконними мембранами. 1 – патрубок подачі води, 2 – кришки, 3- патрубок пермеату, 4 – корпус, 5 – полі волокна, 6 – патрубок концентрату, 7 – герметизуючі заливки, 8 – кінцеві камери.

В розділі 3 розглянуто та проаналізовано історію виникнення пробіотичних препаратів, їх види та класифікацію, напрямки розвитку технологій пробіотичних препаратів, перспективність метабіотиків, етапи та особливості технологічного процесу отримання препаратів-пробіотиків, принципи ультрафільтраційних процесів та типи мембран, які використовують для відділення біомаси та отримання розчину екзометаболітів.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 27 |

3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1 Характеристика готового продукту

Добавка дієтична «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці виробляється на потужностях АТ «Біолік». Відповідає вимогам ТУ У 10.8-01973452-010:2018.

Форма випуску – краплі для перорального застосування у флаконі з крапелеутворювачем.

Показники якості препарату наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники якості добавки дієтичної «Екзолакт»

| Показники | Допустимі норми | Методи контролю |
|-----------------------|--|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Опис | Прозора рідина від світло-коричневого до жовто-коричневого кольору зі специфічним смаком та слабким ароматом карамелі | Візуальний, органолептичний |
| Ідентичність | УФ-спектр препарату повинен мати максимум поглинання при 260 ± 5 нм та мінімум поглинання при 235 ± 5 нм. Білкового азоту не менше 0,2 мг/мл | Спектрофотометричний, ДФУ Колориметричний, ДФУ |
| Прозорість | Препарат має бути прозорим | ДФУ |
| pH | Від 5,0 до 6,5 | Потенціометричний, ДФУ |
| Густина | 1,010 - 1,020 г/мл | ДФУ, метод 3 |
| Об'єм, що витягається | Відхилення номінального обсягу не має перевищувати 2% | ДФУ |
| Герметичність | Препарат повинен бути герметичний | Методика |
| Стерильність | Має бути стерильним | Метод прямого посіву, ДФУ |
| Нешкідливість | Препарат має бути нешкідливим | Біологічний, ДФУ |
| Специфічна активність | Цілісний препарат повинен пригнічувати свічення люмінесцентного штаму E. coli не менше ніж на 95% через 30 хв спільної експозиції | Біоломінесценція |
| Упаковка | По 30 мл у флаконі. 1 флакон з інструкцією із застосування в картонній пачці | |

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 28 |

| | |
|--------------------|---|
| Транспорт-рування | При температурі не вище 25 °С |
| Зберігання | У сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С |
| Термін придатності | 2 роки |

Добавка дієтична «Екзолакт» рекомендована для лікування та профілактики кишкових інфекцій, для профілактики дисбіозів при прийомі антибактеріальних препаратів (одночасно з курсом антибіотиків) у комплексній терапії гастритів, колітів, диспепсії, синдрому недостатності травлення, захворювань жовчного міхура та печінки, алергічних захворювань, імунодефіцитів різної етіології.

3.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Характеристика сировини для виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Характеристика сировини, що використовується при виробництві добавки дієтичної «Екзолакт»

| Найменування | Категорія та номер НТД | Показники НТД, обов'язкові для перевірки | Примітка |
|----------------------------|---|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Основна сировина | | | |
| Молоко знежирене | ДСТУ 3662:2018 | Зовнішній вигляд, фізико-хімічні показники, мікробіологічні показники | Для приготування гідролізату молока для середовища МРС |
| Панкреатин | Сертифікат виробника | Активність | Те ж |
| Хлороформ | ГОСТ 20015-88. Хлороформ. Технические условия | Зовнішній вигляд, густина, маркування | Те ж |

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 29 |

Продовження таблиці 3.2

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------------|----------------------|---|---|
| Дріжджі хлібопекарські пресовані | ДСТУ 4812:2007 | Колір, запах, смак, консистенція, вологість, підймальна сила, кислотність, мікробіологічні показники | Для приготування дріжджового автолізу для середовища МРС |
| Вода очищена АТ «Біолік» | СТП 64-, ДФУ 2.0 | Опис, питома електропровідність, нітрати, мікробіологічна чистота | Для отримання гідролізатів молока, дріжджів, казеїну, розчину калію сорбату, середовища МРС |
| Казеїн харчовий | ДСТУ 6031:2008 | Запах, зовнішній вигляд, розмір часток, колір, пригорілі часточки, група, масова доля вологи, жиру, білку, лактози, кислотність, маркування | Для отримання гідролізату казеїну для середовища МРС |
| Підшлункова залоза | Сертифікат виробника | Зовнішній вигляд, запах, колір | Те ж |
| Калію сорбат | ДФУ | Опис, ідентифікація, прозорість розчину, рН розчину, волога, домішки, кількісний вміст | Для приготування розчину «Екзолакт» |
| Марганцю сульфат | ДФУ | Опис, ідентифікація, прозорість розчину, рН розчину, волога, домішки, кількісний вміст | Для приготування середовища МРС |
| L-цистину гідрохлорид | ЄФ | Те ж | Те ж |
| Магнію сульфат | ДФУ | Те ж | Те ж |
| Калію гідрофосфат 2-зам. 3-водний | ДФУ | Те ж | Те ж |
| Твін 80 (Полісорбат 80) | ДФУ | Те ж | Те ж |
| Глюкоза | ДФУ | Те ж | Те ж |

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 30 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

Продовження таблиці 3.2

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|------------------------------------|--|---|
| натрію хлорид | ДФУ | Опис, ідентифікація, прозорість розчину, рН розчину, волога, домішки, кількісний вміст | Для приготування казеїново-дріжджового середовища |
| лактоза | ДФУ | Те ж | Те ж |
| Агар харчовий | ГОСТ 16280-2002 | Запах агару і гелю, смак гелю, колір, міцність, температура плавлення гелю, температура гелеутворення, вода, зола, йод, сторонні домішки, маркування | Те ж |
| Біомаса штаму <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | Паспорт | Активність, кількість м/о, відповідність м/о | Те ж |
| Ароматизатор «Карамель» | Сертиф. виробника | Зовнішній вигляд, запах, маркування | Те ж |
| 2. Матеріали | | | |
| Флаконів ФВ-30-18-01-ОС | СПЦ-ПМ-, ОСТ 64-2-71-80 | Опис, технологічні вимоги, розмір, номінальний вміст. Маркування. Упаковка. Мікробіологічна чистота. Гарантійний строк – 24 місяці. | Первинний пакувальний матеріал |
| Крапелеутворювачів 2.2а-13 | СПЦ-ПМ-ТУ У 26.1-19046619-008:2007 | Зовнішній вигляд, розміри, відповідність типу | Первинний пакувальний матеріал |
| Кришок КФ-1 | СПЦ-ПМ-ТУ У 26.1-19046619-007:2007 | Зовнішній вигляд, розміри, відповідність типу | Пакувальний матеріал |
| Етикеток | СПЦ-ПМ- | Зовнішній вигляд. Розмір шрифту. Якість печаті. Текст. Цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація. | Для пакування |
| Пачок | СПЦ-ПМ- | Зовнішній вигляд. Цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація. | Для пакування |
| Вкладишів | СПЦ-ПМ- | Зовнішній вигляд, відповідність макетуЦілісність упаковки | Інформаційний матеріал |

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

31

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------------------------|---|-----------|
| 3. Проміжні продукти | | | |
| Гідролізат знежиреного молока | Методика постадійного контролю | Прозорість, рН, вміст амінного азоту, стерильність | Стадія 2 |
| Дріжджовий автолізат | Те ж | Зовнішній вигляд, запах, рН, вміст амінного азоту, стерильність | Стадія 3 |
| Гідролізат казеїну | Те ж | Прозорість, рН, вміст амінного азоту, стерильність | Стадія 4 |
| Розчин калію сорбату 25 % | Те ж | Прозорість, рН, вміст калію сорбату, стерильність | Стадія 5 |
| Живильне середовище МРС | Те ж | Зовнішній вигляд, рН, кислотність, вміст амінного азоту, стерильність | Стадія 6 |
| Казеїново-дріжджове живильне середовище | Те ж | Зовнішній вигляд, рН, кислотність, вміст амінного азоту, стерильність | Стадія 7 |
| Маточна культура <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | Те ж | Чистота культури, відсутність сторонньої мікрофлори, кількість живих м/о | Стадія 8 |
| Біомаса в культуральній рідині | Те ж | рН, вміст живих лактобактерій в 1 мл, відсутність сторонньої мікрофлори та грибів | Стадія 9 |
| Ультрафільтрат культуральної рідини | Те ж | Прозорість, специфічна активність, рН | Стадія 10 |
| Розчин «Екзолакт» приготований | Те ж | Прозорість, рН, густина, специфічна активність | Стадія 11 |
| Розчин «Екзолакт» термооброблений | Те ж | Стерильність розчину, герметичність укупорки | Стадія 12 |
| Флакони з розчином «Екзолакт» | Те ж | Об'єм наповнення, якість укупорки | Стадія 13 |

3.3 Характеристика біологічного агенту

За сучасною класифікацією вид *Lactobacillus plantarum* відноситься до роду *Lactobacillus*, який входить до сімейства *Lactobacillaceae*, порядок *Lactobacillales*, клас *Bacilli*, тип *Firmicutes*, група *Terrabacteria group*, царство Бактерії.[34]

У складі виду *Lactobacillus plantarum* виділено два підвиди:

- *Lactobacillus plantarum* subsp. *argentoratensis*
- *Lactobacillus plantarum* subsp. *plantarum*.

Lactobacillus plantarum — широко поширений вид грампозитивних анаеробних неспороутворюючих молочнокислих бактерій, каталазанеактивна.

Це паличкоподібний мікроорганізм із закругленими кінцями. Він становить приблизно 0,9-1,2 мкм в ширину та 1,0-8,0 мкм в довжину. Може рости поодиноким чином або утворюючи короткі ланцюжки. [34]

Вигляд бактерій під мікроскопом та вигляд колоній наведені на рис. 3.1.



Рис. 3.1 – Морфологічні та культуральні признаки *Lactobacillus plantarum*.

Lactobacillus plantarum ростуть при температурі від 15 до 45 °С. Оптимальною є температура 30 °С. При 45 °С ріст дуже малий або відсутній взагалі. Переносить значення рН від 4 до 9.

Функціонально він включений до числа молочнокислих бактерій (BAL) і загалом визнаний безпечним (GRAS). GRAS - це позначення, надане Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA) Сполучених Штатів

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 33 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

Північної Америки. Це позначення присвоюється речовинам, додавання яких у їжу експерти вважають безпечними. [34, 35]

Lactobacillus plantarum має один із найбільших геномів у роді *Lactobacillus*.

Lactobacillus plantarum – нормальна мікрофлора людини. *L. plantarum* зустрічається в нормі в слині, товстій кишці та інших органах людини. Здатність *L. plantarum* продукувати антимікробні речовини, допомагає їм виживати у шлунково-кишковому тракті людини. Антимікробні речовини, що виробляються *L. plantarum* показали значний вплив на грампозитивні та грамнегативні бактерії. [34-36]

L. plantarum здатні зброджувати вуглеводи з утворенням молочної кислоти як одного з основних продуктів, ферментують 25 вуглеводів. Ферментуючі властивості *L. plantarum*, а також здатність знижувати в продукті кількість патогенних мікроорганізмів, зокрема, бактерій групи кишкової палички та інгібувати *Candida albicans*, ентерит, шигели, сальмонели, листерії та ін.

L. plantarum можуть бути корисні хворим на синдром подразненого кишечника щодо поліпшення проблем з дефекацією, а також сприяти зменшенню здуття живота від газів, що для людей похилого віку – хворих на синдром роздратованого кишечника іноді є серйозною проблемою.

L. plantarum здатні індукувати інтерферон та зменшувати пухлинну активність. [34-36]

L. plantarum успішно застосовують як лікувальний препарат для пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання, т.к. сприяє зниженню інфекцій в організмі хворих. [34-36]

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | 34 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

4 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

4.1 Розрахунок матеріального балансу

Розрахунки матеріального балансу виробництва повинні доводити, що маса продуктів, які використані в технологічному процесі дорівнює масі отриманих кінцевих продуктів. Тобто, в матеріальних розрахунках враховують масу всіх компонентів, які надходять у кожен апарат, масу кожного компонента, що йде з апарату, а також масу всіх втрат, які обумовлені залишками в ємностях апаратів, на внутрішній поверхні матеріалопроводів, на фільтрах, втрати з випаровуванням, унесенням з піною тощо.

Загальний матеріальний баланс виробництва серії добавки дієтичної «Екзолакт» у флаконах по 30 мл наведено в таблиці 4.1.

Матеріальний баланс за стадіями наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.1 – Загальний матеріальний баланс виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці.

| Найменування | Вміст осн. речов ини, % | Витрачено та отримано | | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|-------------|------------------|
| | | Маса, кг | | | Об'єм, л | Кількість, шт |
| | | загальна | Основної речовини | Кг /моль | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Витрачено | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Молоко знежирене | | 6,940 | | | | |
| Панкреатин | | 0,007 | | | | |
| Хлороформ | | 0,203 | | | | |
| Дріжджі пекарські пресовані | | 14,110 | | | | |
| Вода очищена | | 133,364 | | | | |
| Казеїн | | 1,200 | | | | |
| Підшлункова залоза | | 1,400 | | | | |
| Калію сорбату | | 0,105 | | | | |
| Марганцю сульфат | | 0,001 | | | | |
| L-цистину гідрохлорид | | 0,014 | | | | |

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 35 |

Продовження таблиці 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---------|---|---|---|-------|
| Магнію сульфат | | 0,002 | | | | |
| Калію гідрофосфат 2-зам. 3-водний | | 0,026 | | | | |
| Твін 80 | | 0,013 | | | | |
| Глюкоза | | 0,258 | | | | |
| натрію хлорид | | 0,650 | | | | |
| лактоза | | 1,300 | | | | |
| агар | | 0,098 | | | | |
| Біомаса штаму <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | | 0,00005 | | | | |
| Ароматизатор «Карамель» | | 0,010 | | | | |
| <i>Б. Матеріалів:</i> | | | | | | |
| Флаконів ФВ-30-18-01-ОС | | | | | | 3320 |
| Крапелеутворювачів 2.2а- 13 | | | | | | 3380 |
| Кришок КФ-1 | | | | | | 3320 |
| Етикеток | | | | | | 3320 |
| Пачок | | | | | | 3310 |
| Вкладишів | | | | | | 3320 |
| Всього: | | 159,701 | | | | 19970 |
| Отримано | | | | | | |
| <i>А. Готового продукту:</i> | | | | | | |
| Добавка дієтична «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, в т.ч. | | | | | | |
| Розчин «Екзолакт» | | 96,000 | | | | |
| флакони | | | | | | 3200 |
| крапелеутворювачі | | | | | | 3200 |
| кришки | | | | | | 3200 |
| етикетки | | | | | | 3200 |
| вкладиші | | | | | | 3200 |
| пачки | | | | | | 3200 |
| <i>Б. Відходів:</i> | | | | | | |
| Біомаса | | 24,31 | | | | |
| <i>Б. Втрат:</i> | | | | | | |
| Гідролізат знежиреного молока (технологічні та на контроль) | | 0,502 | | | | |

| | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|---------------------|------|
| | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | 36 |

Продовження таблиці 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|---|---------|---|---|---|-------|
| Хлороформ | | 0,053 | | | | |
| Дріжджовий автолізат | | 1,576 | | | | |
| Гідролізат казеїну (150 мг%) | | 6,470 | | | | |
| Залишки фаршу | | 6,780 | | | | |
| Розчин калію сорбату 25 % (технологічні втрати, на контроль) | | 0,020 | | | | |
| Живильне середовище МРС | | 0,240 | | | | |
| Казеїново-дріжджове живильне середовище | | 5,000 | | | | |
| Технологічних зі ст. 8 | | 0,150 | | | | |
| Втрати під час ферментації | | 12,500 | | | | |
| Біомаса (технологічні) | | 1,100 | | | | |
| Розчин «Екзолакт» (технологічні втрати, на контроль) | | 1,200 | | | | |
| Флакони (при підготовці, наповненні, укупорці) | | | | | | 70 |
| Крапельеутворювачі (при підготовці, наповненні, укупорці) | | | | | | 130 |
| Кришки (при підготовці, наповненні, укупорці) | | | | | | 70 |
| Розчин «Екзолакт» (при наповненні, укупорці) | | 1,300 | | | | |
| Флакони з розчином «Екзолакт», в т.ч. | | | | | | |
| розчин «Екзолакт» | | 1,500 | | | | |
| флакони | | | | | | 50 |
| крапельеутворювачі | | | | | | 50 |
| кришки | | | | | | 50 |
| Етикетки | | | | | | 120 |
| Пачки | | | | | | 110 |
| Вкладиши | | | | | | 120 |
| Всього: | | 159,701 | | | | 19970 |

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 37 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | |

Таблиця 4.2 – Матеріальний баланс стадій виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці.

| Найменування | Вміст осн. речовини, % | Витрачено та отримано | | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-------------------|----------|----------|---------------|
| | | Маса, кг | | | Об'єм, л | Кількість, шт |
| | | загальна | Основної речовини | Кг /моль | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Витрачено на стадії 2 Приготування гідролізату знежиреного молока | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Молоко знежирене | 1 л | 6,940 | | | 7,130 | |
| Панкреатин | 1г/л | 0,007 | | | | |
| Хлороформ | 5мл/л | 0,053 | | | 0,035 | |
| Всього: | | 7,000 | | | | |
| Отримано на стадії 2 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Гідролізат знежиреного молока | | 6,445 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Гідролізат знежиреного молока (технологічні та на контроль) | | 0,502 | | | | |
| Хлороформ | | 0,053 | | | | |
| Всього: | | 7,000 | | | | |
| Витрачено на стадії 3 Приготування дріжджового аутолізату | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Дріжджі хлібопекарські пресовані | 1кг | 14,110 | | | 14,000 | 0,110 |
| Вода очищена | 5кг | 70,550 | | | 70,000 | 0,550 |
| Всього: | | 84,660 | | | 84,000 | 0,660 |
| Отримано на стадії 3 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Дріжджовий аутолізат | | 83,084 | | | 82,439 | 0,645 |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Дріжджовий аутолізат | | 1,576 | | | 1,561 | 0,015 |
| Всього: | | 84,660 | | | 84,000 | 0,660 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|---------------|--------|---|---|-------|---|
| Витрачено на стадії 4 Приготування панкреатичного гідролізату казеїну | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Казеїн | 6/100 | 1,200 | | | | |
| Підшлункова залоза | 7/100 | 1,400 | | | | |
| Хлороформ | 5мл/л | 0,150 | | | 0,100 | |
| Вода очищена | 100 | 56,000 | | | | |
| Всього: | 20,000 | 58,750 | | | | |
| Отримано на стадії 4 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Гідролізат казеїну | 150 мг% | 45,500 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Гідролізат казеїну | 150 мг% | 6,470 | | | | |
| Залишки фаршу | | 6,780 | | | | |
| Всього: | | 58,750 | | | | |
| Витрачено на стадії 5 Приготування розчину калію сорбату 25 % | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Калію сорбату | 100 % | 0,105 | | | | |
| вода очищена | | 1,315 | | | | |
| Всього: | | 1,420 | | | | |
| Отримано на стадії 5 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Розчин калію сорбату | 25 % | 1,400 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Розчин калію сорбату (технологічні втрати, на контроль) | 25 % | 0,020 | | | | |
| Всього: | | 1,420 | | | | |
| Витрачено на стадії 6 Приготування живильного середовища МРС | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Дріжджовий автолізат | 50мл/л | 0,645 | | | | |
| Гідролізат знежиреного молока | 500,0 мл/л | 6,445 | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Марганцю сульфат | 0,05 г/л | 0,001 | | | | |
| L-цистину гідрохлорид | 0,1 г/л | 0,001 | | | | |
| Магнію сульфат | 0,2 г/л | 0,002 | | | | |

Продовження таблиці 4.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|----------|---------|---|---|---|---|
| Калію гідрофосфат 2-зам. 3-водний | 2,0 г/л | 0,026 | | | | |
| Твін 80 | 1мл/л | 0,013 | | | | |
| Глюкоза | 20,0/л | 0,258 | | | | |
| Вода очищена | До 1 л | 5,499 | | | | |
| Всього: | | 12,890 | | | | |
| Отримано на стадії 6 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Живильне середовище МРС | | 12,650 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Живильне середовище МРС | | 0,240 | | | | |
| Всього: | | 12,890 | | | | |
| Витрачено на стадії 7 Приготування казеїново-дріжджового живильного середовища | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| натрію хлорид | 5,0 г/л | 0,650 | | | | |
| лактоза | 10,0 г/л | 1,300 | | | | |
| L-цистину гідрохлорид | 0,1 г/л | 0,013 | | | | |
| агар | 0,75 г/л | 0,098 | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Гідролізат казеїну (150 мг%) | 350 мл/л | 45,500 | | | | |
| Дріжджовий автолізат | 650 мл/л | 82,439 | | | | |
| Всього: | | 130,000 | | | | |
| Отримано на стадії 7 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Казеїново-дріжджове живильне середовище | | 125,000 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Казеїново-дріжджове живильне середовище | | 5,000 | | | | |
| Всього: | | 130,000 | | | | |
| Витрачено на стадії 8. Отримання маточної культури | | | | | | |
| <i>А. Сировини:</i> | | | | | | |
| Біомаса штаму <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | | 0,00005 | | | | |

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

40

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---------|---|---|---|---|
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Живильне середовище МРС | | 12,650 | | | | |
| Всього: | | 12,650 | | | | |
| Отримано на стадії 8 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Маточна культура <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | | 12,500 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Технологічних | | 0,150 | | | | |
| Всього: | | 12,650 | | | | |
| Витрачено на стадії 9 Отримання бактеріальної зависі | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Маточна культура <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | | 12,500 | | | | |
| Казеїново-дріжджове живильне середовище | | 125,000 | | | | |
| Всього: | | 137,500 | | | | |
| Отримано на стадії 9 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Біомаса в культуральній рідині | | 125,000 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Втрати під час ферментації (технологічні та на контроль – 10%) | | 12,500 | | | | |
| Всього: | | 137,500 | | | | |
| Витрачено на стадії 10 Отримання безклітинного ультрафільтрату | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Біомаса в культуральній рідині | | 125,000 | | | | |
| Всього: | | 125,000 | | | | |
| Отримано на стадії 10 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Ультрафільтрат культуральної рідини <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | | 99,590 | | | | |

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

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|------|---------|---|---|---|---|
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| Біомаса | | 24,31 | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Біомаса (технологічні) | | 1,100 | | | | |
| Всього: | | 125,000 | | | | |
| Витрачено на стадії 11 Приготування розчину «Екзолакт» | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Ультрафільтрат культуральної рідини <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | | 99,590 | | | | |
| Розчин калію сорбату | 25,0 | 0,400 | | | | |
| Ароматизатор «Карамель» | | 0,010 | | | | |
| Всього: | | 100,000 | | | | |
| Отримано на стадії 11 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Розчин «Екзолакт» приготований | | 100,000 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Всього: | | 100,000 | | | | |
| Витрачено на стадії 12 Термообробка розчину «Екзолакт» | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Розчин «Екзолакт» приготований | | 100,000 | | | | |
| Всього: | | 100,000 | | | | |
| Отримано на стадії 12 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Розчин «Екзолакт» термооброблений | | 98,800 | | | | |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>Г. Втрат:</i> | | | | | | |
| Розчин «Екзолакт» (технологічні втрати, на контроль) | | 1,200 | | | | |
| Всього: | | 100,000 | | | | |
| Витрачено на стадії 13 Підготовка та наповнення флаконів | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Розчин «Екзолакт» термооброблений | | 98,800 | | | | |

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

Продовження таблиці 4.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|--------|---|---|---|-------|
| <i>А. Матеріалів:</i> | | | | | | |
| Флакони | | | | | | 3320 |
| Крапелеутворювачів | | | | | | 3380 |
| Кришок | | | | | | 3320 |
| Всього: | | 98,800 | | | | 10020 |
| Отримано на стадії 13 | | | | | | |
| <i>Б. Напівпродуктів:</i> | | | | | | |
| Флакони з розчином «Екзолакт», в т.ч. | | 97,500 | | | | |
| флакони | | | | | | 3250 |
| крапелеутворювачі | | | | | | 3250 |
| кришки | | | | | | 3250 |
| <i>В. Відходів:</i> | | | | | | |
| <i>В. Втрат:</i> | | | | | | |
| Флакони (при підготовці, наповненні, укопорці) | | | | | | 70 |
| Крапелеутворювачі (при підготовці, наповненні, укопорці) | | | | | | 130 |
| Кришки (при підготовці, наповненні, укопорці) | | | | | | 70 |
| Розчин «Екзолакт» (при наповненні, укопорці) | | 1,300 | | | | |
| Всього: | | 98,800 | | | | 10020 |
| Витрачено на стадії 14. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту | | | | | | |
| <i>Б. Проміжного продукту:</i> | | | | | | |
| Флакони з розчином «Екзолакт», в т.ч. | | 97,500 | | | | |
| флакони | | | | | | 3250 |
| крапелеутворювачі | | | | | | 3250 |
| кришки | | | | | | 3250 |
| <i>А. Матеріалів:</i> | | | | | | |
| Етикеток | | | | | | 3320 |
| Пачок | | | | | | 3310 |
| Вкладишів | | | | | | 3320 |
| Всього: | | 97,500 | | | | 19700 |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 43 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|--------|---|---|---|-------|
| Отримано на стадії 14 | | | | | | |
| <i>А. Готового продукту:</i> | | | | | | |
| Добавка дієтична «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, в т.ч. | | | | | | 3200 |
| Розчин «Екзолакт» | | 96,000 | | | | |
| флакони | | | | | | 3200 |
| крапельотворювачі | | | | | | 3200 |
| кришки | | | | | | 3200 |
| етикетки | | | | | | 3200 |
| вкладиші | | | | | | 3200 |
| пачки | | | | | | 3200 |
| <i>Б. Втрат:</i> | | | | | | |
| Флакони з розчином «Екзолакт», в т.ч. | | | | | | |
| розчин «Екзолакт» | | 1,500 | | | | |
| флакони | | | | | | 50 |
| крапельотворювачі | | | | | | 50 |
| кришки | | | | | | 50 |
| Етикетки | | | | | | 120 |
| Пачки | | | | | | 110 |
| Вкладиши | | | | | | 120 |
| Всього: | | 97,500 | | | | 19700 |

4.2. Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Обладнання цеху виробництва має бути підібрано з урахуванням вимог нормативної документації про організацію лінії виробництва продукту, що забезпечить високопродуктивну роботу цеху.

За даними матеріального балансу серія препарату «Екзолакт» складає 3200 флаконів.

4.2.1 Ваги електронні КП 3 та КП 8.

Зважування сировини (панкреатину, солей та реагентів для середовищ) здійснюють на вагах. Вибір ваг визначається нижньою та верхньою границями зважування. Для зважування наважок використовуються ваги

| | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|---------------------|------|
| | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | 44 |

електронні КП 3 марки EP 613 (межа зважування: 610 г. Ціна поділки: 0,001 г. Кількість: 1 шт.) та КП 8 марки SW-10 (межа зважування: 10 кг. Ціна поділки: 5 г. Кількість: 2 шт.).

4.2.2. Реактор Р 10.

Зважені дріжджі потрапляють до реактору для приготування потрібної кількості гідролізату. Використовують реактор 120 л, що є достатнім для виробництва 85 л напівпродукту.

4.2.3. Реактор Р 21.

В реакторі проводять розведення панкреатичного гідролізату. Використовують реактор 60 л, що є достатнім для отримання 45,5 л напівпродукту.

4.2.4. Реактор для приготування живильного середовища Р 24, Р 32

В реакторі Р 24 проводять приготування середовища МРС, в реакторі Р 32 – казеїново-дріжджового середовища. Ємність реактора Р 24 - 15 л, Р 32 – 200 л. Потрібна для отримання добавки кількість реакторів наявна на підприємстві, що приведено у специфікації.

Як для апаратів періодичної дії:

$$N = M_{\text{зм}} / (V * K_{\text{ц}} * T_{\text{ц}}) \quad (4.5)$$

де N – кількість апаратів, ліній, од; $M_{\text{зм}}$ – кількість сировини, що перероблюється, продукту, що виробляється, на операції на зміну, л; V – робоча ємність апарату, л; $K_{\text{ц}}$ – кількість циклів роботи апарату за зміну; $T_{\text{ц}}$ – тривалість циклу (затрати часу на проведення операцій в апараті), год.

$$N_{\text{Р 24}} = 13 / 15 * 1 * 2,5 = 0,30$$

$$N_{\text{Р 32}} = 130 / 200 * 1 * 2,5 = 0,26$$

Продуктивність 1 реактора Р 24 та 1 реактора Р 32 достатня для виробництва вказаної серії.

Визначення розрахункового коефіцієнту:

$$K_{\text{еф.вик.}} = (T_{\text{ф.р.}} + T_{\text{п.з.}}) / T_{\text{зм.}} \quad (4.6)$$

де $K_{\text{еф.вик.}}$ – коефіцієнт ефективності використання обладнання; $T_{\text{ф.р.}}$ – фактичний час роботи, обладнання, год; $T_{\text{п.з.}}$ – час на підготовчо-заготівельні

| | | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|--|---------------------|------|
| | | | | | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | | 45 |

операції обладнання (зборка, вихід на режим роботи, розбирання та мийка, год; $T_{зм}$ – тривалість зміни, год.

$$K_{\text{эф.вик.}} = (0,5+2)/8=0,3$$

Таким чином кількість обраного обладнання підібрана вірно, що відповідає наведеній специфікації.

4.2.5 Реактор (ферментер) Р 45.

Здійснюється культивування маткових культур для отримання культуральної рідини та біомаси для подальшого розділення та отримання потрібного для виробництва продукту ферментації. Ферментер об'ємом 200 л. Виконаний з легованої сталі, має сорочку для підтримки оптимальної температури культивування. Максимальний тиск 3,0 МПа, Максимальна температура 132 °С для ємкості та 155 °С для сорочки. Кількість: 1 шт.

Проведемо розрахунок необхідної кількості ферментерів для виробництва однієї серії.

Завантаження ферментеру має бути 70 % (коефіцієнт 0,7).

$$200 * 0,7 = 140 \text{ л.}$$

Об'єм завантаження реактору для виробництва серії 137,5 л.

Таким чином, 1 реактору достатньо для виробництва вказаної серії.

4.2.6. Автомат для наповнення флаконів ГФ 54.

На підприємстві наповнення флаконів здійснюють на автоматі моделі 2-FFF-PHX-0328 з продуктивністю 40 фл./хв.

Автомат ГФ 54 обирали в залежності від продуктивності з урахуванням розміру серії та характеристик розчину.

Вихідні дані для розрахунку:

- продукт, що підлягає поміщенню у флакони – водний розчин;
- на стадію наповнення флаконів надходить 98,8 л напівпродукту;
- об'єм наповнення флаконів - 30 мл.

Визначення часу, необхідного на процес наповнення флаконів:

- кількість доз по 30 мл (0,03 л) в напівпродукті, що надійшов для розливу у флакони: $98,8/0,03 = 3\ 293$ доз.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 46 |

- тривалість наповнення флаконів: $3293/40*60 = 1,37$ год.

Таким чином, тривалість наповнення флаконів менше 2 годин, що є прийнятним для цього технологічного процесу та відповідає наведеній специфікації.

4.2.7 Машина для укупорки флаконів ГФ 55.

Закупорювання флаконів здійснюють за допомогою однієї пневматичної машини продуктивністю до 7200 флаконів/год.

Проведемо розрахунок необхідної кількості таких машин для закупорювання серії флаконів протягом однієї зміни паралельно з наповненням флаконів.

Як для апаратів безперервної дії:

$$N = \frac{M_{зм}}{T_{ef.p.} \cdot m}, \quad (4.7)$$

де N – кількість апаратів; $M_{зм}$ – кількість флаконів, що мають бути укупорені на стадії за зміну, шт; $T_{ef.p.}$ – ефективний час роботи апарату за зміну, год (має бути 4-6 годин); m – годинна продуктивність апарату, шт./год.

$$N = 3293/(5*7200) = 0,1$$

Таким чином, продуктивність 1 машини для закупорювання флаконів достатня для виробництва вказаної серії.

4.2.8 Етикетувальний автомат ГФ 56.

Маркування флаконів з препаратом здійснюють на етикетувальному автоматі марки LS-108R етикетками самоклеючими згідно оригінал-макету, наведеному в НД. Продуктивність машини – 10000 етикеток/год.

Проведемо розрахунок необхідної кількості таких машин для етикетування серії флаконів протягом однієї зміни за формулою (4.7).

$$N = 3293/(5*10000) = 0,1$$

Таким чином, продуктивність 1 автомату для наклеювання етикеток на флакони достатня для виробництва вказаної серії.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|----------------------------|------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 47 |

4.3. Розрахунок теплового балансу, електроенергії, витрат води, пари, стиснутого повітря, інертного газу

Розрахунок витрати води для отримання добавки дієтичної «Екзолакт» у флаконах по 30 мл (АТ «Біолік») розраховується за даними: кількість води для виробництва однієї серії, кількість флаконів у серії – 3200 шт., річний об'єм виробництва препарату – 20 серій на рік.

Витрата води очищеної

- для приготування середовищ на серію - 133,364 л;

- для підготовки тари та закупорочних засобів у машинах для миття. За даними технічного паспорту витрата води у машинах для миття складає 2500 л/год. Час роботи машини для підготовки флаконів 0,66 год, тобто витрати води очищеної по машині для миття флаконів складає:

$$V_c = 0,66 \cdot 2500 = 1650 \text{ л.}$$

Для інших потреб та санітарної підготовки виробництва проводимо розрахунок, виходячи із регламентних норм витрат на одну серію $V_c = 2,66$ тис л .

Сумарна витрата води на серію складає:

$$1650 \text{ л} + 26600 \text{ л} = 28,25 \text{ м}^3$$

Витрата води (V_i) на річний об'єм виробництва:

$$N \cdot V_c = V_i$$

де V_c – кількість води, яка необхідна для виробництва однієї серії добавки, л.

$$V_i = (133,364 + 28\ 250) \cdot 20 = 567\ 668 \text{ л} = 567,7 \text{ м}^3.$$

4.3.2 Розрахунок витрати стисненого повітря

Стиснене повітря у технологічному процесі виробництва препарату використовується для фільтрації на фільтрах Ф 9, Ф 19, Ф 35. За даними підприємства витрата стисненого повітря на серію 5 нл/с. Витрата стисненого повітря на виробництво серії складає:

$$V_B = 2,34 \cdot 10^{-5} \cdot 60 = 1,40 \cdot 10^{-3}$$

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | 48 |

Втрати стисненого повітря за рік.

$$V_B = 0,0014 * 20 = 0,028 \text{ м}^2/\text{рік}$$

4.3.3 Розрахунок витрат електроенергії.

Загальні витрати електроенергії на освітлення приміщень та роботу термостатів згідно технологічного регламенту на одну серію препарату складає близько 20000 кВт/год для усього обладнання. Витрати електроенергії на роботу деяких найменувань обладнання під час виготовлення добавки «Екзолакт» представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Витрати електроенергії

| № з/п | Споживач електроенергії | Потужність споживача, кВт | Час роботи за технологічним циклом, год | Енергія, що споживається за цикл кВт |
|-------|-----------------------------------|---------------------------|---|--------------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Установка для ультрафільтрації | 4 | 0,2 | 0,8 |
| 2 | Стерилізатор | 6x3 | 10 | 180,0 |
| 3 | Реактори | 15,5x6 | 12 | 1116,0 |
| 4 | Насос | 5 | 1,2 | 6,0 |
| 5 | Установка для підготовки флаконів | 4 | 4 | 16,0 |
| 6 | Машина для укупорки флаконів | 12 | 0,1 | 1,2 |
| | Всього: | | | 1320,0 |

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії добавки дієтичної складають $20000 + 1320 = 21320$ кВт.

4.4. Розрахунок основного апарату

4.3.1. Установка для ультрафільтрації UF-5.

Раніше для відділення біомаси від культурального середовища застосовували тарільчасту центрифугу та фільтраційну установку. При сепаруванні отримували біомасу, яка містить недостатню кількість живих мікроорганізмів, а культуральну рідину після центрифуги ще необхідно було

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | 49 |

піддавати доочищенню на фільтраційній установці. Багатоетапність такого процесу підвищує енергоємність, потрібно більше персоналу для роботи.

Нове обладнання дозволить зменшити втрати за рахунок:

- зменшення персоналу (замість операторів сепарації та доочистки фугату потрібен один оператор ультрафільтрації),
- зменшення енергопостачання (сепаратор має потужність 18 кВт + установка доочищення 5 кВт, а ультрафільтраційна установка має потужність 4 кВт)
- з однієї кількості сировини можна отримати серію в 1,5 рази більшу за рахунок зменшення втрат при сепарації та доочистці.

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

Проведемо розрахунок необхідної кількості установок для виробництва однієї серії.

Як для апаратів безперервної дії:

$$N = M_{зм} / T_{\text{еф.р.}} * m \quad (4.4)$$

де N – кількість апаратів;

$M_{зм}$ – кількість продукту, що перероблюється, на стадії за зміну, л;

$T_{\text{еф.р.}}$ – ефективний час роботи апарату за зміну, год;

m – годинна продуктивність апарату (середня), л/год.

$$N = 125 / (6 * 5000) = 0,05$$

Таким чином, продуктивність установки достатня для виробництва вказаної серії, а також має потенціал для використана для більшого розміру серій або на виробництві інших препаратів.

Технічна характеристика:

Продуктивність, м³/год, 5

НОММ, кДа, 300

Тип модулів ультрафільтрації: dizzer® XL 0.9 MB 60 W

Кількість модулів 2

Робочий тиск МПа 0,01-0,15

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 50 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | |

Потужність, кВт, 4

Габаритні розміри, мм: 1400x1100x1900

Маса, кг 150

Виробник: фірма «Sordi Srl», Італія

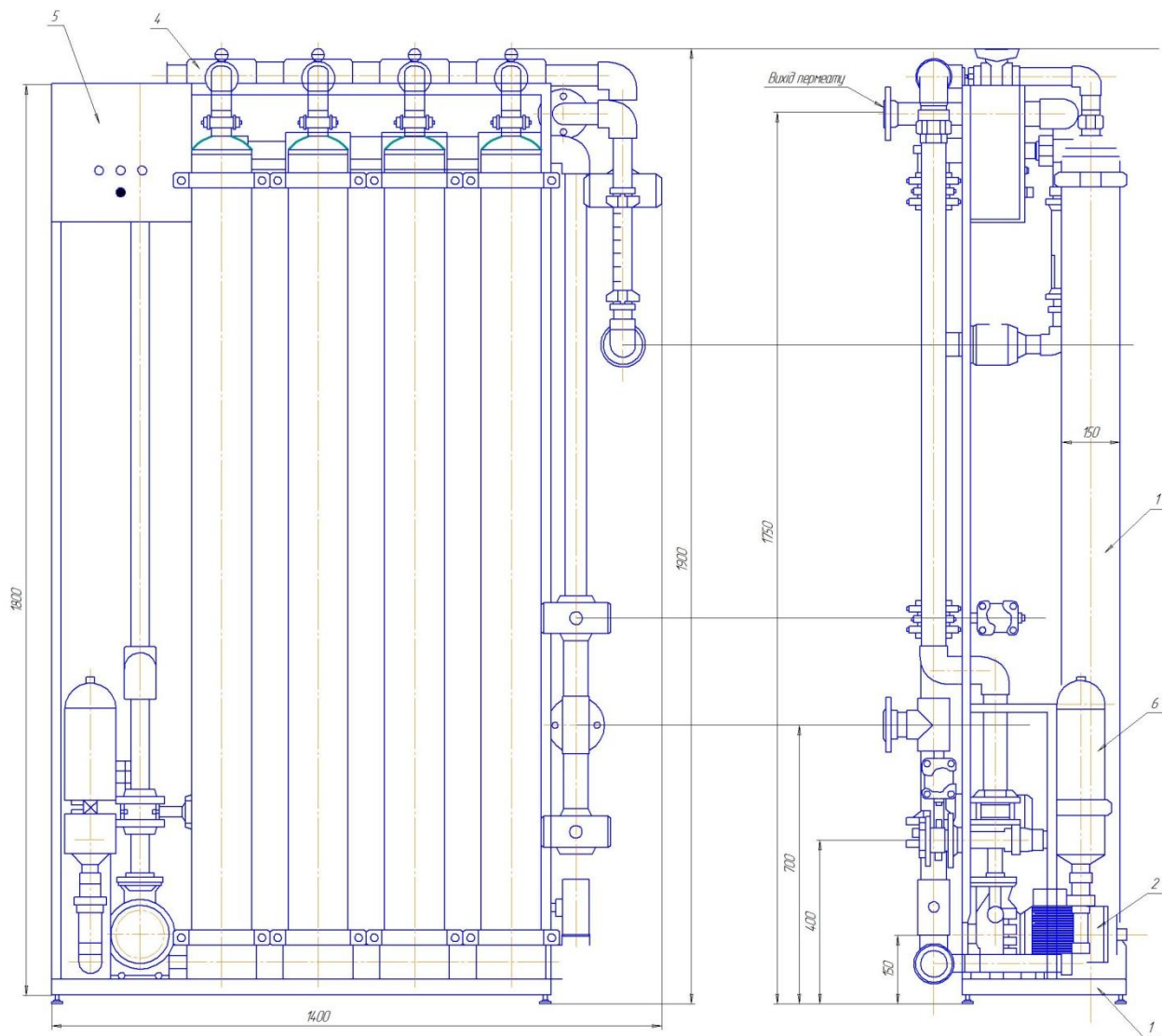


Рисунок 4.1 - Установка для ультрафільтрації UF-5:

1 - поволоконний ультрафільтраційний модуль, 2 - підвищувальний насос із нержавіючої сталі, 3 - рама із дзеркальної нержавіючої сталі, 4 - запірно-регулююча арматура, 5 - шафа керування установкою з контролером, 6 - фільтр попереднього механічного очищення.

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

51

5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Біологічна схема виробництва.

Біологічна схема виробництва складається з декількох послідовних стадій роботи з культурами мікроорганізмів. Біологічну схему отримання добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 мл наведено на рисунку 5.1.

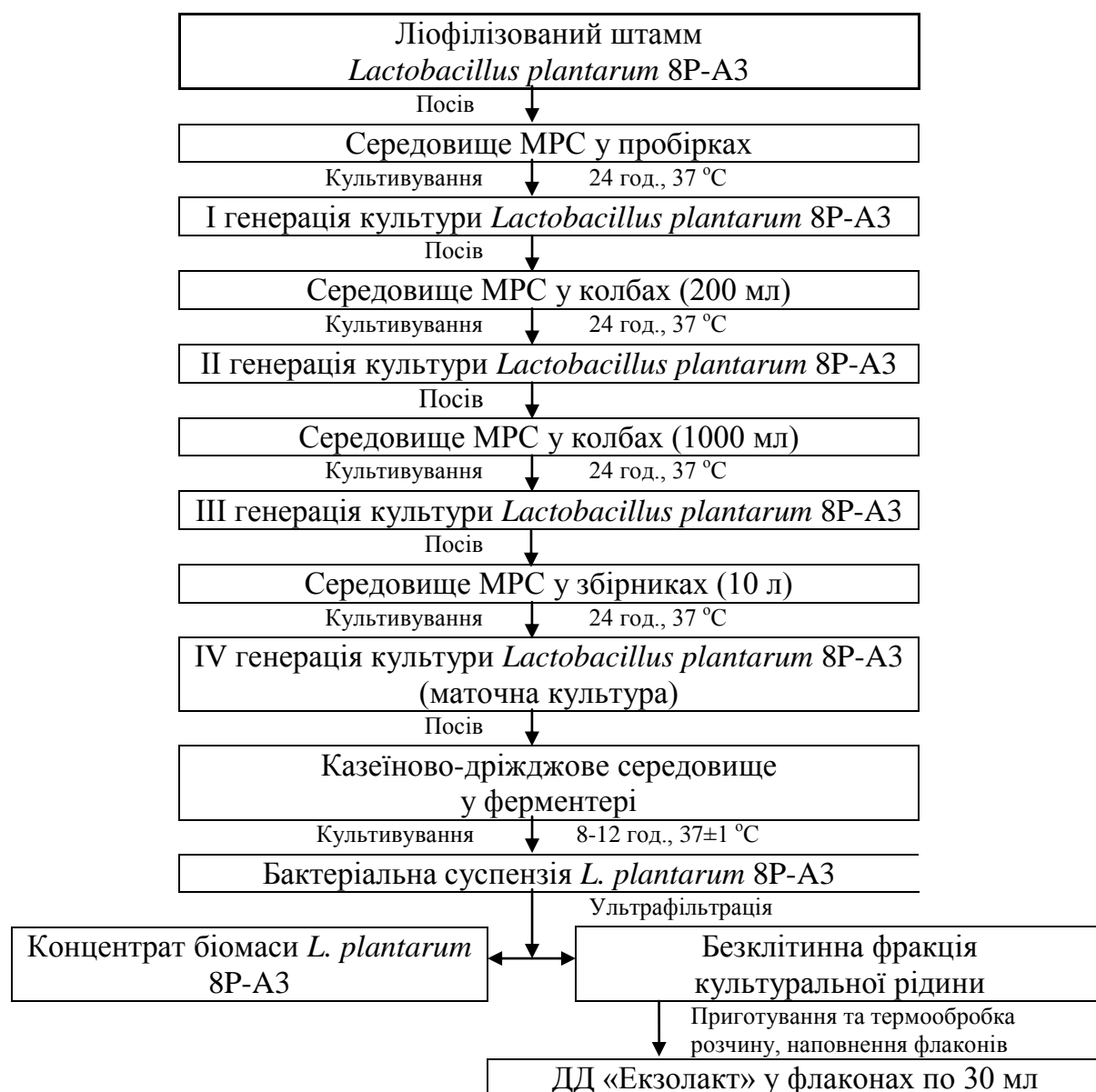


Рис 5.1 – Біологічна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 мл.

5.2 Технологічна схема виробництва

Блок-схему виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 мл представлено на рисунку 5.2

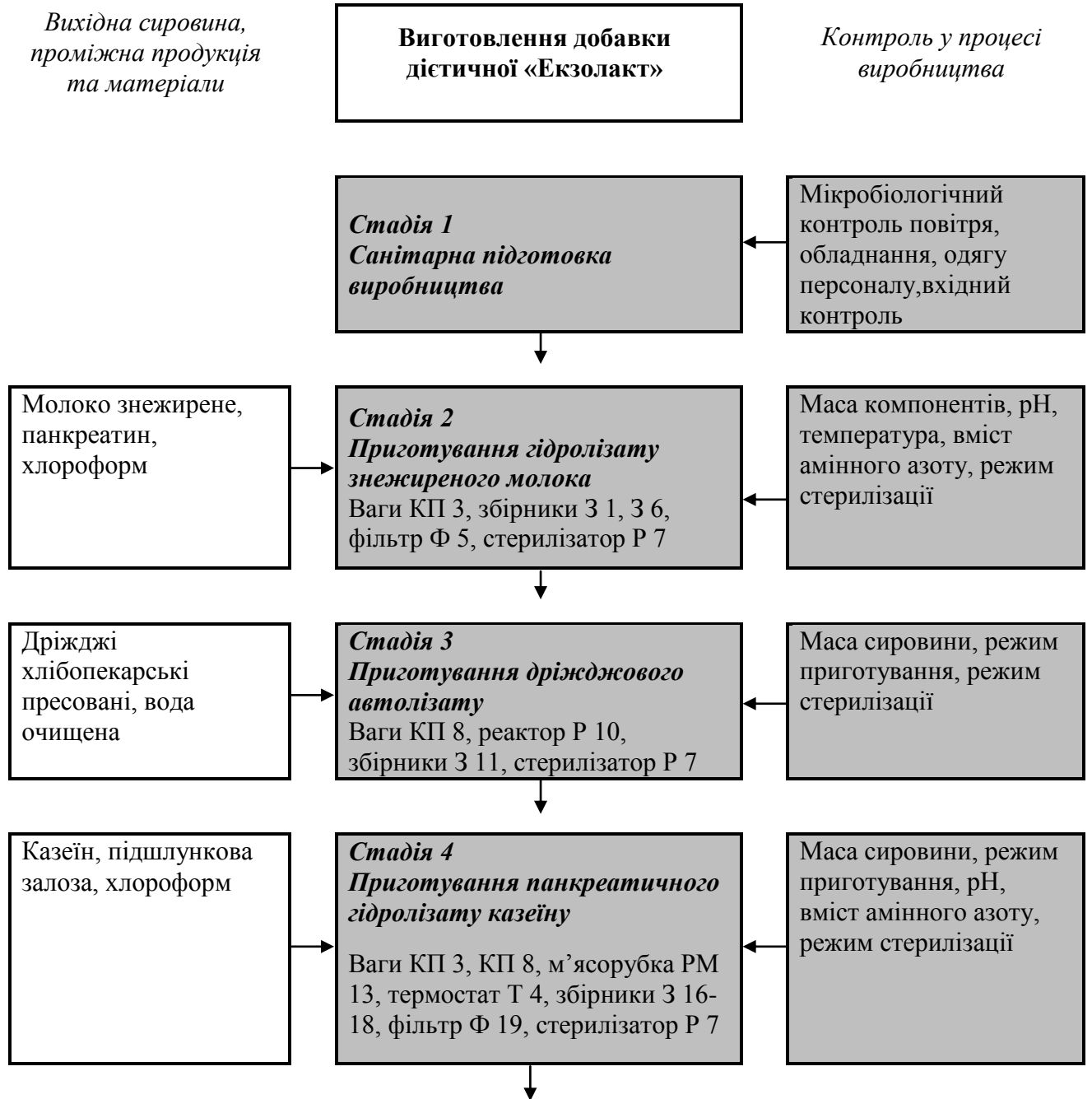
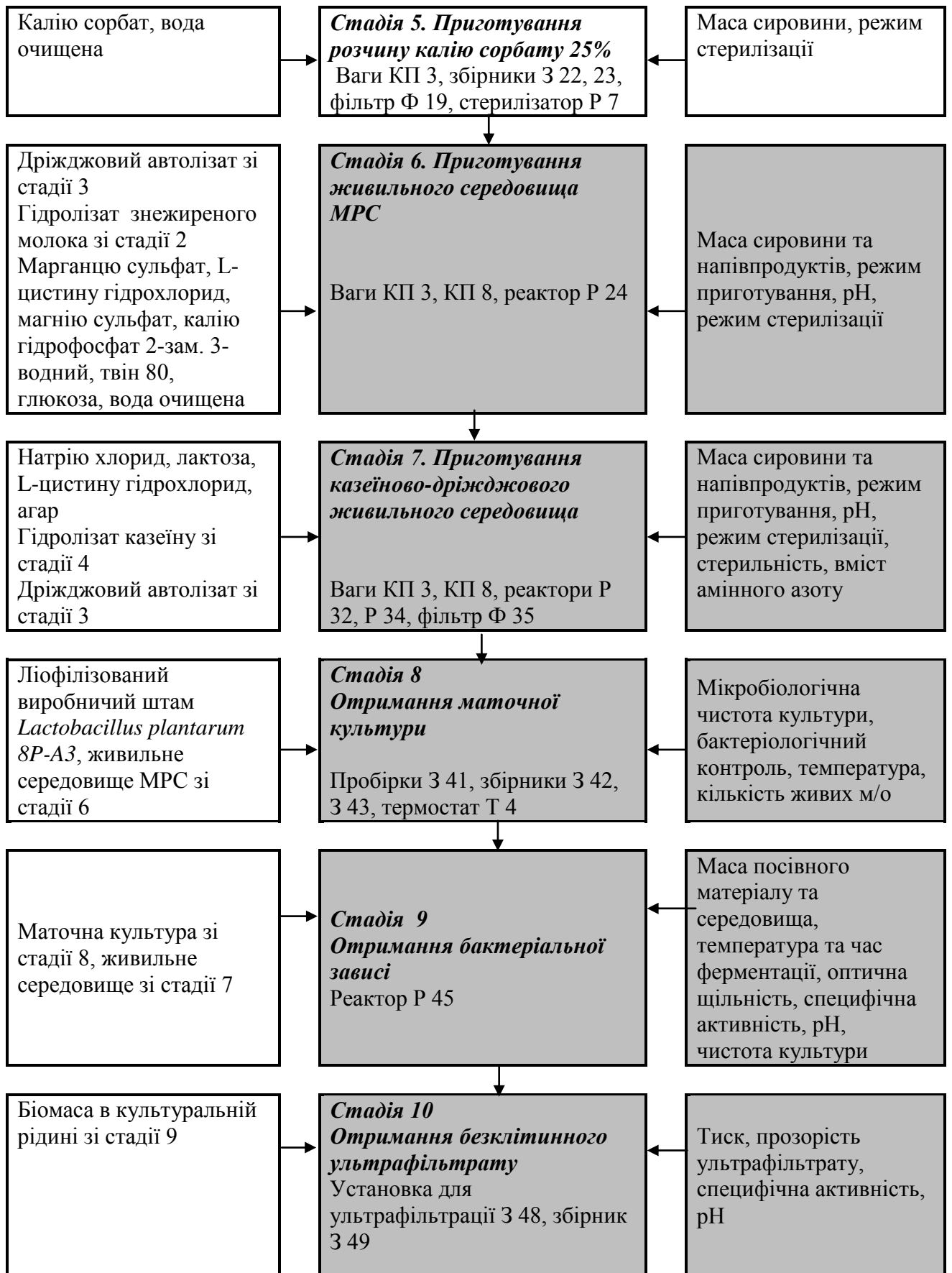
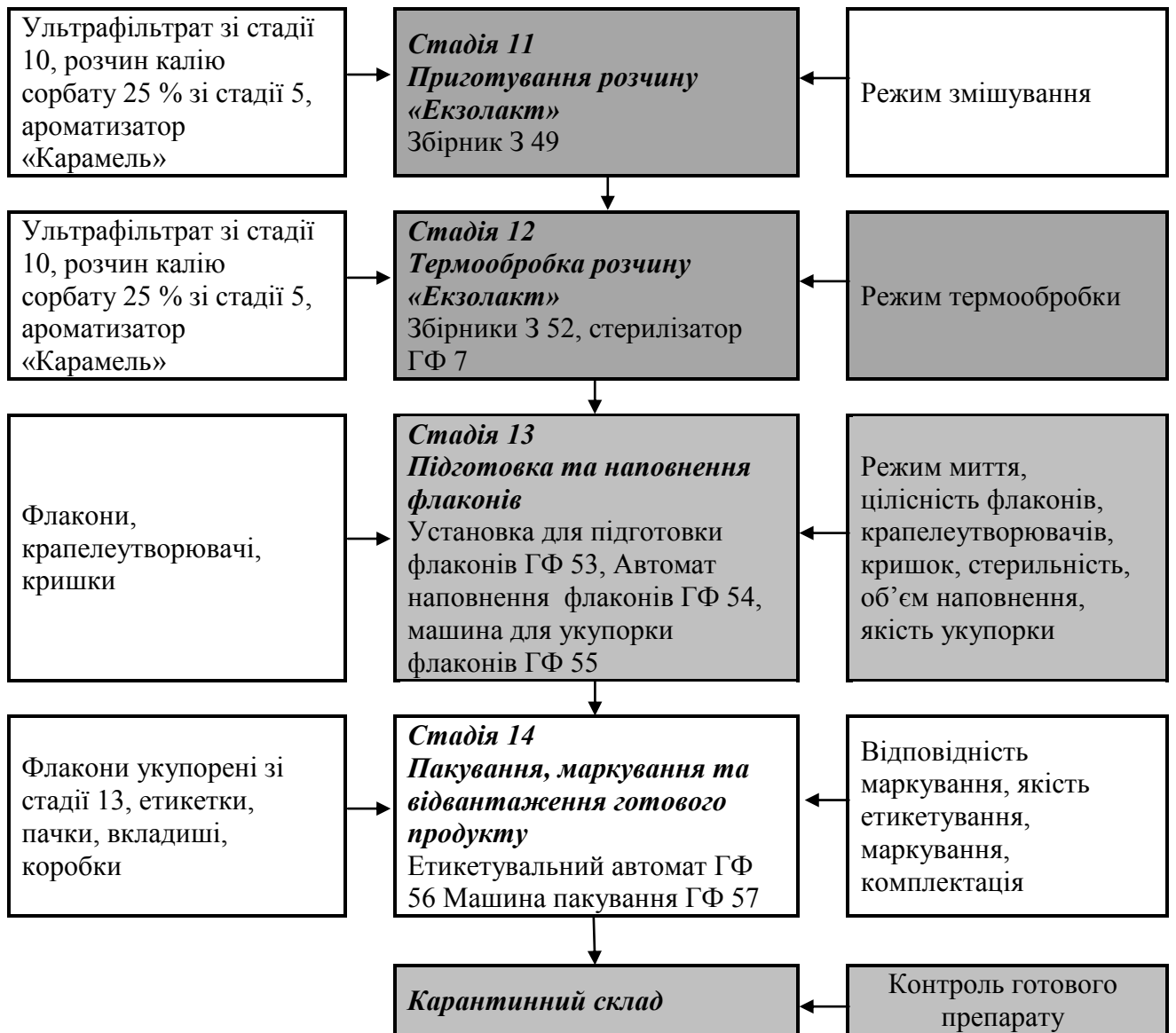


Рисунок 5.2 - Технологічна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт».



Продовження рисунку 5.2 - Технологічна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт»

| | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|---------------------|------|
| | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | 54 |



Продовження рисунку 5.2 - Технологічна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт»

5.3 Апаратурна схема виробництва та специфікація

Апаратурна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 на потужностях АТ «Біолік».

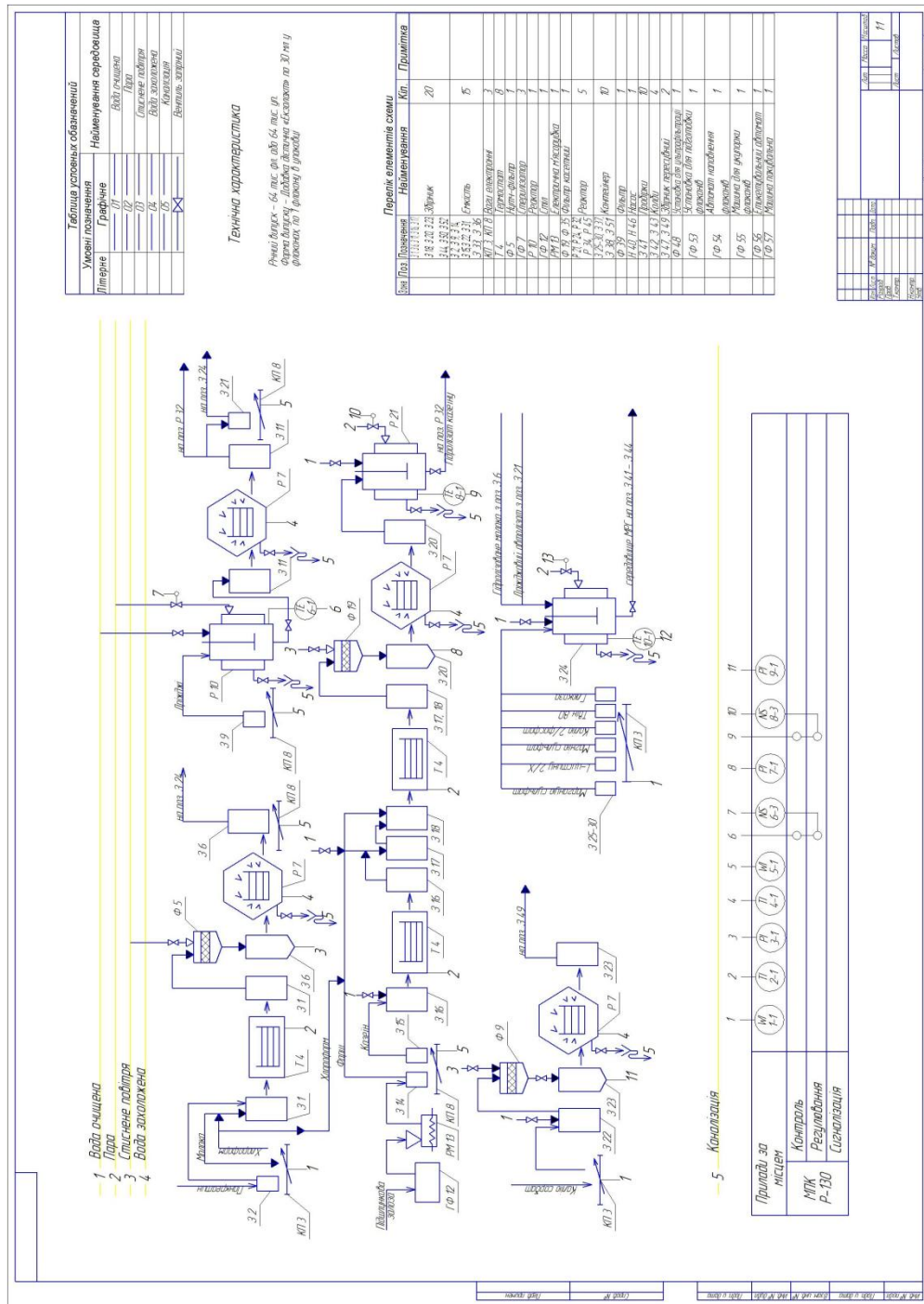


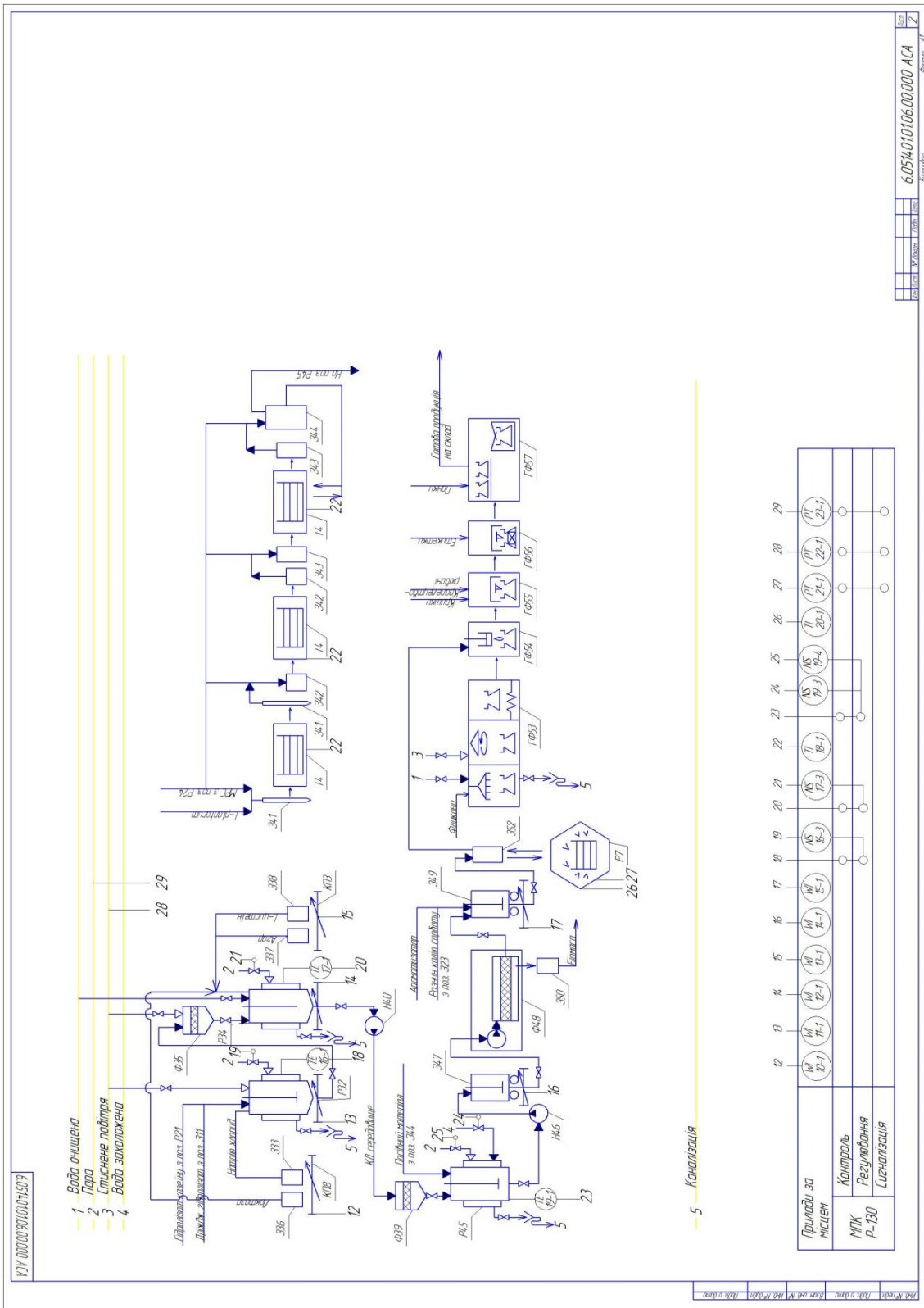
Рис. 5.3 – Апаратурна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 на потужностях АТ «Біолік».

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

56



Продовження рис. 5.3 – Апаратурна схема виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 на потужностях АТ «Біолік».

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

162.01.13.00 000 ПЗ

5.4 Специфікація обладнання

Специфікація обладнання виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у флаконах по 30 мл по 1 флакону в упаковці представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у флаконах по 30 мл.

| Поз. | Позначення | Найменування | Кільк. | Маса, кг | Примітка (матеріал) |
|---|--------------|--|--------|----------|----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3 1, 3 6, 3 11, 3 16, 3 17, 3 18, 3 20, 3 23, 3 44, 3 50, 3 52 | | Збірник. Бутель скляний градуйований, місткістю 5,10,20 л. ТУ 10-02-22-88. Виробник: «Завод медичного скла», г. Житомир | 20 | 1-2 | скло |
| 3 2, 3 9, 3 14, 3 15, 3 22, 3 31, 3 33, 3 36 | | Ємкість для зважування. Посуд емальований. ГОСТ 471-81 (2,5,10,20,40 л) | 15 | 1-2 | Сталь, емаль |
| КП 3 | марка EP 613 | Ваги електронні. Ціна поділки: 0,001 г. Найбільша межа зважування: 610 г. Клас точності: II. Конструкція вагової чаші: кругла з вітрезахисною вітриною. Виробник: «Ohaus», США. | 1 | 0,3 | н/сталь імп.316 L, скло, пластик |
| Т 4 | ТС-1/80 СПУ | Термостат. Потужність, Вт, не більше 300. Макс. температурний діапазон термостатування, °С +5 до +60. Макс. відхилення температури у будь-якій точці робочої камери від середньої, °С ±0,4. Розміри робочої камери, мм: 400x406x500. Габаритні розміри, мм: 512x525x721. Виробник: ТОВ «Робус-Днепр», Україна. | 8 | 48 | Н/сталь 12Х18Н10 Т |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 58 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

Продовження таблиці 5.1.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|--------------------|---|---|------|--|
| Ф 5 | НСЕ 0,4-1-12-01 | Нутч-фільтр. Поверхня фільтрування м ² 0,4±0,05. Внутрішній діаметр номінальний, мм 700. Питома маса, кг/м ² , не більше 1250. Продуктивність, м ³ /год, не менше 0,8. Тиск робочий, МПа, не більше 0,004. Габаритні розміри, мм: 940x930x1215 кг. Виробник: ООО «ГК Еврхиммаш» | 1 | 500 | Сталь, емаль |
| ГФ 7 | ГПСД 1700А | Стерилізатор. Автоклав паровий. Робочий тиск 0,22 МПа. Об'єм робочої камери 1700 л. Температура стерилізації 102-132 °С. Завантаження і вивантаження ручне. Граничний робочий тиск 0,2 МПа. Потужність 0,6 кВт. Витрата пари за цикл не більш 143 кг. Габаритні розміри: мм, 3000x1410x2075. Виробник: «ЗТО», м Маріуполь. | 3 | 2890 | н/сталь 12X18Н 9Т ГОСТ 5632-72 |
| КП 8 | SW-10 | Електронні ваги з рідкокристалічним дисплеєм. Межі зважування 0,1 - 10 кг. Діскретність 5 г. Потужність 0,25 Вт. Розмір платформи, мм 241x192. Габаритні розміри, мм: 260x287x119. Виробник: фірма «CAS Corporation», Південна Корея. | 2 | 2,7 | Н/сталь AISI 304 |
| Р 10 | | Реактор. Вертикальний. оснащений паровою сорочкою, мішалкою, еліптичною кришкою та дном, оглядовим люком, пробовідбірником, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Загальний об'єм апарата 120 л. Робочий об'єм апарата 100 л. Робочий тиск в ємності 0-0,3 МПа. Габаритні розміри: діаметр 750 мм, висота 1150 мм. Виробник: Wise Master, Україна. | 1 | 350 | Н/сталь AISI 304 |
| ГФ 12 | | Стіл для подрібнення підшлункових залоз. Габаритні розміри: мм, 1500x1000x800. | 1 | 15 | Поліпропілен 03 П 10/005, дерево |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 59 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

Продовження таблиці 5.1.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------------------|-------------|--|----|-----------|--|
| PM 13 | ШРМ 32 | Електрична м'ясорубка тип. Продуктивність 180 кг/год, потужність 1,05 кВт. Габаритні розміри: 560x460x 430. Виробник: «Завод торгового оборудования», Білорусь. | 1 | 25 | н/сталь АISI 304 |
| Ф 19 Ф 35 | | Фільтр касетний. Діаметр 200 мм. Площа фільтруючої поверхні - 1м ² . Фільтруючий матеріал –папір, бельтинг. Продуктив-ність - 50 л/год. Нестандартне обладна-ння. Виробник: ЗАТ «Біолік», м. Харків. | 2 | 1 | Корпус н/сталь 12X18 Н9Т |
| P 21 | КПЕ- 60 | Реактор. Варильний котел, має сорочку для регулювання температури. Об'єм 60 л. Робочий тиск у реакторі 0,05 МПа. Завантаження вручну, вивантаження завдяки самоскидній системі ємкості. Габаритні розміри: 600x555x530 мм Виробник: «Харківський машинобудівний завод» | 1 | 89 | н/сталь АISI 304 |
| P 24 | | Реактор для приготування живильного середовища. Місткість 15 л. Може працювати при умовах вакууму та тиску. Витримує тиск до 4 МПа, має сорочку для регулювання температурного режиму процесу, якірну мішалку, тензометричний ваговимірювальний електронний пристрій (ТВЕП) Виробник: фірма «Хіммікс», Україна | 1 | 8 | Н/стал ь АISI 304 12X18 Н10Т |
| З 25-30, З 37, З 38, З 51 | | Контейнер із захисною кришкою. Місткість 20-120 мл. Виробник: фірма «Дельталаб», Іспанія | 10 | 0,00 2 | поліпр опілен |
| P 32 P 34 P 45 | РСІ- 200 | Реактор. Робочий об'єм 200 л. З еліпти- чним днищем та відокремленою еліп- тичною кришкою, з двома сорочками: теплообмінною (парової) і теплоізолю- ючою, з магнітною мішалкою, систе- мою тензометрії, оглядовим вікном. Тиск у корпусі, МПа від - 1,0 до + 3,0. Т-ра, в корпусі, від 20 до 132°С. Габаритні розміри, мм:1041x1020x 1575. Виробник: Промвіт, Україна | 3 | 220 | сталь АISI 316L |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 60 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

Продовження таблиці 5.1.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------|----------------------------------|---|----|-----|---------------------------|
| Ф 39 | Honeywell Resideo Braukmann FF06 | Фільтр для рідин. Сітка фільтра виконана з легованої сталі. Пори фільтру 0.01 мм Макс. тиск 1,6 МПа. Макс. температура рідин, що фільтрується 80°C. Продуктивність 7,2 м ³ /год. Виробник: фірма «Honeywell - Resideo», Україна. | 1 | 1,1 | н/сталь імп.316 L |
| Н 40, Н 46 | ЦНСк 5-120 | Насос з подвійним торцевим ущільненням, відцентровий. Об'єм подачі, м ³ / год: 5. Напір, м: 120. Потужність ел.двигуна, кВт: 7,5. Габаритні розміри, мм: 1010x250x290. Виробник: ООО «Гідравлік-М», Україна | 1 | 64 | Збірний |
| 3 41 | | Пробірки хімічні ТУ 64-2-182-77. Діаметр - 16,21 мм. Виробник: «Завод медстекла», м. Клин. | 10 | | скло |
| 3 42 | КН-1-200-29/32 | Колби конічні скляні місткістю 0,2 л. Виробник: «Завод медстекла», м Клин. | 2 | | скло термостійке |
| 3 43 | КН-1-1000-29/32 | Колби конічні скляні місткістю 1,0 л. Виробник: «Завод медстекла», м Клин. | 2 | | скло термостійке |
| 3 47, 3 49 | | Збірник пересувний. Мобільна ємність об'ємом 160 л, оснащена відкидною кришкою, що складається з 2-х симетричних напівкришок з кріпленням на фланці ємності. Зі з'ємною мішалкою 0-1000 об/хв. Оснащена тензOMETричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Габаритні розміри, мм: 530x320x240. Виробник: «Промвіт», Україна | 2 | 65 | Н/сталь 12X18Н 10Т |
| Ф 48 | UF-5 | Установка для ультрафільтрації. Продуктивність, м ³ /год, 5. НОММ 300. Тип модулів ультрафільтрації dizzer® XL 0.9 MB 60 W. Кількість модулів 2. Робочий тиск МПа 0,01-0,15. Потужність, кВт, 4. Габаритні розміри, мм: 1400x1100x1900. Виробник: фірма «Sordi Srl», Італія | 1 | 150 | н/сталь 316L, полісульфон |

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | 61 |

Продовження таблиці 5.1.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|---|--|---|------|---|
| ГФ 53 | модель RRN 1020 (мийка) модель HQL (стерилізація) | Установка для підготовки флаконів. Універсальна машина для миття ампул, флаконів та пляшок для інфузійних препаратів з сушильно-стерилізаційним тунелем з ламінарним потоком повітря. Температура в зоні завантаження 40 °С, нагрівання - 335 °С, охолодження - 20 °С. Продуктивність для миття флаконів 30 мл 65 фл/хв (3900 фл/год). Продуктивність тонеля складає 4000-6000 фл/год. Виробник: фірма «Robbert Bosh», Німеччина | 1 | 2550 | н/сталь AISI 304 AISI 316 |
| ГФ 54 | Модель 2-FFF- PHX- 0328 | Автомат наповнення флаконів. Машина пульсуючого типу для наповнення від 5 до 50 мл. Швидкість 40 посудів/хв. Виробник: фірма «Gazzoli», Італія. | 1 | 120 | н/сталь AISI 304 |
| ГФ 55 | модель ALK 2020 | Машина для укупорки флаконів. Продуктивність: 120 фл/хв або 7200 фл/год. Швидкість обертання барабана 500 об/хв. Потужність 12 кВт. Габаритні розміри: 7400x4400x8400 мм. Виробник: фірма «Robert Bosch GmbH», Німеччина. | 1 | 155 | н/сталь AISI 304 AISI 316 скло, акрил, пластик |
| ГФ 56 | LS-108R | Етикетувальний автомат має систему самонаклеювання етикеток на бокову сторону флакону. Швидкість до 30 шт/хв., 10000 шт/год. Потужність 1 кВт, напруга 220 В. Габаритні розміри, мм: 1300x1000x1100. Виробник: фірма «Robert Bosch GmbH», Німеччина. | 1 | 100 | збірний |
| ГФ 57 | JAB-9 | Машина пакувальна для індивідуальної та групової упаковки. Продуктивність 3000 уп/год. Потужність 220 В, 50 Гц. Розміри 1265x1300x2100. Виробник: фірма «Robert Bosch GmbH», Німеччина. | 1 | 1000 | збірний |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | 62 |

5.5 Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» складається з таких стадій:

1. Санітарна підготовка виробництва.
2. Приготування гідролізату знежиреного молока.
3. Приготування дріжджового аутолізату.
4. Приготування панкреатичного гідролізату казеїну.
5. Приготування розчину калію сорбату 25 %.
6. Приготування живильного середовища МРС.
7. Приготування казеїново-дріжджового живильного середовища.
8. Отримання маточної культури.
9. Отримання бактеріальної зависі.
10. Отримання безклітинного ультрафільтрату.
11. Приготування розчину «Екзолакт».
12. Термообробка розчину «Екзолакт».
13. Підготовка та наповнення флаконів.
14. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.

Приміщення виробництва Екзолакту відповідають класам чистоти - А, В, С, D. У приміщеннях класу А з фоновим оточенням класу В здійснюється фільтрація, наповнення розчином флаконів, закупорювання.

Клас В: приміщення глибинного культивування, термостатна кімната, приміщення одержання виробничих культур. Клас С: лабораторія, передбоксне приміщення. Клас D: приміщення приготування живильних середовищ, приміщення зберігання середовищ, «чистий» коридор. Не класифікуються: приміщення маркування та упаковки, приміщення підготовки первинного пакування (флаконів, крапелеутворювачів, кришок), приміщення підготовки допоміжних матеріалів.

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 63 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

Санітарна підготовка виробництва на підприємстві здійснюється згідно СТП «Санітарна підготовка виробництва» та складається з операцій 1.1-1.:

1.1 Підготовка повітря.

У виробничих приміщеннях передбачена ефективна система припливно-витяжної вентиляції повітря. Система припливної вентиляції складається з вентилятора припливу, повітроводу, який має повітророзподільні вікна. Система витяжної вентиляції складається з витяжного вентилятора, витяжних парасольок, та повітроводу з повітрязабірними вікнами. Повітря проходить триступеневе очищення, його температура та вологість корегується до регламентованого показника.

Проводять контроль забруднення повітря механічними частинками згідно СРМ (СОП), результати реєструють у протоколах (К 1.1).

Проводять контроль мікробної контамінації повітря згідно СРМ (СОП), результати реєструють у протоколах (К 1.2).

1.2. Підготовка виробничих приміщень та обладнання.

Підготовку виробничих приміщень проводять згідно з СОП «Підготовка та обробка виробничих приміщень».

До підготовленого приміщення прикріплюють статусну етикетку з написом «Чисто»/«Готове до роботи» (за формою, затвердженою на виробництві), де вказують назву приміщення, дату проведення обробки, ПІБ та підпис виконавця та відповідальної особи або кольорові статусні етикетки:

зелені – «Готове до роботи»;

жовті – «Чисто»;

червоні – «У стадії очищення/обробки (ризик контамінації)».

Ця підготовка здійснюється виконанням СРП з щоденного та генерального прибирання. При проведенні робіт прибиральники використовують миючі та дезінфікуючі розчини, воду оборотну. Після закінчення обробки приміщення звільняють від персоналу та включають настінні та стельові бактерицидні лампи на 2 години. Генеральне прибирання проводиться один раз на 6 днів.

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 64 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

162.01.13.00 000 ПЗ

Прибирання та дезінфекцію (стерилізацію) обладнання проводять аналогічно до підготовки приміщень згідно СОП «Підготовка та обробка технологічного обладнання», СОП «Дії прибирача виробничих приміщень згідно з класами чистоти»,

Здійснюють підготовку касет та контейнерів для миття та стерилізації флаконів, крапелеутворювачів, кришок, апаратів для миття флаконів, крапелеутворювачів, кришок, касет для наповнених флаконів, камери стерилізатору та термостатів тощо. Підлягає обробці та стерилізації обладнання, яке безпосередньо стикається з препаратом: ферментери, обладнання для приготування розчину, фільтри, збірники для проміжних продуктів, автомат наповнення флаконів та ін.

Обладнання також маркують ідентифікаційними етикетками встановленого зразку, що свідчить про готовність обладнання до нових процесів та операцій.

Контроль чистоти виробничих приміщень проводить працівник ВТК згідно з СОП «Контроль мікробіологічної чистоти поверхонь виробничих приміщень» (К 1.3), результати реєструють у протоколах.

Контроль чистоти обладнання проводить працівник ВТК згідно з СОП «Контроль мікробіологічної чистоти технологічного обладнання та інвентарю» (К 1.4), результати реєструють у протоколах.

Також згідно відповідних СОП контролюють якість очищення технологічного обладнання від дезрозчинів, миючих засобів, у промивних водах реактора - залишкових білків, лугів тощо.

1.3. Підготовка робочого персоналу.

Підготовка персоналу включає: навчання, інструктаж за правилами роботи в «чистих» приміщеннях та за правилами особистої гігієни та техніки безпеки, контроль знань персоналу (1 раз на місяць), медичне обстеження персоналу та плановий контроль здоров'я персоналу.

Порядок підготовки персоналу до роботи в «чистих» приміщеннях (класів чистоти В, С і D), вимоги до персоналу регламентовані в СРМ (СОП):

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | 65 |

СОП «Правила допуску та поведінки персоналу у виробничих приміщеннях (чистих зонах)», СОП «Технологічний та захисний одяг, комплекція та використання», СОП «Гігієнічні вимоги та дотримання особистої гігієни виробничим персоналом» тощо.

Ця операція включає в себе підготовку спеціального одягу, обробку рук (миття та дезінфекція антисептичними засобами), дезінфекцію та вологу чистку взуття.

Спеціальний одяг повинен відповідати вимогам стандартів GMP та класу зони, в якій він знаходиться, та пройти мікробіологічний контроль.

Персонал періодично повинен проходити контроль на чистоту рук згідно СОП «Контроль рук персоналу, що працює у виробничих приміщеннях» (К 1.5).

Одяг контролюють відповідно СОП «Контроль мікробної контамінації технологічного одягу працівників «чистих приміщень» (К 1.6).

1.4. Приготування дезрозчинів.

Приготування дезінфікуючих розчинів проводять згідно з СОП «Порядок приготування, зберігання та використання дезінфікуючих та антисептичних засобів». Мікробіолог цеху проводить моніторинг приготування та використання миючих, дезінфікуючих та мийно-дезінфікуючих розчинів: розчину миючого засобу 0,5%, розчину перекису водню 6%, розчину спирту етилового 76%, розчинів перекису водню з миючим засобом, розчину хлораміну 4% з нашатирним спиртом, розчину для обробки рук С-4 (суміш H_2O_2 та мурашиної кислоти), «Стериліуму» та інших, які дозволено до використання.

1.5. Вхідний контроль сировини.

Приймання сировини та перевірка її якості перед передачею зі складу на виробничу лінію проводиться відділом контролю якості.

Сировина, по-перше, перевіряється на наявність на упаковці етикетки із зазначенням найменування, НТД, дати виготовлення, терміну придатності.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 66 |

Проводять вхідний контроль сировини на відповідність НТД за всіма показниками (К 1.7). Після видачі аналітичних листів і письмового дозволу до використання, підписаного відповідальною особою, проконтрольована сировина надходить для приготування серії на відповідні стадії.

Стадія 2. Приготування гідролізату знежиреного молока.

При приготуванні гідролізату знежиреного молока використовують пастеризоване знежирене молоко коров'яче.

У збірник З 1 об'ємом 10 л поміщають відміряну кількість молока (7,13 л або 6,94 кг) з температурою 40 ± 2 °С та рН $7,7 \pm 0,1$ (К 2.1). Зважують у ємкості З 2 на вагах КП 3 панкреатину 7 г (з розрахунку 1 г на літр). В цю ж ємність додають 0,5-1,0 л молока зі збірника З 1, перемішують до відсутності грудочок та переносять у збірник З 1. (К 2.2).

На вагах КП 3 у маркованому стакані відважують 53 г хлороформу (з розрахунку 5 мл на 1 л молока) та додають до збірника З 1 через 15-20 хвилин після додавання панкреатину (К 2.3).

Вміст збірника З 1 перемішують, закривають пробкою, витримують у термостаті Т 4 при 40 °С протягом 72 год. (К 2.4). У першу добу молоко періодично перемішують для видалення парів хлороформу. Через 72 години гідролізат фільтрують через паперовий фільтр на нутч-фільтрі Ф 5 у збірник З 6. При необхідності корегують рН.

Контролюють гідролізат за показниками: має бути прозорий, рН $6,8 \pm 0,2$, вміст амінного азоту 110 – 120 мг% (К 2.5).

Отриманий гідролізат стерилізують в стерилізаторі Р 7 при температурі 110 °С протягом 20 хв (К 2.6). Це робиться для забезпечення стерильності та запобігання утворенню в середовищі білково-цукрових комплексів, що негативно впливають на ріст молочнокислих бактерій.

Термін зберігання гідролізату 1–2 тижні.

Отриманий гідролізат передають на стадію 6. Приготування живильного середовища МРС.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 67 |

Стадія 3. Приготування дріжджового аутолізу.

Хлібопекарські дріжджі пресовані, відважені на вагах КП 8 в ємності З 9 в кількості 14,110 кг (К 3.1), подрібнюють вручну та поміщають в реактор Р 10, додають 70,550 л води очищеної з температурою 35 ± 2 °С та перемішують до отримання однорідної суспензії протягом 10-15 хв. (К 3.2).

Отриманою суспензією наповнюють збірники З 11 та передають на стерилізацію в стерилізатор Р 7. Режим стерилізації: 110 °С протягом 20 хв (К 3.3).

Термін зберігання дріжджового гідролізату 1 тиждень при температурі 0-4 °С.

Отриманий дріжджовий гідролізат передають на стадію 6. Приготування живильного середовища МРС та на стадію 7. Приготування казеїново-дріжджового живильного середовища.

Стадія 4. Приготування панкреатичного гідролізату казеїну.

Підшлункові залози на столі ГФ 12 звільнюють від жиру, ріжуть на шматки, подрібнюють на м'ясорубці РМ 13 та збирають у ємкість З 14. Отриманий фарш зважують у кількості 1,4 кг на вагах КП 8 (К 4.1).

Хлороформ відважують на вагах КП 3 у дві закритих скляних колби по 75 г (всього 150 г). (К 4.2)

На вагах КП 8 відважують в ємкості З 15 казеїн в кількості 1,2 кг. (К 4.3). В збірник З 16 завантажують воду очищену з температурою 45 °С в кількості 6 л та розчиняють казеїн при перемішуванні. Корегують рН до значення 8,8-9,0 розчином натрію гідроксиду 20% (К 4.3), накривають збірник гумовою пробкою та поміщають у термостат Т 4 при температурі (60 ± 2) °С на 4-5 год для набухання казеїну (К 4.4).

У збірник З 17 подають 14 л підігрітої до 45 °С води очищеної і завантажують колоїдну суспензію казеїну. В суміші встановлюють рН $8,2\pm 0,1$, розділяють суміш на 2 рівні частини в збірниках З 17 та З 18 та додають в кожний по половині фаршу зі збірника З 14. (К 4.5).

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 68 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | |

Через 0,5 год перевіряють рН і якщо необхідно проводять корегування 20% розчином натрію гідроксиду (К 4.5). Після стабілізування рН до збірників З 17 та З 18 додають по 75 г хлороформу. Суміш перемішують вручну, перевіряють рН, яке повинно бути $8,2 \pm 0,1$ (К 4.5). Після чого збірники ставлять у термостат Т 4 при температурі (60 ± 2) °С. Через 12 годин перевіряють рН (у межах $(7,9 \pm 0,1)$). Перевірку здійснюють кожні 8 годин протягом 5-7 діб (К 4.5). Через 3-4 доби перевіряють вміст амінного азоту. Припинення збільшення амінного азоту говорить про те, що гідроліз казеїну закінчено. На момент закінчення гідролізу контролюють суміш у збірниках З 17 та З 18: повинна бути прозорою, вміст амінного азоту (500 ± 100) мг%, рН $7,8 \pm 0,2$ (К 4.6). Гідролізат казеїну декантують та фільтрують через фільтр Ф 19 у збірник З 20.

Стерилізують гідролізат казеїну у автоклаві Р 7 при температурі 120 °С та тиску 0,11 МПа протягом 30 хв (К 4.7).

Збірник З 20 з гідролізатом казеїну зберігають у холодильній камері при температурі 6 ± 2 °С. Під час зберігання на стінках випадає тирозин. Найкраще використовувати гідролізат казеїну після 1,5 місяців та до 2,5 місяців витримки.

Гідролізат казеїну перед використанням змішують з водою очищеною у співвідношенні 1:3 – 1:4 до вмісту амінного азоту 150 мг% в реакторі Р 21 (К 4.8) та передають на стадію 7. Приготування казеїново-дріжджового живильного середовища.

Стадія 5. Приготування розчину калію сорбату 25 %.

На вагах КП 3 в маркованій тарі (без номера) відважують 0,105 кг калію сорбату та переносять його в ємність З 22. Додають 1,315 мл води очищеної та перемішують до розчинення (К 5.1). Отриманий розчин фільтрують через фільтр Ф 19 в збірник З 23, закупорюють та стерилізують у автоклаві Р 7 при температурі 120 °С та тиску 0,11 МПа протягом 30 хв (К 5.2).

Розчин передають на стадію 11 Приготування розчину «Екзолакт».

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|----------------------------|------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | Арк. |
| | | | | | | 69 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

Стадія 6. Приготування живильного середовища МРС.

В реактор для приготування живильного середовища Р 24 завантажують воду очищену з дільниці водопідготовки у кількості 5 л з температурою 35 ± 5 °С. Завантажують по чергово при перемішуванні зважені у маркованих контейнерах З 25 – З 30 на вагах КП 3 наважки в кількостях: марганцю сульфату 1 г, L-цистину гідрохлориду 1 г, магнію сульфату 2 г, калію гідрофосфату 26 г, твіну 80 13 г, глюкози 258 г. Продовжують перемішування 10-15 хвилин до повного розчинення компонентів. (К 6.1)

Після цього в реактор Р 24 додають при перемішуванні дріжджовий автолізат, отриманий на стадії 3 та відважений в ємності З 31 на вагах КП 8 у кількості 645 г. Потім додають 6,445 кг гідролізату знежиреного молока, отриманого на стадії 2 та відваженого в збірнику З 6 на вагах КП 8. (К 6.1)

Зупиняють мішалку реактора та доводять вміст до 12,890 кг. (К 6.2)

В отриманому середовищі визначають рН, який має бути $6,4 \pm 0,2$ (К 6.3)
При необхідності корегують кислотність живильного середовища за допомогою одно- або двозаміщеного фосфату.

Стерилізацію живильного середовища проводять в цьому ж реакторі Р 24. Для цього подають гарячу воду в сорочку та нагрівають вміст реактора до температури 120 °С (тиск 0,1 МПа) та витримують протягом 20 хвилин. (К 6.4). Після закінчення терміну стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль виходу пари та після зниження тиску до 0 МПа подають в сорочку воду для охолодження середовища до 34 °С (К 6.4).

Простерилізоване середовище МРС передають на стадію 8. Отримання маточної культури.

Стадія 7. Приготування казеїново-дріжджового живильного середовища.

У реактор Р 32 завантажують 82,439 кг дріжджового автолізату зі збірників З 11 зі стадії 3 та з реактору Р 21 гідролізат казеїну з вмістом амінного азоту 150 мг% в кількості 45,500 кг (зі стадії 4). Суміш

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | 70 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

перемішують та додають 0,650 кг натрію хлориду, зваженого у ємкості З 33 на вагах КП 8. (К 7.1)

Суміш перемішують, встановлюють рН $7,7 \pm 0,2$ та кип'яять протягом 20 хвилин. (К 7.2)

Після охолодження протягом 1 год фільтрують крізь фільтр Ф 35 у реактор Р 34 та при необхідності доводять вагу суміші водою очищеною до 128,59 кг (К 7.3). До фільтрату в реакторі Р 34 додають 1,3 кг лактози, зваженої у ємкості З 36 на вагах КП 8 та 0,098 кг мікробіологічного агару, зваженого у контейнері З 37 на вагах КП 3. Зважують в контейнері З 38 на вагах КП 3 L-цистину 13 г, та розчиняють при додаванні в контейнер 20% розчину натрію гідроксиду (К 7.4).

Отримане середовище стерилізують в цьому ж реакторі Р 34. Для цього подають пару в сорочку та нагрівають вміст реактора до температури $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ (тиск 0,08 МПа) та витримують 30 хв. Після закінчення терміну стерилізації перекидають подачу пари, відкривають вентиль виходу пари та після зниження тиску до 0 МПа подають в сорочку воду для охолодження середовища до $34\text{ }^{\circ}\text{C}$. (К 7.5)

У казеїново-дріжджовому середовищі контролюють стерильність, вміст амінного азоту $150 \pm 3\text{ мг}\%$ та рН $7,2 \pm 0,2$ (К 7.6).

Середовище зберігають в реакторі при цій температурі. Перед використанням його передають насосом Н 40 через стерилізований фільтр Ф 39 в реактор Р 45 на стадію 9. Отримання бактеріальної зависі.

Стадія 8. Отримання маточної культури.

Технологічний процес на стадії проводять в Приміщенні отримання виробничих культур класу чистоти В та в Термостатній кімнаті класу чистоти В.

Для приготування маточної культури використовують живильне середовище МРС, приготоване на стадії 6.

Флакони з ліофілізованим штамом *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, обробляють спиртом етиловим 76%, розкривають і градуйованою піпеткою в

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 71 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

асептичних умовах вносять 5 мл стерильного розчину натрію хлориду 0,9 %. Вміст флакону перемішують і тією ж піпеткою переносять у 6 стерильних пробірок З 41 з 9,5 мл середовища МРС. Пробірки інкубують 24 год у термостаті Т 4 при температурі 37 °С (К 8.1).

Отриману культуру I генерації контролюють на чистоту шляхом мікроскопіювання (зовнішній вигляд отриманих культур), відсутність сторонньої мікрофлори посівом у пробірки зі скошеним МПА з 5% глюкози та середовищем Сабуро і витримкою у термостаті при температурі 37±1 °С протягом 24 годин. Контролюють також кількість живих м/о (не менше 10⁶ КУО/см³). Після письмового підтвердження позитивних результатів, культуру передають на другий етап генерації. (К 8.2)

Пересів культури проводять зі збільшенням об'єму середовища - в кожен з двох збірників З 42 з 65 мл середовища МРС переносять вміст З пробірок З 41 з культурою I генерації. Інкубують збірники З 42 в термостаті Т 4 при 37 °С протягом 1,5 доби (К 8.1).

Отриману культуру II генерації перевіряють, як і I генерацію (К 8.2).

Далі культуру II генерації переносять зі збірників З 42 у збірники З 43 зі збільшеним об'ємом середовища МРС (565 г). Інкубують при тих же умовах та контролюють культуру III генерації за тими ж показниками. (К 8.1, К 8.2).

Далі культуру III генерації переносять зі збірників З 43 у збірники З 44 зі збільшенням об'єму середовища в 10 разів (5,625 кг). Інкубують при тих же умовах та контролюють за тими ж показниками. (К 8.1, К 8.2).

Отриману маточну культуру в кількості 12,500 кг передають до стадії 9. Отримання бактеріальної зависі.

Стадія 9. Отримання бактеріальної зависі.

Процес культивування проводять у реакторі Р 45 ємністю 250 л. Перед початком роботи його стерилізують гострою парою при температурі 121 °С протягом 45 хвилин.

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 72 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

162.01.13.00 000 ПЗ

У простерилізований біореактор з дотриманням правил асептики під вакуумом завантажують 125 кг казеїново-дріжджового живильного середовища, приготованого на стадії 7, та повторно його стерилізують при температурі 110 °С протягом 30 хв. шляхом подачі пари в сорочку апарату. Середовище охолоджують до температури культивування 37±1 °С та відбирають пробу для контролю стерильності живильного середовища. (К 9.1, К 9.2).

З дотриманням правил асептики зі збірників З 44 завантажують маточну культуру, отриману на стадії 8, в кількості 10 % від об'єму внесеного у ферментер Р 45 живильного середовища – 12,5 кг. (К 9.1).

Ферментацію проводять при 37±1 °С протягом 8-12 годин (К 9.3).

З реактору Р 45 через кожні 2 год. відбирають проби, в яких контролюють: оптичну щільність, специфічну активність, рН, чистоту культури.

Мішалку в реакторі включають на 2-3 хв. тільки перед відбором проб і після подачі 5% розчину аміаку, частота перемішування 70-100 об/хв;

Вимірювання рН і температури в апараті проводиться автоматично. Після закінчення процесу культивування показник рН встановлюють у межах 6,3-6,5, після чого мікробну суспензію охолоджують подачею холодної водопровідної води у сорочку апарату.

Контролюють: бактеріальну суспензію *L. plantarum* 8P-A3: рН 6,4±0,4, вміст живих лактобактерій в 1 мл 10⁹, не повинна містити сторонньої мікрофлори та грибів. (К 9.4)

Отриману бактеріальну завесь з реактору Р 45 перекачують насосом Н 46 в стерильний збірник пересувний З 47, який герметизують та передають на стадію 10.

Стадія 10. Отримання безклітинного ультрафільтрату.

Для відділення клітинної біомаси від культурального середовища раніше на підприємстві застосовували сепаратор, або тарільчасту центрифугу. Нами запропоновано для виділення комплексу метаболітів із

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 73 |

культуральної рідини виробничих пробіотичних штамів бактерій використання методу ультрафільтрації.

Ультрафільтрація – це процес фільтрації мембранного типу, що дозволяє сепарування, очищення та концентрацію органічних речовин, що мають високу молекулярну вагу, колоїдів та бактеріальних часток.

Даний метод дозволяє отримувати з бактеріальних суспензій одночасно два продукти – безклітинну фракцію для виготовлення метаболітних пробіотичних препаратів, яким є препарат «Екзолакт», та концентрат біомаси для використання у складі бактеріальних лікарських засобів або добавок дієтичних, наприклад у виробництві «Лактобактерину».

Тарільчаста центрифуга, за допомогою якої відділяли біомасу з культуральної рідини є застарілим, енергоємним обладнанням. При сепаруванні під дією відцентрових сил отримували біомасу, яка містить недостатню кількість живих мікроорганізмів, а культуральну рідину після центрифуги ще необхідно було піддавати доочищенню на фільтраційній установці. Багатоетапність такого процесу підвищує ризик контамінування проміжних продуктів (біомаси та культуральної рідини).

Центрифуги - це енергоємне дороге обладнання, заміна цього апарату вимагає великих капіталовкладень, не веде до зменшення кількості одиниць обладнання та покращенню якості проміжних продуктів.

Застосування методу ультрафільтрації дозволяє удосконалити процес відділення біомаси за рахунок сучасного методу, підвищити якість процесу та якість отриманих проміжних продуктів, знизити втрати на етапах відділення біомаси та концентрування напівпродукту, зменшити кількість одиниць обладнання, вивільнити виробничі площі, знизити трудовитрати, що веде до підвищення продуктивності та економічної ефективності.

Запропонована установка для ультрафільтрації 3 48 марки UF-5 виробництва фірми «Sordi Srl», Італія.

Ультрафільтрацію відносять до баромембранних процесів. Принцип роботи заснований на перепаді тисків до та після мембранного

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 74 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | |

162.01.13.00 000 ПЗ

ультрафільтраційного модуля, основою є поволоконна мембрана. У процесі роботи установка здійснює фільтрацію «в тупик», тобто пермеат збирається в накопичувальній ємності З 49. З часом на поверхні мембранного апарату накопичується біомаса, яку видаляють за допомогою прямих та зворотних промивок та збирають у збірниках З 50. Така організація процесу дозволяє якісно розділяти біомасу та культуральну рідину без додаткових ступеней очистки, отримувати продукти оптимальної якості.

Для поліпшення затримуючої здатності мембран вони оброблені спеціальними реагентами, що знижують адгезію мікробних клітин.

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

Проміжний продукт (біомасу в культуральній рідині) з збірника З 47 передають на установку для ультрафільтрації Ф 48. Тиск під час фільтрації 0,05 МПа. (К 10.1)

Біомасу після ультрафільтрації збирають в стерильні збірники З 50, а ультрафільтрат культуральної рідини *L. plantarum* 8P-A3 - в збірник З 49, який оснащений тензометричним датчиком та фіксують масу.

На стадії контролюють прозорість ультрафільтрату, специфічну активність, рН $6,4 \pm 0,4$ (К 10.2)

Біомасу передають на дільницю приготування іншого препарату (це відхід виробництва Екзолакт), а ультрафільтрат передають на стадію 11 Приготування розчину «Екзолакт».

Стадія 11. Приготування розчину «Екзолакт».

Ароматизатор «Карамель», відважений у маркованому контейнері З 51 на вагах КП 3 в кількості 10 г, розчиняють в невеличкій кількості ультрафільтрату та поміщають в збірник З 49, додають 400 мл розчину калію сорбату зі збірника З 23 (приготованого на стадії 5) (К 11.1) та перемішують до однорідності протягом 10-15 хв. (К 11.2).

Отриманий розчин передають на стадію 12. Термообробка розчину «Екзолакт».

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 75 |

Стадія 12. Термообробка розчину «Екзолакт».

Розчин «Екзолакт» зі збірника 3 49 зливають в збірники 3 52 та завантажують в стерилізатор ГФ 7 для термообробки.

Режим термообробки: температури 110 °С, тиск 0,05 МПа, тривалість 30 хв. Після закінчення терміну стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль виходу пари та після зниження тиску до 0 МПа та охолодження до 40 °С розвантажують стерилізатор. (К 12.1).

Термооброблений розчин в збірниках 3 52 передають на стадію 13. Підготовка та наповнення флаконів.

Стадія 13. Підготовка та наповнення флаконів.

Підготовка флаконів ФВ-30-18-01-ОС (миття та стерилізація) відбувається в установці для підготовки флаконів ГФ 53.

Миття проводять водопровідною водою з температурою 75 °С зсередини та ззовні. Флакони продуваються фільтрованим повітрям, знову промиваються водою з температурою 70 °С з додаванням миючого засобу і знову обдуваються фільтрованим повітрям. (К 13.1).

Гвинтовий конвеєр подає флакони з приймального лотка за допомогою захватів каруселі-мийки, які перевертають їх догори денцем. Бумеранговий механізм з насадками для промивання і продування повітрям рухається вперед-назад в такт одного кроку основної каруселі, що дозволяє забезпечити безперервний рух основної каруселі, яка містить флакони. Остаточна мийка і сушка флаконів здійснюється стерильною водою і стерильним повітрям.

В тунелі установки для підготовки флаконів ГФ 53 здійснюють стерилізацію та депірогенізацію флаконів на основі принципу ламінарного потоку гарячого стерильного повітря (до 340 °С). Флакони пересуваються на конвеєрній стрічці з нержавіючої сталеві сітки по 3 зонах тунелю: подачі, стерилізації, охолодження. Стрічка конвеєра розташована всередині зовнішніх меж зон подачі і вивантаження і захищена вертикальним ламінарним потоком повітря.

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 76 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | |

Стерилізовані флакони перевіряють на цілісність та стерильність. (К 13.2). Підготовані флакони ФВ-30-18-01-ОС в касетах з ідентифікаційними етикетками передають на наповнення на автомат ГФ 31.

Крапелеутворювачі типу 2.2а-13 та кришки КФ-1 з контролем першого вскриття проходять підготовку на окремих дільницях та потрапляють на укупорку флаконів стерильні в герметичних контейнерах.

Контролюють стерильність укупорочних засобів (К 13.3).

Зі збірників З 52 розчин «Екзолакт» завантажують під тиском через стерильні сифони в напірний збірник автомата наповнення флаконів ГФ 54, та приєднують його за допомогою силіконових шлангів до дозуючого пристрою. Дозуючий пристрій налаштовують на потрібну дозу наповнення – 30,0 мл. На стадії контролюється об'єм, що витягається (К 13.4)

Наповнені флакони надходять по конвеєру на накопичувальний стіл та переміщуються у зони формування касет з флаконами. Сформовані касети пересувають до вузла укупорки машини для укупорки флаконів ГФ 55, де на горловину встановлюється та утоплюється крапелеутворювач, встановлюється та нагвинчується кришка. Товкачі спрямовують укупорені флакони до виходу з машини, де наповнюються касети.

Контролюють на якість укупорки: повинна бути герметичною, не мати дефектів скла флакону та перекосів кришок. (К 13.5)

Флакони в касетах передають на стадію 14.

Стадія 14. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Етикетування укупорених флаконів відбувається на етикетувальному автоматі ГФ 56.

Оператор заправляє рулон з етикетками, здійснює всі необхідні налаштування, встановлює касету з флаконами та запускає установку. Центральний привід і ролики рухаються, внаслідок чого циліндр для притиску опускається, фіксуючи тару. Далі бобіна з етикетками розмотується, і етикетка наноситься на тару. У процесі аплікації тара

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | 77 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

обертається, притискаючись до обкатних роликів. Автомат ГФ 56 здійснює також маркування (нанесення дати, номера серії та терміну придатності).

Етикетовані та марковані флакони виходять з машини на накопичувальний стіл.

Контролюють відповідність тексту етикетки нормативним документам, відповідність маркування номеру серії та терміну придатності, якість етикетування (К 14.1).

Етикетовані та марковані флакони разом із вкладишем по одному пакують у картонну пачку, яка оформлена згідно з затвердженим графічним макетом, на машині пакування ГФ 57. Пачки складаються у групову тару разом з груповою етикеткою та відвантажуються на карантинний склад.

Контролюють відповідність тексту на пачці аналітичній документації, вірність маркування (номер серії та термін придатності), якість пакування, наявність вкладишів у пачці та кількість пачок у груповій коробці (К 14.2).

Групові коробки з готовою продукцією зберігаються на карантинному складі протягом проходження контролю до отримання дозволу на реалізацію. (К 14.3)

На кожну серію препарату складається досьє, яке містить протоколи усіх стадій технологічного процесу, сертифікат, що підтверджують якість продукції, документ з дозволом на реалізацію товару.

Кожне досьє має зберігатися в архіві не менше року після того, як закінчується строк придатності виготовленої серії продукції.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 78 |

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

Таблиця 6.1 – Перелік контрольних точок виробництва виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 мл.

| Номер контрольної точки та назва стадії | Об'єкт контролю, показник, який знаходиться | Метод контролю | Періодичність перевірки та порядок відбору проб | Нормативна характеристика показника, що знаходиться |
|---|---|--|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва. | | | | |
| Здійснюють згідно СТП «Санітарна підготовка виробництва» та СОПів | | | | |
| К 1.7 | Вхідний контроль сировини | Фізичний, фізико-хімічний, біологічний | Перед приготуванням серії | Вся сировина за всіма показниками НТД |
| Стадія 2. Приготування гідролізату знежиреного молока | | | | |
| К 2.1 | Завантажування молока: - температура - рН - вага | Фізичний, потенціометричний | Кожну операцію | 40±2 °С 7,7±0,1 6,94 кг |
| К 2.2 | Завантаження панкреатину: - вага - об'єм молока | Фізичний | Кожну операцію | 7,0 г 0,5-1,0 л |
| К 2.3 | Завантаження хлороформу: - вага | Фізичний | Кожну операцію | 53,0 г |
| К 2.4 | Витримка: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 40 °С 72 год |
| К 2.5 | Гідролізат молока: - прозорість - рН - аміний азот | Фізичний, фізико-хімічний | Кожну операцію | Прозорий 6,8±0,2 110 – 120 мг% |
| К 2.6 | Режим стерилізації: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 110 °С 20 хв |

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 79 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|--|------------------------------|--------------------|---|
| Стадія 3. Приготування дріжджового аутолізу. | | | | |
| К 3.1 | Маса дріжджів | Ваговий | Кожну операцію | 14,110 кг |
| К 3.2 | Приготування: - маса води - температура - тривалість перемішування | Фізичний | Кожну операцію | 70,55 кг 35±2 °C 10-15 хв |
| К 3.3 | Режим стерилізації: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 110 °C 20 хв |
| Стадія 4. Приготування панкреатичного гідролізату казеїну. | | | | |
| К 4.1 | Маса фаршу | Ваговий | Кожне завантаження | 1,4 кг |
| К 4.3 | Маса хлороформу | Ваговий | Кожне завантаження | 150 г |
| К 4.3 | Розчин казеїну: - маса казеїну - маса води - температура - рН | Фізичний | Кожне завантаження | 1,2 кг 6 кг 45 °C 8,8-9,0 |
| К 4.4 | Витримка: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | (60±2) °C 4-5 год |
| К 4.5 | Приготування гідролізату: - маса води - температура змішування - рН - маса хлороформу - температура витримки - рН - тривалість витримки | Фізичний | Кожну операцію | 14 кг 45 °C 8,2±0,1 150 г (60±2) °C 7,9±0,1 5-7 діб |
| К 4.6 | Гідролізат казеїну: - прозорість - вміст амінного азоту - рН | Фізичний, фізико-хімічний | Кожну операцію | Прозорий (500±100) мг% 7,8±0,2 |
| К 4.7 | Режим стерилізації: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 120 °C 30 хв |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|-------------------|----------------|---|
| К 4.8 | Напівфабрикат: - вміст амінного азоту | Фізико-хімічний | Кожну операцію | 150 мг% |
| Стадія 5. Приготування розчину калію сорбату 25 % | | | | |
| К 5.1 | Приготування розчину: - маса води - маса калію сорбату | Об'ємний, ваговий | Кожну операцію | 1,315 л 0,105 кг |
| К 5.2 | Режим стерилізації: - тиск - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 0,11 МПа 30 хв. |
| Стадія 6. Приготування живильного середовища МРС. | | | | |
| К 6.1 | Режим охолодження: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 32-35 °С 25-30 хв. |
| К 6.2 | Приготування середовища: - маса води - температура - маса марганцю сульфату - L-цистину гідрохлориду - магнію сульфату 2 г - калію гідрофосфату - твіну 80 - глюкози - тривалість перемішування - маса дріжджового гідролізату - гідролізату молока - загальний вміст | Ваговий, фізичний | Кожну операцію | 5,0 кг 35±5 °С 1,0 г 1,0 г 2,0 г 26,0 г 13,0 г 258,0 г 10-15 хв 645,0 г 6,445 кг 12,890 кг |
| К 6.3 | pH | Потенціометричний | Кожну операцію | 6,4±0,2 |
| К 6.4 | Режим стерилізації: - тиск - тривалість - охолодження | Фізичний | Кожну операцію | 0,11 МПа 20 хв. 34 °С |
| Стадія 7. Приготування казеїново-дріжджового живильного середовища. | | | | |
| К 7.1 | Приготування середовища: - маса дріжджового автолізату - маса гідролізату казеїну - маса натрію хлориду | Ваговий, фізичний | Кожну операцію | 82,439 кг 45,50 кг 0,65 кг |
| К 7.2 | pH суміші Тривалість кип'ятіння | Потенціометричний | Кожну операцію | 7,7±0,2 20 хв |

Продовження таблиці 6.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|--|----------------|---|
| К 7.3 | Вага суміші | Ваговий, фізичний | Кожну операцію | 128,59 кг |
| К 7.4 | Приготування середовища: - маса лактози - маса агару - маса L-цистину | Ваговий, фізичний | Кожну операцію | 1,3 кг 0,098 кг 13,0 г |
| К 7.5 | Режим стерилізації: - тиск - тривалість - охолодження | Фізичний | Кожну операцію | 0,08 МПа 30 хв. 34 °С |
| К 7.6 | Контроль середовища: - рН - вміст амінного азоту - стерильність | Фізичний, фізико- хімічний, біологічний | Кожну операцію | 7,8±0,2 (500±100) мг% Стерильне |
| Стадія 8. Отримання маточної культури | | | | |
| К 8.1 | Отримання генерації I -III: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 37 °С 24 год |
| К 8.2 | Контроль культури I-III генерацій: - чистота - стороння мікрофлора - кількість живих м/о | Мікробіол огічний | Кожну операцію | Зовнішній вигляд відпов. Відсутність Не менше 10 ⁶ КУО/см ³ |
| Стадія 9. Отримання бактеріальної зависі | | | | |
| К 9.1 | Завантаження ферментеру: - маса середовища - маса маточної культури | Фізичний | Кожну операцію | 125 кг 12,5 кг |
| К 9.2 | Режим стерилізації: - тиск - тривалість - охолодження | Фізичний | Кожну операцію | 0,08 МПа 30 хв. 37±1 °С |
| К 9.3 | Режим ферментації: - температура - тривалість | Фізичний | Кожну операцію | 37±1 °С 8-12 год. |
| К 9.4 | Контроль бак. суспензії: - рН - стороння мікрофлора - кількість живих м/о | Мікробіол огічний, потенціом етричний | Кожну операцію | 6,4±0,4 Відсутність Не менш 10 ⁹ /мл |
| Стадія 10. Отримання безклітинного ультрафільтрату | | | | |
| К 10.1 | Тиск | Фізичний | Кожну серію | 0,05 МПа |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 82 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

Продовження таблиці 6.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|--|------------------------------------|----------------|--|
| К 10.2 | Контроль ультрафільтрату: - прозорість - рН - специфічна активність | Потенціометричний, фізико-хімічний | Кожну операцію | Прозорий 6,4±0,4 пригнічення не менше ніж на 95% через 30 хв |
| Стадія 11. Приготування розчину «Екзолакт» | | | | |
| К 11.1 | Завантаження: - вага ароматизатору - вага розчину калію сорбату | Фізичний | Кожну серію | 10 г 400 мг |
| К 11.2 | Тривалість перемішування | Фізичний | Кожну серію | 10-15 хв |
| Стадія 12. Термообробка розчину «Екзолакт» | | | | |
| К 12.1 | Режим: - тиск - температура - тривалість - охолодження | Фізичний | Кожну операцію | 0,05 МПа 110 °С 30 хв. 40±1 °С |
| Стадія 13. Підготовка та наповнення флаконів | | | | |
| К 13.1 | Температура води: - миття - промивка | Фізичний | Кожну операцію | 75 °С 70 °С |
| К 13.2 | Стерильність флаконів | Мікробіологічний | Кожну партію | Стерильні |
| К 13.3 | Стерильність укупорочних засобів | Мікробіологічний | Кожну партію | Стерильні |
| К 13.4 | Об'єм, що витягається | Фізичний | Кожну операцію | Не менше 30,0 мл |
| К 13.5 | Якість укупорки | Фізичний | Кожну операцію | Герметична Немає дефектів скла флакону та перекосів кришок |
| Стадія 14. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту | | | | |
| К 14.1 | Якість етикетування | Візуальний | Кожну операцію | відповідність тексту НД, відповідність маркування номеру серії та терміну придатності, якість етикетування |
| К 14.2 | Якість упаковки | Візуальний | Кожну операцію | відповідність тексту НД, відповідність |

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 83 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | |

| | | | | |
|--------|---|---|-------------|---|
| | | | | маркування номеру серії та терміну придатності, комплектність |
| К 14.3 | Контроль готової продукції: добавка дієтична «Екзолакт», краплі для внутрішнього застосування у флаконах по 30 мл № 1 | Фізичний, фізико-хімічний, мікробіологічний | Кожну серію | Всі показники за ТУ У 10.8-01973452-010:2018 |

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Графічне виконання апаратури контролю та регулювання, виконавчих елементів та регулюючих органів представлено на рис. 7.1

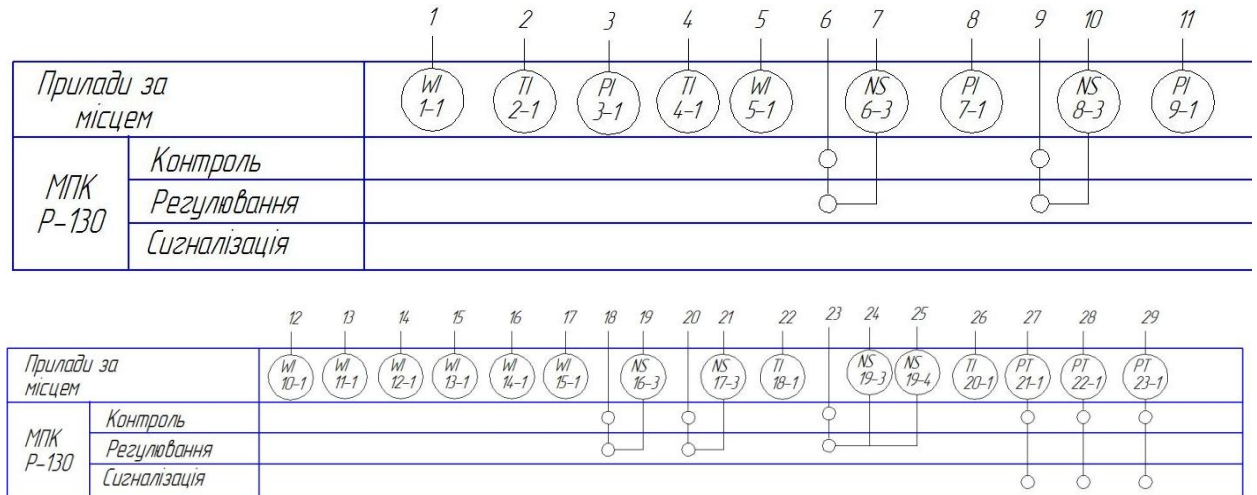


Рисунок 7.1 - Графічне виконання апаратури контролю та регулювання, виконавчих елементів та регулюючих органів.

Специфікація приладів і засобів автоматизації наведена в таблиці 7.1

Таблиця 7.1- Специфікація приладів і засобів автоматизації

| Поз. | Найменування параметру | Місце установки | Середовище | Найменування та характеристика приладу | Тип приладу | Кільк. | Виробник |
|--|------------------------|-----------------|------------|--|-------------|--------|-------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1-1 5-1 10-1 11-1 12-1 13-1 14-1 15-1 | вага | за місцем | сировина | ваги | | 8 | |
| 2-1 4-1 6-1 8-1 | температура | за місцем | сировина | термоперетворювач опору платиновий | ТСП-50М | 9 | ПБЗ «Луцьк» |

Продовження таблиці 7.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--|------|--------------|-----------------------------------|--|--------------------------|---|-------------------------------|
| 16-1 17-1 18-1 19-1 20-1 | | | | | | | |
| 6-3; 8-3; 16-3 17-3 19-3 19-4 | | за місцем | | підсилювач потужності | У24 | 6 | МЗТА Москва |
| 6-4 8-4 16-4 17-4 19-5 | | за місцем | | механізм електричний однооборотний | МЕО У)/64- 0,25-94 | 5 | МЗТА Москва |
| 3-1 7-1 9-1 21-1 22-1 23-1 | Тиск | за місцем | стисну те повітря , пара | тензометричний перетворювач тиску | сапфір- 22ДИВ | 6 | АТ «СП Манометр» Харків |
| 6-2 8-2 16-2 17-2 19-2 21-2 22-2 23-2 | | | | мікропроцесорни й процесор типу Реміконт | Р-130 | 2 | ПБЗ «Полта ва» |

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 86 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | |

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ GMP

Основоположником розробки і прийняття перших стандартів GMP були США в 1963 році. Для забезпечення виготовлення високої якості продукту Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) у 1968 р. затвердила «Вимоги для практики якісного виробництва при виготовленні та контролі якості ліків та до фахівців у галузі фармації». Роком пізніше ці вимоги, що увійшли до правил системи GMP (Good Manufacturing Practice), були рекомендовані Асамблеєю ВООЗ для міжнародної торгівлі, а в 1971 р. вони були видані як додаток до другого видання Міжнародної Фармакопеї.[37]

З розвитком і вдосконаленням фармацевтичної галузі стандарти GMP коректувалися в 1965, 1971, 1978, 1987, 1989, 1992 роках. Слідом за США стандарти «Виробничої практики» взяли Великобританія, Канада, Італія та Австралія. Більш ніж 40 країн вже мають власні стандарти GMP, прийняті на національному рівні.

МОЗ прийнято нову редакцію настанови з GMP Наказом МОЗ України від 04.05.2020 р. № 1023. Як зазначається в документі, нова редакція Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 прийнята з метою її актуалізації відповідно до останньої редакції «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») (далі — Настанова з GMP ЄС). В Настанові з GMP ЄС переглянуто додаток 2 і додаток 17, а також введено частину IV «GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Product» («Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії»), що містить Настанову Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» («Спеціальні правила належної

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|----------------------------|------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 87 |

виробничої практики лікарських засобів передової терапії»)), введена в ЄС з 22 травня 2018 р. [37]

GMP - це єдина система вимог щодо контролю якості лікарських засобів з початку переробки сировини до виробництва готових препаратів, включаючи загальні вимоги до приміщень, обладнання та персоналу. З 1975 р. вимоги GMP розширено, і вони стосуються різних хімічних та біологічних речовин в індивідуальному вигляді, ветеринарних препаратів, що застосовуються у тваринництві; вихідних матеріалів для використання у дозованих формах, якщо вони включені до законодавства країн-експортерів та країн-імпортерів; і, нарешті, інформацію про безпеку та ефективність перелічених речовин, матеріалів та препаратів. [37-38]

Щодо виробництва лікарських речовин зазначено, що воно має спиратися на принцип чіткого дотримання методів ведення технологічного процесу згідно з нормативно-технічною документацією з метою одержання продукту необхідної якості та відповідно до дозволу на його виготовлення та продаж.

По можливості слід уникати будь-яких відхилень від методик чи інструкцій. За наявності таких відхилень необхідне узгодження, дозвіл, затвердження та підпис призначеної відповідальної особи, а за необхідності – залучення служби відділу контролю якості.

Операції з різними продуктами не повинні виконуватися одночасно і послідовно в тому самому приміщенні, поки не усунено ризик перемішування або перехресного забруднення. Доступ у виробничі приміщення може бути обмежений лише певним колом осіб, зайнятих у виробництві. [37-38]

Слід уникати виготовлення немедичної продукції у зонах та на обладнанні, призначених для виготовлення фармацевтичної продукції.

При роботі з сухими матеріалами та продуктами необхідні запобіжні заходи для запобігання виникненню, накопиченню та розповсюдженню пилу,

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 88 |

що може призвести до перехресного забруднення продуктів, що виготовляються, або до їх мікробного забруднення. [36]

Перехресне забруднення можна запобігти, якщо виготовляти кожний цільовий продукт в роздільних зонах або принаймні розділяти виготовлення їх у часі; забезпечувати відповідні повітряні шлюзи; носити захисний технологічний одяг; використовувати засоби ефективної деkontамінації обладнання, стін та ін.; використовувати «закриті системи» виробництва тощо.

Необхідно перевіряти правильність та надійність зчленування трубопроводів та іншого обладнання, що використовується для транспортування продуктів (матеріалів) з однієї зони до іншої.

Дистильована або деіонізована вода, що надходить трубами, повинна відповідати санітарно-мікробіологічним нормативам.

Операції з технічного обслуговування або ремонту не повинні впливати на якість продукції. [37-38]

Контроль якості продукції стосується процесу забору проб, проведення досліджень, документації та ін. Усі дослідження мають проводитися згідно із затвердженими інструкціями для кожного матеріалу чи продукту. Забір проб здійснюють таким чином, щоб не забруднити їх або не піддати небажаному впливу, що позначається на якості продукту або, навпаки, щоб матеріал, що відбирається, не був токсичним для здоров'я оператора. [37-38]

Для кожної партії товару до випуску повинна бути лабораторна документація з підтвердженням відповідності кінцевого товару специфікаціям. З кожної партії цільового продукту залишають проби на зберігання за рекомендованих умов терміном щонайменше року, який перевищує термін придатності. Проби повинні зберігатися в такій кількості, щоб можна було за необхідності провести як мінімум два повторні дослідження.

Частина вимог GMP включає розділи про стерильні фармацевтичні продукти та практику якісного виробництва основної маси лікарських

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|----------------------------|------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 89 |

субстанцій. Необхідно пам'ятати про те, що особи, які мають підвищену чутливість до конкретної речовини, не повинні включатися до групи виконавців. Для них допустима робота у відділенні чи цеху упаковки, де виключено контакт з алергеном. [37-38]

Правила GMP, які затверджені та діють в нашій країні стосовно виробництва та контролю якості лікарських засобів, відповідають Міжнародній системі GMP і включають такі розділи: вступ, термінологія, персонал, будівлі та приміщення, обладнання, процес виробництва, відділ технічного контролю, атестація та контроль виробництва. Виділено вимоги до стерильних лікарських засобів та описано особливості їх виробництва. Дотримання правил GMP забезпечує випуск якісних продуктів та гарантує добробут споживачів.

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-----------------|---------------|-------------|----------------------------|------|
| | | | | | <i>162.01.13.00 000 ПЗ</i> | Арк. |
| | | | | | | 90 |
| <i>Змн.</i> | <i>Арк.</i> | <i>№ докум.</i> | <i>Підпис</i> | <i>Дата</i> | | |

9 ПЛАН ЦЕХУ З КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

План цеху виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 на потужностях АТ «Біолік» представлено на рис. 9.1.

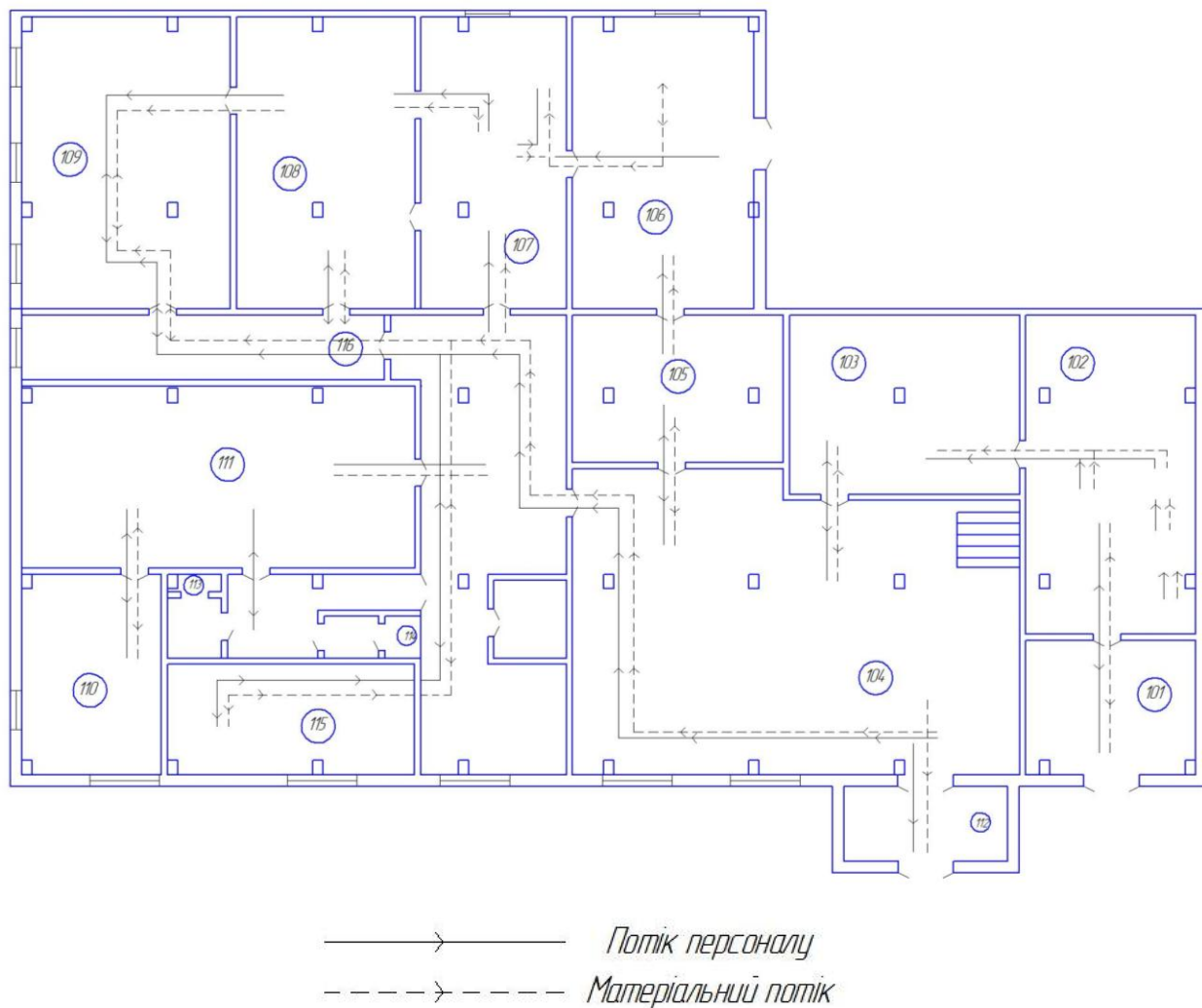


Рисунок 9.1 - План цеху виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» у вигляді крапель для внутрішнього застосування у флаконах по 30 на потужностях АТ «Біолік».

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

91

Таблиця 9.2 – Характеристика виробничих приміщень

| Назва приміщення | Технологічні блоки | Клас чистоти | Категорія за НАПБ | Клас зон за ПУЕ | Додаткові вимоги |
|--|--------------------|--------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Приміщення підготовки персоналу | 101 | D | Д | П-Па | |
| Приміщення приготування середовищ | 102 | B | Д | П-Па | |
| Приміщення отримання маткових культур | 103 | B | Д | П-Па | |
| Термостатна | 104 | B | Д | П-Па | |
| Стерилізаторна | 105 | Д | Д | П-Па | |
| Приміщення глибинного культивування | 106 | B | Д | П-Па | |
| Приміщення підготовки флаконів | 107 | C | Д | П-Па | |
| Приміщення підготовки укупорочних засобів | 108 | C | Д | П-Па | |
| Приміщення наповнення та укупорки флаконів | 109 | B | Д | П-Па | |
| Приміщення пакування та маркування | 110 | - | Д | П-Па | |
| Карантинний склад | 111 | D | Д | П-Па | |
| Санпропускник | 112 | B | - | - | |
| Жіночий санвузел | 113 | D | - | - | |
| Чоловічий санвузел | 114 | D | - | - | |
| Шлюз | 115 | D | - | - | |
| Коридор | 116 | D | - | - | |

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

92

10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Оцінка економічного ефекту від переоснащення цеху для виробництва лікарського засобу «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці, що виробляє АТ «Біолік», м. Харків.

Режим роботи цеху, що виробляє даний лікарський засіб, є зупинним. Цех працює у 3 зміни з тривалістю 8 годин.

Баланс часу роботи обладнання приведений у таблиці 10.1.

Таблиця 10.1 - Баланс часу роботи обладнання

| Фонд часу роботи обладнання | Мовні позначки | Показники | |
|----------------------------------|----------------|-----------|--------|
| | | дні | години |
| Календарний | Φ_k | 365 | 8760 |
| Неробочий час: | | | |
| а) вихідні дні | $\Phi_{вих}$ | 104 | 2496 |
| б) святкові дні | $\Phi_{свят}$ | 12 | 288 |
| Номінальний | Φ_n | 249 | 5976 |
| Зупинки: | | | |
| а) на ремонт | $\Phi_{рем}$ | 10 | 240 |
| б) з технологічних причин | $\Phi_{тех}$ | 7 | 168 |
| Ефективний час роботи обладнання | Φ_e | 232 | 5568 |

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 2400 \times 5568 = 13363200 \text{ фл. /рік.}$$

За даними розрахунку, потужність цеху достатня для запланованого обсягу виробництва лікарського засобу «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці.

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

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

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 93 |

Таблиця 10.2 - Специфікація та вартість обладнання

| Найменування обладнання | Кількість одиниць обладнання, шт | Вартість одиниці обладнання, грн | Загальна вартість обладнання, грн |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Ваги | 3 | 7 000 | 21 000 |
| Термостат електричний | 8 | 22 800 | 182 400 |
| Стерилізатор | 3 | 720 000 | 2 160 000 |
| Реактор для середовища 120 л | 1 | 135 000 | 135 000 |
| Електрична м'ясорубка | 1 | 28 000 | 28 000 |
| Реактор 60 л | 1 | 50 000 | 50 000 |
| Реактор 15 л | 1 | 37 000 | 37 000 |
| Реактор 200 л | 3 | 315 000 | 945 000 |
| Насос | 1 | 5 700 | 5 700 |
| Збірник пересувний 160 л | 2 | 125 000 | 250 000 |
| Установка для ультрафільтрації* | 1 | 85 000 | 85 000 |
| Установка для підготовки флаконів | 1 | 320 000 | 320 000 |
| Автомат наповнення флаконів | 1 | 125 000 | 125 000 |
| Машина для укупорки флаконів | 1 | 75 000 | 75 000 |
| Етикетувальний автомат | 1 | 28 000 | 28 000 |
| Машина пакувальна | 1 | 68 000 | 68 000 |
| Всього | | | 4515100 |

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

Таблиця 10.3 - Підсумкова вартість основних засобів

| № | Найменування статті | Вартість обладнання, грн | Пояснення |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Вартість основного обладнання | 4515100 | Табл. 2 |

| | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | 94 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | |

Продовження таблиці 10.3

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------|--|---------|-------------------|
| 1.1 | в т. ч. установка для ультрафільтрації | 85 000 | Табл.2 |
| 2 | Невраховане обладнання | 903020 | 20 % від стр. 1 |
| 2.1 | в т. ч. установка для ультрафільтрації | 17000 | 20 % від стр. 1.1 |
| 3 | Всього | 5418120 | стр.1 + стр. 2 |
| 3.1. | в т. ч. установка для ультрафільтрації | 102000 | стр.1.1+стр. 2.1 |
| 4 | Будинки та споруди | 1400000 | |
| 5 | Всього | 6818120 | стр. 3 + стр. 4 |

Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 6818120 грн., в т.ч. вартість нового обладнання – 102000 грн. Зміна вартості основних засобів після переоснащення наведена у табл. 10.4.

Таблиця 10.4 - Розрахунок зміни вартості основних засобів після переоснащення

| № п/п | Об'єкт | Вартість, грн | | Приріст, грн |
|-------|-------------------|------------------------|-------------------|--------------|
| | | за даними підприємства | за даними проекту | |
| 1 | Будівлі і споруди | 1400000 | 1400000 | 0 |
| 2 | Обладнання | 5316120 | 5418120 | + 102000 |
| 4 | Всього | 6716120 | 7132740 | +102000 |

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

Таблиця 10.5 - Баланс робочого часу робітника

| Витрата часу | Умовні позначення | Показники | |
|--------------------------------|--------------------|-----------|--------|
| | | Дні | Години |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Календарний фонд робочого часу | Фк | 365 | 2920 |
| Кількість вихідних днів | Ф _{вих} | 104 | 832 |
| Кількість святкових днів | Ф _{празд} | 12 | 96 |
| Кількість неробочих днів | Ф _{н.р.} | 116 | 928 |
| Номінальний фонд робочого часу | Ф _н | 249 | 1992 |
| Невиходи, які плануються | Ф _{нев} | 35 | 280 |
| Тарифні відпустки | Ф _{отп} | 24 | 192 |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | 95 |

| | | | |
|---|---------------------|-----|------|
| Хвороби | $\Phi_{\text{бол}}$ | 7,5 | 60 |
| Декретні відпустки | $\Phi_{\text{отп}}$ | 2 | 16 |
| Інші невиходи із дозволу адміністрації | $\Phi_{\text{др}}$ | 1,5 | 120 |
| Кількість робочих днів | | 214 | 1712 |
| Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину | | 7 | 7 |
| Ефективний фонд робочого часу | $\Phi_{\text{е}}$ | 212 | 1705 |

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху.

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

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

| Професія | Кількість робітників | Розрахунок тарифної ставки, грн. | | Розрахунок фонду оплати праці, грн | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------|------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| | | за год. | за зміну | основна заробітна плата | додаткова заробітна плата | фонд оплати праці |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| І Основні робітники: | | | | | | |
| Оператор приготування середовищ | 2 | 46,50 | 744 | 158565 | 95139 | 253704 |
| Оператор ферментації | 3 | 46,50 | 1116 | 237847,5 | 142708,5 | 380556 |

Продовження таблиці 10.6

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|----|-------|--------|-----------|-----------|------------|
| Оператор ультрафільтрац ії | 2 | 46,50 | 744 | 158565 | 95139 | 253704 |
| Оператор підготовки первинного пакування | 2 | 46,50 | 744 | 158565 | 95139 | 253704 |
| Оператор наповнення | 2 | 46,50 | 744 | 158565 | 95139 | 253704 |
| Оператор упаковки | 2 | 46,50 | 744 | 158565 | 95139 | 253704 |
| Разом | 13 | | | | | 1649076 |
| 2 Допоміжні робітники: | | | | | | |
| Прибиральник | 3 | 36,11 | 108,33 | 184702,65 | 110821,59 | 295524,24 |
| Вантажник | 3 | 43,70 | 1048,8 | 140932,5 | 84559,5 | 225492 |
| Разом | 6 | | | | | 521016,24 |
| Всього робітників | 19 | | | | | 2170092,24 |

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

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 97 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

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

| Найменування матеріалу | Од. вимір. | Норма витрат | Ціна за одиницю, грн | Сума, грн |
|---|---------------|-----------------|----------------------------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Сировина та основні матеріали | | | | |
| Молоко знежирене | л | 2,169 | 12,00 | 26,03 |
| Панкреатин | мг | 0,0022 | 68000,00 | 0,0001 |
| Хлороформ | кг | 0,0634 | 300,00 | 19,02 |
| Дріжджі пекарські пресовані | кг | 4,4094 | 42,00 | 185,20 |
| Казеїн | кг | 0,375 | 820,00 | 307,50 |
| Підшлункова залоза | кг | 0,4375 | 40,00 | 17,50 |
| Калію сорбату | кг | 0,0328 | 400,00 | 13,12 |
| Марганцю сульфат | кг | 0.0003 | 75,00 | 0,02 |
| L-цистину гідрохлорид | кг | 0,0044 | 1800,00 | 7,92 |
| Магнію сульфат | кг | 0.0006 | 75,00 | 0,05 |
| Калію гідрофосфат 2-зам. 3-водний | кг | 0,0081 | 210,00 | 1,70 |
| Твін 80 | кг | 0,0041 | 350,00 | 1,44 |
| Глюкоза | кг | 0,0806 | 98,00 | 7,90 |
| натрію хлорид | кг | 0,2031 | 15,00 | 3,05 |
| лактоза | кг | 0,4063 | 131,00 | 53,23 |
| агар | кг | 0,0306 | 970,00 | 29,86 |
| Біомаса штаму <i>L. plantarum</i> 8P-A3 | кг | 1,00002 | 320,00 | 320,00 |
| Ароматизатор «Карамель» | кг | 0,0031 | 350,00 | 1,09 |
| Всього | | | | 994,63 |

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

162.01.13.00 000 ПЗ

Арк.

98

Продовження таблиці 10.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------|----|------|------|-------|
| Допоміжні матеріали | | | | |
| Флакони ФВ-30-18-01-ОС | шт | 1000 | 7,00 | 7000 |
| Крапелеутворювач 2.2а-13 | шт | 1056 | 0,75 | 792 |
| Кришки КФ-1 | шт | 1000 | 1,00 | 1000 |
| Етикетки | шт | 1000 | 0,40 | 400 |
| Вкладиші | шт | 1035 | 0,40 | 414 |
| Пачки | шт | 1000 | 1,20 | 1200 |
| Всього | | | | 10806 |

Таблиця 10.8 - Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу. Найменування виробу – «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці.

Калькуляційна одиниця – 1000 упаковок

| № п/п | Статті витрат | Сума, грн |
|-------|--|-----------|
| 1 | 2 | 3 |
| 1 | Сировина та основні матеріали | 994,63 |
| 2 | Допоміжні матеріали | 10806 |
| 3 | Транспортно-заготівельні витрати | 590,03 |
| 4 | Електроенергія на технологічні потреби | 314,25 |
| | Всього | 12704,91 |
| 5 | Заробітна плата | |
| 5.1 | Основна заробітна плата | 14822,00 |
| 5.2 | Додаткова заробітна плата | 8893,23 |
| 5 | Єдиний соціальний внесок | 5454,50 |
| 6 | Загальновиробничі витрати | 44466,00 |
| 7 | Виробнича собівартість | 86340,64 |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 99 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

Продовження таблиці 10.8

| 1 | 2 | 3 |
|----|-------------------------|---------|
| 8 | Адміністративні витрати | 38537,2 |
| 9 | Витрати на збут | 5928,8 |
| 10 | Інші операційні витрати | 372,64 |
| 11 | Повна собівартість | 130434 |
| 12 | Договірна ціна | 180000 |
| 13 | Рентабельність ,% | 38 |

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

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості лікарського засобу «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці

| Статті витрат | За даними підприємства | За даними проекту | Зміна |
|--|------------------------|-------------------|----------|
| Сировина і матеріали | 994,63 | 994,63 | - |
| Допоміжні матеріали | 10806 | 10806 | - |
| Транспортно-заготівельні витрати | 590,03 | 590,03 | - |
| Електроенергія на технологічні потреби | 712,50 | 314,25 | - |
| Основна і додаткова заробітна плата | 23925,78 | 23715,23 | -210,55 |
| Єдиний соціальний внесок | 5502,75 | 5454,50 | -48,25 |
| Загальновиробничі витрати | 44859,75 | 44466,00 | -393,75 |
| Виробнича собівартість | 86993,19 | 86340,64 | -652,55 |
| Адміністративні витрати | 38878,37 | 38537,2 | -341,17 |
| Витрати на збут | 5981,20 | 5928,8 | -52,40 |
| Інші | 385,44 | 372,64 | -12,80 |
| Повна собівартість | 132145,14 | 130434 | -1711,14 |

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення обладнання в цеху виробнича собівартість знизиться на 652,55 грн., відповідно, повна собівартість на 1711,14 грн. за 1000 упаковок лікарського засобу.

Прибуток до реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(180000-132145,14) \times 64,0 = 3062711,04 \text{ грн}$$

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(180000-130434,00) \times 64,0 = 3172224 \text{ грн.}$$

Приріст прибутку

$$3172224 - 3062711,04 = 109512,96 \text{ грн}$$

Продуктивність праці до реалізації заходу дорівнює:

$$B_{\text{п}} = 180000 \times 64,0 / 20 = 576000 \text{ грн./чол.}$$

Продуктивність праці після реалізації заходу дорівнює:

$$B_{\text{п}} = 180000 \times 64,0 / 19 = 606315 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнює:

$$T = 102000 / 109512,96 = 0,9 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV = 109512,96 - 102000 = 7512,96 \text{ грн.}$$

Основні техніко-економічних показники проектного об'єкту наведені в табл. 10.10.

Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва лікарського засобу «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці. свідчать про те, що:

- чистий приведений дохід за проектом складе 7512,96 грн.
- техніко-економічні заходи окупаються за 0,9 року;
- продуктивність праці збільшиться на 30315 грн/чол;
- рентабельність продукції складе 38 % у порівнянні із 36% до реалізації проекту.

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 101 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | 162.01.13.00 000 ПЗ | | | | | |

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

| № п/п | Показники | Од. вим. | Діюче виробництво | Проектоване виробництво |
|-------|---|---------------|-------------------|-------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Річний випуск | упаковки | 64,0 | 64,0 |
| 2 | Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки лікарського засобу | грн. | - | 102000 |
| 6 | Кількість працюючих: | чол. | 20 | 19 |
| 7 | - основні робітники | чол. | 14 | 13 |
| 8 | - допоміжні робітники | чол. | 6 | 6 |
| 9 | Продуктивність праці | грн./чол. | 576000 | 606315 |
| 10 | Повна собівартість препарату | грн./тис. уп | 132145,14 | 130434 |
| 11 | Ціна відпускна | грн./тис. уп. | 180000,00 | 180000,00 |
| 12 | Прибуток | грн | 3062711,0 | 3172224 |
| 13 | Рентабельність препарату | % | 36 | 38 |
| 14 | Чистий приведений ефект | грн. | - | 7512,96 |
| 15 | Строк окупності проєктованих заходів | рік | - | 0,9 |

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці є економічно вигідним.

ВИСНОВОК

1. Проаналізовано стан застосування та виробництва пробіотиків в Україні та світі. Визначено перспективність розробки та виробництва препаратів-метабіотиків.
2. Розглянуто технологічний процес виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» по 30 мл у флаконах, по 1 флакону в упаковці.
3. Проаналізовано характеристики сировини, матеріалів, а також обладнання, яке використовують на технологічній стадіях.
4. Розроблені біологічна, технологічна та апаратурна схеми, наведено план цеха виробництва добавки дієтичної «Екзолакт» по 30 мл у флаконах. Описані особливості виробництва.
5. Запропоновано удосконалення виробництва за рахунок переоснащення на етапі відділення біомаси від культуральної рідини шляхом впровадження сучасного продуктивного обладнання - установки для ультрафільтрації марки UF-5 виробництва фірми «Sordi Srl», Італія.
6. Розрахована економічна потужність виробництва, рентабельність продукції. Техніко-економічні розрахунки обґрунтували доцільність удосконалення виробництва та показали, що техніко-економічні заходи окупаються за 0,9 року; продуктивність праці збільшиться більш ніж на 30 тис. грн/чол; рентабельність продукції складе 38 % у порівнянні із 36% до реалізації проекту.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| | | | | | | 103 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | |

ЛІТЕРАТУРА

1. Пробиотики як незамінний елемент злагодженої роботи організму — досвід українського виробника / Аптека online. - № 19 (1190), 20 Травня 2019 р.
2. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M. J., Tigchelaar E. F., Schirmer M., Vatanen T. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.*, 2016; 352: 565 – 569.
3. Nguen H-T., Truong D-H., Kouhonde S., Ly S., Razafindralambo H., Delvigne F. Biochemical engineering approaches for increasing viability and functionality of probiotic bacteria. *International Journal of Molecular Sciences.*, 2016, Jun 2; 17 (6). pii: E867.
4. Katan A., Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims or probiotics. *Beneficial Microbes*; 2012. 3 (2): 85 – 89.
5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G., Merenstein D., Pot B., Morelli L. et al. The International scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2014; 11 (8): 506 – 514.
6. Caselli M., Vaira G., Calo G., Papini F., Holton J., Vaira D.. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics. *Advances in Nutrition | Oxford Academic.*, 2011; 2: 372 – 376.
7. Lebeer S., Bron P. A., Marco M. L., Van Pijkeren J-P., O’Conell Motherway M., Hill C., Pot B., Roos S., Klaenhammer T. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Current Opinion in Biotechnology* 2018; 49: 217 – 223.
8. Метабіотики: список препаратів і їх застосування. Режим доступу: <https://moezdorovia.com.ua/metabotk-spisok-preparatv-yih-zastosuvannya>.
9. Науково-виробнича компанія О.Д. Пролісок - ексклюзивний розробник і виробник нового покоління мультипробиотиків, продуктів

| | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | | | | Арк. |
| | | | | | | | | | | 104 |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | |

162.01.13.00 000 ПЗ

- функціонального призначення та ентеросорбентів. Режим доступу:
<https://symbiter.ua/uk/about-company-ua>
10. АТ «Біолік». Режим доступу: <https://biolik.com.ua/product-category/%d0%bb%d1%96%d0%ba%d0%b0%d1%80%d1%81%d1%8c%d0%ba%d1%96-%d0%b7%d0%b0%d1%81%d0%be%d0%b1%d0%b8/>
 11. The History of Probiotics. Режим доступу: <https://www.optibacprobiotics.com/uk/learning-lab/about/probiotics/history-of-probiotics>
 12. Пробиотики / Вікіпедія. Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8>
 13. Genomic Insights into Bifidobacteria. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937518/>
 14. A Brief History of Probiotics. Режим доступу: <https://zbiotics.com/blogs/journal/a-brief-history-of-probiotics-span-a-walk-down-memory-lane-from-the-beginning-of-probiotic-history-to-today-and-beyond-span>
 15. Fuller, R. History and development of probiotics. In: Probiotics. Springer, Dordrecht. Режим доступу: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-2364-8_1
 16. Vijaya K Gogineni Probiotics: History and Evolution / Vijaya K Gogineni, Lee E Morrow, Philip J Gregory, Mark A Malesker // Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine. - Volume 1, Issue 2. – 1000107.
 17. Lynne V. McFarland, From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics, Clinical Infectious Diseases, Volume 60, Issue suppl_2, May 2015, Pages S85–S90, <https://doi.org/10.1093/cid/civ054>
 18. Mandal, Ananya. (2019, February 27). Probiotics History. News-Medical. Retrieved on November 11, 2022 from <https://www.news-medical.net/health/Probiotics-History.aspx>.

| | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|---------------------|------|
| | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | 105 |

19. Милославський Д.К. Пробиотики: від Іллі Мечникова до сьогодні (до 175-річчя від народження І.І. Мечникова) / Д.К. Милославський // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2020, № 2. – С. 109-115.
20. Класифікація пробиотиків: список препаратів. Режим доступу: <http://paralleli.if.ua/4222-klasifikatsiya-probiotikiv-vidi-i-kharakteristiki.html>
21. Хижняк О. С. Биотехнологические аспекты создания препаратов на основе пробиотиков / Хижняк О. С., Краснопольский Ю. М. // Вестник НТУ «ХПИ». Серия «Новые решения в современных технологиях». – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2012. - № 44(950). С. 72 – 78.
22. Adams C.A. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. very safe and have a long shelflife. Nutr Res Rev. 2010. Vol.23(1). P.37-46. doi: 10.1017/S0954422410000090
23. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. Adv Nutr. 2019. Vol.10, Suppl. 1. P.S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063
24. Toscano M., De Grandi R., Pastorelli L. et al. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. Dig Liver Dis. 2017. Vol. 49(11). P.1177-1184. doi:10.1016/j.dld.2017.07.011
25. Fenster K, Freeburg B, Hollard C, Wong C, Rønhave Laursen R, Ouwehand AC. The Production and Delivery of Probiotics: A Review of a Practical Approach. Microorganisms. 2019; 7 (3): 83. Published 2019 Mar 17. doi: 10.3390 / microorganisms7030083
26. Краснопольский Ю.М., Клещев Н.Ф. Фармацевтическая биотехнология. Производство биологически активных веществ. - Харьков: НТУ «ХПИ», 2012.- 154 с.
27. Юлевич О. І., Ковтун С. І., Гиль М. І. Біотехнологія: навч. посіб. за ред. М.І.Гиля. Миколаїв: МДАУ, 2012. 476 с.
28. Божков А.И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные аспекты. – Х.: Изд-во Федорко М.Ю. – 363 с.

| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 106 |

29. Двінських Н.В. Препарати-метабіотики та аспекти їх отримання / Двінських Н.В., Азаренко Ю.М., Чадченко Д.А. // Modern research in world science. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. - 2022. - P. 62-65. URL: <https://sci-conf.com.ua/vii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-2-4-10-2022-lviv-ukrayina-arhiv/>
30. Моделювання процесів мембранного розділення: навчальний посібник [Електронний ресурс]: навч. посіб. для студ. спеціальності 133 «Галузеве машинобудування», спеціалізації «Інжиніринг, комп'ютерне моделювання та проектування обладнання хімічних і нафтопереробних виробництв» / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: С.В. Гулієнко. – Електронні текстові данні (1 файл: 3,17 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2017. – 166 с.
31. Metsämuuronen S., Howell J., Myström M. Critical flux in ultrafiltration of myoglobine and baker's yeast // Journal of Membrane Science. – 2002. – Vol. 196. – p. 13-25.
32. Sinha M. K., Purkait M. K. Preparation of fouling resistant PSF flat sheet UF membranes using amphiphilic polyurethane macromolecules // Desalination. – 2015. – Vol. 355. – p. 155-168.
33. Porter M. Handbook of industrial membrane technology. – Westwood, New Jersey: Noyes publications. – 619 p.
34. Robert Simon. Lactobacillus plantarum: характеристики, морфологія, застосування / WARBLETONCOUNCIL. URL: <https://uk.warbletoncouncil.org/lactobacillus-plantarum-7051> (дата звернення: 13.11.2022).
35. Артюхова С.И., Антонюк Ю.О. Влияние *Lactobacillus plantarum* на желудочно-кишечный тракт человека и использование их при производстве биопродукта для геродиетического питания // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.

| | | | | | | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|--|--|--|--|--|---------------------|------|
| | | | | | | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | | | | | | 107 |

– 2014. – № 8-1. – С. 139-140. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5664> (дата звернення: 13.11.2022).

36.А. Абделазез, Х. Абдельмотаал, З.-Т. Чжу, Дж. Фанг-Фанг, Р. Самі, Л.-Ж. Чжан, А.Р. Аль-Таваха, Хі.-С. Менг, 2018. Потенційні переваги *Lactobacillus plantarum* як пробіотик та його переваги у здоров'ї людини та промислового застосуванні: огляд. Досягнення в галузі навколишнього середовища. Біологія.

37.СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Належна виробнича практика. – Київ, МОЗУ. – 356 с.

38.МОЗ прийнято нову редакцію настанови з GMP та вперше введено настанову з GDP/ Аптека online. - № 19 (1190), 08 Травня 2020 р.

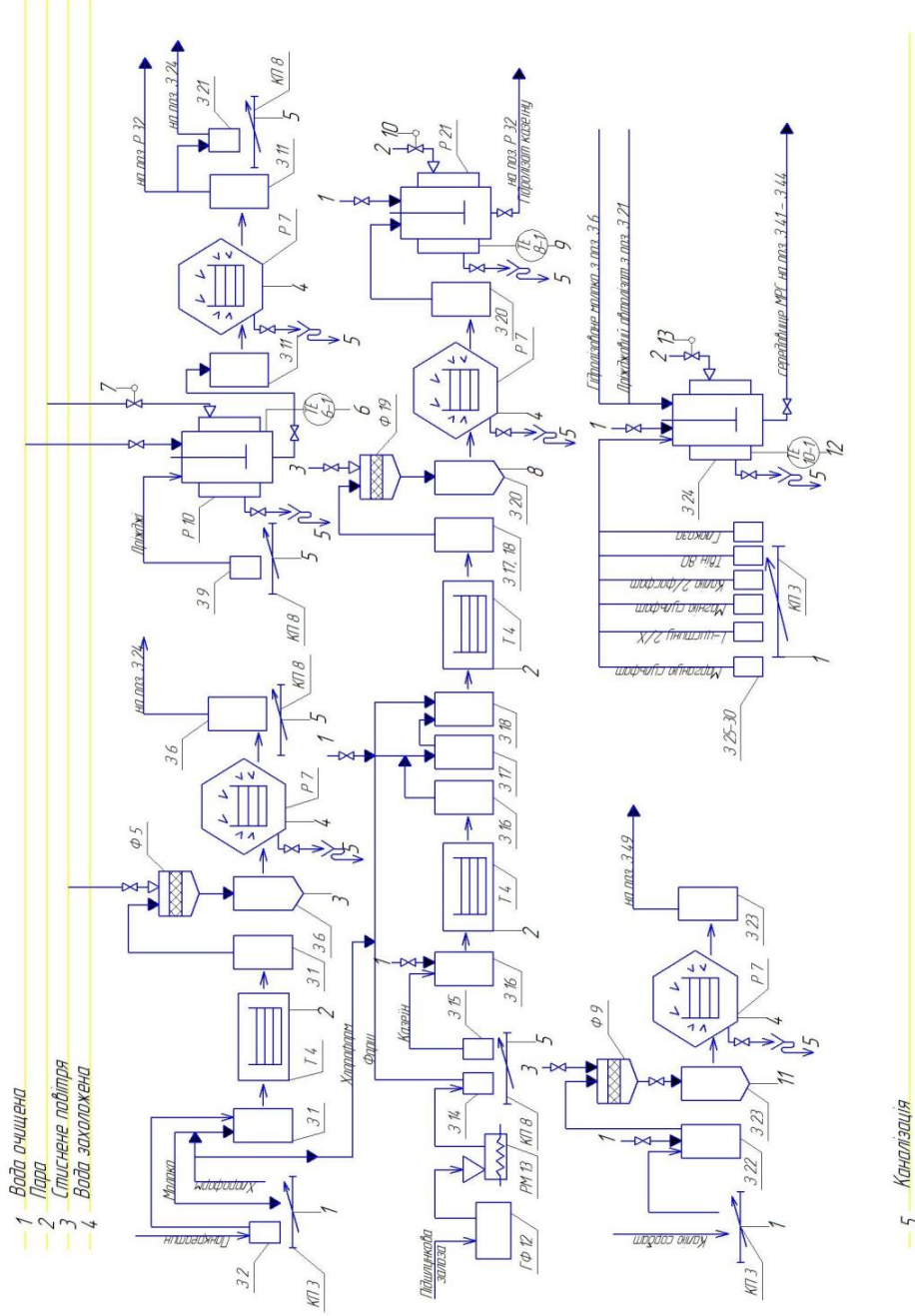
| | | | | | | |
|------|------|----------|--------|------|---------------------|------|
| | | | | | 162.01.13.00 000 ПЗ | Арк. |
| Змн. | Арк. | № докум. | Підпис | Дата | | 108 |

ДОДАТКИ

| Таблиця умовних обозначення | | Найменування середовища | |
|-----------------------------|----------|-------------------------|-----------------|
| Літерне | Графічне | 01 | Вода очищена |
| | | 02 | Пара |
| | | 03 | Глиняне папіртя |
| | | 04 | Вода зашоложена |
| | | 05 | Каналізація |
| | | Вентиль запірний | |

Технічна характеристика

Ричей дририк – 64 тис. фл. одб. 64 тис. фл. од.
 Фіртка дририску – Лоджер дрирична об'ємності по 30 м³ у фл. одб. по 1 фл. одб. у фл. одб.



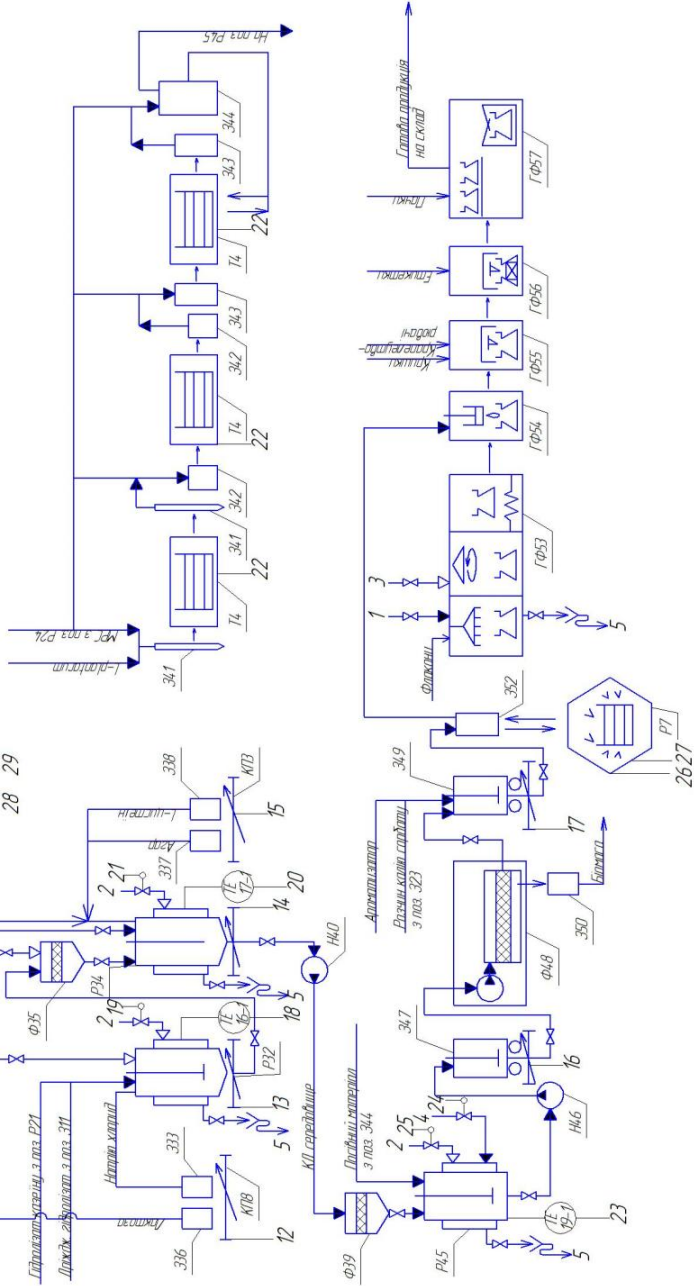
| Знак | Позначення | Перелік елементів схеми | |
|-----------|------------------|-------------------------|------|
| | | Найменування | Кіл. |
| 3.18-3.20 | З'явник | 20 | |
| 3.21 | С'єсть | 15 | |
| 3.22-3.24 | КП.3 | 3 | |
| 3.25-3.27 | Підвищення тиску | 3 | |
| 3.28-3.30 | Фіртка | 8 | |
| 3.31-3.33 | Класейн | 1 | |
| 3.34-3.36 | Підвищення тиску | 1 | |
| 3.37-3.39 | Мелева | 1 | |
| 3.40-3.42 | Фіртка | 10 | |
| 3.43-3.45 | Класейн | 1 | |
| 3.46-3.48 | Підвищення тиску | 1 | |
| 3.49-3.51 | Класейн | 1 | |
| 3.52-3.54 | Фіртка | 1 | |
| 3.55-3.57 | Класейн | 1 | |
| 3.58-3.60 | Підвищення тиску | 1 | |
| 3.61-3.63 | Класейн | 1 | |
| 3.64-3.66 | Фіртка | 1 | |
| 3.67-3.69 | Класейн | 1 | |
| 3.70-3.72 | Підвищення тиску | 1 | |
| 3.73-3.75 | Класейн | 1 | |
| 3.76-3.78 | Фіртка | 1 | |
| 3.79-3.81 | Класейн | 1 | |
| 3.82-3.84 | Підвищення тиску | 1 | |
| 3.85-3.87 | Класейн | 1 | |
| 3.88-3.90 | Фіртка | 1 | |
| 3.91-3.93 | Класейн | 1 | |
| 3.94-3.96 | Підвищення тиску | 1 | |
| 3.97-3.99 | Класейн | 1 | |
| 4.00-4.02 | Фіртка | 1 | |
| 4.03-4.05 | Класейн | 1 | |
| 4.06-4.08 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.09-4.11 | Класейн | 1 | |
| 4.12-4.14 | Фіртка | 1 | |
| 4.15-4.17 | Класейн | 1 | |
| 4.18-4.20 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.21-4.23 | Класейн | 1 | |
| 4.24-4.26 | Фіртка | 1 | |
| 4.27-4.29 | Класейн | 1 | |
| 4.30-4.32 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.33-4.35 | Класейн | 1 | |
| 4.36-4.38 | Фіртка | 1 | |
| 4.39-4.41 | Класейн | 1 | |
| 4.42-4.44 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.45-4.47 | Класейн | 1 | |
| 4.48-4.50 | Фіртка | 1 | |
| 4.51-4.53 | Класейн | 1 | |
| 4.54-4.56 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.57-4.59 | Класейн | 1 | |
| 4.60-4.62 | Фіртка | 1 | |
| 4.63-4.65 | Класейн | 1 | |
| 4.66-4.68 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.69-4.71 | Класейн | 1 | |
| 4.72-4.74 | Фіртка | 1 | |
| 4.75-4.77 | Класейн | 1 | |
| 4.78-4.80 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.81-4.83 | Класейн | 1 | |
| 4.84-4.86 | Фіртка | 1 | |
| 4.87-4.89 | Класейн | 1 | |
| 4.90-4.92 | Підвищення тиску | 1 | |
| 4.93-4.95 | Класейн | 1 | |
| 4.96-4.98 | Фіртка | 1 | |
| 4.99-5.01 | Класейн | 1 | |

| Прилади за місцем | Контроль | Регулювання | Сигналізація |
|-------------------|----------|-------------|--------------|
| 1 | (М) 1-1 | (П) 3-1 | (С) 1-1 |
| 2 | (М) 2-1 | (П) 4-1 | (С) 2-1 |
| 3 | (М) 3-1 | (П) 5-1 | (С) 3-1 |
| 4 | (М) 4-1 | (П) 6-1 | (С) 4-1 |
| 5 | (М) 5-1 | (П) 7-1 | (С) 5-1 |
| 6 | (М) 6-1 | (П) 8-1 | (С) 6-1 |
| 7 | (М) 7-1 | (П) 9-1 | (С) 7-1 |
| 8 | (М) 8-1 | (П) 10-1 | (С) 8-1 |
| 9 | (М) 9-1 | (П) 11-1 | (С) 9-1 |
| 10 | (М) 10-1 | (П) 12-1 | (С) 10-1 |
| 11 | (М) 11-1 | (П) 13-1 | (С) 11-1 |

Лист 11

РІУ 0000090101060000 АСА

- 1 Вода очищена
- 2 Пар
- 3 Слісичене повітря
- 4 Вода заохоложена



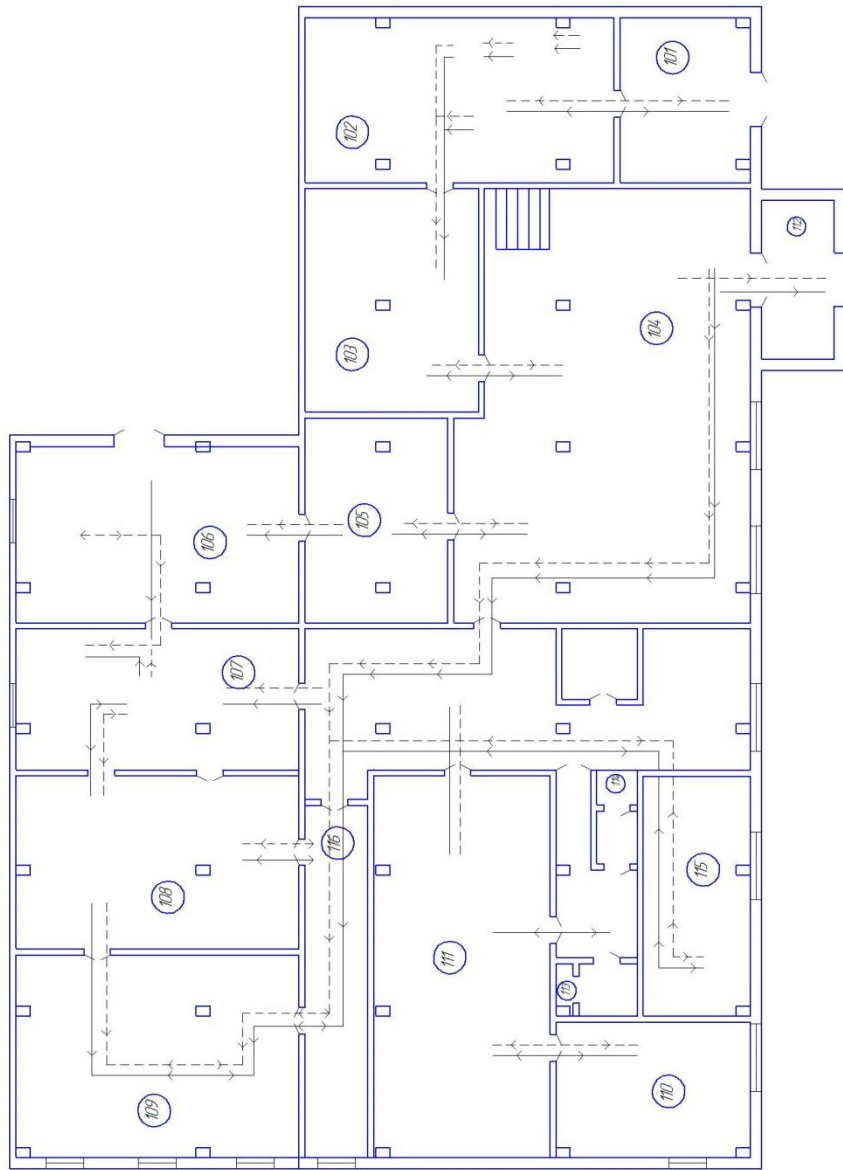
5 Каналізація

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| Прилади за місцем | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | | | |
| МПК | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | М | | |
| Контроль | 10-1 | 11-1 | 12-1 | 13-1 | 14-1 | 15-1 | 16-3 | 17-3 | 18-1 | 19-3 | 20-1 | 21-3 | 22-1 | 23-3 | 24-1 | 25-4 | 26-1 | 27-1 | 28-1 | 29-1 | |
| Регулювання | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Сигналізація | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Таблиця цільових об'єктивів

| | | | |
|--------------------|------------|------------------|----------------------|
| Цільові об'єктивні | | Надземні об'єкти | |
| Державні | Громадські | Політ. персонал | Матеріальні цінності |
| → | → | → | → |

| Номер по черзі | Назва об'єкта | Категорія |
|----------------|-----------------------|-----------|
| 01 | Дирекція підприємства | 0 |
| 02 | Дирекція підприємства | 0 |
| 03 | Дирекція підприємства | 0 |
| 04 | Дирекція підприємства | 0 |
| 05 | Дирекція підприємства | 0 |
| 06 | Дирекція підприємства | 0 |
| 07 | Дирекція підприємства | 0 |
| 08 | Дирекція підприємства | 0 |
| 09 | Дирекція підприємства | 0 |
| 10 | Дирекція підприємства | 0 |
| 11 | Дирекція підприємства | 0 |
| 12 | Дирекція підприємства | 0 |
| 13 | Дирекція підприємства | 0 |
| 14 | Дирекція підприємства | 0 |
| 15 | Дирекція підприємства | 0 |
| 16 | Дирекція підприємства | 0 |



| № | Поз. | Назва | Кіл. | Примітка |
|----|----------------|-------------------|------|----------|
| 1 | 3.18.3.01.3.01 | Збриник | 20 | |
| 2 | 3.44.3.01.3.02 | Службові | 15 | |
| 3 | 3.2.3.9.3.14 | Варил електричний | 3 | |
| 4 | 3.63.02.3.31 | Термокапелюшок | 8 | |
| 5 | 3.33.3.36 | Нічч-світло | 1 | |
| 6 | КП.3.КП.8 | Спеціалізатор | 3 | |
| 7 | Ф.5 | Ремонт | 1 | |
| 8 | Ф.7 | Спеціалізатор | 1 | |
| 9 | Ф.10 | Спеціалізатор | 1 | |
| 10 | Ф.12 | Спеціалізатор | 1 | |
| 11 | Ф.13 | Спеціалізатор | 1 | |
| 12 | Ф.14 | Спеціалізатор | 1 | |
| 13 | Ф.15 | Спеціалізатор | 1 | |
| 14 | Ф.16 | Спеціалізатор | 1 | |
| 15 | Ф.17 | Спеціалізатор | 1 | |
| 16 | Ф.18 | Спеціалізатор | 1 | |
| 17 | Ф.19 | Спеціалізатор | 1 | |
| 18 | Ф.20 | Спеціалізатор | 1 | |
| 19 | Ф.21 | Спеціалізатор | 1 | |
| 20 | Ф.22 | Спеціалізатор | 1 | |
| 21 | Ф.23 | Спеціалізатор | 1 | |
| 22 | Ф.24 | Спеціалізатор | 1 | |
| 23 | Ф.25 | Спеціалізатор | 1 | |
| 24 | Ф.26 | Спеціалізатор | 1 | |
| 25 | Ф.27 | Спеціалізатор | 1 | |
| 26 | Ф.28 | Спеціалізатор | 1 | |
| 27 | Ф.29 | Спеціалізатор | 1 | |
| 28 | Ф.30 | Спеціалізатор | 1 | |
| 29 | Ф.31 | Спеціалізатор | 1 | |
| 30 | Ф.32 | Спеціалізатор | 1 | |
| 31 | Ф.33 | Спеціалізатор | 1 | |
| 32 | Ф.34 | Спеціалізатор | 1 | |
| 33 | Ф.35 | Спеціалізатор | 1 | |
| 34 | Ф.36 | Спеціалізатор | 1 | |
| 35 | Ф.37 | Спеціалізатор | 1 | |
| 36 | Ф.38 | Спеціалізатор | 1 | |
| 37 | Ф.39 | Спеціалізатор | 1 | |
| 38 | Ф.40 | Спеціалізатор | 1 | |
| 39 | Ф.41 | Спеціалізатор | 1 | |
| 40 | Ф.42 | Спеціалізатор | 1 | |
| 41 | Ф.43 | Спеціалізатор | 1 | |
| 42 | Ф.44 | Спеціалізатор | 1 | |
| 43 | Ф.45 | Спеціалізатор | 1 | |
| 44 | Ф.46 | Спеціалізатор | 1 | |
| 45 | Ф.47 | Спеціалізатор | 1 | |
| 46 | Ф.48 | Спеціалізатор | 1 | |
| 47 | Ф.49 | Спеціалізатор | 1 | |
| 48 | Ф.50 | Спеціалізатор | 1 | |
| 49 | Ф.51 | Спеціалізатор | 1 | |
| 50 | Ф.52 | Спеціалізатор | 1 | |
| 51 | Ф.53 | Спеціалізатор | 1 | |
| 52 | Ф.54 | Спеціалізатор | 1 | |
| 53 | Ф.55 | Спеціалізатор | 1 | |
| 54 | Ф.56 | Спеціалізатор | 1 | |
| 55 | Ф.57 | Спеціалізатор | 1 | |

| | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|
| Всього | 100 | 100 | 100 |
| Державні | 100 | 100 | 100 |
| Громадські | 100 | 100 | 100 |
| Політ. персонал | 100 | 100 | 100 |
| Матеріальні цінності | 100 | 100 | 100 |

ПЛАН ЦЕХА

Національний фармацевтичний університет

Факультет Фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра Біотехнології
Ступінь вищої освіти бакалавр
Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія
Освітня програма Біотехнологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри
біотехнології

д. фарм. н., проф.

Наталя ХОХЛЕНКОВА

« 14 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Дарині ЧАДЧЕНКО

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1. Тема кваліфікаційної роботи Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику

керівник кваліфікаційної роботи Наталія ДВІНСЬКИХ, к.фарм. н., с.н.с.

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, науковий ступінь, вчене звання)

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

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 02 грудня 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи об'єкт проектування – добавка дієтична «Екзолакт», краплі для внутрішнього застосування у флаконі 30 мл, основний апарат – Установка для ультрафільтрації UF-5, річний випуск – 20 серій, розмір серії 3200 уп. по 1фл.

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

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) апаратурна схема, креслення загального вигляду апарату, поверховий план цеху

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ | Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта | Підпис, дата | |
|--------------------------------------|--|----------------|------------------|
| | | завдання видав | завдання прийняв |
| Автоматизація технологічного процесу | Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри ТФП | 24.10.2022 | 25.10.2022 |
| Економічна частина | Ольга ГЛАДКОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри УЯЗФ | 24.10.2022 | 25.10.2022 |

7. Дата видачі завдання 14 вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Здобувач вищої освіти

(підпис)

Дарина ЧАДЧЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(підпис)

Наталія ДВІНСЬКИХ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

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

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

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

| Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою) | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою) | Керівник кваліфікаційної роботи | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|---|---|---|--|---|
| Чадченко Дарина Андріївна | Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику | Technical re-equipment of metabolite probiotic production | Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, с.н.с., доцент Двінських Н.В. | оцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Січкал А.А. |

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Декан факультету
фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№108636 від «22» листопада 2022 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Чадченко Дарини Андріївни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» на тему: «Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику/ Technical re-equipment of metabolite probiotic production», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Ірина ВЛАДИМІРОВА

7%
16%

ВІДГУК

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

Дарини ЧАДЧЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику

Актуальність теми. Останнім часом все більше поширюється думка, що для підтримки та відновлення мікроекології людського організму слід використовувати не живі пробіотичні мікроорганізми, а відфільтровані продукти їхнього метаболізму та/або їх структурні компоненти. Такі сполуки отримали назву метабіотиків. Вони мають тривалий період зберігання, відому хімічну структуру і прогнозованість біологічних ефектів, безпеку застосування, повну антибіотикостійкість. Отже, тема роботи – технічне переоснащення виробництва препарату-метабіотика «Екзолакт» у вигляді крапель для орального застосування є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість У роботі запропоноване технічне переоснащення виробництва препарату неклітинного пробіотика, спрямоване на поліпшення якості кінцевого продукту, зменшення одиниць обладнання за рахунок заміни центрифуги та фільтраційної установки на одну ультрафільтраційну установку на стадії отримання безклітинного ультрафільтрату. Окрім прискорення технологічного циклу та зменшення числа стадій ця заміна дозволить зекономити електроенергію, виробничий час, скоротити число персоналу. Доцільність заміни підтверджено техніко-економічними розрахунками.

Оцінка роботи У роботі розглянуті всі необхідні розділи: маркетингові дослідження, аналітичний огляд, опис технологічного процесу; представлені технологічні розрахунки: матеріального балансу, основного та допоміжного обладнання, запропонованої установки для ультрафільтрації; за всіма вимогами виконанні необхідні креслення: біологічної та технологічної схем, апаратурної схеми, плану цеху, загального вигляду установки для ультрафільтрації.

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

Керівник

_____ (підпис)

Наталія ДВІНСЬКИХ

_____ (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

« 28 » листопада 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Дарини ЧАДЧЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику

Актуальність теми У технологічних процесах отримання препаратів на основі метаболітів пробіотичних мікроорганізмів основне значення має стадія їх виділення. Відома велика різноманітність підходів до цього питання. Зазвичай використовують центрифугування або осадження з наступним відділенням супернатанту для відділення біомаси. При отриманні екзометаболітів з культуральної рідини застосовують різні види фільтрації та концентрування: виснажливу фільтрацію, концентрування на сепараторах та фільтрація через мембрани, багатоступеневе центрифугування та осадження з діалізом, концентрування ліофільним висушуванням тощо. Тому аналіз способів отримання розчину екзометаболітів та вибір оптимального з них для удосконалення виробництва метабіотику є актуальною темою.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто переваги неклітинних пробіотичних препаратів, проаналізовано технологічні аспекти їх отримання та обладнання, що використовуються у їхньому виробництві, сировину та допоміжні матеріали, нормативну базу, згідно якої сьогодні відбувається виробництво даної групи препаратів в нашій країні.

Пропозиції автора з теми дослідження У роботі запропоновано впровадити на стадії отримання безклітинного ультрафільтрату використання сучасної установки для ультрафільтрації з поволоконними фільтрувальними елементами. Це обладнання замінює тарільчасту центрифугу та мембранну фільтраційну установку, зменшує багатостадійність процесу та дозволяє отримувати напівпродукт більш високої якості, полегшує дотримання суворої асептики та безумовно відповідає вимогам GMP.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Нове обладнання дозволить більш якісно та обережно проводити відділення біомаси, яку можна застосовувати для отримання інших препаратів, та отримувати концентровану культуральну рідину з метаболітами лактобактерії більш високої якості, дозволяє проводити процес в автоматичному режимі, знизити втрати, зменшити кількість одиниць енергоємного обладнання, підвищити конкурентоспроможність готового продукту.

Недоліки роботи Деякі розділи мають надлишок теоретичної інформації, наявність кількох пунктуаційних помилок.

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

Рецензент _____
(підпис)

доцент Антоніна СІЧКАР
(вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«29» листопада 2022 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«30» листопада 2022 року

м. Харків

Засідання кафедри біотехнології

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

Секретар: доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО.

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

I. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Біотехнологія» заочної форми 5 курсу 1 групи Дарину ЧАДЧЕНКО з доповіддю на тему «Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику» (керівник доцент закладу вищої освіти Наталя ДВІНСЬКИХ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

_____ (підпис)

Секретар

доцент закладу вищої освіти

Юлія АЗАРЕНКО

_____ (підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Дарина ЧАДЧЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія
Освітньою програмою Біотехнологія
на тему: «Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дарина ЧАДЧЕНКО рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Технічне переоснащення виробництва метаболітного пробіотику».

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталія ДВІНСЬКИХ

« 28 » листопада 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

« 30 » листопада 2022 р.

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії
«07» грудня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор біологічних наук

_____ / Ігор ТРУТАЄВ /