

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **Удосконалення виробництва синбіотичної добавки**
дієтичної «Ліноرم»

Виконав : здобувачка вищої освіти 4 курсу, групи БТ619(3,10д)
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

(шифр і назва спеціальності)

Біотехнологія

(назва освітньої програми)

Марія ВІНОКУРОВА

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

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

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

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

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

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі, присвяченій удосконаленню виробництва синбіотичної добавки дієтичної «Ліноорм», запропоновано проводити процес виробництва повним мікробним синтезом із проєктуванням ферментаційної ділянки у цеху дієтичних добавок. Культивування чотирьох пробіотичних культур запропоновано проводити роздільно з подальшим отриманням змішаної культури, її концентруванням та висушуванням. Це дозволить підвищити якість випускаємої продукції та розширити спектр дієтичних добавок, що випускаються підприємством. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновку, списку використаної літератури із 45 найменувань та графічних матеріалів, винесених у додатки. Загальний обсяг роботи - 88 сторінок, 10 рисунків, 14 таблиць, 2 креслень формату А1.

Ключові слова: пробіотики, пребіотики, синбіотики, ферментація.

ANNOTATION

In the qualification paper, dedicated to the improvement of the production of the synbiotic dietary supplement "Linorm", it is proposed to carry out the production process by full microbial synthesis with the design of the fermentation area in the dietary supplements shop. Cultivation of four probiotic cultures is proposed to be carried out separately with subsequent preparation of a mixed culture, its concentration and drying. This will improve the quality of our products and expand the range of dietary supplements produced by the enterprise. The qualification work consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of used literature from 45 titles and graphic materials, which are included in the appendices. The total volume of work - 88 pages, 10 figures, 14 tables, 2 A1 format drawings.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, fermentation.

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Аналітичний огляд.....	6
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	12
2.1 Характеристика готового продукту	12
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	14
2.3 Характеристика біологічних об'єктів	19
2.4 Біосинтез цільового продукту	27
3 Технологічна частина.....	33
3.1 Розрахунок матеріального балансу	33
3.2 Вибір технологічного обладнання	38
3.3 Опис технологічного процесу	39
3.4 Схеми виробництва	61
3.5 Критичні параметри виробництва	70
3.6 Екологічні аспекти виробництва	71
4 Економічна частина.....	73
Висновок.....	81
Список використаної літератури.....	83

					162.01.03.00 000 ВР					
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата	Удосконалення виробництва синбіотичної добавки дієтичної «Ліноорм» Пояснювальна записка			Лист	Арк	Аркушів
Розроб.		Винокурова								
Перев.		Калюжная							2	88
								НФаУ кафедра БТ		
Н. контр.										
Затв		Хохленкова .								

ВСТУП

Актуальність теми. Користь пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків для здоров'я була предметом інтенсивних досліджень протягом останніх кількох десятиліть [16]. Як пробіотичні штами використовують молочнокислі бактерії *Lactobacillus*, біфідобактерії *Bifidobacterium*, бактерії *Bacillus coagulans*, дріжджі *Saccharomyces boulardii* [39]. Пребіотики, такі як фруктоолігосахариди (FOS), галактоолігосахариди (GOS), ксілоолігосахариди (XOS), інулін, фруктани є найбільш часто використовуваними волокнами, функція яких підвищення життєздатності пробіотиків; при використанні пребіотики разом з пробіотиками їх називають синбіотиками. На сьогоднішній день пробіотики, пребіотики та синбіотики випускаються, в основному, як дієтичні добавки або як продукти функціонального харчування [25]. Доведено, що ці добавки змінюють, модифікують і відновлюють існуючу кишкову флору. Вони також сприяють нормальному функціонуванню кишкового середовища та мають такі додаткові переваги для здоров'я, як імуномодуляція, профілактика раку, запалення кишечника [38].

В Україні багато виробників виробляють дієтичні добавки із пробіотичними і пребіотичними компонентами, але досить велика частка виробників фасує пробіотичну біомасу закордонного виробництва, а не виробляє її повним біотехнологічним циклом, зокрема, і Харківська фармацевтична фабрика – виробник широкого спектру дієтичних добавок. Тому тема цієї роботи, а саме виробництво синбіотичної дієтичної добавки повним біотехнологічним циклом на основі мікробного синтезу пробіотичних культур, є актуальною.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						3
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Мета роботи - удосконалення виробництва синбіотичної дієтичної добавки «Лінонорм» виробництва Харківської ФФ КП, що містить комплекс пробіотичних культур *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum* та пребіотичний компонент – інουλін, за рахунок впровадження повного біотехнологічного циклу виробництва, а саме організації ферментаційної ділянки в цеху виробництва дієтичних добавок.

Завдання для досягнення мети наступні:

- проаналізувати сучасний стан виробництва пробіотичних, пребіотичних, синбіотичних продуктів;
- охарактеризувати готовий продукт, сировину, матеріали, напівпродукти, що застосовуються у виробництві дієтичної добавки із врахуванням запропонованих впроваджень;
- охарактеризувати пробіотичні культури *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *B. bifidum* та навести схеми реакцій метаболізму цих культур, що відповідають за позитивний ефект продукту;
- на основі аналізу літературних джерел запропонувати склад живильних середовищ, що необхідні на всіх етапах вирощування культур, та провести розрахунок потреби компонентів живильних середовищ на 1 серію препарату;
- обрати необхідне обладнання для ферментаційної ділянки;
- описати технологічний процес виробництва з урахуванням випуску продукту повним біотехнологічним циклом;
- скласти біологічну, технологічну та апаратурну схеми виробництва з урахуванням запропонованих технологічних рішень;
- скласти таблицю постадійного контролю з контрольними точками для ферментаційної ділянки;

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- проаналізувати екологічні аспекти виробництва з визначенням даних про відходи, технологічні викиди та стоки;

- розрахувати техніко-економічну ефективність запропонованих рішень.

Об'єктом роботи є добавка дієтична «Ліноорм» капсули №20 (виробник: Харківська ФФ КП, Україна), яка містить комплекс пробіотичних культур *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum* та пребіотичний компонент – інουλін..

Предметом роботи є удосконалення технології виробництва синбіотичної добавки «Ліноорм» за рахунок реалізації технології повним біотехнологічним циклом.

У роботі використано наступні наукові **методи**: літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані у роботі заходи щодо удосконалення технології виробництва синбіотичної добавки «Ліноорм» за рахунок реалізації технології повним біотехнологічним циклом актуальні для впровадження на підприємстві «Харківська ФФ КП» та дозволять підвищити якість випускаємої продукції та розширити спектр дієтичних добавок, що випускаються підприємством.

Окремі результати роботи були представлені на XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», 17-19 квітня 2024 р., доповідь «Характеристика пробіотичних дієтичних добавок» (Додаток 1).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Термін «пробіотики» походить від грецького слова, що означає «для життя» і використовується для визначення живих непатогенних організмів і отриманого від них корисного впливу на господарів. Цей термін був вперше введений Вергіном, коли він вивчав шкідливий вплив антибіотиків та інших мікробних речовин на мікробну популяцію кишечника. Він зазначив, що пробіотики сприятливо впливають на мікрофлору кишечника [41].

Потім Ліллі та Стіллвелл перевизначили пробіотик як продукт, що виробляється одним мікроорганізмом, що стимулює ріст іншого мікроорганізму. Згодом цей термін був додатково визначений Фуллером як «непатогенні мікроорганізми, які при попаданні всередину чинять позитивний вплив на здоров'я або фізіологію хазяїна». На сьогодні використовують визначення, запропоноване спільно Управлінням з продовольства та медикаментів, США (Food and Drug Administration, FDA) та Всесвітньою організацією охорони здоров'я (World Health Organization (WHO)), - живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях приносять користь здоров'ю господаря [37, 45].

До пробіотичних мікроорганізмів відносяться *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, біфідобактерії та певні штами *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus coagulans*, штам *Escherichia coli* Nissle 1917, деякі ентерококи, особливо *Enterococcus faecium* SF68, і дріжджі *Saccharomyces boulardii*. Ці пробіотичні мікроорганізми додають до харчових продуктів, зокрема до кисломолочних продуктів, окремо або в комбінаціях, вони входять до складу лікарських засобів та дієтичних добавок. Постійно з'являються нові роди та штами пробіотиків завдяки цілеспрямованим дослідженням [21, 30, 36].

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Пробіотичні продукти можуть містити або один штам, або суміш двох чи більше штамів. Пробіотичні ефекти дуже специфічні для штамів і не можуть бути узагальнені. Один штам може демонструвати різні переваги при використанні окремо та в комбінації [1, 30]. Переваги пробіотичних препаратів також відрізняються залежно від групи пацієнтів. Певні дослідження показали більшу ефективність багатоштамових пробіотиків [20, 43].

Дослідження пробіотиків, зокрема лактобактерій, зросли в геометричній прогресії протягом останніх двох десятиліть, про що свідчить той факт, що порівняно зі 180 науковими статтями, опублікованими протягом 1980–2000 років, понад 5700 наукових статей було опубліковано протягом 2000–2014 років [44].

FDA та WHO спільно висунули рекомендації для встановлення систематичного підходу до ефективної оцінки пробіотиків для обґрунтування переваг для здоров'я:

1. Ідентифікація штаму.
2. Функціональна характеристика штаму(ів) щодо безпеки та пробіотичних властивостей.
3. Перевірка користі для здоров'я в дослідженнях на людях.
4. Маркування ефективності та вмісту протягом усього терміну придатності [41, 45].

Пробіотики - це здебільшого клітковина, яка є неперетравлюваними інгредієнтами їжі та благотворно впливає на здоров'я господаря шляхом вибіркової стимуляції росту та/або активності деяких родів мікроорганізмів у товстій кишці, як правило, лактобактерій та біфідобактерій. Ідеальний пребіотик має бути: стійкий до дії кислот у шлунку, жовчних солей та інших гідролізуючих ферментів у кишечнику; не повинен всмоктуватися у верхніх

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		7

відділах шлунково-кишкового тракту; легко піддаватися ферментації корисною мікрофлорою кишечника [30].

FDA та WHO визначає пребіотики як нежиттєздатний харчовий компонент, який надає користь здоров'ю господаря, пов'язану з модуляцією мікробіоти. Пребіотики утворюють групу різноманітних вуглеводних інгредієнтів. Деякі з джерел пребіотиків включають: грудне молоко, соєві боби, джерела інуліну (наприклад, топінамбур, коріння цикорію тощо), сирий овес, пшениця, неочищений ячмінь, неперетравлювані вуглеводи, і, зокрема, неперетравлювані олігосахариди. Однак, серед пребіотиків лише біфідогенні, неперетравлювані олігосахариди (зокрема, інулін, продукт його гідролізу олігофруктоза та (транс) галактоолігосахариди відповідають усім критеріям класифікації пребіотиків [41].

Пребіотики, такі як інулін і пектин, демонструють ряд переваг для здоров'я, наприклад, зменшення поширеності та тривалості діареї, полегшення запалення та інших симптомів, пов'язаних із кишковими розладами, а також захисну дію для запобігання раку товстої кишки. Вони також беруть участь у підвищенні біодоступності та засвоєнні мінералів, зниженні деяких факторів ризику серцево-судинних захворювань і сприянні насиченню та втраті ваги, таким чином запобігаючи ожирінню [35].

Коли Гібсон представив концепцію пребіотиків, він припустив додаткові переваги, якщо пребіотики поєднати з пробіотиками для утворення того, що він назвав синбіотиками. Синбіотичний продукт сприятливо впливає на організм-хазяїна, покращуючи виживання та імплантацію живих мікробних дієтичних добавок у шлунково-кишковому тракті шляхом вибіркової стимуляції росту та/або активації метаболізму однієї чи обмеженої кількості корисних для здоров'я бактерій. Тому що слово «синбіотик» пов'язано із синергізмом, цей термін слід використовувати для продуктів, у

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		8

яких пребіотичні сполуки вибірково сприяють пробіотичним організмам. Синбіотики були розроблені, щоб подолати можливі труднощі виживання пробіотиків. Схоже, що обґрунтування використання синбіотиків ґрунтується на спостереженнях, які показують покращення виживання пробіотичних бактерій під час проходження через верхні відділи кишкового тракту [35].

Певні фактори, такі як pH, H₂O₂, органічні кислоти, кисень тощо впливають на життєздатність пробіотиків, особливо в молочних продуктах, таких як йогурти.

В синбіотичних композиціях використовують наступні пробіотичні штами: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacteria spp*, *S. boulardii*, *B. coagulans* тощо, як основні пребіотики використовують: олігосахариди, такі як фруктоолігосахариди (FOS), галактоолігосахариди (GOS) і ксилозеолігосахарид (XOS), інулін, пребіотики з природних джерел (коріння цикорію та якону тощо).

Користь для здоров'я від споживання синбіотиків людьми включає: підвищення рівня лактобацил і біфідобактерій і збалансовану кишкову мікробіоту, покращення функції печінки в хворих на цироз печінки, поліпшення імунomodуючої здатності, запобігання бактеріальній транслокації та зниження частоти нозокоміальних інфекцій у хірургічних хворих тощо [35].

Найважливіші та задокументовані корисні ефекти пробіотиків включають запобігання діареї, запору, зміни кон'югації жовчних солей, посилення антибактеріальної активності, протизапальну дію. Крім того, вони також сприяють синтезу поживних речовин і покращують їх біодоступність; Відомо, що деякі пробіотики виявляють антиоксидантну активність у формі непошкоджених клітин або лізатів. Пробіотики мають також такі дії, як полегшення симптомів алергії, раку, СНІДу, інфекцій дихальних шляхів і

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		9

сечовивідних шляхів. Існують випадкові повідомлення про їх сприятливий вплив на старіння, втому, аутизм, остеопороз, ожиріння та діабет 2 типу [30, 35].

Вважається, що низка механізмів пов'язана з корисною дією пробіотиків:

1. Виробництво інгібіторних речовин, таких як H_2O_2 , бактеріоцинів, органічних кислот тощо,
2. Блокування місць прикріплення патогенних бактерій,
3. Конкуренція з хвороботворними бактеріями за поживні речовини,
4. Деградація токсинів, а також блокування рецепторів,
5. Модуляція імунних реакцій [3, 20, 30, 35].

Загалом пробіотики, пребіотики та синбіотики мають системний вплив на метаболізм та імунну систему організму. Використання пребіотиків з пробіотиками має бути передумовою для симбіотичного відбору, щоб підтримувати хорошу синергію між ними та максимізувати корисні ефекти. Встановивши основні механізми пробіозу та пребіозу, вчені зможуть розробити покращені функціональні продукти харчування для покращення здоров'я господаря. Здатність регулювати склад мікробіоти пребіотичними дієтичними речовинами та пробіотичними мікроорганізмами є цікавим підходом у контролі та лікуванні певних захворювань [35, 36].

Але при розробці нового синбіотичного продукту зроблені твердження щодо здоров'я мають бути обґрунтовані та підтверджені належним чином спланованими широкомасштабними клінічними випробуваннями. Здатність націлюватися на конкретні організми в товстому кишечнику для певних цілей, що зміцнюють здоров'я, мала б велике значення. Існують значні відмінності в моделях використання вуглеводів бактеріями між різними штамами, а також видами, про що слід пам'ятати при розробці нових

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

синбіотиків [1, 3, 35].

На українському ринку наявна велика кількість дієтичних добавок із пробіотичними і пребіотичними компонентами та їх комбінацій (Додаток 2), але більшість з них закордонних виробників [33].

Таким чином, бачимо, що комбіноване використання пробіотичних компонентів (культур *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*) та пребіотичного компоненту (інуліну) у складі дієтичної добавки «Ліноорм» є раціональним і за загальною характеристикою окремих компонентів є ефективним засобом, тому вдосконалення виробництва цієї дієтичної добавки є актуальним для вітчизняної галузі.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						11
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТУ

2.1 Характеристика готового продукту

Об'єктом роботи є добавка дієтична «Ліноорм» капсули №20 (виробник: Харківська ФФ КП, Україна), яка містить комплекс пробіотичних культур *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum* та пребіотичний компонент – інулін.

Випускається за ТУ У 10.8-41897530-007:2019 (Дозволяється змінювати торгову назву дієтичної добавки при збереженні її рецептури)

Склад (1 капсула): основні речовини: суміш пробіотичних культур *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* - не менше $0,5 \cdot 10^9$ КУО; допоміжні речовини: інулін, магнію стеарат, глюкоза.

Рекомендації щодо споживання: дієтична добавка до раціону харчування для нормалізації функціонування шлунково-кишкового тракту, попередження дисбіозу та харчової алергії. Сприяє підтримці балансу кишкової мікрофлори, а також його відновленню при порушенні внаслідок лікування антибіотиками. Має загальнозміцнюючі властивості, підтримує імунну систему організму.

Добавки дієтичні не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Спосіб застосування та рекомендована щоденна кількість:

дітям віком від 3 до 6 років: по 1 капсулі 1 раз на день;

дітям віком від 6 до 12 років: по 2 капсули 1 раз на день;

дітям від 12 років та дорослим: по 2 капсули 1 – 2 рази на день.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Капсули вживати з невеликою кількістю води під час їжі або впродовж 30 хвилин після вживання їжі. Для дітей та дорослих, які не можуть проковтнути цілу капсулу, капсулу можна відкрити та змішати її вміст із прохолодною рідиною (наприклад вода, сік) або їжею.

Не додавати у гаряче або дуже холодне. Рекомендований термін вживання – 10-20 днів. В подальшому термін вживання узгоджується з лікарем. Для максимальної ефективності інтервал між прийомом дієтичної добавки та антибіотиків має складати 3 години.

Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість для щоденного споживання.

Перед застосуванням рекомендується консультація з лікарем.

Протипоказання: діти до 3 років, вагітні та період лактації, підвищена чутливість до компонентів, що входять до складу, імунодефіцитні стани.

Умови зберігання: в упаковці виробника при температурі від 5 °С до 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: 2 роки.

Форма випуску: капсули.

Кількість капсул в 1 упаковці: вказано на упаковці.

Маса нетто капсули: 530 мг (mg)

Номер партії (дата) виробництва: вказано на упаковці.

Дата завершення мінімального терміну придатності «Краще спожити до (місяць, рік)»: вказано на упаковці.

Не є лікарським засобом.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів, які використовуються при виробництві синбіотичної дієтичної добавки, наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина:			
Знежирене молоко сухе	ДСТУ 4273:2003	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка жиру, кислотність, індекс розчинності, мікробіологічні показники, маркування, наявність гігієнічного заключення	для приготування живильних середовищ
Сахароза безводна	ГОСТ 5833-75	Питоме обертання, кольоровість водного розчину, масова доля нерозчинних у воді речовин, масова доля інвертованого цукру, маркування	
Панкреатичний гідролізат казеїну	ДСТУ 4639:2006	Зовнішній вигляд, смак і запах, колір, масова частка вологи, масова частка жиру, масова частка золи, вільна кислотність, індекс розчинності, чистота, мікробіологічні показники, маркування, наявність гігієнічного заключення	
Желатин	ГОСТ 11293-89	Зовнішній вигляд, в'язкість, домішки, маркування	
М'ясний екстракт сухий	Сертифікат виробника	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, мікробіологічні показники, загальна кількість азоту, маркування, наявність гігієнічного заключення	
Лактоза безводна	ДФУ 2,0, Т. 2	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, мікробіологічні показники, маркування	

Дріжджовий екстракт	ДСТУ 4812:2007	Зовнішній вигляд, запах, маркування, наявність гігієнічного заключення	
Натрію ацетат (оцтовокислий)	ДСТУ ISO 6353-1:2012	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, вміст основної речовини, маркування	
Натрію цитрат (лимоннокислий)	ДСТУ 8145:2015	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, вміст основної речовини, маркування	регулювання рівня кислотності при приготування живильних середовищ
Калію фосфат	ДСТУ 8022:2015	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, вміст основної речовини, маркування	
Натрію піруват	Реєстраційний номер CAS 113-24-6	Зовнішній вигляд, щільність, температура кипіння, температура плавлення, показник заломлення, маркування	
Магнію сульфат	ГОСТ 450-77	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка основної речовини, маркування	
Амонію цитрат (лимоннокислий)	ГОСТ 9264-79	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова концентрація розчину, маркування	
Полісорбат-80	Реєстраційний номер CAS 9005-65-6	Зовнішній вигляд, густина, маркування	
Натрію хлорид	ДФУ 2,0, Т. 2	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка основної речовини, маркування	
Цистеїн	ДФУ 2,0, Т. 2	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка основної речовини, маркування	
Аскорбінова кислота	ДФУ 2,0, Т. 2	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка основної речовини, маркування	
Магнію сірчаноокислий (гептагідрат, семиводневий)	ДФУ 2,0, Т. 2, ГОСТ 4523-77	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка основної речовини, маркування	

Марганцю сірчаноокислий (п'ятиводневий)	ГОСТ 4523-77	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, масова частка основної речовину, маркування	
Глюкоза безводна	ДСТУ 4464:2005	Зовнішній вигляд, смак і запах, кольоровість розчину, прозорість розчину, масова частка вологи, мікробіологічні показники, маркування	Для приготування живильних середовищ, допоміжна речовина капсульної маси - наповнювач
Магнію стеарат	ТУ У 22942814.004-2000	Зовнішній вигляд, масова частка вологи, вміст основної речовини, маркування	Допоміжна речовина капсульної маси - антифрикційна (ковзна) речовина
Інулін	Сертифікат виробника	Зовнішній вигляд, смак і запах, вміст сухої речовини, рН, розчинність, склад, маркування	Допоміжна речовина капсульної маси, пребіотичний компонент, наповнювач
Натрію хлорид	ДСТУ 3583-2015	Зовнішній вигляд, смак і запах, масова частка основної речовини	Для приготування фізіологічного розчину
Вода питна (водопровідна)	ДСТУ 7525-2014	Показники безпечності згідно з НТД	Для приготування живильних середовищ, робочих розчинів
2. Допоміжна сировина:			
Соево-казеїновий агар стандартизоване сухе	Сертифікат виробника	Вміст компонентів, рН, зовнішній вигляд, цілісність упаковки, маркування	Для мікробіологічних випробувань ЖБЛЗ
Соево-казеїновий бульйон стандартизоване сухе	Сертифікат виробника	Вміст компонентів, рН, зовнішній вигляд, цілісність упаковки, маркування	Для мікробіологічних випробувань ЖБЛЗ
Сабуро-декстрозний агар стандартизоване сухе	Сертифікат виробника	Вміст компонентів, рН, зовнішній вигляд, цілісність упаковки, маркування	Для мікробіологічних випробувань ЖБЛЗ
Сабуро-декстрозний бульйон стандартизоване сухе	Сертифікат виробника	Вміст компонентів, рН, зовнішній вигляд, цілісність упаковки, маркування	Для мікробіологічних випробувань ЖБЛЗ

Молочна кислота	ДСТУ 4621:2006	Зовнішній вигляд, сертифікат виробника	Для приготування дезінфекційних розчинів
Мурашина кислота	ГОСТ 5848-78	Зовнішній вигляд, сертифікат виробника	Для приготування дезінфекційних розчинів
Спирт етиловий	ДСТУ 4221:2003	Міцність спирта, сертифікат виробника	Для приготування антисептичних розчинів, для використання спиртовки
Хлоргексидин біглюконат	ДФУ	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Дезінфікуючий засіб для рук
Формалін	ГОСТ 1625-89	Масова доля формаліна, сертифікат виробника	Для знезараження фільтрів
Перекис водню	ГОСТ 177-88	Зовнішній вигляд, сертифікат виробника	Для санітарної обробки поверхонь
Сода кальцинована технічна	ГОСТ 5100-85	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для санітарної обробки обладнання та інвентаря
Миючий засіб Дезактин	Сертифікат виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для санітарної обробки приміщень
Миючий засіб Фамідез	Сертифікат виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для санітарної обробки лабораторного посуду

3. Матеріали:

Вата бавовняна	ГОСТ 5679-91	Згідно з сертифікатом виробника	Як фільтруючий матеріал
Тканина шовкова	ГОСТ 4403-91	Згідно з сертифікатом виробника	Як фільтруючий матеріал
Фільтрувальний папір	ДСТУ 7770:2015	Згідно з сертифікатом виробника	Як фільтруючий матеріал
Комплект одягу	Сертифікат виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для роботи у виробничій лабораторії та чистих приміщеннях
Рукавички одноразові нітрилові	ДСТУ EN 455-1:2014	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для роботи у виробничій лабораторії та чистих приміщеннях

Тканина бавовняна	Сертифікат виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для санітарної обробки поверхонь та приміщень
Тверді желатинові капсули «0»	Сертифікат виробника	Зовнішній вигляд та розмір відповідно до сертифіката	Первинна упаковка
Блістери з алюмінієвої фольги з лаковим покриттям №20	Сертифікат виробника	Зовнішній вигляд, цілісність, правильність маркування	Вторина упаковка
Інструкції	За друк макетом виробника	Правильність друку	Упакування блістерів
Пачки картонні із фірмовим друком	За друк макетом виробника	Зовнішній вигляд, цілісність, правильність маркування	Упакування блістерів
Коробки картонні	Сертифікат виробника	Зовнішній вигляд, цілісність, правильність маркування	Транспортна тара
Папір пакувальний	Сертифікат виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для упакування готової продукції

4. Напівпродукти:

Культура <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Паспорт культури	Чистота культури, мікро- та макроскапічні властивості культури	Посівний матеріал
Культура <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Паспорт культури	Чистота культури, мікро- та макроскапічні властивості культури	Посівний матеріал
Культура <i>Lactobacillus fermentum</i>	Паспорт культури	Чистота культури, мікро- та макроскапічні властивості культури	Посівний матеріал
Культура <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Паспорт культури	Чистота культури, мікро- та макроскапічні властивості культури	Посівний матеріал
Живильне середовище I	НД Фармацевтична розробка	Стерильність, рН, вміст С та N, мінеральних компонентів	Для культивування <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Живильне середовище II	НД Фармацевтична розробка	Стерильність, рН, вміст С та N, мінеральних компонентів	Для культивування <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Живильне середовище III	НД Фармацевтична розробка	Стерильність, рН, вміст С та N, мінеральних компонентів	Для культивування <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Живильне середовище IV	НД Фармацевтична розробка	Стерильність, рН, вміст амінного азоту	Для культивування <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Культуральна рідина <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	НД Фармацевтична розробка	Мікробіологічна чистота, мікро- та макроскапічні властивості культури,	На усіх стадіях масштабування та ферментації

		кількість клітин	
Культуральна рідина <i>Lactobacillus acidophilus</i>	НД Фармацевтична розробка	Мікробіологічна чистота, мікро- та макроскапічні властивості культури, кількість клітин	На усіх стадіях масштабування та ферментації
Культуральна рідина <i>Lactobacillus fermentum</i>	НД Фармацевтична розробка	Мікробіологічна чистота, мікро- та макроскапічні властивості культури, кількість клітин	На усіх стадіях масштабування та ферментації
Культуральна рідина <i>Bifidobacterium bifidum</i>	НД Фармацевтична розробка	Мікробіологічна чистота, мікро- та макроскапічні властивості культури, кількість клітин	На усіх стадіях масштабування та ферментації
Змішана культура	НД Фармацевтична розробка	Мікробіологічна чистота, кількість клітин, рН	На усіх стадіях масштабування та ферментації
Сахарозо-молочне середовище	НД Фармацевтична розробка	Стерильність, рН	Як середовище висушування
Розчин желатину	НД Фармацевтична розробка	Стерильність, рН, повнота розчинення	Як середовище висушування
Ліофілізована біомаса	НД Фармацевтична розробка	Кількість клітин, залишкова вологість	Для приготування капсульної маси
Капсульна маса	НД Фармацевтична розробка	Опис, кількість клітин, залишкова вологість, насипна щільність, питома вага, сипучість	Для приготування готового продукту

2.3 Характеристика біологічних об'єктів

Дієтична добавка «Ліноорм» містить суміш пробіотичних культур *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*. Усі чотири культури відносяться до GRAS («generally recognized as safe» здебільшого є безпечними).

Перші три види відносяться до роду *Lactobacillus*. Біологічна класифікація:

Домен: Бактерії (*Bacteria*)

Відділ: *Firmicutes*

Клас: *Bacilli*

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

Ряд: *Lactobacillales*

Родина: *Lactobacillaceae*

Рід: *Lactobacillus*

Lactobacillus є найбільшим із трьох родів родини *Lactobacillaceae* і належить до одного з домінуючих типів, *Firmicutes*, у мікробіомі людини. *Lactobacillus spp.* виділені з ферментованих продуктів і є ключовими компонентами мікробіоти людини. У людини вони колонізують ротову порожнину, шлунково-кишковий та сечостатеви тракти, грудне молоко. Загалом цей рід корисний для людей, має багато пробіотичних властивостей і рідко пов'язаний із захворюваннями [17, 27].

У межах типу *Firmicutes* родина *Lactobacillaceae* містить три роди: *Lactobacillus*, *Paralactobacillus* і *Pediococcus*. *Lactobacillus* є найбільшим за останніми оцінками між 227-230 видами [34]. Членами *Lactobacillus* є грампозитивні, нерухомі, анаеробні бактерії, що утворюють молочну кислоту, які поділяються на три групи ферментації:

- I. облігатно гомоферментативні,
- II. факультативно гетероферментативні,
- III. облігатно гетероферментативні [34].

Lactobacillus rhamnosus. Це коротка грампозитивна факультативна анаеробна неспоротворна паличка, що часто утворює ланцюжки (рис. 2.1).

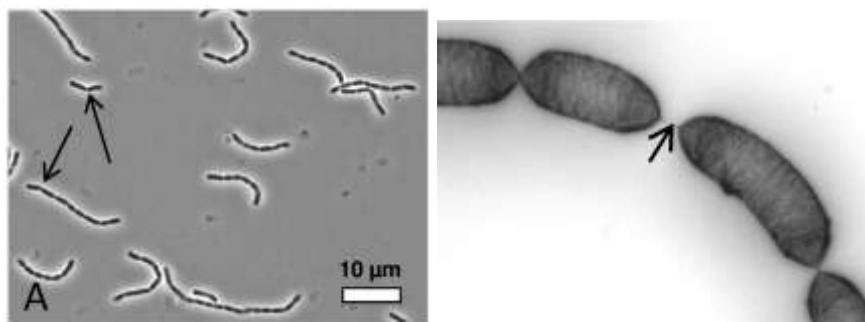


Рис. 2.1 – Фотографії фазового контрасту (А) та електронної мікроскопії (Б)

Lactobacillus rhamnosus LGG

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

L. rhamnosus відноситься до факультативно гетероферментативних бактерій і відрізняється від трьох основних філогенетичних груп *Lactobacillus* на основі послідовності гена 16S рРНК (групи *L. delbrueckii*, *L. reuteri* та *L. salivarius*).

Кишковий ізолят людини *L. rhamnosus* LGG є одним із найбільш вивчених і застосовуваних пробіотиків. Дослідження показали, що *L. rhamnosus* LGG може модулювати імунітет хазяїна *in vitro*, зменшуючи продукцію запальних цитокінів різними еукаріотичними клітинними лініями, індукує кишкову експресію муцингену, що згодом пригнічує приєднання патогенів *in vitro*, і послаблює *in vitro* дисфункцію бар'єру, спричинену запальними цитокінами [16, 34].

У складі пробіотика – штам *Lactobacillus rhamnosus* LGG.

Lactobacillus acidophilus є грампозитивною паличкою із заокругленими кінцями, зустрічається у вигляді окремих клітин, а також парами або короткими ланцюжками (рис. 2.2). Типовий розмір 0,6-0,9 мкм в ширину і 1,5-6,0 мкм в довжину. Немає джгутиків, нерухлива і не утворює спор, а також нетерпима до солі. Цей мікроорганізм не містить цитохромів, тому є бензидин негативним. Крім того, є мікроаерофільною бактерією, тому ріст на твердому середовищі зазвичай посилюється анаеробіозом або зниженим тиском кисню та 5–10 % CO₂ [34].

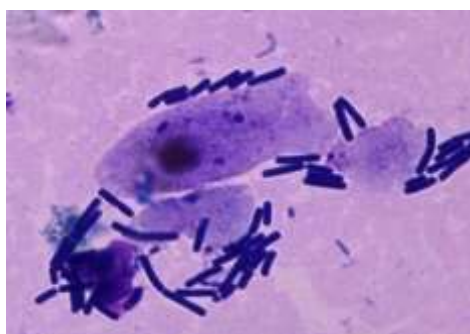


Рис. 2.2 – *Lactobacillus acidophilus* (приклад адгезії бактерій на епітеліальних клітинах)

L. acidophilus поширена у різних екологічних нішах у шлунково-кишковому та урогенітальному трактах і становить важливу частину місцевої мікрофлори людини та вищих тварин. Це допомагає травленню та засвоєнню поживних речовин, також допомагає усунути непереносимість лактози, спричинену дефіцитом ферменту лактази.

Оскільки потреба *Lactobacillus* у живильних речовинах є складною, середовища для виділення цих бактерій також є складними. Прикладом середовища для *Lactobacillus* є середовище MRS з pH від 6,2 до 6,4. Середовище MRS є середовищем вибору для активного росту *Lactobacillus* із клінічних зразків [18, 19].

Ацетатне середовище (SL) є селективним середовищем для селективного виділення *Lactobacillus*. Наявність твіну-80 посилює ріст *L. acidophilus* з високим вмістом ацетату при pH 5,4.

Бактерії не утворюють характерного запаху на культуральних середовищах, але численні летючі сполуки утворюються, коли вони присутні в їжі, що призводить або до псування їжі, або до бажаного приємного аромату ферментованої їжі [30, 32].

Оптимальна температура для росту *L. acidophilus* становить від 30 °C до 42°C, а оптимальна температура росту - 35°C.

L. acidophilus на штучних живильних середовищах може виживати при pH 5-7, а оптимальний ріст спостерігається при значенні pH 5,5.

Активний ріст *L. acidophilus* можна спостерігати за високої напруги кисню, оскільки більшість штамів є аеробними, але деякі штами, особливо ті, що виділені зі зразків їжі, є факультативно анаеробними та добре ростуть при зниженій напрузі кисню та підвищеному CO₂.

Харчові потреби *L. acidophilus* включають такі сполуки, як пантотенат кальцію, фолієва кислота, ніацин і рибофлавін.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

Ріст *L. acidophilus* на рідких середовищах, таких як бульйон MRS, відбувається по всій рідині, але незабаром клітини осідають, коли ріст припиняється [34].

У складі пробіотика – штам *Lactobacillus acidophilus* LA.

Lactobacillus fermentum - грампозитивна паличкоподібна бактерія, розміри 0,5-0,9 x 3,0 мкм, зустрічаються поодинокі або парами, класифіковані як облигатні гетероферментативні бактерії [17] (рис. 2.3). Це каталазонегативний, нерухомий і не споровий організм. Колонії, як правило, плоскі, круглі або неправильні або шорсткі, опуклі, часто напівпрозорі та здебільшого непігментовані. Має дисперсний ріст у бульйоні (рідке середовище). Колонії бактерії добре ростуть при 41-42 °С (для свіжовиділених штамів) і не виявляють росту при 15 °С. Важливими факторами росту для *L. fermentum* є пантотенат кальцію, ніацин і тіамін. Вони нерухливі [40].

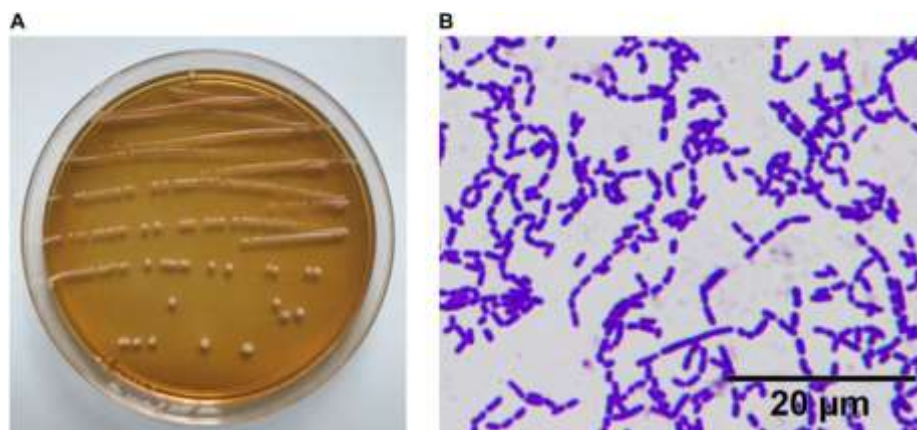


Рис. 2.3 - *Lactobacillus fermentum* Морфологічна характеристика молочнокислої бактерії ZS40. (А) колонії дослідного штаму. (В) Фарбування за Грамом.

L. fermentum є основним компонентом мікробіоти кишківника людини, і можуть легко виживати в суворих умовах шлунка та кишкового тракту тварин.

L. fermentum використовує декілька вуглеводів, таких як арабіноза, целобіоза, галактоза, мальтоза, маноза, мелібіоза, рафіноза, рибоза, сахароза, трегалоза та ксилоза, але бродіння залежить від штаму. Також демонструється справжня активність каталази для видалення перекису водню [17]. *L. fermentum* вважається GRAS (загалом вважається безпечним) для використання як у харчових продуктах, так і в кормах. Його також можна використовувати як пробіотичні препарати та дієтичні добавки, які використовуються для покращення імунітету, боротьби із захворюваннями травної системи та зниження рівню холестерину [30].

L. fermentum завдяки своїй ферментативній активності використовується для приготування різноманітних ферментованих продуктів (використовуються в заквасках). Штами *L. fermentum* виявляють протеолітичну активність, а також активність лужної фосфатази, естеразної ліпази, лейцин-амінопептидази, валін-амінопептидази, кислої фосфатази, фосфогідролази, α -галактозидази та β -галактозидази. Його також можна безпечно використовувати в медицині та ветеринарії, оскільки бактерія виявляє чутливість до антибіотиків. *L. fermentum* та його метаболіти, відіграють важливу роль у покращенні мікробіологічної якості та терміну придатності багатьох ферментованих харчових продуктів і є хорошим прикладом біоконсервації [40].

Бактерії ростуть на різноманітних середовищах, включаючи агар MRS, де вони виглядають у вигляді білих, зазвичай слизових колоній.

У складі пробіотика – штам *Lactobacillus fermentum* 3872.

Загальна характеристика молочнокислих бактерій, що входять до складу дієтичної добавки, зведена у табл. 2.2.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 2.2 – Характеристика видів лактобактерій, що входить до складу дієтичної добавки «Лінонорм» [31, 34, 40]

Характеристика виду	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>
Забарвлення за Грамом	грампозитивні	грампозитивні	грампозитивні
Форма клітини	паличкоподібна (ланцюжками)	паличкоподібна (окремо, парами або короткими ланцюжками)	паличкоподібна (окремо або парами)
Рухливість	нерухливі	нерухливі, деякі штами рухливі з одним джгутиком	нерухливі
Споруляція	неспороутворювальні	неспороутворювальні	неспороутворювальні
Температурний діапазон	мезофіл	мезофіл	мезофіл
Оптимальна температура	37 °C	35 °C	41-42 °C
pH	5,5-6,2	5-7 (оптимальне 5,5)	6,5-7
Джерело вуглецю	глюкоза	глюкоза	глюкоза
Джерело енергії	лактоза, глюкоза, інші цукри	лактоза, глюкоза, мальтоза, інші цукри	арабіноза, целобіоза, галактоза, мальтоза, маноза, мелібіоза, рафіноза, рибоза, сахароза, трегалоза та ксилоза
Фактори росту		пантотенат кальцію, фолієва кислота, ніацин і рибофлавін	пантотенат кальцію, ніацин, тіамін
Вид бродіння	факультативно гетероферментативний	облігатно гомоферментативний	облігатно гетероферментативний
Середовище існування	ШКТ людини	ШКТ, урогенітальний тракт людини	ШКТ
Відношення до кисню	факультативний анаероб	мікроаерофіл	факультативний анаероб
Біотичні відносини	симбіоз	симбіоз	симбіоз
Патогенність	непатогенний	непатогенний	непатогенний
Рівень біобезпеки	1	1	1

Рід *Bifidobacterium*, член родини *Bifidobacteriaceae*, належить до типу

Actinobacteria (Stackebrandt and Tindall, 2000). Біфідобактерії - грампозитивні мікроорганізми з високим вмістом G+C ДНК, які вперше були виділені з фекалій немовляти на грудному вигодовуванні Тіссє в 1899 році, а потім названі *Bacillus bifidus* (Tissier, 1900). Однак через їх морфологічні та фізіологічні особливості, схожі з властивостями лактобацил, вони були класифіковані як члени роду *Lactobacillus* протягом більшої частини 20 століття і лише починаючи з 1974 року були визнані окремим родом (Buchanan, 2009). . В даний час рід *Bifidobacterium* складається з 48 різних таксонів, 40 з яких були виділені з вмісту шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ссавців, птахів або комах, а решта вісім зі стічних вод і ферментованого молока (Ventura et al. , 2007a, 2009b, 2014) [31].

У складі дієтичної добавки – штам *Bifidobacterium bifidum* I.

Bifidobacterium bifidum - грампозитивні анаеробні бактерії, злегка вигнуті палички (довжиною 2-5 мкм), іноді розгалужені на кінцях, спор не утворюють (рис. 2.4). Біфідобактерії становлять 80-90% кишкової флори дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, і молодняку ссавців у підсосному періоді. Присутність біфідобактерій в кишечнику корисна для дитини та молодих тварин, тому що біфідобактерії пригнічують розвиток гнильних та хвороботворних мікроорганізмів, сприяють перетравленню вуглеводів. Після закінчення молочного вигодовування біфідофлора змінюється звичайною кишковою мікрофлорою, характерною для дорослих організмів [30].



Рис. 2.4 - *Bifidobacterium bifidum*

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

Функції біфідобактерій в організмі людини [30]: здійснюють шляхом асоціації зі слизовою оболонкою кишечника фізіологічний захист кишкового бар'єру від проникнення мікробів та токсинів у внутрішнє середовище організму; володіють високою антагоністичною активністю по відношенню до патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів за рахунок вироблення органічних жирних кислот; беруть участь в утилізації харчових субстратів та активізації пристінкового травлення; синтезують амінокислоти та білки, вітамін К, вітаміни групи В: В1 – тіамін, В2 – рибофлавін, В5 – пантотенову кислоту, В3 – нікотинову кислоту, В6 – піридоксин, В9 – фолієву кислоту; сприяють посиленню процесів всмоктування через стінки кишківника іонів кальцію, заліза, вітаміну D.

2.4 Біосинтез цільового продукту

Цільовим продуктом є біомаса пробіотичних бактерій *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*, що входять до складу дієтичної добавки «Ліноرم». Ростовим субстратом для наросування біомаси кожної культури є глюкоза, яка входить до складу живильних середовищ як джерело вуглецю. Крім цього, слід відмітити, що молочнокислі бактерії єдині, які можуть використовувати лактозу, що також додається до середовища.

Лактоза являє собою дисахарид, який перш ніж катаболізуватися, повинен бути розщеплений на глюкозу та галактозу (фермент β -галактозидаза) [17].

Перш ніж включитися у процес бродіння, дисахариди перетворюються у фосфорильовані моносахариди за загальною схемою:

а) Лактоза $\rightarrow$ D-Глюкоза + D-Галактоза

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

$D\text{-Галактоза} + \text{АТФ} \rightarrow D\text{-Галактозо-1-фосфат} + \text{АДФ}$

$D\text{-Галактозо-1-фосфат} \rightarrow \text{Глюкозо-1-фосфат}$

У цьому випадку глюкозо-1-фосфат утворюється з витратою АТФ.

б) $\text{Мальтоза} + \text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{Глюкозо-1-фосфат} + \text{Глюкоза}$

У цьому випадку глюкозо-1-фосфат утворюється без витрат АТФ [17].

Молочнокислі бактерії окиснюють органічні субстрати в анаеробних умовах у результаті субстратного фосфорилування без участі неорганічних акцепторів електронів - бродіння. Донори та акцептори електронів при бродінні формуються з органічних субстратів із середнім ступенем окиснення, таких як цукри [18].

Розрізняють гомо- і гетероферментативне молочнокислі бродіння. При гомоферментативному молочнокислому бродінні основним кінцевим продуктом є лактат. При гетероферментативному молочнокислому бродінні, окрім лактату, утворюється ряд інших кінцевих продуктів: етанол, ацетат, CO_2 , маніт, причому спектр і кількість метаболітів залежить від виду бактерій та субстрату, що зброджується.

Молочнокислі бактерії поділяються на три групи ферментації: облігатно гомоферментативні, факультативно гетероферментативні, облігатно гетероферментативні [18].

Мікроорганізми, що входять до складу дієтичної добавки, відносяться до наступних груп: *Lactobacillus rhamnosus* - факультативно гетероферментативні, *Lactobacillus acidophilus* - облігатно гомоферментативні, *Lactobacillus fermentum* - облігатно гетероферментативні.

Схеми перетворення глюкози при гомоферментативному та гетероферментативному бродінні наведені на рис. 2.5 та 2.6, відповідно.

У *Bifidobacterium bifidum* гетероферментативне бродіння відбувається за особливою схемою (рис. 2.7).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

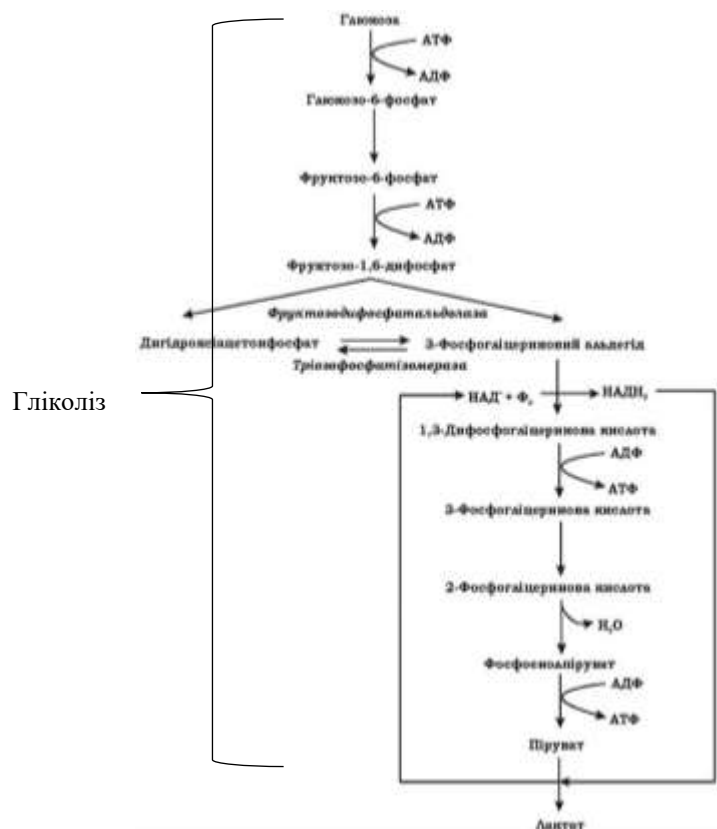


Рис. 2.5 – Загальна схема гомоферментативного молочнокислого бродіння [17]

При гомоферментативному молочнокислому бродінні полісахариди попередньо гідролізуються (утворення із лактози глюкози), а глюкозний залишок фосфорилується до глюкозо-1-фосфату. Глюкозо-1-фосфат, що утворився при підготовчих перетвореннях вуглеводів, згодом перетворюється у глюкозо-6-фосфат. Подальше перетворення глюкозо-6-фосфату відбувається за єдиною схемою, незалежно від його походження.

Глюкозо-6-фосфат окиснюється до пірувату гліколітичним шляхом. При цьому утворюється 4 молекули АТФ. Оскільки у процесі гліколізу 2 молекули АТФ витрачається на фосфорилювання глюкози та фруктозо- 6-фосфату, загальний енергетичний вихід процесу становить 2 молекули АТФ на одну молекулу глюкози. Термінальним акцептором електронів при цьому типі бродіння є піруват. Відновлюючись за рахунок НАДН₂, піруват

перетворюється в лактат, який виділяється з клітини в середовище. При гомоферментативному молочнокислому бродінні лактат є практично єдиним кінцевим метаболітом.

Ферменти гліколізу: 1 - *гексокіназа*; 2 - *глюкозофосфатізомераза*; 3 - *фосфоглюкокіназа*; 4 - *фруктозодифосфатальдолаза*; 5 - *триозофосфатізомераза*; 6 - *гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа*; 7 - *фосфогліцераткіназа*; 8 - *гліцератфосфо-мутаза* та *фосфогліцератфосфомутаза*; 9 - *енолаза*; 10 – *піруваткіназа*. Перетворення пірувату до лактату здійснює *лактатдегідрогеназа*.

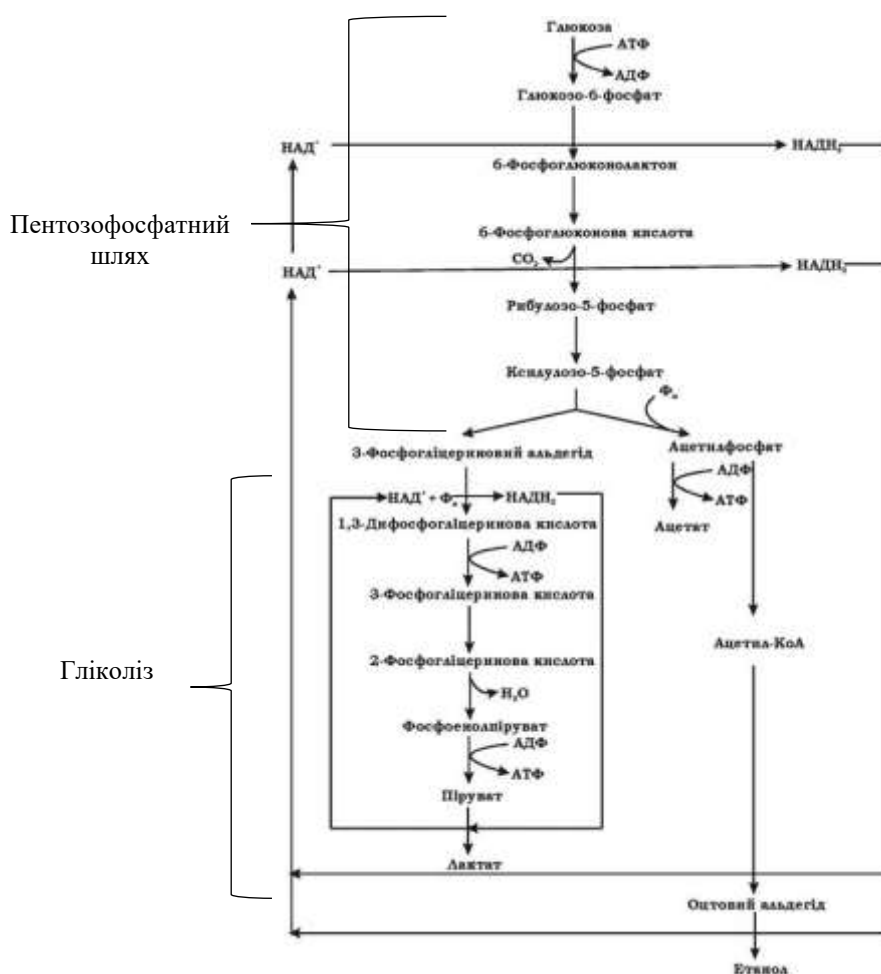


Рис. 2.6 – Загальна схема гетероферментативного (фосфокеталазного) молочнокислого бродіння [17]

У бактерій, що здійснюють гетероферментативне молочнокисле

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

бродіння, відсутні такі ферменти гліколітичного шляху, як *фруктозодифосфатальдолаза* та *тріозофосфатізомераза*, тому спочатку збродження глюкози в них відбувається за пентозофосфатним шляхом. За рахунок пентозофосфатного шляху виділяється CO_2 , відновлюється дві молекули НАД⁺ (НАДФ⁺) та утворюється ксилулозо-5-фосфат. Наступним етапом є розщеплення ксилулозо-5-фосфату на 3-фосфогліцериновий альдегід та ацетилфосфат за допомогою ключового ферменту цього шляху - *тіаміндифосфат-залежної фосфокетолази* [17].

3-фосфогліцериновий альдегід у подальшому окиснюється за допомогою ферментів гліколітичного шляху до пірувату (з утворенням 2 молекул АТФ за рахунок субстратного фосфорилування), а піруват служить акцептором водню і відновлюється до молочної кислоти. Тобто ця частина гетероферментативного молочнокислого бродіння є фрагментом гомоферментативного молочнокислого бродіння.

Ацетилфосфат перетворюється в ацетат за допомогою *ацетаткінази* з утворенням 1 молекули АТФ. Крім того, ацетилфосфат може утворювати ацетил-КоА в реакції, що каталізується *фосфотрансацетилазою*, а згодом відновлюється до оцтового альдегіду та етанолу, останню реакцію каталізує фермент *алкогольдегідрогеназа* [17, 18].

Особливий шлях гетероферментативного молочнокислого бродіння виявлено в *Bifidobacterium bifidum*. У цих бактерій розщеплення та окиснення глюкозо-6-фосфату призводить до утворення пірувату й ацетилфосфату ($2\text{C}_6 \rightarrow 2\text{C}_3 + 3\text{C}_2$). Діоксид вуглецю в реакціях даного шляху не утворюється [17].

Спочатку відбувається ізомеризація двох молекул глюкозо-6-фосфату у дві молекули фруктозо-6-фосфату. Потім одна молекула фруктозо-6-фосфату за участю неорганічного фосфату розщеплюється на ацетилфосфат та

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						31
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

еритрозо-4-фосфат, а інша вступає в реакцію з еритрозо-4-фосфатом. Продуктами цієї реакції є 3-фосфогліцериновий альдегід та седогептулозо-7-фосфат ($C + C_4 \rightarrow C_3 + C_7$).

На наступних етапах обидва продукти обмінюються C_2 -фрагментами, перетворюючись у ксилулозо-5-фосфат та рибозо-5-фосфат ($C_3 + C_7 \rightarrow 2C_5$).

Рибозо-5-фосфат перетворюється у ксилулозо-5-фосфат.

На завершення дві молекули ксилулозо-5-фосфату за участю неорганічного фосфату розщеплюються на дві молекули ацетилфосфату та дві молекули 3-фосфогліцеринового альдегіду.

Останні окиснюються до двох молекул пірувату. Піруват відновлюється до лактату, а ацетилфосфат перетворюється в ацетат з виділенням АТФ [17].

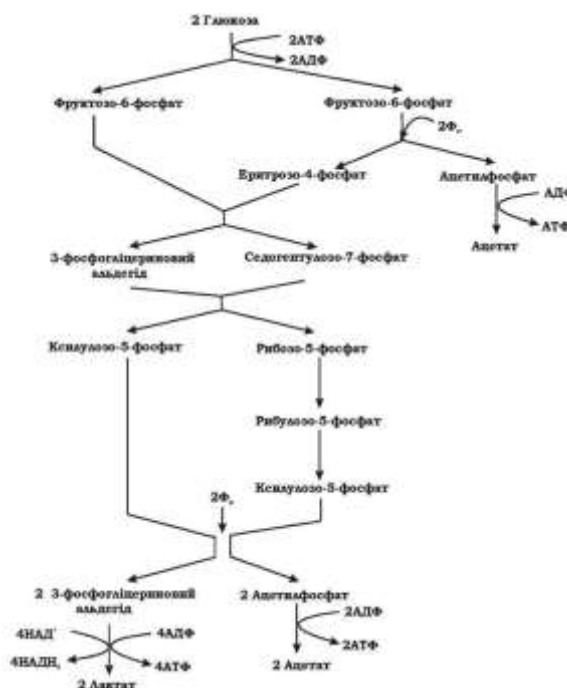


Рис. 2.7 – Схема гетероферментативного молочнокислого бродіння у *Bifidobacterium bifidum* [17]

Сумарне рівняння процесу бродінні у *Bifidobacterium bifidum*:
 $2 \text{ Глюкоза} \rightarrow 2 \text{ Лактат} + 3 \text{ Ацетат}$ [18].

З ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

Наведемо розрахунки потреб живильних середовищ, необхідних для вирощування пробіотичних культур дієтичної добавки.

Для отримання I та II генерацій культур *L. rhamnosus* у колбах потрібно 1,10 л середовища №I.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокулятора та ферментера приймаємо 0,7 [22]. Тоді для отримання III генерації культури в інокуляторі 10 л потрібно 7 л середовища №I. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л), в інокулятор подається 6,65 л середовища.

Для виробничого культивування у ферментері на 100 л потрібно 70 л середовища №I. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 7 л), у ферментер подається 63 л середовища.

Загальна потреба у середовищі №I на 1 серію препарату – 70,75 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи протягом вирощування (5 % для обох стадій, що дорівнює 3,55) – 74,30 л. Розрахунок потреби компонентів живильного середовища №I на 1 серію препарату наведено у табл. 3.1.

Для отримання I та II генерацій культур *L. acidophilus* у пробірках та колбах потрібно 1,1 л середовища №II.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокулятора та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання III генерації культури в інокуляторі 10 л потрібно 7 л середовища №II. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л), в інокулятор подається 6,65 л середовища.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						33
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 3.1 – Витрати компонентів живильного середовища №І на 1 серію

№	Компонент живильного середовища №І	Витрати на 1 л, г	Витрати на 1 серію, г
1	глюкози	13,4	995,62
2	м'ясного екстракту	7,2	534,96
3	натрію ацетату	5,0	371,50
4	натрію пірувату	3,4	252,62
5	амонію цитрату	2,0	148,60
6	калію фосфату	2,0	148,60
7	води питної	967,0	71848,10
	Разом:	1000	74300

Для виробничого культивування у ферментері на 100 л потрібно 70 л середовища №ІІ. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 7 л), у ферментер подається 63 л середовища.

Загальна потреба у середовищі №ІІ на 1 серію препарату – 70,75 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи протягом вирощування (5 % для обох стадій, що дорівнює 3,55) – 74,30 л. Розрахунок потреби компонентів живильного середовища №ІІ на 1 серію препарату наведено у табл. 3.2.

Для отримання І та ІІ генерацій культур *L. fermentum* у пробірках та колбах потрібно 1,1 л середовища №ІІІ.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокулятора та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання ІІІ генерації культури в інокуляторі 10 л потрібно 7 л середовища №ІІІ. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л), в інокулятор подається 6,65 л середовища.

Таблиця 3.2 – Витрати компонентів живильного середовища №II на 1 серію

№	Компонент живильного середовища №I	Витрати на 1 л, г	Витрати на 1 серію, г
1	панкреатичного гідролізату казеїну	30,0	2229,00
2	молока знежиреного сухого	10,0	743,00
3	лактози	10,0	743,00
4	дріжджового екстракту	5,0	371,50
5	глюкози	5,0	371,50
6	натрію цитрату	5,0	371,50
7	натрію ацетату	3,0	222,90
8	магнію сульфату сьомиводневого	0,2	14,86
9	води питної	931,8	69232,74
	Разом:	1000	74300

Для виробничого культивування у ферментері на 100 л потрібно 70 л середовища №III. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 7 л), у ферментер подається 63 л середовища.

Загальна потреба у середовищі №III на 1 серію препарату – 70,75 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи протягом вирощування (5 % для обох стадій, що дорівнює 3,55) – 74,30 л. Розрахунок потреби компонентів живильного середовища №III на 1 серію препарату наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Витрати компонентів живильного середовища №ІІІ на 1 серію

№	Компонент живильного середовища №І	Витрати на 1 л, г	Витрати на 1 серію, г
1	глюкози	20,0	1486,00
2	панкреатичного гідролізату казеїну	10,0	743,00
3	м'ясного екстракту	8,0	594,40
4	натрію ацетату	5,0	371,50
5	дріжджового екстракту	4,0	297,20
6	калію фосфату двозаміщеного	2,0	148,60
7	амонію цитрату двозаміщеного	2,0	148,60
8	полісорбату-80	1,0	74,30
9	магнію сульфату сьомиводневого	0,2	14,86
10	марганцю сульфату п'ятиводневого	0,04	2,972
11	води питної	947,76	70418,568
	Разом:	1000	74300

Для отримання І та ІІ генерацій культур *B. bifidum* у пробірках та колбах потрібно 1,1 л середовища Біфідум.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокуляторів та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання ІІІ та ІV генерацій культури в інокуляторі на 10 л та ферментері на 100 л потрібно, відповідно, 7 л та 70 л середовища Біфідум. З урахуванням кількості

посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л та 3,5 л), в апарати подається 6,65 л та 66,5 л середовища Біфідум, відповідно.

Для виробничого культивування у ферментері на 500 л потрібно 350 л середовища Біфідум. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 35 л) у ферментер подається 315 л середовища.

Загальна потреба у середовищі Біфідум на 1 серію препарату – 389,25 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи (5 %, що дорівнює 19,47) – 408,72 л. Розрахунок потреби компонентів живильного середовища Біфідум на 1 серію препарату наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Витрати компонентів живильного середовища Біфідум на 1 серію

№	Компонент живильного середовища №І	Витрати на 1 л, г	Витрати на 1 серію, г
1	панкреатичного гідролізату казеїну	30,0	12261,60
2	лактози	7,5	3065,40
3	екстракту пекарських дріжджів	5,0	2043,60
4	глюкози	2,5	1021,8
5	магнію сульфату	2,5	1021,8
6	цистеїну	0,5	204,36
7	натрію хлориду	0,5	204,36
8	аскорбінової кислоти	0,5	204,36
9	натрію ацетату	0,3	122,616
10	амонію цитрат	0,3	122,616
11	води питної	950,4	388447,488

Загальна потреба у захисному середовищі складає 30 % від біомаси, що йде на ліофілізацію. На стадії отримання змішаної культури загальний об'єм дорівнює 560 л, які йдуть на концентрування. Концентрування ведуть до зменшення об'єму в 5 разів (112 л). Таким чином, на стадію стабілізації поступає 112 л вологої біомаси, для стабілізації якої потрібно 33,6 л захисного середовища, з урахуванням потенційних втрат (5 %, що дорівнює 1,7 л) на 1 серію препарату потрібно 35,3 л захисного середовища [21-23]. Розрахунок потреби компонентів захисного живильного середовища на 1 серію препарату наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Витрати компонентів захисного живильного середовища на 1 серію

№	Компонент живильного середовища №І	Витрати на 1 л, г	Витрати на 1 серію, г
1	сахарози	8,0	282,4
2	молока сухого знежиреного	6,0	211,8
3	желатини	4,0	141,2
4	води очищена	982,0	34664,6
	Разом:	1000	35300

3.2 Вибір технологічного обладнання

Основним технологічним обладнанням ферментаційної ділянки цеху дієтичних добавок є ферментери. Для отримання культуральної рідини лактобактерій об'ємом по 70 л з урахуванням коефіцієнта заповнення 0,7 потрібні ферментери по 100 л, а для отримання культуральної рідини біфідумбактерій об'ємом 350 л з урахуванням коефіцієнта заповнення 0,7

потрібен ферментер на 500 л. Таким чином, на стадії виробничого культивування використовуються 4 ферментери по 100 л для вирощування лактобактерій і біфідобактерій 1 ферментер на 500 л для вирощування біфідумбактерій. Ферментація проводиться в анаеробних умовах, тому барботажні пристрої не потрібні; перемішування культурального середовища – короткочасне, в момент додавання компонентів, тому мішалка тихохідна; при культивуванні потрібне підведення тепла та його відведення, що здійснюється подачею в сорочку гарячої та холодної води [4, 11, 28].

Тому обираємо наступні ферментери: об'єми 100 л, 500 л, пароводяна сорочка, робочий тиск - 0,3Мпа, автоматична стерилізація – SIP, перемішування – механічною мішалкою, обертання мішалки – 10 – 200 об/хв, автоматична подача робочих розчинів, датчик рН, манометр, термометр, програмне забезпечення. Креслення ферментера на 100 л наведено у Додатку 3.

3.3 Опис технологічного процесу

Технологія виробництва симбіотичної дієтичної добавки включає типові етапи технології мікробного синтезу, коли цільовим продуктом є мікробна маса бактерій: передферментаційний, ферментаційний та постферментаційний етапи. Метою даної технології є максимальне накопичення пробіотичної біомаси [19].

Передферментаційний етап виробництва включає стадії:

підготовки виробництва, приготування робочих розчинів, живильних середовищ, пребіотичних компонентів.

Підготовка виробництва. Облаштування всіх виробничих приміщень повино мінімізувати можливість забруднення готового продукту

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		39

виробництва, мати мінімум місць скупчення пилу, приміщення повинні бути забезпечені подачею повітря контрольованої чистоти та подачею повітря при підвищеному тиску, в приміщеннях підтримують певну температуру і вологість. Виробництво симбіотичної пробіотичної добавки проводять у приміщеннях класу чистоти D, C і B. Роботи із пробіотичними культурами відбуваються в асептичних умовах. Процедурі стерилізації підлягають живильні середовища, посуд, інструменти, деякі пристрої. Це робиться з метою недопущення розвитку сторонніх мікроорганізмів при роботі з досліджуваними культурами. Перед стерилізацією обладнання ретельно очищують, оброблюють антисептиками та дезінфектантами, стерилізацію обладнання здійснюють гострою парою [28].

Важливими є стадії підготовки загальнозаводських середовищ: підготовка вентиляційного та стисненого повітря, підготовка азоту, води очищеної.

Для забезпечення приміщення певного класу чистоти відповідним вентиляційним повітрям проводять очищення атмосферного повітря, забір якого здійснюють через забірний пристрій у найвищій точці підприємства. Повітря проходить трьоступеневе очищення – через фільтр грубого очищення для видалення пилу та грубих механічних часток (ступінь очищення 81 %), фільтр тонкого очищення (ступінь очищення 99 %), фільтр надтонкого очищення HEPA (ступінь очищення 99,999 %) [29].

Для забезпечення передачі реакційної суміші із апарата в апарат через труби передавлювання та для отримання азоту використовують підготовлене стиснуте повітря. Також для створення асептичних умов в інокуляторах та ферментерах при культивуванні створюється надлишковий тиск 0,03 МПа; для створення анаеробних умов в інокуляторах та ферментерах при

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

культивуванні факультативно анаеробних лактобактерій та obligatно анаеробних біфідобактерій здійснюється тиск підготовленим азотом.

Для отримання стиснутого повітря проводять забір атмосферного повітря, пропускають його через фільтр грубого очищення для видалення пилу і механічних часток, компресор для стиснення, теплообмінник-охолоджувач для видалення вологи, фільтри тонкого та надтонкого очищення [28].

Для отримання азоту підготовлене стиснуте повітря пропускають через мембранні фільтри під тиском, після чого повітря подається на газорозподільчий блок, в якому відбувається видалення в атмосферу кисню та інших газів, а азот накопичується у ресивері, звідки нагнітається в апарати за потребою технологічного процесу [28].

Підготовка води очищеної здійснюється шляхом попередньої грубої фільтрації води питної (водопровідної), потім проводиться нейтралізація солей та очищення на установці зворотного осмосу. Вода очищена застосовується для приготування робочих розчинів та живильних середовищ.

Стадія 1. Приготування робочого розчину NaCl

0,9 % водний розчин натрію хлориду використовується для розчинення та регідrataції ліофілізованих культур пробіотиків. Приготований розчин стерилізують та використовують у виробничій лабораторії при відновленні культури за потребою. Стерилізацію проводять при температурі 131°C, тиску 0,15 МПа 40 хв. Розчин натрію хлориду готують на загальнозаводські потреби у збірнику на 10 л, розливають по флаконам на 500 мл, зберігають у холодильнику та використовують за потребою.

Стадія 2. Приготування робочого розчину NaOH

10 % розчин натрію гідроксиду використовується для додавання у живильні середовища для доведення рівня рН до необхідного рівня та на

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

стадіях вирощування пробіотичних культур. Це необхідне через те, що пробіотичні культури при споживанні субстратів зброджують їх до органічних кислот та спиртів, надмірно підкислюючи середовища. Тому при виробничому культивуванні пробіотичних культур регулюють рівень рН відповідно до властивостей кожної. Розчин лугу додають в охолоджене живильне середовище до інокулятора та ферментера. Стерилізацію 20 % розчину натрію гідроксиду проводять при температурі 131°C, тиску 0,15 МПа 40 хв.

Додавання розчину натрію гідроксиду до живильного середовища здійснюється у кількості 0,2 % від об'єму живильного середовища. З урахуванням загальної кількості середовищ (розраховано нижче) 631,62 л, мінімальна необхідна кількість розчину натрію гідроксиду дорівнює 1,3 л, враховуючи необхідність додавання його до культуральної рідини протягом зміни рН при вирощуванні бактерій, загальна кількість близько 3 л. Як і розчин натрію хлориду розчин натрію гідроксиду готується у збірнику на 10 л на загальнозаводські потреби.

Стадія 3. Приготування живильного середовища №І

Живильне середовище №І використовується на стадіях підготовки посівного матеріалу, масштабування та основної ферментації культури *Lactobacillus rhamnosus*. Живильне середовище І готується розчиненням у воді питній наступних компонентів, г/л: глюкози - 13,4; м'ясного екстракту - 7,2; натрію ацетату - 5,0; натрію пірувату - 3,4; амонію цитрату - 2,0; калію фосфату - 2,0. Середовище стерилізують автоклавуванням при температурі (112±1) °С, тиску 0,15 МПа 30 хв. Контролюють стерильність, вміст амінного азоту, рН.

Стерильне середовище через проміжну герметичну ємність передають на стадії отримання І та ІІ генерації культур, насосами передають на стадію

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

отримання III генерації до інокулятора та на стадію виробничого культивування до ферментеру.

Проведемо розрахунок витрат компонентів кожного середовища.

Для отримання I та II генерацій культур *L. rhamnosus* у колбах потрібно 1,10 л середовища №I.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокулятора та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання III генерації культури в інокуляторі 10 л потрібно 7 л середовища №I. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л), в інокулятор подається 6,65 л середовища.

Для виробничого культивування у ферментері на 100 л потрібно 70 л середовища №I. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 7 л), у ферментер подається 63 л середовища.

Загальна потреба у середовищі №I на 1 серію препарату – 70,75 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи протягом вирощування (5 % для обох стадій, що дорівнює 3,55) – 74,30 л.

Стадія 4. Приготування живильного середовища №II

Живильне середовище №II використовується на стадіях підготовки посівного матеріалу, масштабування та основної ферментації культури *Lactobacillus acidophilus*. Живильне середовище №II готується розчиненням у воді питній наступних компонентів, г/л: панкреатичного гідролізату казеїну – 30,0; молока знежиреного сухого – 10,0; лактози – 10,0; дріжджового екстракту – 5,0; глюкози – 5,0; натрію цитрату – 5,0; натрію ацетату – 3,0; магнію сульфату сьомиводневого – 0,2. З урахуванням природи та властивостей компонентів, їхню стерилізацію проводять окремо у реакторах: розчин суміші панкреатичного гідролізату казеїну, молока знежиреного сухого, лактози, дріжджового екстракту, глюкози стерилізують при

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

температурі (112±1) °С, тиску 0,05 МПа 30 хв; розчин натрію цитрату, натрію ацетату, магнію сульфату сьомиводневого - при температурі (131±1) °С, тиску 0,15 МПа 40 хв. Контролюють стерильність, вміст амінного азоту, рН.

Стерильне середовище через проміжну герметичну ємність передають на стадії отримання I та II генерації культур, насосами передають на стадію отримання III генерації до інокулятора та на стадію виробничого культивування до ферментеру.

Для отримання I та II генерацій культур *L. acidophilus* у пробірках та колбах потрібно 1,1 л середовища №II.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокулятора та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання III генерації культури в інокуляторі 10 л потрібно 7 л середовища №II. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л), в інокулятор подається 6,65 л середовища.

Для виробничого культивування у ферментері на 100 л потрібно 70 л середовища №II. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 7 л), у ферментер подається 63 л середовища.

Загальна потреба у середовищі №II на 1 серію препарату – 70,75 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи протягом вирощування (5 % для обох стадій, що дорівнює 3,55) – 74,30 л.

Стадія 5. Приготування живильного середовища №III

Живильне середовище №III використовується на стадіях підготовки посівного матеріалу, масштабування та основної ферментації культури *Lactobacillus fermentum*. Живильне середовище №III готується розчиненням у воді питній наступних компонентів, г/л: глюкози - 20,0; панкреатичного гідролізату казеїну - 10,0; м'ясного екстракту - 8,0; натрію ацетату - 5,0; дріжджового екстракту - 4,0; калію фосфату двозаміщеного - 2,0; амонію

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

цитрату двозаміщеного - 2,0; полісорбату-80 - 1,0; магнію сульфату сьомиводневого - 0,2; марганцю сульфату п'ятиводневого - 0,04. З урахуванням природи та властивостей компонентів, їхню стерилізацію проводять окремо у реакторах: розчин суміші глюкози, панкреатичного гідролізату казеїну, м'ясного екстракту, дріжджового екстракту, полісорбату-80 стерилізують при температурі $(112 \pm 1)^\circ\text{C}$, тиску 0,05 МПа 30 хв; розчин натрію ацетату, калію фосфату двозаміщеного, амонію цитрату двозаміщеного, магнію сульфату сьомиводневого, марганцю сульфату п'ятиводневого - при температурі $(131 \pm 1)^\circ\text{C}$, тиску 0,15 МПа 40 хв. Контролюють стерильність, вміст амінного азоту, рН.

Стерильне середовище через проміжну герметичну ємність передають на стадії отримання I та II генерації культур, насосами передають на стадію отримання III генерації до інокулятора та на стадію виробничого культивування до ферментеру.

Для отримання I та II генерацій культур *L. fermentum* у пробірках та колбах потрібно 1,1 л середовища №III.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокулятора та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання III генерації культури в інокуляторі 10 л потрібно 7 л середовища №III. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л), в інокулятор подається 6,65 л середовища.

Для виробничого культивування у ферментері на 100 л потрібно 70 л середовища №III. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 7 л), у ферментер подається 63 л середовища.

Загальна потреба у середовищі №III на 1 серію препарату – 70,75 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи протягом вирощування (5 % для обох стадій, що дорівнює 3,55) – 74,30 л.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

Стадія 6. Приготування живильного середовища Біфідум

Живильне середовище Біфідум використовується на стадіях підготовки посівного матеріалу, масштабування та основної ферментації культури *Bifidobacterium bifidum*. Живильне середовище Біфідум готується розчиненням у воді питній наступних компонентів, г/л: панкреатичного гідролізату казеїну – 30,0; лактози – 7,5; екстракту пекарських дріжджів – 5,0; глюкози – 2,5; магнію сульфату – 2,5; цистеїну – 0,5; натрію хлориду – 0,5; аскорбінової кислоти – 0,5; натрію ацетату – 0,3; амонію цитрат – 0,3. З урахуванням природи та властивостей компонентів, їхню стерилізацію проводять окремо у реакторах: панкреатичного гідролізату казеїну, екстракту пекарських дріжджів, глюкози, лактози, цистеїну, аскорбінової кислоти стерилізують при температурі (112 ± 1) °С, тиску 0,05 МПа 30 хв; розчин натрію хлориду, магнію сульфату, натрію ацетату, амонію цитрат - при температурі (131 ± 1) °С, тиску 0,15 МПа 40 хв. Контролюють стерильність, вміст амінного азоту, рН.

Стерильне середовище через проміжну герметичну ємність передають на стадії отримання I та II генерації культур, насосами передають на стадію отримання III та IV генерації до інокулятора та на стадію виробничого культивування до ферментеру.

Для отримання I та II генерацій культур *B. bifidum* у пробірках та колбах потрібно 1,1 л середовища Біфідум.

З урахуванням низького піноутворення коефіцієнт заповнення інокуляторів та ферментера приймаємо 0,7. Тоді для отримання III та IV генерацій культури в інокуляторі на 10 л та ферментері на 100 л потрібно, відповідно, 7 л та 70 л середовища Біфідум. З урахуванням кількості посівного матеріалу (5 %, що дорівнює 0,35 л та 3,5 л), в апарати подається 6,65 л та 66,5 л середовища Біфідум, відповідно.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Для виробничого культивування у ферментері на 500 л потрібно 350 л середовища Біфідум. З урахуванням кількості інокуляту (10 %, що дорівнює 35 л) у ферментер подається 315 л середовища.

Загальна потреба у середовищі Біфідум на 1 серію препарату – 389,25 л, з урахуванням потенційних втрат та відбору проб на аналізи (5 %, що дорівнює 19,47) – 408,72 л.

Стадія 7. Приготування захисного середовища

Захисне середовище необхідне для стабілізації біомаси змішаної культури після її відділення від культуральної рідини перед її висушуванням шляхом ліофілізації. Ліофілізація містить етапи заморожування, підігрівання та висушування біомаси, при яких загибель клітин є високою. Тому додають захисні середовища із кріопротекторами (цукри та білки). Цукри, потрапляючи всередину клітини, створюють високий осмотичний тиск, що перешкоджає утворенню кристалів льоду і руйнуванню клітин при заморожуванні. Білки сприяють зміцненню зв'язку клітинної оболонки з цитоплазмою, що запобігає деструктивним процесам при розморожуванні і подальшій регідратації біомаси при її розчиненні. Компоненти живильного середовища захищають клітини від руйнування: сахароза кріопротектор – та ліопротектор, молоко знежирене сухе -захист клітин при сушці, білок, що утворює на поверхні клітини захисне покриття – желатин. Захисне середовище готують наступного складу, г/л: сахарози – 8,0; молока сухого знежиреного – 6,0; желатини – 4,0. Окремо на водяній бані готують розчин желатини, окремо сахарозо-молочний розчин та стерилізують [6, 42].

Загальна потреба у захисному середовищі складає 30 % від біомаси, що йде на ліофілізацію. На стадії отримання змішаної культури загальний об'єм дорівнює 560 л, які йдуть на концентрування. Концентрування ведуть до зменшення об'єму в 5 разів (112 л). Таким чином, на стадію стабілізації

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		47

поступає 112 л вологої біомаси, для стабілізації якої потрібно 33,6 л захисного середовища, з урахуванням потенційних втрат (5 %, що дорівнює 1,7 л) на 1 серію препарату потрібно 35,3 л захисного середовища.

Ферментаційний етап включає стадії підготовки посівного матеріалу окремого культивування пробіотичних культур з метою максимального накопичення біомаси, після чого йде отримання змішаної культури.

Роботи із чистими пробіотичними культурами відбуваються в чистих приміщеннях класів чистоти В, С, D. Отримання I та II генерацій культур відбувається у виробничій лабораторії в асептичних умовах ламінарного боксу, отримання III та IV генерацій - у інкуляторах та ферменерах ділянки виробничого культивування, куди подається очищене вентиляційне повітря, обладнання в якому попередньо простерилізовані і приміщення підготовлено до роботи. Протягом ферментації вирощування пробіотичної культури здійснюється періодичним глибинним методом без аерації при надлишковому тиску азоту в апараті 0,03 МПа, що подається через фільтр через загальнозаводський ресивер.

Активним фармацевтичним інгредієнтом дієтичної добавки є пробіотичні культури *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*; лактобактерії відносяться до факультативних анаеробів або мікроаерофілів, біфідобактерії – облигатні анаероби, тому у процесі аерації немає потреби. Вирощування пробіотичних культур проводять у виробничій лабораторії та ферментаційній ділянці періодичним глибинним методом без аерації при надлишковому тиску азоту. Вирощування проводиться за принципом масштабування зі збільшенням об'єму живильного середовища у 10 разів: отримання I генерації культури проводять у колбі із 100 мл відповідного середовища, II генерації – у колбі із

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1000 мл відповідного середовища, III генерації – у інокуляторі на 10 л, виробниче культивування – у ферментері на 100 л.

Стадія 8. Отримання культури *L. rhamnosus* I генерації

Для отримання маткової посівної культури у ламінарному боксі виробничої лабораторії вскривають 3 ампули із ліофілізованою культурою *L. rhamnosus*, в кожную ампулу вносять по 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, залишають для регідrataції на 15 хв при кімнатній температурі. Після регідrataції завись перемішують та вносять у колбу об'ємом 200 мл із 100 мл живильного середовища №І. Маткову культуру вирощують у термостаті при температурі (37 ± 1) °С 24 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищу) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру I генерації передають на наступну стадію.

Стадія 9. Отримання культури *L. rhamnosus* II генерації

У ламінарному боксі виробничої лабораторії посівний матеріал зі стадії 8 вносять у засівну колбу об'ємом 2 л із 1000 мл живильного середовища №І, вирощують у термостаті при температурі (37 ± 1) °С 24 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищу) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру II генерації передають на наступну стадію.

Стадія 10. Отримання культури *L. rhamnosus* III генерації

До стерильного інокулятора об'ємом 10 л перекачують 6,65 л живильного середовища №І. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 6,0, також рівень рН

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		49

контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 0,35 л культури II генерації зі стадії 9. У сорочку інокулятора подають теплоносій та холодоносій (холодна та гаряча вода), культивування здійснюють при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 16 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру III генерації перекачують у ферментер на наступну стадію.

Стадія 11. Виробниче культивування *L. rhamnosus*

До стерильного ферментеру об'ємом 100 л перекачують 63 л живильного середовища №І. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 6,0, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 7 л культури III генерації зі стадії 10. У сорочку ферментера подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 16 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти та кількості життєздатних клітин (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру та кількості клітин $0,5 \cdot 10^7$ КУО/мл культуральну перекачують на стадію концентрування біомаси. Вихід культуральної рідини, що йде на стадію отримання змішаної культури з урахуванням потенційних втрат, складає 70 л.

Стадія 12. Отримання культури *L. acidophilus* I генерації

Для отримання маткової посівної культури у ламінарному боксі виробничої лабораторії вскривають 3 ампули із ліофілізованою культурою *L. acidophilus*, в кожену ампулу вносять по 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду,

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

залишають для регідrataції на 15 хв при кімнатній температурі. Після регідrataції завись перемішують та вносять у колбу об'ємом 200 мл із 100 мл живильного середовища №II. Маткову культуру вирощують у термостаті при температурі (39 ± 1) °C 16 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищу) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру I генерації передають на наступну стадію.

Стадія 13. Отримання культури *L. acidophilus* II генерації

У ламінарному боксі виробничої лабораторії посівний матеріал зі стадії 12 вносять у засівну колбу об'ємом 2 л із 1000 мл живильного середовища №II, вирощують у термостаті при температурі (39 ± 1) °C 16 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищу) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру II генерації передають на наступну стадію.

Стадія 14. Отримання культури *L. acidophilus* III генерації

До стерильного інокулятора об'ємом 10 л перекачують 6,65 л живильного середовища №II. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 6,7, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 0,35 л культури II генерації зі стадії 13. У сорочку інокулятора подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі (39 ± 1) °C 8 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						51
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

При позитивних результатах контролю культуру III генерації перекачують у ферментер на наступну стадію.

Стадія 15. Виробниче культивування *L. acidophilus*

До стерильного ферментеру об'ємом 100 л перекачують 63 л живильного середовища №II. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 6,7, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 7 л культури III генерації зі стадії 14. У сорочку ферментера подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(39 \pm 1)^\circ\text{C}$ 8 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти та кількості життєздатних клітин (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру та кількості клітин $0,5 \cdot 10^7$ КУО/мл культуральну перекачують на стадію концентрування біомаси. Вихід культуральної рідини, що йде на стадію отримання змішаної культури з урахуванням потенційних втрат, складає 70 л.

Стадія 16. Отримання культури *L. fermentum* I генерації

Для отримання маткової посівної культури у ламінарному боксі виробничої лабораторії вскривають 3 ампули із ліофілізованою культурою *L. fermentum*, в кожну ампулу вносять по 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, залишають для регідратації на 15 хв при кімнатній температурі. Після регідратації завись перемішують та вносять у колбу об'ємом 200 мл із 100 мл живильного середовища №III. Маткову культуру вирощують у термостаті при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 16 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищу) та мікроскопічних

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

(забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру I генерації передають на наступну стадію.

Стадія 17. Отримання культури *L. fermentum* II генерації

У ламінарному боксі виробничої лабораторії посівний матеріал зі стадії 16 вносять у засівну колбу об'ємом 2 л із 1000 мл живильного середовища №III, вирощують у термостаті при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 16 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищі) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру II генерації передають на наступну стадію.

Стадія 18. Отримання культури *L. fermentum* III генерації

До стерильного інокулятора об'ємом 10 л перекачують 6,65 л живильного середовища №III. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 6,0, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 0,35 л культури II генерації зі стадії 17. У сорочку інокулятора подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 16 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру III генерації перекачують у ферментер на наступну стадію.

Стадія 19. Виробниче культивування *L. fermentum*

До стерильного ферментеру об'ємом 100 л перекачують 63 л живильного середовища №III. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 6,0, також рівень рН

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 7 л культури III генерації зі стадії 18. У сорочку ферментера подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 16 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти та кількості життєздатних клітин (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру та кількості клітин не нижче $0,5 \cdot 10^7$ КУО/мл культуральну перекачують на стадію концентрування біомаси. Вихід культуральної рідини, що йде на стадію отримання змішаної культури з урахуванням потенційних втрат, складає 70 л.

Стадія 20. Отримання культури *B. bifidum* I генерації

Для отримання маткової посівної культури у ламінарному боксі виробничої лабораторії вскривають 3 ампули із ліофілізованою культурою *B. bifidum*, в кожену ампулу вносять по 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, залишають для регідратації на 15 хв при кімнатній температурі. Після регідратації завмісь перемішують та вносять у колбу об'ємом 200 мл із 100 мл живильного середовища Біфідум. Маткову культуру вирощують у термостаті при температурі $(38 \pm 1)^\circ\text{C}$ 72 год. Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищі) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру I генерації передають на наступну стадію.

Стадія 21. Отримання культури *B. bifidum* II генерації

У ламінарному боксі виробничої лабораторії посівний матеріал зі стадії 20 вносять у засівну колбу об'ємом 2 л із 1000 мл живильного середовища Біфідум, вирощують у термостаті при температурі $(38 \pm 1)^\circ\text{C}$ 72 год.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

Культуру, що виросла, контролюють на мікробіологічну чистоту, відповідність макроскопічних (характеристика колоній на твердому живильному середовищі) та мікроскопічних (забарвлення за Грамом) властивостей. При позитивних результатах контролю культуру II генерації передають на наступну стадію.

Стадія 22. Отримання культури *B. bifidum* III генерації

До стерильного інокулятора об'ємом 10 л перекачують 6,65 л живильного середовища Біфідум. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 7,0, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 0,35 л культури II генерації зі стадії 21. У сорочку інокулятора подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(38 \pm 1)^\circ\text{C}$ 72 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру III генерації перекачують у ферментер на наступну стадію.

Стадія 23. Отримання культури *B. bifidum* IV генерації

До стерильного ферментеру об'ємом 100 л перекачують 66,5 л живильного середовища Біфідум. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 7,0, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 3,5 л культури III генерації зі стадії 22. У сорочку ферментера подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(38 \pm 1)^\circ\text{C}$ 72 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						55
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

При позитивних результатах контролю культуру IV генерації перекачують у ферментер на наступну стадію.

Стадія 24. Виробниче культивування *B. bifidum*

До стерильного ферментеру об'ємом 500 л перекачують 315 л живильного середовища Біфідум. Включають мішалку з частотою 100 об/хв, додають розчин лугу до досягнення рівня рН 7,0, також рівень рН контролюють протягом вирощування. Мішалку відключають та вносять у інокулятор 35 л культури IV генерації зі стадії 23. У сорочку ферментера подають теплоносій та холодоносій, культивування здійснюють при температурі $(38 \pm 1)^\circ\text{C}$ 72 год. Кожні 4 год відбирають проби для аналізу рН, амінного азоту, мікробіологічної чистоти та кількості життєздатних клітин (відбір проб здійснюють включаючи мішалку на декілька хвилин для рівномірності пробовідбору). При позитивних результатах контролю культуру та кількості клітин не нижче $0,5 \cdot 10^7$ КУО/мл культуральну перекачують на стадію концентрування біомаси. Вихід культуральної рідини, що йде на стадію отримання змішаної культури з урахуванням потенційних втрат, складає 350 л.

Постферментаційна обробка включає стадії отримання змішаної пробіотичної культури, її концентрування та стабілізації, сушку пробіотичної біомаси. Отриманні після вирощування пробіотичні культури зводяться разом у співвідношенні *L. rhamnosus* : *L. acidophilus* : *L. fermentum* : *B. bifidum* = 1 : 1 : : 1 : 4. Концентрування здійснюється у осаджувальній центрифугі із шнековим вивантаженням осаду. Для зменшення виносу біомаси у фугат центрифугування проводять до отримання вологого осаду сконцентрованого у 5 разів, додаючи флокулянт, при 3000 об/хв 60 хв. Як флокулянт використовуємо розчин желатини, який також застосовується як

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						56
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

кріопротектор захисного середовища при стабілізації культури. Кількість флокулянта 0,1 % [4, 5].

Концентрований вологий розчин стабілізують додаючи залишок розчину желатини та сахарозо-молочного розчин та відправляють на ліофільне висушування. Ліофільне висушування є пріоритетним способом сушіння для збереження життєздатності клітин. При даному способі відбувається замороження біомаси, сушіння відбувається при вакуумі, що дозволяє знизити необхідні температури для висушування та зберегти життєздатність клітин протягом тривалого часу.

Після висушування суха біомаса направляється на стадію подрібнення для отримання тонкодисперсного порошку. Подрібнення здійснюють у молоткових дробарках, використання яких дозволяє зменшити можливе руйнування клітин при помелі. Далі частинки подрібненого порошку різні за розміром від 0,25 мм до 0,5 мм розділяються за розмірами на сітах вібраційного грохоту, далі потрібна за розміром фракція направляється до змішувача на отримання капсульної маси. Всі процеси ведуть в асептичних умовах в герметично замкнених ємностях обладнання.

Стадія 25. Отримання змішаної культури

Культуральну рідину з ферментерів, отриману на стадіях виробничого культивування *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *B. bifidum*, об'ємами 70 л, 70 л, 70 л та 350 л, відповідно, перистальтичними насосами перекачують у реактор змішалкою на 800 л. Включають мішалку при 100 об/хв і перемішують 20 хв. Змішану культуру перекачують перистальтичним насосом до центрифуги на стадію концентрування біомаси.

Стадія 26. Концентрування біомаси змішаної культури

560 л змішаної культури поступає до осаджувальної центрифуги із шнековим вивантаженням осаду, додають 0,56 л розчину желатини.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						57
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Центрифугування проводять до концентрування біомаси в 5 разів при 3000 об/хв 60 хв, надосадову рідину зливають у збірник та відправляють на утилізацію, концентровану вологу біомасу збирають у збірник та направляють на стадію стабілізації.

Стадія 27. Стабілізація змішаної культури

112 л концентрованої біомаси поступає до реактора та 33,6 л захисного середовища. Процес проводять при надлишковому тиску азоту. Проводять контроль мікробіологічної чистоти та кількості життєздатних клітин, після позитивних результатів контролю стабілізовану культуру направляють на ліофілізацію.

Стадія 28. Сушіння пробіотичної біомаси

Стабілізована змішана культура подається у лотки на полиці сублімаційної сушарки. Включається режим заморожування: температура -60 °С, вакуум 26,6 Па, 3 год. Далі заморожений продукт поступово нагрівається на 2 °С за 1 год протягом 40 год, процес також йде під вакуумом. Після другого етапу ліофілізації у біомасі залишається вологи до 10%. Далі продукт нагрівається до 34 °С 5 год і триває до залишкової вологи 3 %. Лотки з ліофілізованою біомасою герметично закривають та передають на подрібнення.

Стадія 29. Подрібнення ліофілізованої біомаси

Подрібнення здійснюють у молотковій дробарці. Подрібнений порошок (частки розміром 0,25-0,5 мм) пересипають у стерильні лотки з кришкою та передають на просіювання.

Стадія 30. Фракціонування ліофілізованої біомаси

Подрібнений порошок поступає до вібраційного грохота, на ситах якого відбувається просіювання. Просіяні частки розміром 0,25 мм і менше

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						58
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

збираються у герметичну ємність та передають на стадію отримання капсульної маси, відсіяні частки знову передають на подрібнення.

Отримання готового продукту – це стадії отримання капсульної маси та її капсулювання. Капсульна маса, що йде на наповнення, складається з активного фармацевтичного інгредієнту – ліофілізованої пробіотичної маси та допоміжних речовин: інуліна, глюкози та магнію стеарату. Інουλін та глюкоза – наповнювачі (розріджувачі), надають масі для наповнення капсул оптимальний об'єм, які також є пребіотичними компонентами у складі дієтичної добавки, магнію стеарат - антифрикційна (ковзна) речовина [29]. Капсульну масу готують в змішувачі, яку потім передають на автоматичну капсульну лінію на наповнення. Первинною упаковкою для лікарського засобу є тверді желатинові капсули Coni-Snap (№ 0), конструкція яких запобігав розколюванню або зминанню капсул при наповненні та укупорюванні. Упаковкою для капсул є блістер № 10, який складається з плівки полівінілхлоридної непрозорої та фольги алюмінієвої. Блістер захищає капсули від проникнення світла та вологи. Для захисту від світла по 2 блістери з капсулами разом з інструкцією для медичного застосування поміщають в пачку з картону для споживчої тари. Всі використовувані пакувальні матеріали мають гігієнічні висновки і дозволені для упаковки лікарських препаратів. Пачки упаковують в групову упаковку - ящики з картону для споживчої тари. Ящики обклеюють стрічкою з паперу обгорткового або писального або стрічкою липкою «Скотч». На кожен ящик наклеюють етикетку.

Стадія 31. Отримання капсульної маси

До змішувача завантажують 9000 г підготовленої ліофілізованої біомаси, 900 г інуліну, 900 г глюкози, 90 г магнію стеарату, змішують (15±5) хв. По закінченню процесу відбирають середню пробу для контролю

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						59
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

проміжної продукції (опис, волога, ідентифікація та кількість життєздатних бактерій), при отриманні позитивних результатів передають на стадію наповнення капсул.

Стадія 32. Наповнення капсул

Капсульну лінію налаштовують під капсули №0. Проводять наповнення капсул по 0,53 г капсульної маси, що отримана на стадії 31. У процесі наповнення здійснюють контроль проміжної продукції (зовнішній вигляд, вага капсули, якість капсулювання). Некондиційні капсули відбраковують, стандартні – передають на стадію упакування готової продукції. Кількість отриманих капсул 20000.

Стадія 33. Упакування готової продукції

Капсули подають до автоматичної пакувальної лінії, упаковують у блістери № 10 з плівки полівінілхлоридної непрозорої та фольги алюмінієвої. Отримують 2000 блістера, які на пакувальному столі по 2 блістери з капсулами разом з інструкцією для медичного застосування поміщають в пачку з картону для споживчої тари. Пачки упаковують в групову упаковку - ящики з картону для споживчої тари. Ящики обклеюють стрічкою з паперу обгорткового або писального або стрічкою липкою «Скотч». На кожен ящик наклеюють етикетку.

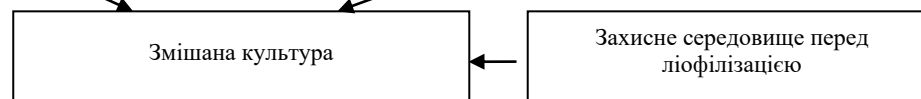
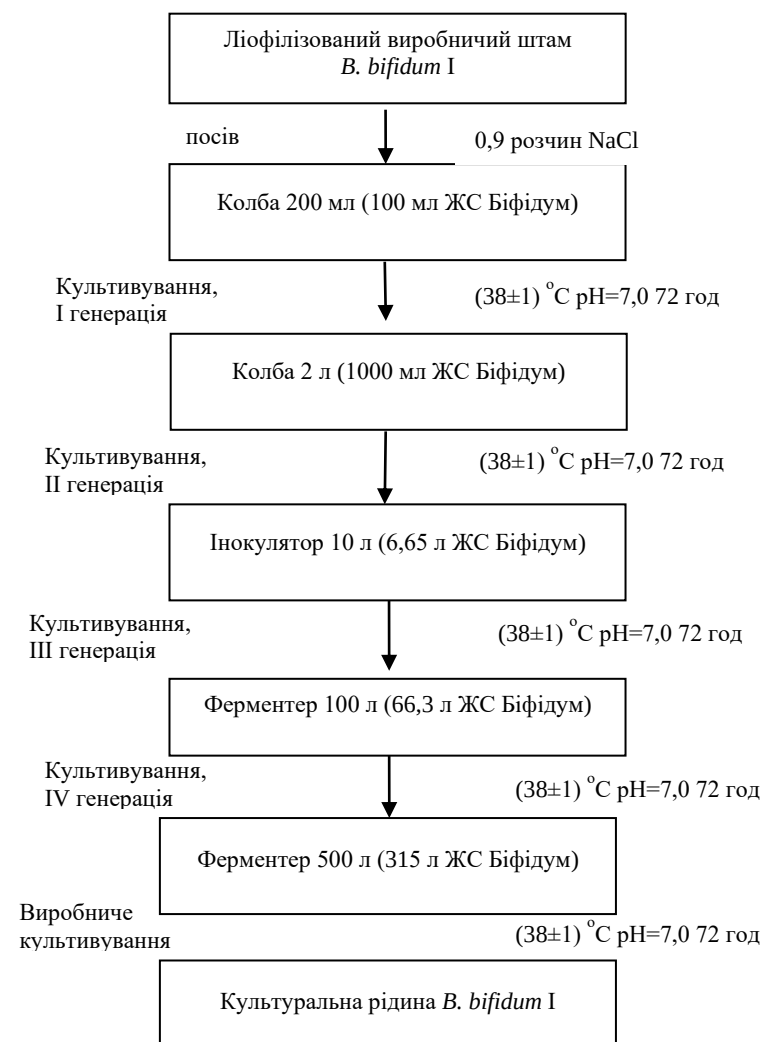
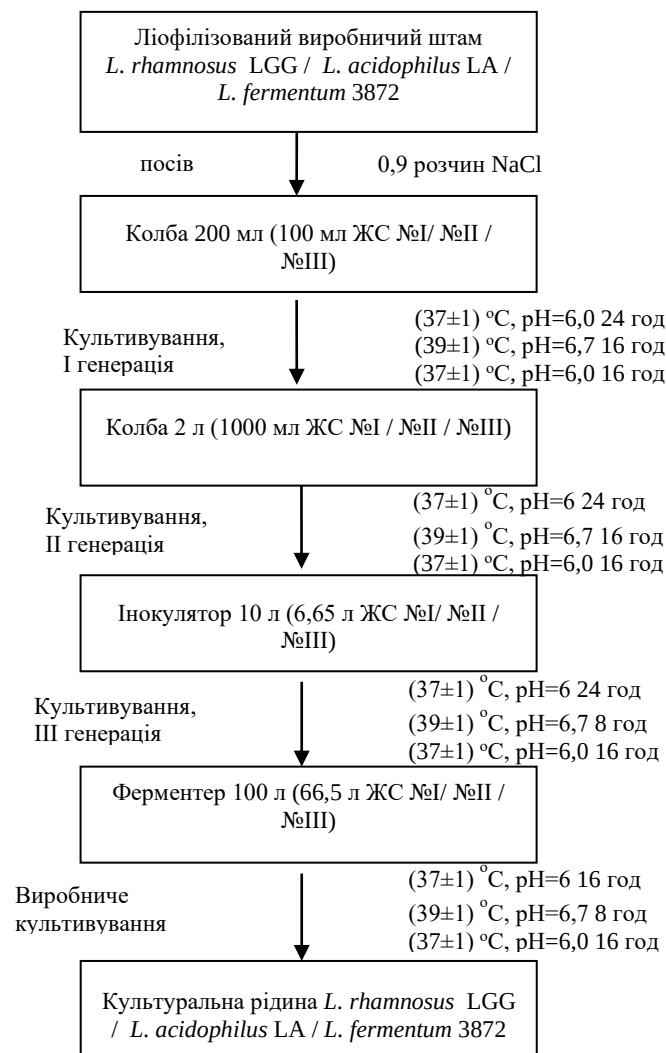
Упакований продукт витримується на карантині до отримання результатів контролю готової продукції (опис, ідентифікація, кількість життєздатних клітин, мікробіологічна чистота). Після отримання позитивних результатів аналізу серію продукту направляють на зберігання до складу готової продукції.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						60
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4 Схеми виробництва

Біологічна схема виробництва дієтичної добавки «Ліноорм» наведена на рис. 3.1. Технологічна схема виробництва дієтичної добавки «Ліноорм» наведена на рис. 3.2. Апаратурна схема ферментаційної ділянки, де відбувається вирощування пробіотичних культур, які є діючими компонентами дієтичної добавки «Ліноорм», наведено на рис. 3.3, креслення апаратурної схеми – у Додатку 4. Специфікація обладнання ферментаційної ділянки наведена у табл. 3.1.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						61
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

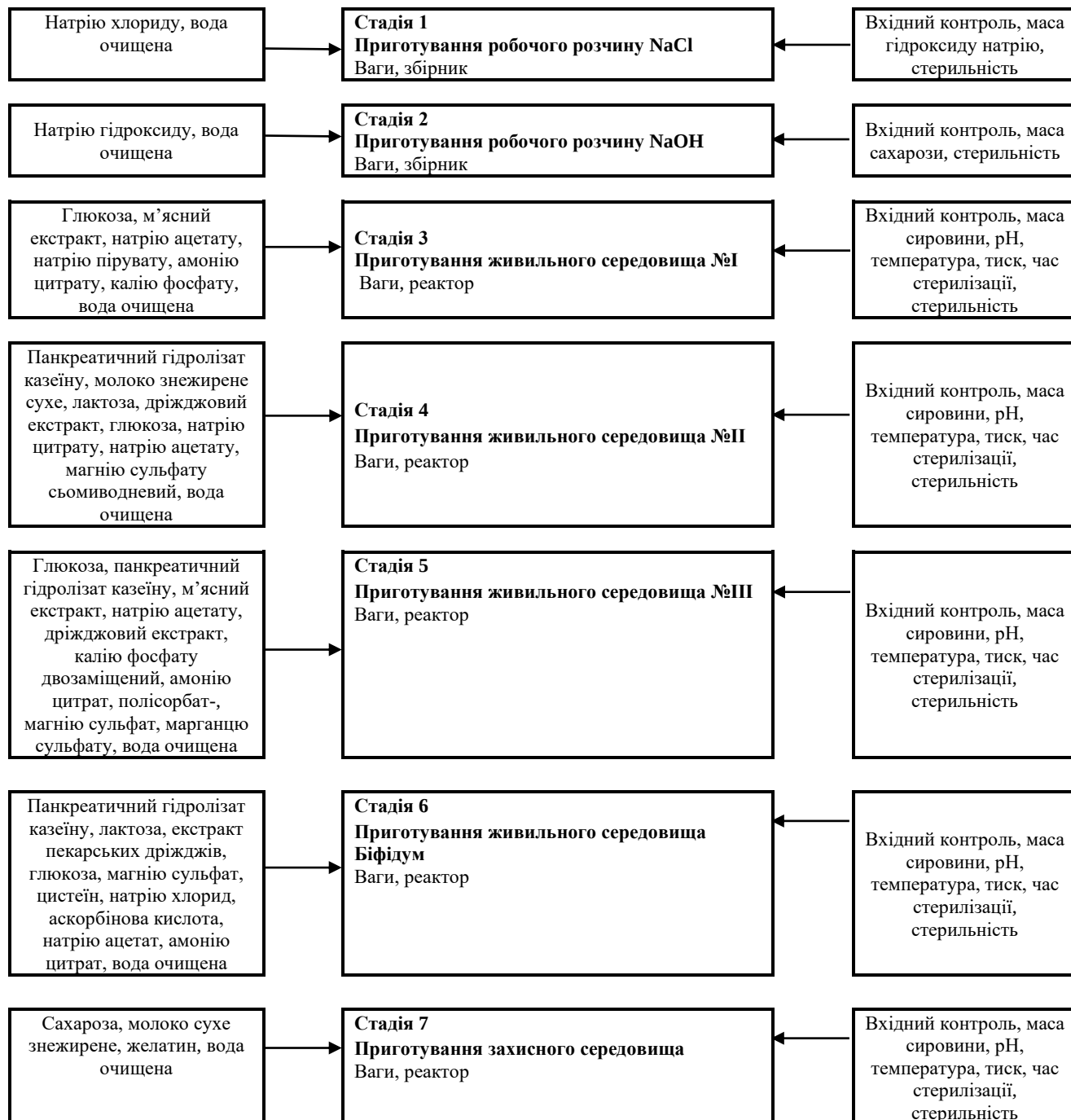


Вихідна сировина,
проміжна продукція та
матеріали

Виробництво дієтичної добавки «Ліноرم»

Контроль у процесі
виробництва

Передферментаційний етап

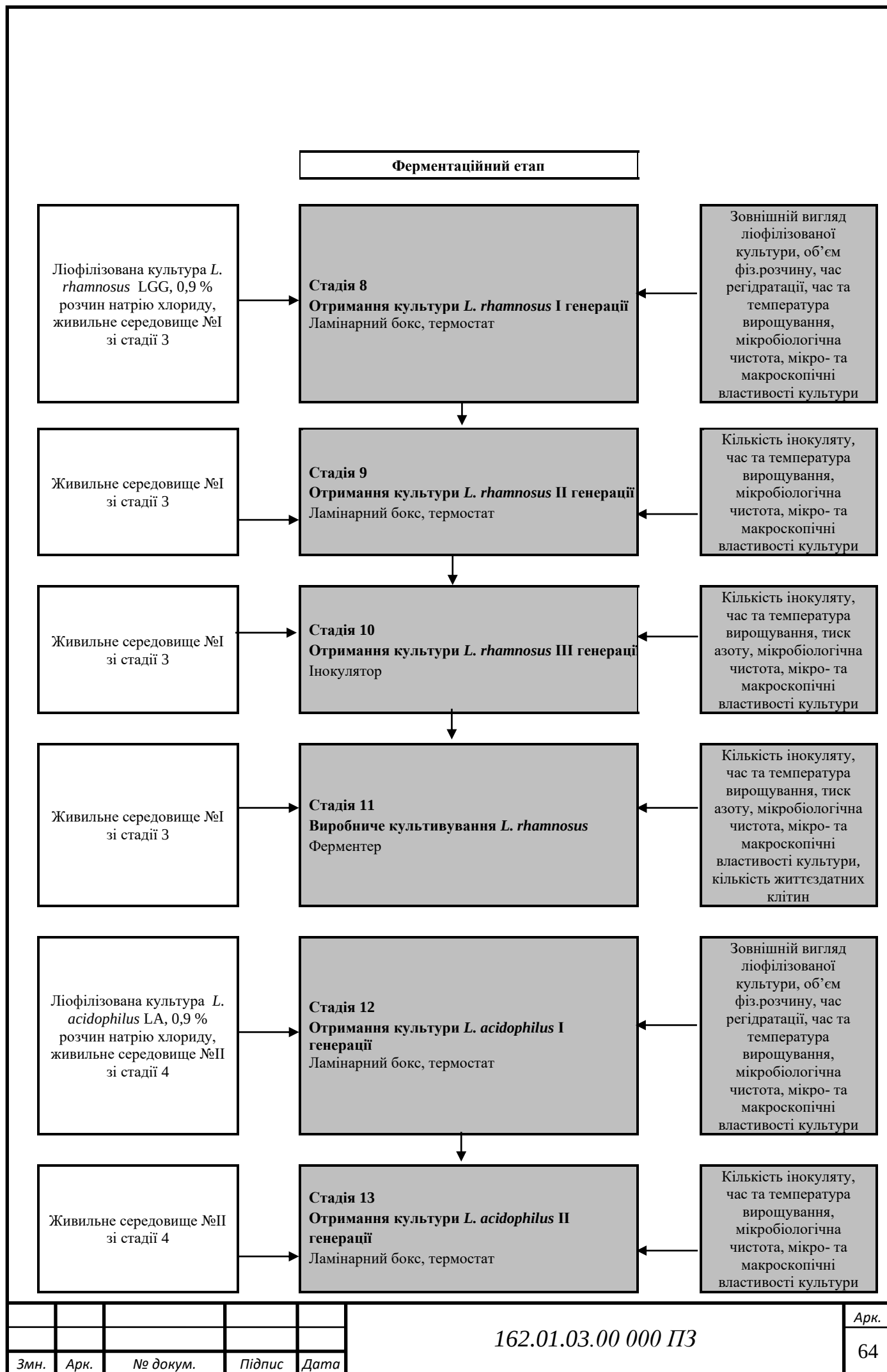


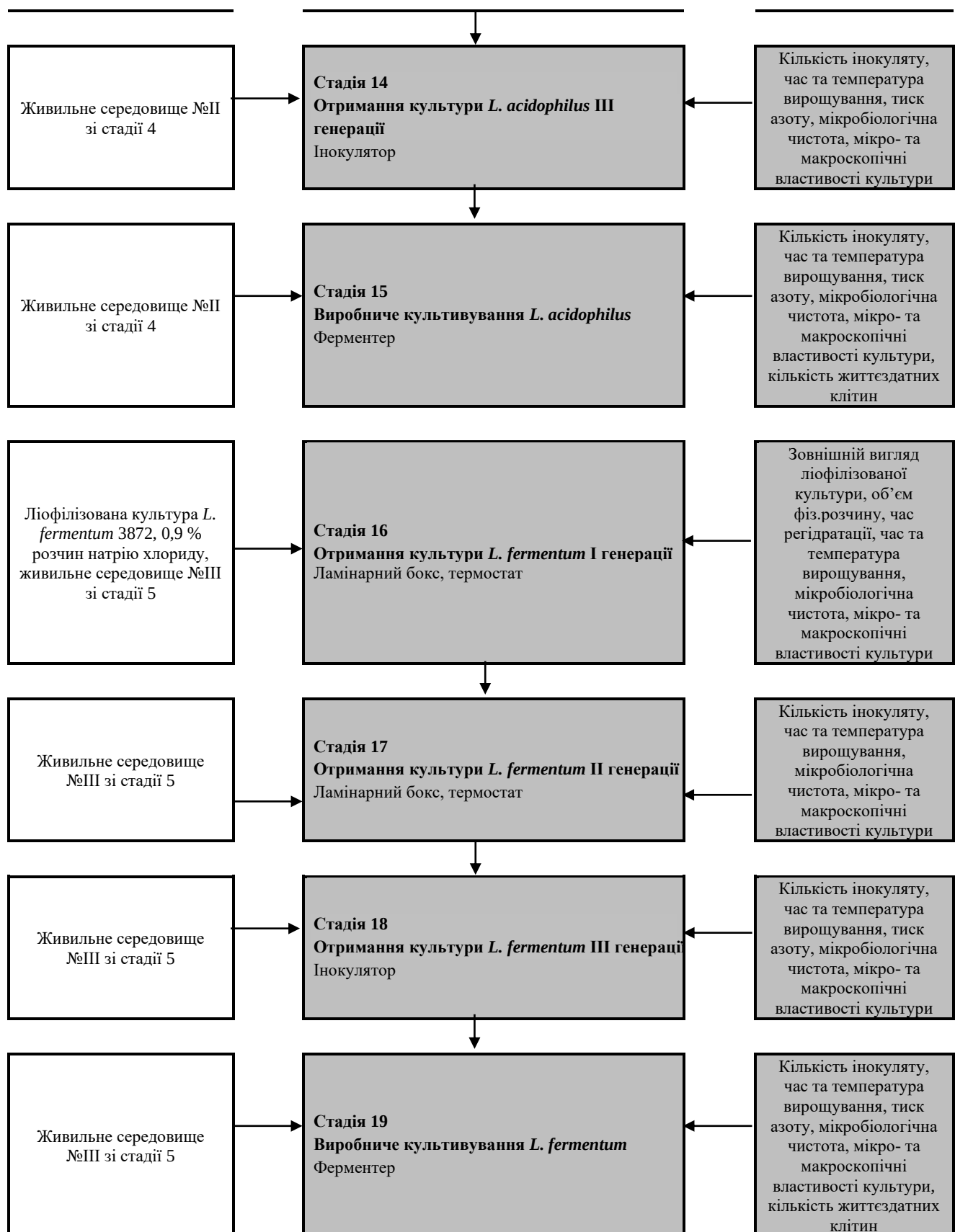
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

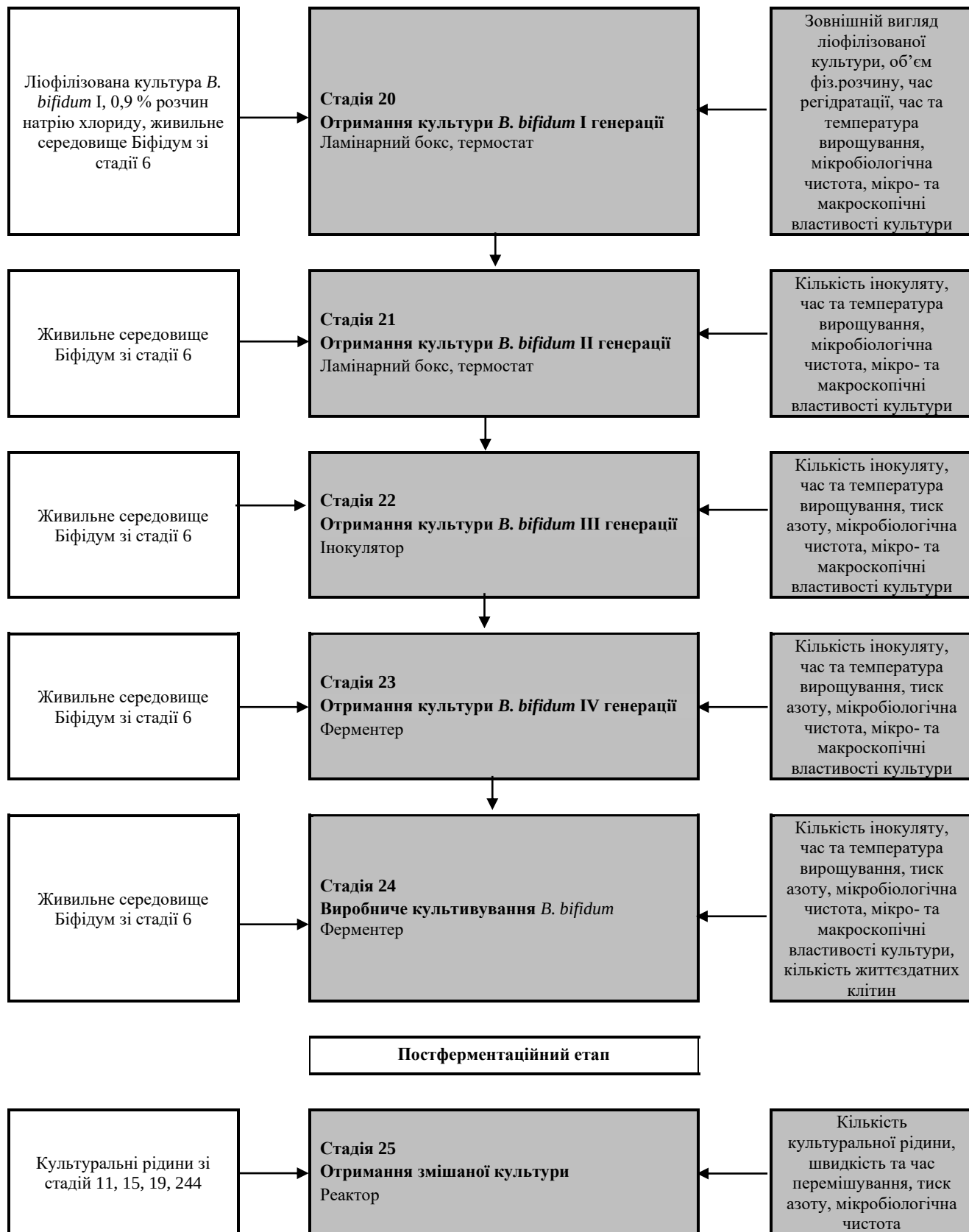
162.01.03.00 000 ПЗ

Арк.

63







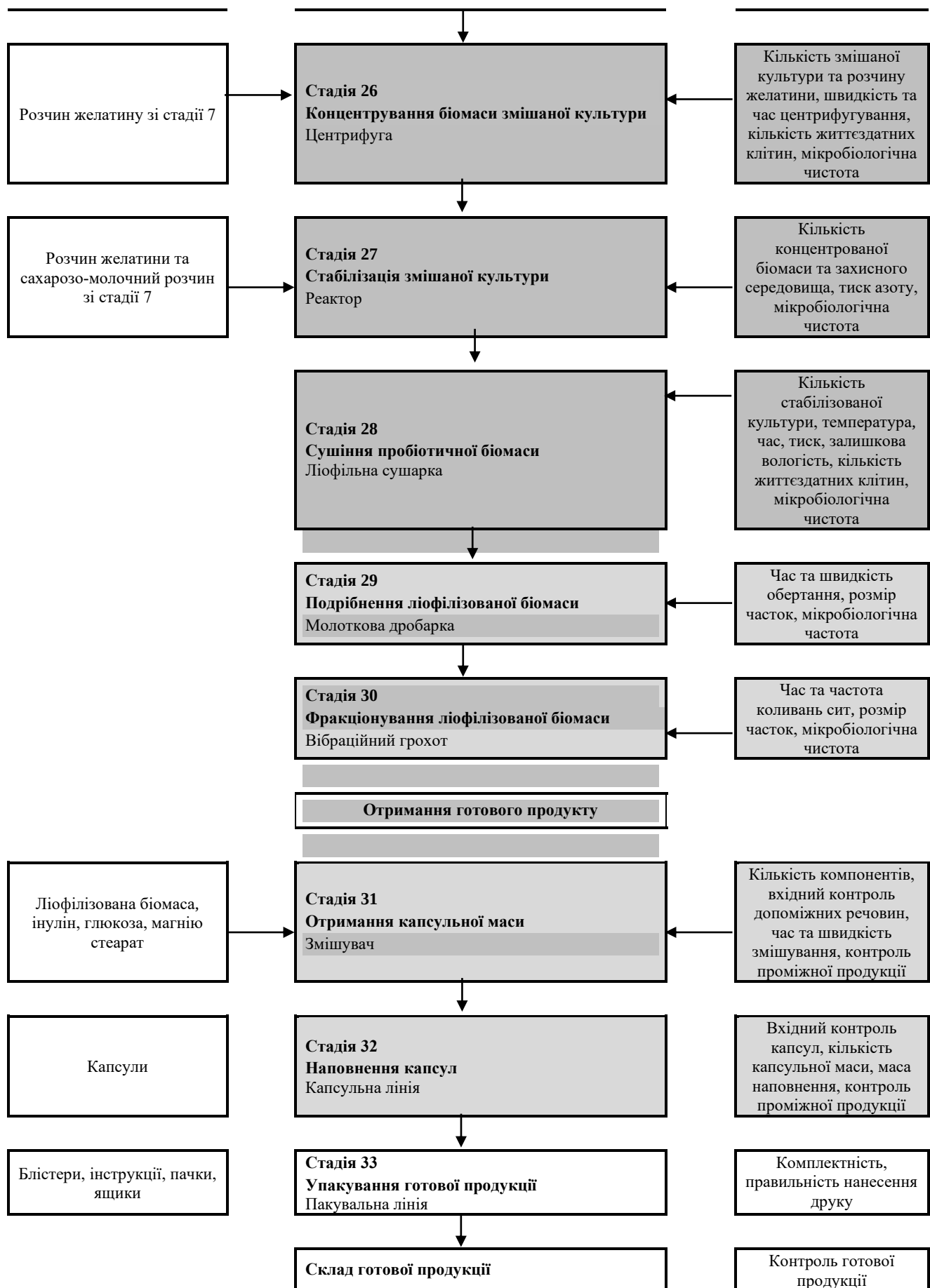


Рис. 3.2 – Технологічна схема виробництва симбіотичної добавки «Ліноорм»

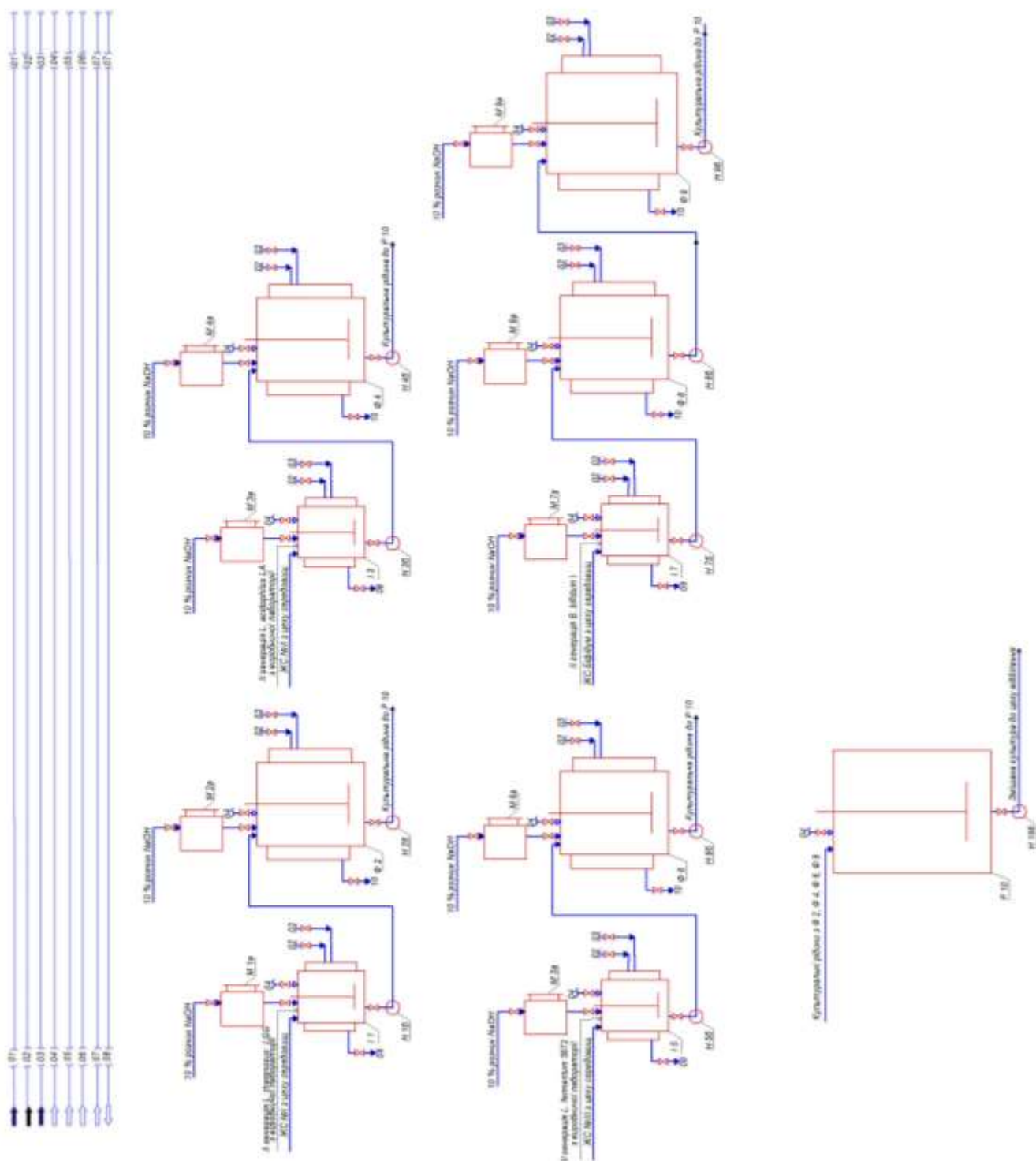


Рис. 3.3 - Апаратурна схема виробництва симбіотичної добавки «Ліноорм»

Таблиця 3.1 – Специфікація обладнання ферментаційної ділянки виробництва дієтичної добавки «Ліноорм»

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
I 1, I 3, I 5, I 7	Інокулятор	BioFlo® 120 (Eppendorf). Об'єм 10 л, водяна сорочка, із автоклавною оболонкою, прямий привід, перемішування – механічною мішалкою, обертання мішалки – 10 – 200 об/хв, автоматична подача робочих розчинів, датчик рН, манометр, термометр, програмне забезпечення	4		Боросилікатне скло, нержавіюча сталь 316 L
Ф 2, Ф 4, Ф 6, Ф 8	Ферментер	Об'єм 100 л, пароводяна сорочка, робочий тиск - 0,3Мпа, автоматична стерилізація – SIP, перемішування – механічною мішалкою, обертання мішалки – 10 – 200 об/хв, автоматична подача робочих розчинів, датчик рН, манометр, термометр, програмне забезпечення.	4		Нержавіюча сталь 316 L
Ф 9	Ферментер	Об'єм 500 л, пароводяна сорочка, робочий тиск - 0,3Мпа, автоматична стерилізація – SIP, перемішування – механічною мішалкою, обертання мішалки – 10 – 200 об/хв, автоматична подача робочих розчинів, датчик рН, манометр, термометр, програмне забезпечення.	1		Нержавіюча сталь 316 L
Р 10	Реактор	Об'єм 800 л, Пароводяна сорочка, робочий тиск – 0,6 МПа, перемішування – якірна мішалка, швидкість обертання мішалки – 10 – 200 об/хв, робочі температури – 25 – 200.	1		Нержавіюча сталь 316 L

М 1а- М 9а	Мірник	Об'єм 10 л	9		Нержавіюча сталь 12Х18Н10Т
Н 1а – Н 10а	Насос	Насос перистальтичний ВЗ - V 12 - 260V, тиск - 1 бар, продуктивність- 12 л/год.	10		Сантопрен

3.5 Критичні параметри виробництва

Критичні параметри виробництва ферментаційної ділянки наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Контроль критичних стадій і проміжної продукції

Номер	Критичні точки (критичні стадії, операції)	Критичні параметри і критичні характеристики якості	Одиниця виміру	Критерій прийнятності
1	2	3	4	5
K10.1-K10.6	Стадія 10 Отримання культури <i>L. rhamnosus</i> III генерації	- кількість інокуляту, - час вирощування, -температура вирощування, - рН, -мікробіологічна чистота, - властивості культури	л год °C	0,35 16 37±1 6,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички
K11.1-K11.7	Стадія 11 Виробниче культивування <i>L. rhamnosus</i>	- кількість інокуляту, - час вирощування, -температура вирощування, - рН, -мікробіологічна чистота, - властивості культури, - кількість життєздатних клітин	л год °C КУО/мл	7 16 37±1 6,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички 0,5·10 ⁷
K14.1-K14.6	Стадія 14 Отримання культури <i>L. acidophilus</i> III генерації	- кількість інокуляту, - час вирощування, -температура вирощування, - рН, -мікробіологічна чистота, - властивості культури	л год °C	0,35 8 39±1 6,7 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички
K15.1-K15.7	Стадія 15 Виробниче культивування <i>L. acidophilus</i>	- кількість інокуляту, - час вирощування, -температура вирощування, - рН, -мікробіологічна чистота, - властивості культури, - кількість життєздатних клітин	л год °C КУО/мл	7 8 39±1 6,7 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички 0,5·10 ⁷

K18.1-K18.6	Стадія 18 Отримання культури <i>L. fermentum</i> III генерації	- кількість інокуляту, - час вирощування, - температура вирощування, - рН, - мікробіологічна чистота, - властивості культури	л год °C	0,35 16 37±1 6,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички
K19.1-K19.7	Стадія 19 Виробниче культивування <i>L. fermentum</i>	- кількість інокуляту, - час вирощування, - температура вирощування, - рН, - мікробіологічна чистота, - властивості культури, - кількість життєздатних клітин	л год °C КУО/мл	7 16 37±1 6,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички 0,5·10 ⁷
K22.1-K22.6	Стадія 22 Отримання культури <i>B. bifidum</i> III генерації Інокулятор	- кількість інокуляту, - час вирощування, - температура вирощування, - рН, - мікробіологічна чистота, - властивості культури	л год °C	0,35 72 38±1 7,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички з біфуркацією
K23.1-K23.6	Стадія 23 Отримання культури <i>B. bifidum</i> IV генерації	- кількість інокуляту, - час вирощування, - температура вирощування, - рН, - мікробіологічна чистота, - властивості культури	л год °C	3,5 72 38±1 7,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички з біфуркацією
K24.1-K24.7	Стадія 24 Виробниче культивування <i>B. bifidum</i>	- кількість інокуляту, - час вирощування, - температура вирощування, - рН, - мікробіологічна чистота, - властивості культури, - кількість життєздатних клітин	л год °C КУО/мл	35 72 38±1 7,0 відсутність сторонньої мікрофлори грампозитивні палички з біфуркацією 5·10 ⁷

3.6 Екологічні аспекти виробництва

У рамках Кіотського договору держави – учасниці, зокрема і Україна, поклали на себе зобов'язання знизити середньорічні викиди газів, що спричиняють глобальне потепління, що має на меті зменшення викидів парникових газів (діоксиду вуглецю) та які передбачають послаблення негативного впливу діяльності підприємств на довкілля.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						71
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Підприємства мають можливість отримувати додатковий прибуток від реалізації екологічних заходів. Такими технологіями, що ґрунтуються на використанні дешевих видів сировини (різних відходів, у тому числі й газоподібних), на регенерації вторинних матеріалів з низькими енергетичними затратами (подібно до природних процесів), характеризуються безвідходністю, є біотехнологічні виробництва [10].

При виробництві синбіотичночної дієтичної добавки повним мікробним синтезом:

- місцями утворення рідких відходів є стадії санітарної підготовки виробництва (відходи – використанні миючі та дезинфікуючі розчини), концентрування біомаси змішаної культури (відходи – надосадова рідина);

- місцями утворення твердих відходів є стадії приготування живильних середовищ (I-III, Біфідум, захисного, відходи – сухі компоненти середовищ), пакування (відходи – первинне та вторинне пакування у вигляді браку);

- місцями утворення газоподібних відходів є стадії вирощування пробіотичних культур (відходи – відпрацьоване повітря), стадії подрібнення та фракціонування ліофілізованої біомаси (відходи – мілкодісперсні частинки у повітрі, що утворюються після подрібнення та просіювання).

На підприємстві розчини миючих та дезинфікуючих засобів знезаражують, надосадову рідину утилізують шляхом автоклавування, первинне та вторинне пакування відправляють на вторинну переробку, газоподібні викиди пропускають скрізь систему абсорберів та фільтрів для видалення мілкодісперсних часток [2, 10].

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						72
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

4 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

На підприємстві Харківська ФФ КП дієтичну добавку Лінорм капсули №20 виробляють в цеху дієтичних добавок зупинним способом виробництва. Обладнання працює в одну зміну тривалістю 7,9 год.

Річний випуск препарату дорівнює 20000 капс. на рік, тобто 1 тис уп на рік. Кількість серій на рік – 10. Витрати середовищ на 1 серію – 500 л середовища або 1000 уп.

Для визначення виробничої потужності цеху за провідним обладнанням розрахуємо ефективний час роботи обладнання (табл. 4.1)

Таблиця 4.1 - Ефективний час роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Умовні позначки	Показники	
		Дні	години
Календарний	Φ_K	365	2883,5
Неробочий час: а) вихідні дні б) святкові дні	$\Phi_{\text{вих}}$ $\Phi_{\text{свят}}$	108 5	853,2 39,5
Номінальний	Φ_H	249	1990,8
Зупинки: а) на ремонт б) з технологічних причин	$\Phi_{\text{рем}}$ $\Phi_{\text{тех}}$	6 10	47,4 79
Ефективний час роботи обладнання	Φ_e	235	1864,4

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 191,56 \times 1864,4; = 357142 \text{ пак./рік.}$$

Оскільки у цеху випускається 15 видів симбіотичних добавок, розрахуємо питому вагу лікарського засобу Лінорм капсули №20 у загальній кількості препаратів, що виробляються цехом.

$$\alpha = \frac{100000}{357142} \times 100 = 28\%$$

Далі визначимо вартість будівель та споруд, що приймають участь у роботі цеху (табл. 4.2).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						73
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 4.2 - Специфікація та вартість обладнання

Найменування обладнання	Кількість, шт	Вартість одиниці обладнання, грн	Загальна вартість обладнання, грн
Реактор з паровою сорочкою та мішалкою на 50 л	2	540800	1081600
Реактор з паровою сорочкою та мішалкою на 120 л	2	864300	1728600
Інокулятор (біореактор) на 20 л	4	764500	3058000
Ферментер на 60 л	4	342300	1369200
Центрифуга проточна	2	543100	1086200
Збірники сталеві 60 л	6	432900	2597400
Ліофільна установка	1	647200	647200
Капсульна лінія	1	1200000	1200000
Пакувальна лінія	1	764900	764900
Всього:	23		13533100

При визначенні підсумкової вартості основного обладнання необхідно врахувати і вартість неврахованого обладнання, яке складає 20% від вартості основного обладнання (табл. 3)

Таблиця 4.3 - Вартість основних засобів

№ п/п	Найменування статті	Вартість обладнання, грн
1	Вартість основного обладнання	13533100
1.1	В т.ч. сталеві інокулятори на 20 л, сталеві ферментери на 60 л. та ліофільна установка	5074400
2	Невраховане обладнання	2706620
2.1	В т.ч. сталеві інокулятори на 20 л, сталеві ферментери на 60 л. та ліофільна установка	1014880
3	Всього	16239720
3.1.	В т.ч. сталеві інокулятори на 20 л, сталеві ферментери на 60 л. та ліофільна установка	6089280
4	Будинки та споруди	28563890
5	Всього	44803610

Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 44803610 грн., у тому числі нового обладнання для виробництва лікарського засобу Ліном капсули №20 – 6089280 грн.

Зміна вартості основних засобів, що відбулась під час переоснащення цеху дієтичних добавок представлена у табл. 4.4.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						74
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 4.4 - Розрахунок зміни вартості основних засобів після переоснащення цеху дієтичних добавок

№ п/п	Об'єкт	Вартість, грн		Приріст, грн
		за даними підприємства	за даними проекту	
1	Будівлі і споруди	28563890	28563890	0
2	Обладнання	10150440	16239720	+6089280
4	Всього	38714330	44803610	+6089280

Для розрахунку фонду оплати праці необхідно розрахувати баланс робочого часу робітника (табл. 4.5.)

Таблиця 4.5 - Баланс робочого часу робітника

Витрата часу	Умовні позначення	Показники	
		Дні	Години
Календарний фонд робочого часу	Фк	365	2883,5
Кількість вихідних днів	Ф _{вих}	108	853,2
Кількість святкових днів	Ф _{празд}	5	39,5
Кількість неробочих днів	Ф _{н.р.}	113	892,7
Номінальний фонд робочого часу	Ф _н	252	1990,8
Невиходи, які плануються	Ф _{нев}	25	197,5
Тарифні відпустки	Ф _{отп}	25	197,5
Хвороби	Ф _{бол}	6	47,4
Декретні відпустки	Ф _{отп}	1	7,9
Інші невиходи із дозволу адміністрації	Ф _{др}	2	15,8
Кількість робочих днів		193	1524,7
Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину		0	0
Ефективний фонд робочого часу	Ф _е	193	1524,7

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху представлений в табл.4.6. Він складається з фонду основної заробітної плати та фонду додаткової заробітної плати, який складає 60% від основного фонду заробітної плати.

Таблиця 4.6 - Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху з виробництва дієтичних добавок

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробітна плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
1 Основні робітники:						
1. Оператор автоматичного обладнання	2	49,0	774,2	149420,6	89652,36	239073
2. Оператор пакувальної лінії	1	49,0	387,1	74710,3	44826,18	119536,5
3. Майстер цеху	1	55,0	434,5	83858,5	50315,1	134173,6
4. Електрик	1	53,0	418,7	80809,1	48485,46	129294,6
5. Лаборант-біолог	1	52,0	410,8	79284,4	47570,64	126855
Разом	6			468082,9	280849,7	748932,6
2 Допоміжні робітники:						
2.1 Прибиральниця	1	42,0	331,8	64037,4	38422,44	102459,8
2.2 Вантажник	2	44,0	695,2	134173,6	80504,16	214677,8
Разом	3			198211	118926,6	317137,6
Всього робітників	9			666293,9	399776,3	1066070

Собівартість лікарського засобу Лінорм капсули №20 (табл.4.8) розрахуємо виходячи з даних матбалансу (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 - Розрахунок витрат на сировину та матеріали на 10000

Найменування матеріалу	Од. вимір.	Норма витрат	Ціна за одиницю, грн	Сума, грн
Сировина та основні матеріали				
знежирене молоко	кг	350	60	63000
сахароза	кг	300	75	504000
глюкоза	кг	81,4	86	226292
клітковина рослинна	кг	80	123	204800
панкреатичний гідролізат казеїну	кг	50	310	148500
магнію стеарат	кг	40	240	105600
желатин	кг	35	167	101150

м'ясний екстракт	кг	23,2	230	51736
Лактоза	кг	17,5	112	37135
Сухе знежирене молоко	кг	10	80	20800
Дріжджовий екстракт	кг	14	230	31220
натрію ацетат	кг	10,3	54	28222
Натрію лимоннокислий	кг	5,0	87	13200
калію фосфат	кг	4	59	10360
натрію піруват	кг	3,4	132	7888
Натрію оцтовокислий	кг	3,0	190	8940
магнію сульфат	кг	3,0	205	6615
амонію цитрат	кг	2	312	4624
амонію лимоннокислий двозаміщений	кг	2,3	286	5257,8
полісорбат-80	кг	1	780	2780
натрію хлорид	кг	1	340	2640
цистеїн	кг	0,5	612	1305
аскорбінова кислота	кг	0,5	576	1285
магнію сірчаноокислий (семиводневий)	кг	0,4	780	1116
магнію сірчаноокислий (п'ятиводневий)	кг	0,04	1010	90,4
Всього				1588557
Допоміжні матеріали				
Марля медична	м	1,5	8,0	12
Вата медична	кг	0,5	120	60
Вата х/б	кг	0,2	80	16
Папір обертковий	кг	0,5	110	55
Папір пергаментний	кг	0,1	270	27
Папір фільтровальний	кг	0,7	150	105
желатинові капсули	тис. шт	2000	150	300000
Інструкції	тис. шт	100	50	5000
Пачки	тис. шт	100	70	7000
Етикетки	тис. шт	100	50	5000
Всього				317275

Таблиця 4.8 - Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу Ліноорм капсули №20 Калькуляційна одиниця – 1000

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	Сировина та основні матеріали	158855,7
2	Допоміжні матеріали	31727,5
3	Транспортно-заготівельні витрати	7942,79
	Всього	198526
4	Заробітна плата	2097
4.1	Основна заробітна плата	1311
4.2	Додаткова заробітна плата	786
5	Відрахування на соціальні заходи	482,3
6	Загальновиробничі витрати	3277,5
7	Виробнича собівартість	204382,8
8	Адміністративні витрати	2884,2
9	Витрати на збут	458,85
10	Інші операційні витрати	852,15
11	Повна собівартість	208578
12	Договірна ціна	252500
13	Рентабельність, %	21%

Порівнюємо собівартість синбіотичної добавки Ліноорм капсули №20 за поточними даними підприємства та за проектом (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 - Порівняльний аналіз собівартості Ліноорм капсули №20

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
1. Сировина і матеріали		158855,7	---
2. Допоміжні матеріали		31727,5	---
3. Транспортно-заготівельні витрати		7942,79	---
4. Основна і додаткова заробітна плата		2097	-765,12
5. Відрахування на заробітну плату		482,3	-151,2
6. Загальновиробничі витрати		3277,5	-243,1
7. Виробнича собівартість		204382,8	-1159,42
8. Адміністративні витрати		2884,2	-342,6
9. Витрати на збут		458,85	-212,5
10 Інші		852,15	-118,8
10. Повна собівартість	210411,32	208578	-1833,32

За результатами даних, представлених в табл. 9 можна зробити висновок, що після переоснащення цеху виробнича собівартість знизиться на 1159,42 грн, а повна собівартість – на 1833,32 грн.

Прибуток після реалізації проєкту складе:

$$(43922-42088,68) \times 100 = 183332 \text{ грн.}$$

Продуктивність праці дорівнюється:

$$B_{\text{п}} = 252500 \times 100 / 8 = 3156250 \text{ грн./чол.}$$

$$B_{\text{с}} = 252500 \times 100 / 8 = 3156250 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнюється:

$$T = (6089280 \times 0,28) / 1833332 = 0,93 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід дорівнюється:

$$NPV = 183332 - 6089280 \times 0,28 = 128333,21 \text{ грн.}$$

Основні техніко-економічні показники проєкту щодо виробництва синбіотичної добавки Ліноорм капсули №20 наведені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10 - Основні техніко-економічні показники проєкту з виробництва синбіотичної добавки Ліноорм капсули №20

№ п/п	Показники	Од. вим.	Діюче виробництво	Проектоване виробництво
1	2	3	4	5
1	Річний випуск	Тис. пак	100	100
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки продукту	грн.		1704998
6	Кількість працюючих:	чол.	9	9
7	- основні робітники	чол.	6	6
8	- допоміжні робітники	чол.	3	3
9	Продуктивність праці	грн./чол.	3156250	3156250
10	Повна собівартість препарату	грн./тис. кг	210411,32	208578
11	Ціна відпускна	грн./тис. фл.	252500	252500
12	Прибуток	грн./тис. фл.	42088,68	43922
13	Рентабельність препарату	%	20	21
14	Чистий приведений ефект	грн.	---	128333,21
15	Строк окупності проєктованих заходів	рік	---	0,93

Техніко-економічні розрахунки щодо переоснащення цеху дієтичних добавок з виробництва синбіотичної добавки Ліноорм капсули №20 свідчать про те, що:

- чистий приведений дохід складе 128333,21 грн.
- техніко-економічні заходи окупаються за 0,93 року;
- продуктивність праці не зміниться;
- рентабельність продукції зросте на 1%.

Згідно з цими даними виробництво синбіотичної добавки Ліноорм капсули №20 є доцільним.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						80
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВОК

1. Проаналізовано сучасний стан виробництва пробіотичних, пребіотичних, синбіотичних продуктів. Показано, що раціональним є комбіноване використання пробіотичних культур та пребіотичних компонентів у складі одного продукту.

2. Охарактеризовано об'єкт дослідження добавку дієтичну «Ліноرم» капсули №20 (виробник: Харківська ФФ КП, Україна), яка містить комплекс пробіотичних культур *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum* та пребіотичний компонент – інουλін; а також сировину, матеріали, напівпродукти, що застосовуються у виробництві дієтичної добавки, із врахуванням виробництва продукту повним мікробним синтезом.

3. Охарактеризовано пробіотичні культури *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *B. bifidum* та наведено схеми реакцій метаболізму цих культур (гомота гетероферментативного молочнокислого бродіння), що відповідають за позитивний ефект продукту.

4. На основі аналізу літературних джерел запропоновано склад живильних середовищ, що необхідні на всіх етапах вирощування культур, та проведено розрахунок потреби компонентів живильних середовищ на 1 серію препарату. Живильні середовища мають усі необхідні компоненти – джерела карбону, нітрогену, мінерального живлення та враховують складні фізіологічні потреби культур.

5. Обрано необхідне обладнання для ферментаційної дільниці, а саме інокулятори на 10 л, ферментери на 100 л та ферментер на 500 л.

6. Описано технологічний процес виробництва з урахуванням випуску продукту повним біотехнологічним циклом, який включає етапи передферментаційної підготовки, ферментаційний етап, постферментаційний етап та виготовлення готової форми.

7. Згідно сформованого опису складені біологічна, технологічна та

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						81
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

апаратурна схеми виробництва.

8. Складено таблицю постадійного контролю з контрольними точками для ферментаційної ділянки.

9. Проаналізовано екологічні аспекти виробництва з визначенням даних про відходи, технологічні викиди та стоки.

10. Розраховано техніко-економічну ефективність запропонованих рішень, згідно з якими виробництво синбіотичної добавки Лінорм капсули №20 повним мікробним синтезом є доцільним, що дозволить підприємству випускати продукцію гарантованої якості та розширити спектр дієтичних добавок.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						82
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Біотерапевтичні властивості лактобактерій / О. С. Дзюба та ін. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. № 4(118). С. 19–29.
2. Болтянський О. В., Мовчан С. І., Болтянська Н. І. Знезараження та регенерація відпрацьованих миючих розчинів. *Праці ТДАТУ*. 2017. № 17(3). С. 99–105.
3. Василюк О. М., Коваленко Н. К., Гармашева І. Л. Антагоністичні властивості штамів *Lactobacillus plantarum*, ізольованих із традиційних ферментованих продуктів України. *Мікробіологічний журнал*. 2014. Т. 76, № 3. С. 24–30.
4. Глибін В. І. Процеси і апарати біотехнологічних виробництв. Курсове проектування : посібник. Київ : НАУ, 2018. 84 с.
5. Горупа В. В. Конструкція обладнання біотехнологічних виробництв : практикум для студентів. Київ : НАУ, 2017. 64 с.
6. Гудима В., Науменко О. Дослідження впливу ліофілізації на мікрофлору заквашувальної культури для кефіру. *Продовольчі ресурси*. 2017. № 5(09). С. 154–160. URL: <https://iprjournal.kyiv.ua/index.php/pr/article/view/205> (дата звернення: 01.03.2024).
7. Державна Фармакопея України : в 3-х т. Доповнення 5 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
8. Державна Фармакопея України. Доповнення 6 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. 422 с.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						83
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

9. ДСТУ ГОСТ 2.612:2014. Єдина система конструкторської документації. Електронний формуляр. Загальні вимоги. (ГОСТ 2.612–2011, IDT). Офіц. вид. Вперше ; чинний від 2014–11–01. Київ : Мінекономрозвитку України, 2014. 47 с.

10. Екологічна біотехнологія : навч. посіб. : у 2 кн. / О. В. Швед та ін. Львів : Вид-во Львів. політехніка, 2018. Т. 1. 424 с.

11. Капрельянц Л. В. Теоретичні основи біотехнології : навч. посіб. Харків : ФАКТ, 2020. 296 с.

12. Красінько В. О. Методи контролю біотехнологічних, фармацевтичних і харчових виробництв : консп. лекцій. Київ : НУХТ, 2019. 252 с.

13. Краснопольський Ю. М., Пилипенко Д. М. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє : навч. посіб. для студентів біотехнологічних спец. Харків : Друкарня Мадрид, 2022. 151 с.

14. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2020 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с. URL: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0_2020 (дата звернення:12.03.2024).

15. Методичні рекомендації до виконання кваліфікаційної роботи бакалавра для здобувачів вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ОП «Біотехнологія» / О. С. Калюжная та ін. Харків : НФаУ, 2024. 128 с.

16. Милославський Д. К. Пробиотики: від Іллі Мечникова до сьогодення. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2020. № 2. С. 109–115. URL: http://www.internalmed-journal.in.ua/wp-content/uploads/2020/11/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB_2_2020-109-115 (дата звернення: 20.02.2024).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						84
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

17. Мікробіологія / М. Г. Сергійчук та ін. Київ : Київський університет, 2008. 541 с.

18. Пирог Т. П. Загальна мікробіологія : підручник. 2–ге вид., допов. і перероб. Київ: НУХТ, 2010. 632 с.

19. Пирог Т. П., Ігнатова О. А. Загальна біотехнологія : підручник. Київ : НУХТ, 2009. 336 с.

20. Полтавська О. А., Коваленко Н. К., Успенський І. Г. Скринінг штамів молочнокислих бактерій та біфідобактерій за пробіотичними властивостями. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2011. Т. 1, № 13. С. 6–16.

21. Пономарьов П. Х., Притульська Н. В., Донцова І. В. Генетично модифіковані організми: трансгенні культури, ферментні препарати, харчові продукти : монографія. Київ : Київ. нац. торг.–екон. ун–т, 2014. 208 с.

22. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Ч. І. Ферментація. Львів : Вид–во Львів. політехніка, 2004. 240 с.

23. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Ч. II. Обробка культуральних рідин. Львів : Вид–во Львів. політехніка, 2004. 296 с.

24. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Ч. III. Основи проектування мікробіологічних виробництв. Львів : Вид–во Львів. політехніка, 2004. 252 с.

25. Соломон А., Берник І., Бондар М. Значення функціональних кисломолочних напоїв в дієтичному та профілактичному харчуванні. *Продовольчі ресурси*. 2021. № 9(16). С. 180–191.

26. Соломон А. М., Казмірук Н. М., Тузова С. Д. Мікробіологія харчових виробництв : навч. посіб. для ВНЗ. Вінниця : РВВ ВНАУ, 2020. 312 с.

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						85
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

27. Страшнова І. В., Ямборко Г. В., Васильєва Н. Ю. Біологічна активність лактобацил різних екологічних ніш південного регіону України. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2020. № 1(48). С. 6–19. URL: <http://mbt.onu.edu.ua/article/view/200811/201745> (дата звернення: 07.02.2024).

28. Технологічне обладнання біотехнологічної і фармацевтичної промисловості : підруч. для вищ. навч. закл. / М. В. Стасевич та ін. Львів : Новий Світ–2000, 2018. 410 с.

29. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.

30. Технологія пробіотиків : підручник / С. О. Старовойтова та ін. Київ : НУХТ, 2012. 318 с.

31. Хижняк О. С. Розробка складу та біотехнології отримання комплексного пробіотичного препарату : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.

32. Черепанський В. В., Грегірчак Н. М. Особливості технологічного процесу виробництва пробіотичного препарату на основі лактобацил. *Scientific Works of NUFT* 2020. Vol. 26(3). Р. 45–59. URL: <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/32158> (Date of access: 26.03.2024).

33. Чухрай І. Л. Оптимізація фармацевтичного забезпечення пробіотиками : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Львів, 2021. 245 с.

34. A taxonmonic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae* / J. Zheng et al. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2020. Vol. 70(4). Р. 2782–2858. DOI: 10.1099/ijsem.0.004107 (Date of access: 03.03.2024).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						86
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

35. Consumer studies focus on prebiotics, probiotics, and synbiotics in food packaging: a review / S. A. Siddiqui et al. *Current Food Science and Technology Reports*. 2023. Vol. 1. P. 13–29. DOI: 10.1007/s43555-023-00003-7 (Date of access: 03.03.2024).

36. Engineered probiotics / J. Ma et al. *Microb Cell Fact*. 2022. Vol. 21. DOI: 10.1186/s12934-022-01799-0 (Date of access: 10.03.2024).

37. Food and Agriculture Organization of the United Nations. URL: <https://www.fao.org/home/en>. (Date of access: 01.02.2024).

38. Kechagia M. Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition*. 2013. Vol. 2. P. 481651. DOI: 10.5402/2013/481651 (Date of access: 14.03.2024).

39. Lactic acid bacteria and Bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods / D. M. Linares et al. *Front. Microbiol*. 2017. Vol. 8. P. 846. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00846 (Date of access: 10.03.2024).

40. Lactobacillus fermentum and its potential immunomodulatory properties / Y. Zhao et al. *Journal of Functional Foods*. 2019. № 56. P. 21–32. DOI: 10.1016/j.jff.2019.02.044 (Date of access: 03.03.2024).

41. Probiotics: Food and Agriculture Organization of the United Nations. URL: <https://www.fao.org/food/food-safety-quality/a-z-index/probiotics/en/> (Date of access: 01.02.2024).

42. Role of protective agents on the viability of probiotic Lactobacillus plantarum during freeze drying and subsequent storage / W. Savedbowom et al. *Int. F. research J*. 2017. Vol. 24, № 2. P. 787–794. URL: [http://www.ifrj.upm.edu.my/24%20\(02\)%202017/\(45\)](http://www.ifrj.upm.edu.my/24%20(02)%202017/(45)) (Date of access: 26.03.2024).

43. Singh B., Mal G., Marotta F. Designer Probiotics: Paving the Way to Living Therapeutics. *Science society*. 2017. Vol. 35(8). P. 679–682. DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.04.001 (Date of access: 20.02.2024).

44. The Prospects for the Therapeutic Implications of Genetically Engineered Probiotics / S. F. Mazhar et al. *Journal of Food Quality*. 2020. DOI: 10.1155/2020/9676452 (Date of access: 01.02.2024).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						87
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

45. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/> (Date of access: 01.02.2024).

					162.01.03.00 000 ПЗ	Арк.
						88
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

Вінокурова Марія

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри
біотехнології

XXX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**"Актуальні питання створення нових
лікарських засобів"**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.
м. Харків



Додаток 2

Характеристика дієтичних добавок із пробіотичними та пребіотичними компонентами та їх комбінації (за даними відкритих джерел)

№	Назва, лік.форма	Виробник	Склад	Показання до застосування
1	Лактіале капсули по 230 мг №30	Фармак, Україна	Кожна капсула містить 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> – сумарно 1,00 x10 ⁸ на капсулу; допоміжні речовини: фруктоолігосахаріди, стеарат магнію (E470).	Комплекс корисної мікрофлори, що міститься в дієтичній добавці «Лактіале», підтримує рівновагу імунної та нервової системи, сприяє відновленню балансу мікрофлори кишечника при його порушенні внаслідок лікування антибіотиками, змін клімату під час подорожей, впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, стресів, нерегулярного і неякісного харчування, переїдання і зниженні імунітету, відсутності доброякісної питної води.
2	Лінекс форте капсули тв. №14 (7x2) у бліс.	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія/Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia	діючі речовини: 1 капсула містить суміш пробіотиків: <i>Lactobacillus acidophilus</i> – не менше 1 × 10 ⁹ КУО (приблизно 25,74 мг), <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> – не менше 1 × 10 ⁹ КУО (приблизно 3,06 мг); допоміжні речовини: мальтодекстрин, Beneo® Synergy 1 (інулін, олігофруктоза (глюкоза + фруктоза + сахароза), магнію стеарат; оболонка капсули: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).	Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, здуття та інших порушень з боку травного тракту, спричинених: вірусними або бактеріальними інфекціями травного тракту (наприклад, ротавірусна інфекція, діарея мандрівників); застосуванням протимікробних засобів (антибіотиків або інших синтетичних протимікробних препаратів).
3	Ентерожерміна форте суспензія ор. по 5 мл №10 у флак.	Опелла Хелскеа, Італія	діюча речовина: спори полірезистентного штаму <i>Bacillus clausii</i> ; 1 флакон по 5 мл містить спори полірезистентного штаму <i>Bacillus clausii</i> 4 × 10 ⁹ ; допоміжна речовина: вода очищена.	Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу. Допоміжна терапія, спрямована на відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами. Гострі та хронічні шлунково-кишкові захворювання у немовлят, пов'язані з інтоксикацією або дисбактеріозом кишечника та дисвітамінозом.
4	Ентерол 250 порошок д/ор. заст. по 250 мг №10	Біокодекс, Франція	діюча речовина: 1 пакетик містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, фруктоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, смакова добавка «тутті фрукті».	Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків. Дисбіоз кишечника. Гостра та хронічна бактеріальна діарея. Гостра вірусна діарея. Синдром подразненого кишечника. Діарея мандрівника. Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> .

				Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням.
5	Ліноорм капсули №20	«Харківська ФФ ПП» «Георг Біосистеми» Україна	суміш пробіотичних культур Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium bifidum – не менше 0,5x10 ⁹ КУО; допоміжні речовини: клітковина рослинна, магнію стеарат, глюкоза. Без ГМО.	Дієтична добавка до раціону харчування – джерело лакто- і біфідобактерій; сприяє загальному зміні організму, нормалізації функціонування шлунково-кишкового тракту, підтримці балансу кишкової мікрофлори, а також його відновленню при порушенні внаслідок вживання антибіотиків; запобігає виникненню дисбіозу та проявів харчової алергії.
6	Пробам Лакто Ваум Pharm капсули №20	«Баум Фарм Гмбх», Україна	Альтодекстрин, комплекс біфідо- і лактобактерій (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei) (4,7%), капсула: желатин.	Комплекс, що містить ліофілізовані життєздатні лакто- і біфідобактерії, який сприяє підтриманню і відновленню балансу нормальної мікрофлори кишечника, покращенню функціонального стану кишечника, підтриманню рівноваги імунної системи і підвищенню неспецифічної резистентності організму.
7	Лактімак Форте капсули з відстроч. вивіт. №30	Macleods Pharmaceuticals, Індія	Lactobacillus acidophilus 500 млн Lactobacillus rhamnosus 1 млрд Sacchromyces boulardii 30 млн Bifidobacterium lactis 275 млн Bifidobacterium longum 10 млрд Clostridium butyricum 2 млн Bacillus clausii spores 2 млрд Fructo oligosaccharides	Лактімак Форте застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при наступних станах: порушенні рівноваги мікрофлори кишечника, яке характеризується такими симптомами як діарея, запор, здуття живота, метеоризм, нудота, блювота, відрижка, біль в животі; гострій та хронічній бактеріальній діареї; гострій вірусній діареї; діареї мандрівників; профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків; псевдомембранозному коліті та захворюваннях обумовлених Clostridium difficile; синдромі подразненого кишечника; діареї, пов'язаній з тривалим ентеральним, нерегулярним та нерациональним харчуванням; порушенні мікрофлори при зниженому імунітеті, стресах.
8	Пробіотикс 2в1 Нова формула Solution pharm капсули №20	Фармаком, Україна	Одна капсула містить суміш пробіотичних культур (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reteri, Bifidobacterium bifidum) - не менше 0,5x10 ⁹ КУО.	Для нормального функціонування шлунково-кишкового тракту, попередження дисбіозу і харчової алергії. Сприяє підтримці балансу кишкової мікрофлори, а також його відновленню при порушеннях внаслідок лікування антибіотиками. Має загальнозміцнюючі властивості, підтримує імунну систему організму.
9	Пробіонекс Йогурт Fidem Pharm капсули №20	Форсаж плюс, Україна	Комплекс біфідо- і лактобактерій (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei)	Комплекс, що містить ліофілізовані життєздатні лакто- і біфідобактерії, який сприяє підтриманню і відновленню балансу нормальної мікрофлори кишечника, покращенню функціонального стану кишечника, підтриманню рівноваги імунної системи і підвищенню неспецифічної резистентності організму. Перед вживанням рекомендується

				консультація лікаря.
10	Пробімакс Форте Ілан Фарм капсули №20	Ілан Фарм, Україна	Lactobacillus helveticus R0052, Bifidobacterium lactis B94, Bifidobacterium longum HA-135, Bifidobacterium breve HA-129, Lactobacillus rhamnosus HA-111, Streptococcus thermophilus HA-110, Bifidobacterium bifidum HA-132, Lactobacillus casei HA-108, Lactobacillus plantarum R1012	робімакс Форте рекомендований як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело живих штамів бактерій з метою регуляції діяльності шлунково-кишкового тракту при порушенні балансу мікрофлори кишечника (дисбактеріоз): внаслідок кишкових інфекцій бактеріального та вірусного походження, функціональних розладів кишечника (діареї, запорах); під час або після антибіотикотерапії; при пригніченні імунітету, порушеннях обміну речовин, алергічних проявах; при вживанні неякісних харчових продуктів і питної води, незбалансованому харчуванні і переїданні, дії несприятливих чинників навколишнього середовища, фізичному та емоційному стресі, різкій зміні кліматичних і часових поясів, при перебуванні в екстремальних умовах. Кислотостійка капсула Пробімакс Форте забезпечує життєздатність пробіотичних бактерій в кишечнику і зберігає їх високу біологічну активність протягом тривалого часу. Може бути рекомендована як додаткове джерело культурибактерій для підтримки балансу мікрофлори кишечника.
11	Неофлорум капсули №10 у бан.	Lallemand Health Solutions, Канада	1 капсула містить: активні інгредієнти: комбінація пробіотичних бактерій (Bifidobacterium longum, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus) - не менше 5 x 10 ⁹ КУО, дріжджів (Saccharomyces boulardii) – 125 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: крохмаль картопляний, магнію стеарат; аскорбінова кислота (антиоксидант); оболонка капсули: гідроксипропілметилцелюлоза, барвник: титану двоокис.	Рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело пробіотичних лакто- та біфідобактерій (Bifidobacterium longum, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus), дріжджів (Saccharomyces boulardii) з метою регуляції діяльності та відновлення природної здорової мікрофлори шлунково-кишкового тракту як складової кишкового бар'єру, що захищає від проникнення алергенів і токсинів у кров та має позитивний вплив на імунну систему, стан шкіри та метаболізм. При ризику виникнення діареї та для корекції її наслідків, при лікуванні антибіотиками та при порушенні дієти, для попередження розвитку дисбіозів різної етіології та зменшення їх проявів (діарея, закреп, метеоризм, здуття та інш.), у т.ч. при СПК та захворюваннях шлунку і дванадцятипалої кишки, асоційованих із Helicobacter pylori; для покращення стану шкіри, зокрема при шкірних захворюваннях (алергодерматозах,

				вугревій хворобі та інш.).
12	Зафакол IQ таблетки, в/о, киш./розч. №30	Фармюніон БСВ ДевелопментІталія	Масляна кислота, Інулін, Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium longum, Вітамін D3	Дієтична добав-ка до раціону харчування - додаткове джерело масляної кислоти, вітаміну D3, інуліну, лакто- та біфідобактерій. Завдяки комплексній дії складових Зафакол IQ сприяє: нормальному функціонуванню клітин слизової оболонки товстого кишечника, усуненню дискомфорту в області кишечника, регуляції випорожнень, підтримці нормального балансу та оптимізації якісного складу кишкової мікрофлори, покращенню якості життя та психо-емоційного стану людини.
13	БіоГая Протектіс краплі по 5 мл у флак.	Delta Medical Promotions, Швейцарія	Активний інгредієнт: Lactobacillus reuteri Protectis (100 млн. КУО життєздатних бактерій в 5 краплях), допоміжні речовини: соняшникова олія, тригліцериди каприлові, агент антизкомкувач: діоксид кремнію аморфний. Без ГМО.	Застосовується для: відновлення мікрофлори шлунково-кишкового тракту з перших днів життя; профілактики нападів кишкової коліки і підвищеного газоутворення, зригування і запорів у дітей грудного та раннього віку; профілактики ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту після терапії антибіотиками і хіміотерапевтичними засобами; захисту організму від інфекцій (при зниженому імунітеті). У комплексному лікуванні: алергічних станів (зокрема, при діатезі у дітей, атопічний дерматит); бактеріальних і мікотичних інфекцій у недоношених новонароджених; хелікобактерної інфекції.
14	Йогурт капсули по 2 млрд актив. клітин №30 у флак. поліет.	Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc. Канада	діюча речовина: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus salivarius subsp. thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus; 1 капсула містить 2 млрд або 4 млрд активних клітин (колонієутворюючих одиниць (КУО)) Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus salivarius subsp. thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus; допоміжні речовини: лактоза, магнію стеарат, кислота аскорбінова; оболонка капсули: желатин.	Профілактика та лікування гострих гастроентеритів у дітей та дорослих. Профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї у дорослих та дітей. У комплексній терапії алергічних захворювань (атопічних дерматитів, харчової алергії).
15	Према порошок по 2.8 г №10 у саше	Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc. Канада	фруктоолігосахариди, мальтодекстрин, Lactobacillus rhamnosus GG.	Нормалізація мікрофлори кишківника і його функціонального стану: дисбактеріоз, кольки, закрепи, діарея; синдром подразненого кишківника (проявляється переважно закрепами, здуттям, коліками); профілактика побічної дії при прийомі антибіотиків

				(діарея, біль, здуття), профілактика харчової алергії.
16	Пробіз капсули №30	Unic Biotech Ltd, Індія	Lactobacillus acidophilus 2 x 10 ⁹ КУО, Lactobacillus rhamnosus 1,5 x 10 ⁹ КУО, Lactobacillus plantarum 1,5 x 10 ⁹ КУО, Lactobacillus reuteri 1 x 10 ⁹ КУО, Lactobacillus casei 1 x 10 ⁹ КУО, Bifidobacterium bifidum 1 x 10 ⁹ КУО, Saccharomyces boulardii 2 x 10 ⁹ КУО. Всього 10,0 x 10 ⁹ КУО живих пробіотичних організмів	Пробіотичний комплекс біфідо- і лактобактерій та сахароміцетів Пробіз може бути використаний для підтримки рівноваги кишкової мікрофлори та для забезпечення багаторівневого захисту кишечника. Saccharomyces boulardii, що входять до складу комплексу, не руйнуються під впливом шлункового соку і, введені орально, в цілісному стані потрапляють в кишечник. Пробіз, як джерело сахароміцетів, також рекомендують за необхідності збільшення ферментативної функції кишечника шляхом підвищення активності дисахаридаз епітелію кишечника: лактази, сахарозо-альфа-глюкозидази і мальтази.
17	Нормагут капсули №10	Mega Lifesciences Company Ltd, Таїланд	діюча речовина: ліофілізовані сухі дріжджі Saccharomyces boulardii; 1 капсула містить 250 мг ліофілізованих сухих дріжджів Saccharomyces boulardii з мінімумом 1010 клітин/г, що включає: 221,25 мг дріжджів і 28,75 мг лактози моногідрату; допоміжні речовини: лактоза безводна, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), мідні комплекси хлорофілінів (Е 141), вода очищена.	Профілактика і лікування колітів та діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків. Дисбіоз кишечника. Гостра та хронічна бактеріальна діарея. Гостра вірусна діарея. Діарея мандрівника. Синдром подразненого кишечника. Псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені Clostridium difficile. Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням.
18	Йогурт Lacto Smart капсули №30	Євро Плюс, Україна	Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus salivarius subsp. thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus	Може бути рекомендована лікарем як джерело молочно-кислих мікроорганізмів (Лактобактерій) та інуліну (Пребіотику), з метою створення оптимальних дієтологічних умов для нормального функціонування шлунково-кишкового тракту. Сприяє нормальному мікробіоценозу кишечника та загальному зміцненню імунітету організму.
19	Лінонорм Екстра капсули №30	«Георг Біосистеми» Україна	1 капсула: суміш пробіотичних культур Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbruesckii subsp. (bulgaricus) - не менше 5*10 ⁹ КУО; допоміжні речовини: інулін, желатин, барвник титану діоксид.	Дієтична добавка до раціону харчування - пробіотик, сприяє нормалізації функціонування шлунково-кишкового тракту, підтримці балансу та відновленню нормальної мікрофлори кишечника, поліпшенню травлення та засвоєння їжі, підвищенню імунітету, зниженню ризику проявів алергії. Допомагає відновленню і стабілізації мікрофлори кишечника під час лікування антибіотиками. Має загальнозміцнюючі властивості.
20	Лактіале Жерміна суспензія по 5 мл №10 у флак.	Фармак, Україна	5 мл (ml) суспензії у флаконі містять спори Bacillus clausii UBBC-07 – 2 млрд КУО (CFU), очищену воду.	Може бути рекомендована лікарем до раціону харчування для підтримки нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори при кишкових

				інфекціях, інтоксикаціях, порушенні травлення, незбалансованій дієті та прийомі антибіотиків. Полегшує перебіг діареї, біль у животі, зменшує газоутворення.
21	Ентерол 250 капсули по 250 мг №30	Біокодекс, Франція	діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат.	Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків. Дисбіоз кишечника. Гостра та хронічна бактеріальна діарея. Гостра вірусна діарея. Синдром подразненого кишечника. Діарея мандрівника. Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> . Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням.
22	Лактовіт форте капсули №28	Фармасьютікалс Приват Лімітед / Mepro Pharmaceuticals Private Limited. Великобританія	діючі речовини: фолієва кислота, вітамін B12, Lactic Acid Bacillus <i>Bacillus coagulans</i> (<i>Lb.sporogenes</i>)); 1 капсула містить фолієвої кислоти 1,5 мг, вітаміну B12 15 мкг, Lactic Acid Bacillus (<i>Bacillus coagulans</i> (<i>Lb.sporogenes</i>)) 120 мільйонів спор; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, лактоза, моногідрат; склад капсули: желатин, вода очищена, натрію лаурилсульфат, метилпарабен (E 218), пропілпарабен (E 216), діамантовий блакитний (E 133), кармоїзин (E 122), тартразин (E 102), титану діоксид (E 171).	Лактовіт Форте призначають для лікування дорослих і дітей віком від 6 місяців, які страждають на хронічні коліти різної етіології, у тому числі неспецифічні виразкові коліти; у разі соматичних захворювань, ускладнених дисбактеріозами, що виникли в результаті застосування антибіотиків, сульфаніламідних препаратів та з інших причин; для лікування хворих з порушеннями з боку кишечника, які перенесли гострі кишкові інфекції, спричинені патогенними і умовно-патогенними бактеріями; також застосовують в акушерсько-гінекологічній практиці при неспецифічних запальних захворюваннях геніталій та передпологовій підготовці вагітних групи ризику із порушенням чистоти вагінального секрету до III—IV ступеня. При проведенні підтримуючої терапії при кропив'янці, екземі, дитячому діатезі, атопічному дерматиті.
23	Йогурт Norm капсули по 180 мг №30 у бліст.	Georg BioSystems, Україна	Клітковина рослинна або порошок пектину, глюкоза, стеарат магнію, ліофільно висушена біомаса лактобактерій: <i>Lactobac. Rhamnosus</i> LB 5,0×10 ⁹ KYO і <i>Lactobac. Murinus</i> LNS 2,5×10 ⁸ KYO.	Сприяє нормалізації роботи шлунково-кишкового тракту та покращенню евакуаторної функції кишечника; запобігає виникненню дисбактеріозу. Не містить ГМО. Додатки дієтичні не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.
24	Лацидоентер капсули №10	Фармюніон БСВ ДевелопментУкраїна	<i>Saccharomyces boulardii</i> – 0,25 г (6,25 млрд.) <i>Lactobacillus plantarum</i> – 0,017 г (5 млрд.) Цинк – 10 мг	Дієтична добавка до раціону харчування – джерело <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> та цинку. Сприяє нормалізації функціонального стану кишечника та підтримці балансу його мікрофлори.
25	Опелфера капсули тверді №20	World Medicine, Румунія	1 капсула тверда містить: основні речовини: живі ліофілізовані бактерії - 1,94·10 ⁹ KYO (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> -	Опелфера рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело пробіотичних лакто- та біфідобактерій, ефірних

			0,5·10 ⁹ КУО, <i>Lactobacillus plantarum</i> - 0,2·10 ⁹ КУО, <i>Streptococcus thermophilus</i> - 0,5·10 ⁹ КУО, <i>Lactobacillus acidophilus</i> - 0,5·10 ⁹ КУО, <i>Bifidobacterium</i> spp. (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>) - 0,24·10 ⁹ КУО); <i>Saccharomyces boulardii</i> - 65 мг; сухий екстракт квіток ромашки аптечної (<i>Matricaria chamomilla</i> L.) - 50 мг; інулін - 200 мг.	олій, а також флавоноїдів, полісахаридів, макро- та мікроелементів, каротину, аскорбінової кислоти, β-ситостерину, холіну, органічних кислот з метою регуляції діяльності мікрофлори ШКТ та поліпшення травлення.
26	Максібаланс капсули по 200 мг №20	Алліанз Біосайнсіз, Індія	<i>Streptococcus faecalis</i> T-110, <i>Clostridium butyricum</i> TO-A , <i>Bacillus mesentericus</i> TO-A , <i>Lactic acid bacillus</i> (<i>Lactobacillus sporogenes</i>), наповнювач (порошкова целюлоза), оболонка капсули: желатин, барвники (діамантовий синій, титану діоксид , тартразин). Без ГМО.	Може бути рекомендована як додаткове джерело пробіотичних мікроорганізмів для підтримки нормального мікробіоценозу кишечника та загального зміцнення організму. Комплекс корисної мікрофлори відіграє важливу роль у забезпеченні стійкості організму до шкідливого впливу навколишнього середовища, у тому числі під час прийому антибіотиків, в ситуаціях, пов'язаних з ризиком розвитку кишкових розладів, при зміні раціону харчування та умов навколишнього середовища, подорожах.
27	Бревелак капсули №20	World Medicine, Румунія	основні інгредієнти: пробіотичні культури: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> R1058, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011, <i>Bifidobacterium breve</i> R0070, <i>Streptococcus thermophilus</i> R0083, <i>Bifidobacterium bifidum</i> R0071, <i>Lactobacillus casei</i> R0215, <i>Lactobacillus plantarum</i> R1012 не менше 1,5 × 10 ⁹ КУО вітамін С (аскорбінова кислота) 50 мг фруктоолігосахаріди 39 мг вітамін В2 (рибофлавін) 0,6 мг вітамін В6 (піридоксину гідрохлорид) 0,6 мг вітамін В1 (тіаміну мононітрат) 0,5 мг допоміжні речовини: крохмаль картопляний, магнію стеарат; капсула: гіпромелоза (наповнювач), титану діоксид (замутнювач).	В якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело пробіотичних лакто- і біфідобактерій, фруктоолігосахаридів і вітамінів з метою регуляції діяльності мікрофлори шлунково-кишкового тракту, поліпшення травлення, підтримки нормального балансу вагінальної мікрофлори.
28	Актив Флора Дуо Плюс капсули №10	Alpen Pharma, Швейцарія	Активні речовини: <i>Saccharomyces boulardii</i> DBVPG 6763 - 250 мг (mg), 5x10 ⁹ КУО (KFO); <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 (мікрокапсульований) – 15 мг (mg), 2x10 ⁹ КУО (KFO); інулін – 48,8 мг (mg); допоміжні речовини: діоксид	Рекомендована для включення до раціону харчування дітей від 2 місяців та дорослих для підтримки або відновлення нормального балансу кишкової мікрофлори при можливому порушенні функціонального стану шлунково-кишкового тракту (застосування антибіотиків, зміна характеру харчування, діарея та ін.),

			кремнію, солі жирних кислот магнію.	та при станах організму, що побічно пов'язаний із дисбалансом кишкової мікрофлори.
29	Лактофор 10 порошок №10 у саше	Ananta Medicare, Індія	Склад (на 1 саше): лактитол – 10 g (г), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (ацидофільна паличка) – $12 \cdot 10^6$ CFU (КУО), симетикон – 80 mg (мг), кислота фолієва – 200 mg (мкг), вітамін B12 – 1,4 mg (мкг). Допоміжні речовини: консервант бензоат натрію (E 211).	Може бути рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин при закрепах, для полегшення дефекації (в тому числі при геморої, підготовці до ендоскопічних і рентгенологічних досліджень). Також може бути рекомендований при дисбактеріозі з метою нормалізації мікрофлори кишечника.
30	Флорбілакт Arbor Vitae комплекс пробіотиків капсули по 500 мг №20 (10x2)	Юніфарма, ТОВ (Тернофарм), Україна	1 капсула кишковорозчинна містить: діючі речовини: Flora-Focus® – унікальна комбінація з 15 штамів корисних молочнокислих бактерій і цинку: <i>Bifidobacterium breve</i> BB-G95 $\geq 1 \times 10^9$ (3,33 мг); <i>Bifidobacterium bifidum</i> BB-G90 $\geq 1 \times 10^9$ (5,0 мг); <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp <i>lactis</i> BL-G101 $\geq 1 \times 10^9$ (4,0 мг); <i>Bifidobacterium longum</i> ssp <i>longum</i> BL-G301 $\geq 1 \times 10^9$ (10,0 мг); <i>Bifidobacterium longum</i> ssp <i>infantis</i> BI-G201 $\geq 1 \times 10^9$ (20,0 мг); <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-G80 $\geq 2 \times 10^9$ (10,0 мг); <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-G18 $\geq 2 \times 10^9$ (4,0 мг); <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lr-G14 $\geq 3 \times 10^9$ (6,0 мг); <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp <i>bulgaricus</i> LB-G40 $\geq 0,5 \times 10^9$ (20,0 мг); <i>Lactobacillus casei</i> LC-G11 $\geq 2 \times 10^9$ (3,33 мг); <i>Lactobacillus paracasei</i> LPc-G110 $\geq 1 \times 10^9$ (2,5 мг); <i>Lactobacillus reuteri</i> LR-G100 $\geq 2 \times 10^9$ (10,0 мг); <i>Lactobacillus salivarius</i> LS-G60 $\geq 0,5 \times 10^9$ (5,0 мг); <i>Lactobacillus helveticus</i> LH-G51 $\geq 1 \times 10^9$ (5,0 мг); <i>Lactobacillus gasseri</i> LG-G12 $\geq 1 \times 10^9$ (5,0 мг); Цинку глюконат (37,5 мг), що містить 5 мг цинку.	Добавка дієтична може бути рекомендована для вживання з метою відновлення захисної кишкової мікрофлори, при діареї або запорі, здутті живота, синдрому подразненого кишечника, харчовій непереносимості лактози, при імунодефіциті та для відновлення нормального функціонального стану організму після перенесеної хвороби. Може застосовуватись разом з антибіотиками. Усуває неприємний запах з рота.
31	Йогурт Постантибіотик капсули по 180 мг №30	Georg BioSystems, Україна	Клітковина рослинна або порошок пектину, інулін, глюкоза, стеарат магнію, ліофільно висушена біомаса лактобактерій: <i>Lactobac. Rhamnosus</i> LB 5,0 $\times 10^9$ КУО і <i>Lactobac. Murinus</i> LNS 2,5 $\times 10^8$ КУО, екстракт дріжджів.	Йогурт Postantibiotic® («Йогурт Постантибіотик») – добавка дієтична до раціону харчування, яка може бути рекомендована як джерело лактобактерій (<i>Lactobac. Rhamnosus</i> LB та <i>Lactobac. Murinus</i> LNS). Сприяє запобіганню виникнення дисбактеріозу та зниженню токсичного впливу на печінку під час

				та після прийому антибактеріальних та хіміотерапевтичних препаратів.
32	ДермаПРО капсули №30	Дельта Медікал, Швейцарія	1 капсула містить: фруктоолігосахариди, оболонка капсули: гідроксипропілметилцелюлоза E 464; Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103 (Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103, мальтодекстрин), Bifidobacterium breve DSM 16604 (Bifidobacterium breve DSM 16604, мальтодекстрин), барвник: діоксид титану E 171.	відновленню мікрофлори кишечника і кишкового бар'єра, що захищає від проникнення алергенів і токсинів у кров; синтезу пейєровими бляшками кишечника імуноглобуліну А (IgA), який, потрапляючи в шкіру лімфатичними каналами, забезпечує нормалізацію місцевого імунітету шкіри; припиненню розмноження та розвитку умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, зокрема на шкірі (Propionibacterium Acne, E. coli, Clostridium, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus тощо). Це, своєю чергою, сприяє зниженню ризику виникнення бактеріальних та грибкових уражень шкіри; усуненню пускового механізму розвитку дерматитів і дерматозів за рахунок відновлення бар'єрної функції кишечника і нормалізації імунної відповіді.
33	Йогурт Comfort капсули по 200 мг №30	Georg BioSystems, Україна	Клітковина рослинна або порошок пектину, глюкоза, екстракт кореню ревеня, стеарат магнію, ліофільно висушена біомаса лактобактерій: Lactobac. Rhamnosus LB 5,0×10 ⁹ KYO і Lactobac. Murinus LNS 2,5×10 ⁸ KYO.	Сприяє нормалізації роботи шлунково-кишкового тракту та покращенню евакуаторної функції кишечника; запобігає виникненню дисбактеріозу.
34	Флувир порошок №10 у саше	Дельта Медікал, Швейцарія	допоміжні речовини: пребіотичні волокна фруктоолігосахариди, наповнювач мальтодекстрин; активні інгредієнти: Bifidobacterium lactis BS01, Lactobacillus plantarum LP01, Lactobacillus plantarum LP02, Lactobacillus rhamnosus LR04, Lactobacillus rhamnosus LR05. Без ГМО. Симбіотик.	Застосовується як дієтична добавка до раціону харчування дітей віком від 12 років та дорослих, як додаткове джерело життєздатних молочнокислих бактерій Lactobacillus та Bifidobacterium з метою нормалізації мікрофлори кишечника та поліпшення його функціонального стану і загальної опірності організму найпоширенішим у зимовий період вірусним та бактеріальним інфекціям верхніх дихальних шляхів, для запобігання дисбіозу та антибіотик-асоційованій діареї під час і після прийому антибіотиків, а також харчовій алергії.
35	Біфідумбактерин порошок по 0,5 г №10	Віво Актив, Україна	Одна доза містить: не менше 10 ⁷ живих біфідобактерій. Допоміжні речовини: сахароза - від 7 до 10%, желатин харчовий - від 0,7 до 1,0%, молоко знежирене - від 15 до 25%.	для лікування при тривалих кишкових дисфункціях невідомої етіології; при гострих кишкових інфекціях (в комплексному лікуванні дизентерії, сальмонельозу, ешеріхіозу, вірусних діарей), при тривалих кишкових дисфункціях стафілококової етіології, а також для лікування реконвалесцентів після гострих кишкових інфекцій при тривалій дисфункції кишечника; в комплексному лікуванні дітей (в тому числі новонароджених,

				недоношених), хворих на пневмонію, сепсис та інші гнійно-інфекційні хвороби, для профілактики розладів функції кишечника та запобігання розвитку виразково-некротичного ентероколіту; При захворюваннях жіночої статеві сфери: при порушенні чистоти вагінального секрету до III-IV ступеня у вагітних групи "ризик", при бактеріальних кольпітах, викликаних стафілококом та кишковою паличкою (у монофлорі в асоціаціях), а також при сенільних кольпітах гормональної природи.
36	Лакто капсули киш./розч. по 250 мг №16 у флак.	СКМ Хербосьютікалс, Індія	Lactobacillus sporogenes 0,325x109 Lactobacillus rhamnosus 0,325x109 Bifidobacterium longum 0,325x109 Saccharomyces boulardii	Може бути використана додатково до різноманітного та збалансованого раціону харчування як джерело корисної мікрофлори з метою підтримки нормального балансу мікрофлори кишечника в ситуаціях, що пов'язані з підвищенням ризику розвитку кишкових розладів, в тому числі при зміні раціону харчування, переїзді, подорожах.
37	Сантіжен Форте капсули №20	Ananta Medicare Ltd, Індія	Lactobacillus sporogenes (Bacillus coagulans) – 100 x 106 KYO (CFU); Streptococcus faecalis (Enterococcus faecalis) – 60 x 106 KYO (CFU); Clostridium butyricum – 4 x 106 KYO (CFU) Bacillus mesentericus – 2 x 106 KYO (CFU);	відновленню екобалансу кишкової мікрофлори; попередженню порушення мікрофлори кишечника при прийомі антибіотиків (антибіотик асоційована діарея); нормалізації стану при розладах шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з наявністю шлунково-кишкових інфекцій; нормалізації травлення, за рахунок вироблення травних ферментів; зміцненню опірних сил організму, шляхом покращення роботи імунітету проти мікробних інфекцій
38	Лінекс бебі порошок д/ор. сусп. 1000000000 кyo/пак по 1.5 г №10 у пак.	Лек Фармацевтична компанія, Словенія	діюча речовина: Bifidobacterium animalis subsp. lactis; 1 пакет (1,5 г) порошку для оральної суспензії містить 1 000 000 000 KYO Bifidobacterium animalis subsp. lactis; допоміжна речовина: мальтодекстрин.	Немовлятам від народження та дітям віком до 12 років: для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника; як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних: * вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями), * лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).
39	Ентеробіотик Fidem Pharm капсули №10	Чарлі, Україна	1 капсула містить 250 мг (mg) ліофілізованих сухих дріжджів штаму Ентеробіотик® ESB (Сахароміцети буларді (лат. Saccharomyces boulardii)); допоміжні речовини: мальтодекстрин.	Для профілактики діареї або в комплексній терапії, якщо лікар не призначив інакше, дорослим і дітям віком старше 12 років по 1 капсулі 1-2 рази на добу, дітям у віці від 3 до 12 років по 1 капсулі один раз на добу (вміст капсули за потреби розчинити в 50-100 мл (ml) кип'яченої питної

				води кімнатної температури).
40	Пробіланс капсули по 400 мг №20 у конт.	Артеріум, Україна	Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Enterococcus faecium W54, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W21, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19.	Рекомендується вживати при можливому порушенні балансу кишкової мікрофлори: при використанні антибіотиків, стресі, зміні характеру харчування, при порушенні режиму і погіршенні якості харчування, при станах організму (алергія, синдром подразненого кишечника і т. д.), які опосередковано пов'язані з дисбалансом кишкової мікрофлори .
41	Бажана капсули №10	Софарма, Болгарія	Saccharomyces boulardii Lactobacillus acidophilus Lactobacillus rhamnosus Інулін	Для пацієнтів, які приймають антибіотики та деякі інші ліки, Бажана рекомендується як засіб для стабілізації мікробіому кишківника. Крім того, засіб сприяє зміцненню організму та імунітету, поліпшенню травлення і засвоєння їжі, зменшенню розвитку алергії.
42	Пробулар капсули №20	Форсаж Плюс, Україна	Сахароміцети буларді (Saccharomyces boulardii) (58,1%), інулін (23,3%), харчові волокна (16,3%), комплекс лакто- і біфідобактерій (Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricum; Bifidobacterium infantis) (2,3%); капсула: желатин.	Комплекс, що містить ліофілізовані життєздатні лакто- та біфідобактерій, сахароміцети буларді та пребіотики, який підтримує рівновагу імунної системи, сприяє відновленню балансу мікрофлори кишечника при його порушенні.
43	ФерментФлор капсули №30	Сінтал Діетикс, Італія	активні інгредієнти: інулін - 100 мг (mg), суміш пробіотичних бактерій - 37 мг (mg) (Bifidobacterium animalis spp. lactis - 1,25x10 ⁹ КУО (CFU), Bifidobacterium bifidum - 0,75x10 ⁹ КУО (CFU), Lactobacillus acidophilus - 1x10 ⁹ КУО (CFU), Lactobacillus rhamnosus - 1x10 ⁹ КУО (CFU), Streptococcus thermophilus - 1x10 ⁹ КУО (CFU), вітамін В5 (кальцію пантотенат) - 5 мг (mg), вітамін В1 (тіаміну гідрохлорид) - 0,7 мг (mg), вітамін Вв (піридоксину гідрохлорид) - 0,7 мг (mg), вітамін В2 (рибофлавін) - 0,7 мг (mg), Фотієва кислота (птероїл-моноголутамінова кислота) - 100 мкг (Ng), вітамін В12 (ціанокобаламін) - 0,5 мкг (ug). Допоміжні речовини: кукурудзяний мальтодекстрин; антикомкувачі: магнієві солі жирних кислот, кремнію діоксид; оболонка капсули: гідроксипропілметил-целюлоза, білий пігмент титану діоксид.	У терапії: при соматичних захворюваннях ускладнених дисбактеріозом, при дисбактеріозі, що виник в результаті застосування антибіотиків, в складі комплексної терапії при анемії та вітамінної недостатності. В гінекології: в складі комплексної терапії при вагінальному кандидозі, бактеріальному вагінозі та при вагінальних дисбіозах. У дерматології: в складі комбінованої терапії алергічних дерматитів (кропив'янка, екзема, нейродерміт), юнацькі вугрі. У проктології: в складі комплексної терапії при хронічному коліті різної етіології, в тому числі при неспецифічному виразковому коліті, кольпітах. В гастроентерології: в складі комплексної терапії при наявності дисфункції кишківника або дисбактеріозу, а також після перенесених гострих кишкових інфекцій. В складі комплексної терапії при синдромі роздратованого кишківника, в комплексній терапії Helicobacter pylori-асоційованої диспепсії.

				В урології: в складі комплексної терапії при дисбалансі біоти урогенітального тракту.
44	Ентеронорм капсули киш./розч. по 500 мг №30	Елемент Здоров'я, Україна	Lactobacillus acidophilus 5x108 КУО/г Lactobacillus rhamnosus 9x108 КУО/г Lactobacillus plantarum 2x107 КУО/г Lactobacillus casei 4x108 КУО/г Bifidobacterium bifidum 5x108 КУО/г Bifidobacterium longum 8x108 КУО/г Saccharomyces boulardii 3x107 КУО/г селен 0,05 мг олігофруктоза 40 мг інулін	Рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело життєздатних пробіотичних мікроорганізмів, з метою нормалізації мікрофлори кишківника, при дисбіозах різного генезу; в період підвищеного ризику розвитку кишкових розладів (в т. ч. під час подорожей), при синдромі роздратованого кишківника та інших функціональних порушеннях травної системи; для відновлення природного захисту організму після перенесених захворювань, зменшення вираженості і частоти побічних ефектів при антибіотико-, гормональній, променевої та хіміотерапії, в комплексному лікуванні гострих та хронічних захворювань, метаболічних розладів (в т.ч. надлишкової ваги), грибкових захворювань, для профілактики остеопорозу, диселементозів та гіповітамінозів, при алергічних реакціях, гормональній дисфункції (порушеннях менструального циклу, в комплексному лікуванні безпліддя, імпотенції різного генезу, мастопатії), вугревих висипах, для зниження ризику виникнення ускладнень в комплексному лікуванні новоутворень, дезінтоксикації організму, виведення важких металів, рекомендується при психо-емоціональних та фізичних стресах.
45	Продефенц капсули №30	Mega Lifesciences Company, Таїланд	Lactobacillus Acidophilus NCFMTM 1 • 109 КУО (CFU) *; Bifidobacterium Lactis BL-04 2 • 109 КУО (CFU) *; полідекстроза 120 мг; допоміжні речовини: наповнювачі (мікрокристалічна целюлоза, полідекстроза), (кремній колоїдний, стеарат магнію), матеріал капсули: гіпромелоза, стабілізатор (карагенан), консервант (ацетат калію).	Може бути рекомендований для включення в раціони харчування: для підтримки імунітету; для підтримки нормального балансу кишкової мікрофлори; при алергії, зміні характеру харчування, стреси; для збереження нормального стану шкіри і слизових оболонок (в тому числі верхніх дихальних шляхів).
46	Субалін Форте капсули №10	Біофарма, Україна	Спори і живі мікробні клітини Bacillus subtilis – не менше 2•109 КУО; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид, натрію цитрат, магнію стеарат, цукор кристалічний (сахароза).	«Субалін-Форте» рекомендований як дієтична добавка до раціону харчування, що є джерелом активної культури Bacillus subtilis для дорослих і дітей від 12 років з метою нормалізації мікрофлори кишечника та поліпшення його функціонального стану в ситуаціях, пов'язаних із підвищенням ризику кишкових порушень, у тому числі при зміні раціону харчування, переїзді, подорожах; покращення травлення;

				підвищення імунітету й загальної опірності організму до інфекцій дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту; запобігання дисбіозу та антибіотик-асоційованої діареї під час прийому антибіотиків.
47	Мегалакт капсули №20	Панацея Хербалс, Індія	Bacillus coagulans - 4 x 10 (9) КУО (cfu); Lactobacillus rhamnosus - 1 x 10 (9) КУО (cfu); Bifidobacterium longum - 1 x 10 (9) КУО (cfu); Saccharomyces boulardii - 1 x 10 (9) КУО (cfu); Lactobacillus acidophilus - 1 x 10 (9) КУО (cfu); Lactobacillus casei - 1 x 10 (9) КУО (cfu); Lactobacillus reuteri - 1 x 10 (9) КУО (cfu); фруктоолігосахариди - 200 мг (mg); допоміжні речовини: желатинова капсула, кремнію діоксид	Може бути рекомендована для підтримки нормального балансу мікрофлори кишечника в ситуаціях, пов'язаних з підвищенням ризику розвитку кишкових розладів, зокрема при зміні раціону харчування, переїздах, подорожах і в період антибіотикотерапії і підвищеного емоційного навантаження. Сприяє зміцненню імунітету.
48	Євро-Біотик Жерміна капсули тв. желат. №20	Альянс Біосайенс Пвт. Лтд. Індія	Одна капсула масою нетто 295 мг (mg) ± 10% містить: Bacillus clausii 2 x 10 ⁹ КОУ (CFU). Допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, желатин, вода очищена.	Рекомендовано вживати дітям від 6-ти років та дорослим для профілактики дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу, а також у якості допоміжного засобу для відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами.
49	Дісбілак капсули по 180 мг №30 у бан. полім.	Georg BioSystems, Україна	Клітковина рослинна або порошок пектину, екстракт розторопші, стеарат магнію, ліофільно висушена біомаса лактобактерій: Lactobac. Rhamnosus LB 5×10 ⁹ КУО і Lactobac. Murinus LNS 2,5×10 ⁸ КУО, екстракт дріжджів, глюкоза.	Сприяє нормалізації роботи шлунково-кишкового тракту та відновленню балансу мікрофлори кишечника, запобігає виникненню дисбактеріозу і метеоризму та допомагає організму знизити токсичний вплив на печінку під час прийому антибактеріальних препаратів; сприяє поліпшенню засвоєння корисних харчових речовин; дієтична добавка до раціону харчування - джерело лактобактерій.
50	Пробіолог СПК капсули №15	Alifarm S.A, Іспанія	Lactobacillus plantarum CETC7484, Lactobacillus plantarum CETC7485, Pediococcus acidilactici CETC748 - не менше 3x10 ⁹ КУО. Наповнювач: мальтодекстрин, стабілізатор (гідроксипропілметилцелюлоза), емульгатор (магнію стеарат), барвник (титану діоксид), емульгатор (кремнію діоксид).	Використовувати в якості біологічно активної добавки до їжі - джерела пробіотичних мікроорганізмів (лактобактерій) і молочнокислих мікроорганізмів (Pediococcus acidilactici).

