

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ЖУВАЛЬНИХ
ПАСТИЛОК З ПРОБІОТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ»**

Виконав : здобувачка вищої освіти групи БТ621(3,10д)-01
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Олеся АЛЕКСАНДРОВА

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

Рецензент: Начальник сектору технологічних досліджень
відділу фармацевтичної розробки ТОВ «БІОЛІК
ФАРМА» к.фарм.н., с.н.с. Лариса СІДЕНКО

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі, присвяченій організації виробництва пастилок жувальних з пробіотичними властивостями, здійснено вибір сировини та обладнання, описано технологію виробництва. Запропоновано оптимальну рецептуру пастилок жувальних з екзометаболітним комплексом лактобактерій, що будуть сприяти покращенню мікрофлори кишківника. Також розглянуті ключові моменти, щодо забезпечення якості та безпеки готової продукції. Кваліфікаційна робота складається з вступу, чотирьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 34 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 72 сторінки, містить 7 рисунків, 9 таблиць та 2 креслення формату А1.

Ключові слова : пробіотики, екзометаболітний комплекс, біосинтез, пастилки жувальні, *Lactobacillus plantarum* UCM – 2693.

ANNOTATION

In the qualification work dedicated to the organization of the production of chewable pastilles with probiotic properties, the selection of raw materials and equipment was carried out, and the production technology was described. The optimal formulation of chewable pastilles with an exometabolite complex of lactobacteria was proposed, which will contribute to the improvement of the intestinal microflora. Key points regarding ensuring the quality and safety of the finished product were also considered. The qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphical materials, a conclusion, a list of used literature from 34 items and appendices. The total volume of work is 72 pages, 7 figures, 9 tables, 2 A1 format drawings.

Keywords: probiotics, exometabolite complex, biosynthesis, chewable lozenges, *Lactobacillus plantarum* UCM – 2693.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	8
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	21
2.1 Характеристика готового продукту.....	21
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	22
2.3 Характеристика біологічного об'єкту.....	25
2.4 Біосинтез цільового продукту.....	28
3 Технологічна частина.....	34
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	34
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	39
3.3 Опис технологічного процесу.....	47
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	54
3.5 Критичні параметри виробництва.....	61
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	65
Висновок.....	68
Список використаної літератури.....	69
Додатки.....	73

					162.01.02.00 000 ПЗ				
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					
Розробив	Александрова О.Г				Організація виробництва жувальних пастилок з пробіотичними властивостями	Літ.	Арк.	Аркушів	
Перевірив	Двінських Н.В.						2	72	
.						НФаУ Кафедра біотехнології			
Н. контр.									
Затвердив	Хохленкова Н.В.								
					Пояснювальна записка				

ВСТУП

Актуальність теми. В останні часи настає нове розуміння концепції пробіотиків – використання замість живих клітин мікроорганізмів їхніх метаболітів. Вони здатні як пригнічувати розвиток патогенних бактерій, так і ефективно стимулювати розмноження індигенної мікрофлори.

На зміну пробіотикам приходить нове покоління – метабіотики, найважливішою складовою яких є клітинні компоненти, метаболіти та сигнальні молекули пробіотичних культур, які здатні оптимізувати специфічні для організму-господаря фізіологічні функції, регуляторні, метаболічні та/або поведінкові реакції, пов'язані з діяльністю мікробіоти організму-господаря. Застосування метабіотиків дозволяє створити керований мікробіоценоз кишківника, оскільки метаболічні, сигнальні, транспортні та інші функції представників ендогенної мікробіоти мають більше значення, ніж кількісний вміст у біотопі мікроорганізмів тих чи інших видів.

Також однією з перспективних лікарських форм, які набувають популярності на фармацевтичному ринку в Україні та зарубіжжє, є пастилки «жувального типу». Але асортимент пастилок вітчизняного виробництва, у порівнянні із імпортованими, є доволі вузьким. Крім того, більшість пастилок позиціоновані саме як добавки дієтичні.

Такий стан обумовлює перспективність розробки нових лікарських засобів у формі пастилок, які поповнять цей сегмент ринку вітчизняними ліками, дадуть змогу урізноманітнити відомі лінійки лікарських засобів за рахунок нової лікарської форми, створити ліки з новими сучасними та ефективними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ). Пастилки, особливо жувальні, є привабливою лікарською формою для окремих шарів споживачів, насамперед для молодого покоління, тому що мають споживчі характеристики, відмінні від традиційних «несмачних» ліків.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Ураховуючи перспективність та актуальність пробіотичних лікарських засобів нового покоління – метабіотиків, та швидкий ріст зацікавленості суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, в роботі запропоновано організацію виробництва пастилок жувальних з вмістом екзометаболітного комплексу (ЕМК) лактобактерій, фармакологічна дія якого спрямована на профілактику та лікування захворювань та станів, спричинених дисбалансом пробіотичної мікрофлори.

Мета роботи – організація виробництва пастилок жувальних з пробіотичними властивостями на вітчизняному підприємстві для забезпечення широких верств населення ефективним засобом для профілактики та лікування дисбалансів пробіотичної мікрофлори.

Завдання для досягнення мети :

- провести аналіз джерел літератури щодо перспектив застосування препаратів-метабіотиків та лікарської форми пастилок жувальних;
- провести вибір об'єктів дослідження – продуцента екзометаболітного комплексу та допоміжних речовин для отримання пастилок жувальних;
- дослідити особливості культивування пробіотичних лактобактерій для отримання комплексу екзометаболітів;
- проаналізувати особливості процесу отримання жувальних пастилок;
- скласти опис технологічного процесу, розробити апаратурну та технологічну схеми виробництва;
- на основі аналізу ринку обладнання вибрати те, яке є найбільш новітнім, для забезпечення організації якісного виробництва.

Об'єктами роботи є культура *Lactobacillus plantarum* UCM – 2693, екзометаболітний комплекс, допоміжні речовини.

Предметом роботи є технології виробництва пастилок жувальних з додаванням екзометаболітного комплексу бактерії *Lactobacillus plantarum* UCM – 2693, обладнання для організації виробничого процесу отримання пастилок.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Методи, використані в роботі: літературно-аналітичний, порівняльний, описовий, технологічні розрахунки, графічне викладення схем.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження можуть бути використані для організації виробництва сучасного профілактичного та терапевтичного засобу з пробіотичними властивостями в зручній для прийому лікарській формі. Це відкриває нові можливості для вітчизняної фармацевтичної промисловості у розробці та впровадженні інноваційних біотехнологічних препаратів, затребуваних на сучасному ринку пробіотиків.

За темою роботи опубліковано 1 стаття, 1 тези

1. Двінських Н.В. Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями. 1. Обґрунтування діючої речовини / Н.В. Двінських, Н.В. Хохленкова, О.С. Калюжная, А.В. Соловйова, О.Г. Александрова // Вісник фармації. – 2024. - Т. 107, № 1. - Р. 22-27.
2. Александрова О.Г. Дослідження органолептичних властивостей жувальних пастилок з метабіотиками / Александрова О.Г., наук. кер.: Двінських Н.В // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: мат. XXX міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 159.

За темою роботи зроблено доповіді:

1. Доповідь на секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри біотехнології НФаУ в межах XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р., м. Харків) «Актуальні питання створення нових лікарських засобів».
2. Доповідь на науково-практичному семінарі «Законодавчі, технологічні та біофармацевтичні аспекти створення ліків» 21 березня 2024 р., НФаУ, м. Харків.
3. Доповідь на IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (22 березня 2024 р.), НФаУ, м. Харків.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		6

На Всеукраїнському конкурсі студентських наукових робіт з «Біотехнології» 11 квітня 2024 р. роботу на тему «Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями» було відмічено Дипломом II ступеня.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Сучасний стан концепції пробіотичних препаратів.

За останні десятиліття концепція людини як «суперорганізму» зазнала значних змін через наявність безлічі мікробних спільнот у кишечнику. Цей мікробний консорціум складається з різних представників бактерій, архей, вірусів і грибів, які представляють дуже складну екосистему. Динамічні взаємозв'язки між господарем і мікробіомом обумовлюють контроль та координацію імунної відповіді, усієї генетичної та метаболічної сигналізації та загального стану здоров'я господаря. Серед усього спектру мікробного світу пробіотики є одними з широко визнаних організмів GRAS, які використовуються для маніпулювання кишковою мікробіотою з користю для здоров'я. Потенційні корисні для здоров'я властивості пробіотиків наводять в багатьох джерелах, але існує думка і про ризик, пов'язаний із споживанням пробіотиків через їх множинні механізми дії, які залежать від специфіки використовуваного штаму та виду. [16,27]

Тому тривають дослідження позитивної взаємодії пробіотичної мікрофлори з господарем, а також іншими кишковими мікробними системами на молекулярному рівні. Дослідження підтвердили, що існують тонкі молекулярні відносини між організмом-господарем і пробіотиками у формі невеликих «молекулярних сигналів». Вони можуть суттєво впливати на весь мікробіом, а також на фізіологію господаря, метаболізм і сигнальні шляхи та їх динаміку. [16,27]

Однак молекулярні механізми, що лежать в основі ефекту пробіотиків, значною мірою невідомі та погано вивчені. Дотепер немає єдиної класифікації засобів, що застосовують для корекції дисбіозу кишечника, тому відбувається концептуальний перегляд уявлень про пробіотики як живі терапевтичні засоби. На їх зміну приходить так звана «нова ера пробіотиків»

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- ера метабіотиків, найважливішою складовою яких є клітинні компоненти, метаболіти та сигнальні молекули пробіотичних культур. [27]

1.2. Нове бачення засобів пробіотичної терапії.

Метабіотики - нове покоління препаратів, що сприяють нормалізації роботи мікрофлори кишківника. На відміну від пробіотиків, вони не містять живих бактерій, не руйнуються під впливом шлункового соку, прийому антибіотиків і травних ферментів, а також не вступають у конфлікт з мікробіотою організму – тобто не мають недоліків пробіотиків. Завдяки своїм властивостям метабіотики покращують травлення і підсилюють імунний статус організму, не порушуючи його корисної мікрофлори. [27]

Продукти життєдіяльності пробіотичних мікроорганізмів взаємодіють з мікрофлорою та клітинами ШКТ людини, що супроводжується покращенням колонізації слизової оболонки з утворенням додаткових рецепторів для прилипання, виробництвом кворуму мікроорганізмів, здатних зчитувати сигнальні молекули, загальні з індигенною мікрофлорою, виробництвом низькомолекулярних білків, подібних до білків індигенної мікрофлори. Під час метаболічних реакцій відбувається активна взаємодія через обмін сигнальними молекулами, ензимами, поживними речовинами тощо. Поєднання роботи власних мікробних консорціумів пробіотичних бактерій з вираженою активністю, активним синтезом вітамінів та інших метаболітів, з метабіотиками, стимулюючими зростання пробіотиків, є новим підходом до терапії дисбалансів мікробіоти ШКТ і відкриває широкі перспективи для створення препаратів нового покоління. [16,27]

Дослідження останніх років виявили, що кишкові мікроорганізми мають дивовижну здатність синтезувати різні біологічно активні молекули, метаболізуючи ендogenous та екзогенні субстрати. Це структурно різноманітні молекули здатні дифундувати в рідині організму або проникати через кишкові мембрани. Вони діють на локальному та системному рівнях, щоб надати свій благотворний ефект шляхом модуляції фізіологічних та

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		9

метаболических параметров у клітині-хазяїні. Вони можуть бути винятковими сигнальними молекулами, метаболітами або мати метаболічну та сигнальну активність одночасно. Ці молекули складаються з різних хімічних структур і мають різне походження, але можуть мати однакові мішені для своєї дії. Вони діють синергетично, експресуючи структурні та регуляторні гени як для мікробних, так і для клітин-господарів, координуючи позитивну взаємодію між хазяїном/мікробом і між мікробом/мікробом. Вони також регулюють стабільність метагеному, посттрансляційну модифікацію генних продуктів і епігенетичну регуляцію для підтримки загального здоров'я людини. Таким чином, величезний потенціал цих прихованих молекул може проявлятися у покращенні функціональності та біодоступності пробіотиків та інших корисних кишкових мікробів. [16]

Епігенетичні модифікації, спричинені метабіотиками, згодом впливають на різні біохімічні та сигнальні шляхи, що призводить до позитивної модуляції в різних фізіологічних процесах господаря. Показаний вплив цих модифікацій на процеси імунотулюації, конкурентного виключення, регулювання функції бар'єру епітеліальних клітин, перешкоджання молекулам, що сприймають кворум. [8,15,16,27]

Нова концепція метабіотиків, найважливішою складовою якої є метаболіти, сигнальні молекули пробіотичних культур та клітинні компоненти, має великий практичний потенціал. Розроблення ліків-метабіотиків, що зберігають і стимулюють природні механізми захисту організму людини зсередини, має важливе значення.

Актуальним також є застосування метабіотиків через їхню високу біодоступність, адже до товстої кишки у незмінному вигляді доходить 95–97 % метабіотичних речовин, пробіотиків – менше 0,0001 %. Ці речовини не вступають у конфлікт з мікробіотою людини на відміну від пробіотиків, перебувають в активній формі і, потрапляючи в ШКТ, одразу починають працювати. Отже, створення нових біотехнологій ліків з метабіотиками,

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

отриманих від пробіотичних бактерій, є пріоритетним напрямом наукових досліджень. [3,9,13,16,18,27,33]

1.3. Пастилки жувальні як лікарська форма.

Однією з перспективних лікарських форм, які набувають популярності на фармацевтичному ринку в Україні та зарубіжжєм, є пастилки «жувального типу». Враховуючи особливу прихильність пацієнтів до жувальних пастилок, фармацевтичні компанії розглядають їх як перспективний засіб доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), щоб покращити досвід пацієнтів щодо прийому певних пероральних препаратів.

Але асортимент пастилок вітчизняного виробництва, у порівнянні із імпортованими, є доволі вузьким [26]. Крім того, більшість виробників позиціонують пастилки жувальні саме як добавки дієтичні, а не як лікарські засоби.

Жувальні пастилки за ДФУ [21] відносять до твердих препаратів, які містять один або кілька ліків, як правило, на ароматизованій підсолодженій основі, і призначені для повільного розчинення в роті для змащування та заспокоєння подразнених тканин горла.

Переваги лікувальних пастилок полягають в тому, що вони збільшують час утримання лікарської форми в ротовій порожнині, що підвищує біодоступність, зменшує подразнення шлунка та обходить метаболізм першого проходження. Пастилки є приємним засобом введення лікарських форм і займають позиції на фармацевтичному ринку завдяки ряду переваг. Цю лікарську форму можна застосовувати як для місцевої, так і для системної терапії, і до неї можна включити широкий спектр активних інгредієнтів. Ліки, які можна включати в пастилки, включають антисептики, місцеві анестетики, антибіотики, антигістамінні препарати, протикашльові засоби, анальгетики, проти набрякові, послаблюючі засоби тощо. [11,14,20]

Однак історично існувала низка проблем, які гальмували тенденцію до використання пастилок як засобу для доставки АФІ. Це застосування високих

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

температур в технології виробництва при отриманні маси пастилок порівняно зі звичайними процесами фармацевтичного таблетування. На відміну від таблеток і капсул пастилки зазвичай не захищені плівкою (наприклад, у блістерній упаковці), що може впливати на їхню стабільність та призвести до погіршення якості. Деякі виробники унутрицевтичному секторі під час виробництва подібних форм додають надлишкові кількості інгредієнтів, щоб нівелювати їхню деградацію в процесі обробки або впродовж зберігання. А це вже неприйнятний сценарій для фармацевтичної промисловості, де рівень дозування має першочергове значення. Також існує проблема, яка стосується розчинності та хімічної стабільності АФІ в складі пастилок. Але беручі до уваги сучасні розробки в рецептурах і виробництві жувальних пастилок, можна зробити висновок, що вони просунулися вперед настільки, що надають реалістичні шляхи подолання проблем. [14,20]

В традиційному виробництві за допомогою прес-форми в лотку із крохмалем формують поглиблення, куди дозують масу пастилки. Продукт певний час вистоюється, після чого його виймають і видаляють залишки крохмалю з поверхні. Такий метод має переваги для розширення асортименту та складності форми пастилок, але обмежує можливості випуску продуктів з АФІ, тому що крохмаль має властивість накопичувати та віддавати інгредієнти, а це ускладнює забезпечення точного дозування АФІ.

Ця проблема підштовхнула розробити безкрохмальний метод формування у силіконові форми із системою дозування, що забезпечує нульові втрати АФІ та забезпечує бажаний термін придатності через пакування в екологічно безпечні матеріали. Але обмеженням був зовнішній вигляд продукту. Згідно із законами фізики лише продукти з радіусними кутами, продукти круглої чи овальної форми можна дістати із силіконових форм. Крім того, важко було забезпечити глянцевою поверхню продукту, тому доводилося маскувати її обсіпками, такими як цукор, суміш цукру із капсульованою кислотою тощо. А це потребує додаткового технологічного

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

обладнання та сировини. Це був компроміс, коли не ідеальний зовнішньо продукт має переваги у рецептурних складових. [20]

Але конкуренція на ринку обумовила наступний етап розвитку технологій. Компанії Chocotech (виготовлення маси та дозування), WDS (системи подачі та формовка пастилок), Theegarten Pactec (пакування) сумісно розробили систему, яка дозволяє отримувати пастилки складної форми, навіть в 3D-форматі, з активними інгредієнтами, в індивідуальній упаковці, яка забезпечує захист властивостей продукту. Кожне складне завдання спонукає до нових цікавих ідей реалізації у вигляді нових технологій. [20]

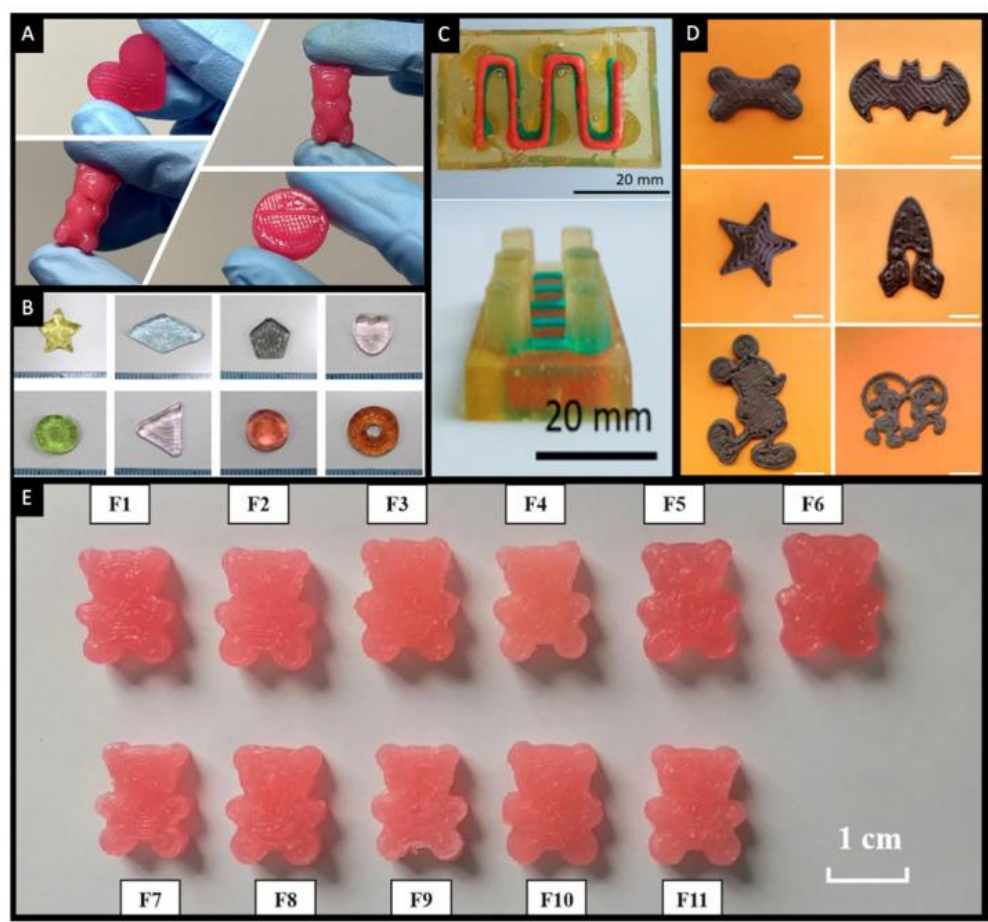


Рис.1.1 Зображення різних жувальних 3D-друкованих композицій, виготовлених за технологією SSE.

Такий стан обумовлює перспективність розробки нових ЛЗ у формі пастилок, які поповнять цей сегмент ринку вітчизняними ліками, дадуть змогу урізноманітнити відомі лінійки ЛЗ за рахунок нової лікарської форми,

створити ліки з новими сучасними та ефективними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ). Пастилки, особливо жувальні, є привабливою ЛФ для окремих шарів споживачів, насамперед для молодого покоління, тому що мають споживчі характеристики, відмінні від традиційних «несмачних» ліків.

Окрім споживчих характеристик, таких як приємність та легкість застосування, ця ЛФ має такі суттєві переваги, як помірна складність технологічного процесу, можливість додавати АФІ більшості видів хімічних та біологічних молекул, суміщати АФІ, які несумісні в інших ЛФ, маскувати їхні неприємні смакові властивості, пролонгувати вивільнення та тривалість фармакологічної дії, можливість отримання не тільки системного ефекту, а й місцевого, що буває утруднено, особливо для слизової ротової порожнини тощо. [11,14,20]

1.4 Допоміжні речовини та гелеутворювачі у складі пастилок.

Пастилки жувальні можуть мати багато переваг в порівнянні зі звичайними таблетками та капсулами, коли необхідна доза є високою, а лікарська форма занадто велика для проходження через стравохід. Вони повинні бути приємними на смак і легкими для жування та ковтання. Ця корисна перевага, орієнтована на пацієнта, яка може покращити прихильність до лікування, особливо у пацієнтів, які не можуть або не бажають ковтати таблетки чи капсули через їхній розмір або стан захворювання.

Розробка успішної рецептури залежить від вибору відповідних допоміжних речовин. Основні допоміжні речовини в пастилках жувальних включають ароматизатори та підсолоджувачі, оскільки вони призначені для розжовування, а це необхідно для маскування неприємних смаків. Короткий опис основних допоміжних речовин, з їх функціями та прикладами наведено в табл. 1.1. [6]

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

Таблиця 1.1. - Основні види допоміжних речовин для пастилок жувальних

Допоміжна речовина	Функція(ї)	Приклад(и)
Підсолоджувачі	Маскування неприємного смаку, мікробна стійкість	Цукри (декстроза, лактоза, сахароза, сахарин, сукралоза), аспартам
Ароматизатори	Маскування неприємного смаку	Фруктові засоби (м'ята, полуниця), синтетичні ароматизатори
Барвники	Підвищення естетичної привабливості, ідентифікації продукту, маскування неоднорідного кольору, відповідність смаку	Порошкові, гелеві барвники
Регулятори рН	Модифікатори кислотності	Лимонна кислота, яблучна кислота
Гелеутворювачі	Гелеутворення	Желатин, похідні целюлози, крохмаль, пектин, карагенан, альгінат, хітозан, гіалуронова кислота, колаген і гелланова камедь

Також при розробці технологічного процесу потрібно приділити достатньо уваги при виборі гелеутворювача, так як він має достатньо велике значення при виготовленні пастилок жувальних.

Гелеутворювачами зазвичай служать гідроколоїди. Гідроколоїди — це гетерогенна група полімерів з довгим ланцюгом (полісахаридів і білків), що

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

характеризуються своєю властивістю утворювати в'язкі дисперсії та/або гелі при диспергуванні у воді. Головною причиною широкого використання гідроколоїдів у фармації, є їх здатність змінювати реологію, це включає в себе дві основні властивості, а саме текучість (в'язкість) і механічну твердість (текстура). Модифікація текстури та/або в'язкості системи допомагає змінити її сенсорні властивості, і, отже, гідроколоїди використовуються як важливі допоміжні речовини, для виконання певних цілей.

Гідроколоїди диспергуються у воді, створюючи ефект загущення або в'язкості. Ця властивість згущувати воду є спільною для всіх гідроколоїдів і є головною причиною їх загального використання. Також деякі біополімери мають важливу властивість – здатність утворювати гелі. Утворення гелю — це явище, що включає асоціацію або перехресне зшивання полімерних ланцюгів для утворення тривимірної мережі, яка затримує або знерухомлює воду всередині неї, утворюючи жорстку структуру, стійку до течії. Іншими словами, він стає в'язкопружним, демонструючи властивості рідини та твердого тіла. Властивості текстури гелю (наприклад, еластичний або крихкий, довгий або розтікається, жувальний або кремоподібний) сильно відрізняються залежно від типу використовуваного гідроколоїду. Інші сенсорні властивості, такі як непрозорість, відчуття в роті та смак, також залежать від використовуваного гідроколоїду.

Гелеутворюючими гідроколоїдами зазвичай є альгінат, пектин, карагенан, желатин, геллан і агар. Їхні характеристики наведено в табл. 1.2.

Процес гелеутворення включає сплутування випадково диспергованих полімерних ланцюгів таким чином, що вони утворюють тривимірні мережі, які містять розчинники у своїх проміжках. Переплутані області, відомі як «зони з'єднання», можуть бути утворені двома або більше полімерними ланцюгами, де на результуючу кількість і міцність з'єднань впливає кілька факторів (концентрація гелеутворювача, температура, рН і присутність або відсутність іонів). Для гелеутворення гідроколоїдів запропоновано три

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

основні механізми: іонотропне гелеутворення, холодне гелеутворення та термостійке гелеутворення.

Таблиця 1.2. – Характеристики основних гідроколоїдних гелеутворювачей

Гідроколоїд як гелеутворювач	Характеристика
Агар та κ-карагенан і ι-карагенан	Термооборотні гелі при охолодженні
Низький метокси пектин	Термооборотні гелі при охолодженні при кислому рН
Високий метокси пектин	Термонеоборотні гелі при охолодженні при високому кислотному рН
Геланова камедь	При охолодженні утворюються термооборотні високопрозорі гелі
Альгінат	Термонеоборотні гелі не плавляться при нагріванні

Іонотропне гелеутворення відбувається шляхом перехресного зшивання гідроколоїдних ланцюгів іонами, як правило, опосередкованого катіонами процесу гелеутворення негативно заряджених полісахаридів. Прикладами таких систем є альгінат, карагенан і пектин. Іонотропне гелеутворення здійснюється за допомогою дифузійної установки або внутрішнього гелеутворення. При холодному гелеутворенні гідроколоїдні порошки розчиняють у теплій/киплячій воді з утворенням дисперсії, яка при охолодженні призводить до ентальпійно стабілізованої міжланцюгової спіралі з утворенням сегментів окремих ланцюгів, що веде до тривимірної мережі. За допомогою цього механізму агар і желатин утворюють гель. [2]

Отже, знання умов, необхідних для гелеутворення конкретної гідроколоїдної дисперсії, характеристик утвореного гелю та текстури, яку він надає, є дуже важливими аспектами для розробки технологічного процесу.

1.5 Культивування лактобактерій.

Види, що належать до родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, є найпоширенішими пробіотиками в усьому світі. Вони не тільки покращують якість і смак ферментованих продуктів, але також відіграють важливу роль у покращенні здоров'я людини [5]. Зростання потреби в *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* при використанні в промисловості, призвело до необхідності отримання високої щільності цих бактерій при низьких витратах на культивування. [17]

Було розроблено декілька методів культивування високої щільності, які в основному включають оптимізацію компонентів культурального середовища та умов культивування. Ці методи включають діалізне культивування, періодичне культивування, безперервне культивування, культуру з перехресним потоком, і методи циркуляційної культури (включаючи осідання, центрифугування, мембранну фільтрацію). Серед цих методів найбільш широко використовуваним методом є контроль рН культурального середовища шляхом додавання лужного розчину для послаблення кислотного інгібування. На цій основі для збільшення концентрації бактерій було запропоновано різноманітні моделі живлення: періодичне годування, постійне годування та експоненціальне годування. При періодичному годуванні вміст глюкози в середовищі для росту періодично перевіряють, і доповнюють коли воно вичерпується. При постійному харчуванні живильне середовище постійно додається до середовища росту з постійною швидкістю потоку. [5]

Бактерії роду *Lactobacillus spp.* характеризуються високими харчовими потребами, що зумовлено їх слабкою здатністю синтезувати амінокислоти та вітаміни групи В. Тому їх культивування необхідно проводити в насиченому середовищі, яке включає ферментовані вуглеводи, нуклеїнові та амінокислоти, вітаміни В-комплексу, а також різні мінерали. Крім того, бактерії *Lactobacillus spp.* переважно використовують пептиди, щоб

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						18
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

задовольнити свою потребу в азоті. Для культивування лактобактерій, у промислових масштабах, як джерело азоту зазвичай використовують м'ясний або дріжджовий екстракт, які містять такі середовища як де Мана, Рогози та Шарпа.

Крім складу живильного середовища, на зростання лактобактерій може впливати набір різних умов, таких як температура, рН, концентрація кисню або активність води. Оптимальна температура і рН для росту лактобактерій 30–40 °С і 5,5–6,2 відповідно. Однак рід *Lactobacillus* різноманітний, і відповідні бактерії можуть рости при температурі від 2 до 53 °С і рН, коливаючись між 4,5 і 6,5, а деякі штами можуть рости при навіть нижчому рН. Умови культивування, а також склад ферментаційного середовища, в якому *Lactobacillus spp.* бактерії вирощуються, можуть впливати на параметри кінетики росту, такі як специфічна швидкість росту та тривалість лаг-фази, яка є часом, протягом якого бактерії адаптувалися до нових середовищ і не розмножуються. [17]

Тому при культивуванні лактобактерій, важливо більш ретельно вивчати кожен вид окремо, щоб враховувати його характеристики та конкретні потреби у тих чи інших речовинах. Такий підхід допоможе в оптимальному налаштуванні умов культивування, та складу живильного середовища, що в подальшому, сприятиме максимальній ефективності росту бактерій і результативності ферментаційних процесів.

Висновок до розділу I:

Проаналізовано джерела літератури щодо сучасного стану концепції пробіотичних препаратів, нове бачення засобів пробіотичної терапії. З'ясовано, що нова концепція пробіотиків – метабіотики має значні переваги над традиційними пробіотиками, а також розглянуто вплив метабіотиків на організм людини.

Окрім цього, проаналізовано сучасний розвиток лікарської форми жувальних пастилок. Виявлено їхній потенціал у забезпеченні місцевої та

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

системної терапії та розширенні спектру додавання активних фармацевтичних інгредієнтів.

Таким чином, обґрунтовано актуальність організації промислового виробництва пастилок жувальних з використанням метабіотиків, для розширення асортименту вітчизняних ефективних лікарських засобів нового покоління.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1 Характеристика готового продукту

Назва лікарського засобу: Пастилки жувальні «Лакомед» по 1,5 г повинні відповідати вимогам МКЯ.

Лікарська форма: пастилки жувальні.

Форма випуску: по 10 пастилок у блістері, по 3 блистери в коробці картонній.

Склад на 100 г:

діюча речовина: екзометаболітний комплекс *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 20,0 г;

допоміжні речовини: сахароза 27,0 г, глюкоза 12,0 г, фруктоза 10,0 г, желатин 5,0 г, ароматизатор «Груша», ароматизатор «М'ята», барвник 0,01 г, вода очищена решта.

Показники якості препарату:

Опис. Жувальні пастилки овальної форми, світло-зеленого кольору, з гладкою поверхнею, без тріщин і сторонніх включень. Мають приємний смак груші та м'яти, без стороннього присмаку чи запаху.

Ідентифікація. А. Молочна кислота. Метод ВЕРХ з характеристичним часом утримання. Б. Фосфати. Визначаються колориметричним методом із реактивом молібденового синього.

pH. 4,5–5,5 (10% водний розчин пастилки).

Однорідність дозованих одиниць. Відхилення вмісту екзометаболітного комплексу *Lactobacillus plantarum* у кожній пастилці не перевищує $\pm 10\%$ від заявленої кількості (0,2 г/г пастилки). Випробування проводять методом ВЕРХ для молочної кислоти як маркера активного компонента.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

Однорідність маси. Відхилення маси пастилок від середньої маси не більше $\pm 7,5\%$ (випробування проводять на 20 одиницях з серії).

Стійкість до роздавлювання. Не менше 5 кг/см² (вимірюється на приладі для визначення твердості).

Втрата ваги при висушуванні. Не більше 8–10%. (Випробування проводять при 105 °С протягом 4 годин).

Кількісне визначення: *Кислота молочна.* 5–10 мкг/ г (метод ВЕРХ, детектор UV при 210 нм). *Фосфати.* 1–3 мкг/ г (колориметричний метод із молібденовим реактивом).

Мікробіологічна чистота: в препараті допускається: загальне число аеробних м/о (ТАМС) – не більше 10² КОЕ/г; загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) – не більше 10¹ КОЕ/г; не допускається *Staphylococcus aureus* в 1 г препарату; не допускається *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г препарату. [22]

2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів, що використовуються при виробництві пастилок жувальних «Лакомед»

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина:			
Екзометаболітний комплекс <i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3	НТД виробника	Бактеріотропна дія, рН, каламутність, кількість живих м/о	Діюча речовина
Сахароза	ДФУ 2.6 [23]	Опис, прозорість розчину, питома електропровідність, питоме оптичне обертання, втрата в масі під час	Допоміжна речовина

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
		висушування, декстрини, вміст сульфатів, бактеріальні ендотоксини	
Глюкоза	ДФУ 2.0	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість та кольоровість розчину, кислотність або лужність, питома оптичне обертання, сторонні цукри, розчинний крохмаль, декстрини, вміст сульфатів, хлоридів, сульфатів, арсену, барію, кальцію, свинцю у цукрах, вода, сульфатна зола, пірогени	Допоміжна речовина
Фруктоза	ДФУ 2.0	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість та кольоровість розчину, кислотність або лужність, питома оптичне обертання, сторонні цукри, 5-гідроксиметилфурфурол і споріднені сполуки, вміст барію та свинцю, вода, сульфатна зола	Допоміжна речовина
Желатин харчовий швидко розчинний [25]	ТУ У 24.6-00418030-002-2007, марка П-П НТД виробника	Опис, запах і смак, колір, прозорість, рН, твердість, вологість, подрібнення	Допоміжна речовина
Ароматизатор «Груша»	НТД виробника	Зовнішній вигляд, маркування	Допоміжна речовина
Ароматизатор «М'ята»	НТД виробника	Зовнішній вигляд, маркування	Допоміжна речовина
Барвник	НТД виробника	Зовнішній вигляд, маркування	Допоміжна речовина
Вода очищена	ДФУ 2.0	Опис, прозорість, вміст нітратів, алюмінію, важких металів, бактеріальні ендотоксини	Допоміжна речовина

1	2	3	4
2. Матеріали:			
Водню пероксид	ОСТ 301-02-205-99, марка мед. ГОСТ 177-88, змін. №1, №3, ДФУ 2.0	Зовнішній вигляд, масова частка пероксиду водню, масова концентрація нелетючого залишку масова концентрація вільної кислоти (у перерахунку на сірчану кислоту), мікробіологічна чистота	Для приготування дезінфікуючого розчину
Інструкція з медичного застосування	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд, цілісність упаковки, актуальність інформації	Інформаційний матеріал
Картон для споживчої тари	160 г/м ² ГОСТ 7933-89 або по ТУ 13-0281020-97-90	Зовнішній вигляд, вологість, товщина, маса	Для формування коробок
Мийний засіб	«Бланідаз» ТУ У 20.4-36423868-007:2013	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для приготування дезінфікуючого розчину
Рукавички медичні	ДСТУ EN 455-3:2019	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для захисту напівпродукту та рук
Спирт етиловий ректифікований	ДСТУ 4221:2003 «Екстра», «Вищої очистки», ДФУ 2.0	Опис, запах, колір, об'ємна частка етилового спирту, проби на чистоту із сірчаною кислотою та на окислюваність, мікробіологічна чистота	Для приготування дезінфікуючого розчину
Стрічка склеювальна	Ширина 50-70 мм НД, імпортна	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для транспортного пакування

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Фільтруючі мембрани рейтинг 0,45 мкм, 0,2 мкм, 0,8 мкм	НД фірми «Домник Хантер» та «Пал»	Цілісність мембрани та упаковки, відповідність маркування	Для фільтрації води
Етикетки	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд, якість печаті, розмір шрифту, цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація	Для пакування
Хлоргексидин біглюконат (р-р 20%)	НТД виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Дезинфікуючий засіб для рук
3. Проміжні продукти			
Цукровий сироп	Методика міжопераційного контролю	Маса доданих компонентів та сиропу, температура сиропу та візуальний контроль повноти розчинення цукрів	Стадія 2 Операція 2.2
Розчин желатину	Те ж	Візуальна оцінка ступеня набухання желатину, контроль розчинення (візуально), контроль температури, часу набухання та розчинення	Стадія 2 Операція 2.4
Маса пастилок	Те ж	Вага пастилок на виході з формувальної машини	Стадія 4
Пастилки нефасовані	Те ж	Перевірка твердості та пружності пастилок, перевірка якості та контроль цілісності пастилок після виймання з форм	Стадія 5

2.3 Характеристика біологічного об'єкту

При виробництві пастилок жувальних з пробіотичними властивостями, для отримання екзометаболітного комплексу використовується такий вид лактобактерій як *Lactobacillus plantarum*.

Lactobacillus plantarum є одним із найбільш поширених видів молочнокислих бактерій, що активно використовується в харчовій промисловості, медицині та біотехнології. Її властивості забезпечують можливість створення продуктів функціонального харчування та пробіотиків.

Представники цього штаму мають форму прямих паличок із закругленими кінцями, зібраних у ланцюжки різної довжини, або розташовані поодинокі або попарно (Рис. 2.1)

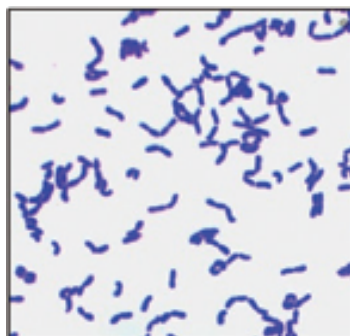


Рис. 2.1 Культура *L. plantarum*, пофарбована за Грамом [3]

Довжина паличок та величина вигину зазвичай залежать від умов росту: складу живильного середовища, температурного режиму, аерації, і навіть віку культури [7, 18, 33].

Лактобактерії не утворюють ендоспор, за Грамом забарвлюються позитивно, стають грамнегативними з віком і при підвищенні кислотності. Більшість лактобактерій нерухомі, а також багато лактобацил утворюють екзополісахариди (extracellular polysaccharides, EPS). Іноді EPS лактобацил представлені капсулою.

Lactobacillus plantarum – це палички із закругленими кінцями, прямі, зазвичай шириною 0,9-1,2 мкм і довжиною 3-8 мкм, зустрічаються поодинокі, парами або короткими ланцюжками. *L. plantarum* має один з найбільших геномів, відомих серед молочнокислих бактерій, і є дуже гнучким та універсальним видом. За оцінками, він росте між pH 3,4 та 8,8. *L. plantarum* може рости в діапазоні температур від 12 до 40 °C. Життєздатні властивості *L. plantarum*, що зберігалися в охолоджені стані (4 °C), залишаються високими, тоді як при зберіганні при кімнатній температурі (25±1 °C) спостерігається значне зниження життєздатності. [7, 18, 33]

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

Lactobacillus plantarum є факультативними анаеробами, що ростуть в атмосфері вуглекислого газу та азоту, а також у присутності кисню. На щільних живильних середовищах лактобацили формують колонії сферичні, часто сочевицеподібні, гладкі, непрозорі, іноді блискучі, опуклі, з чіткими рівними контурами (Рис. 2.2). Зазвичай колонії дрібні, але в деяких видів їх розмір може перевищувати 4 мм у діаметрі. Колонії зазвичай не пігментовані, білі або трохи кремового кольору, іноді - жовтуваті або червоні. Деякі види утворюють шорсткі колонії. [7, 18, 33]

При глибинному посіві на тверде живильне середовище утворюються щільні колонії у вигляді правильних лінз (сочевицеподібні), трикутної та неправильної форми або ніжні, що нагадують сніжинку або грудочку вати. Якщо в середовище додано крейду, то навколо колоній унаслідок накопичення молочної кислоти утворюється зона розчинення крейди (Рис. 2.2).



Рис. 2.2 Колонії *L. plantarum* на агаризованому середовищі MRS з крейдою після 48 годин інкубації [3]

Амілолітична активність на агаризованих середовищах з крохмалем виявляється тільки у деяких видів. Окремі види лактобацил, до яких належить *L. plantarum* здатні утворювати позаклітинні нуклеази при вирощуванні на агарі, що містить ДНК або РНК. [7, 18, 33]

На середовищах із білками чи ліпідами зони просвітлення навколо колоній зазвичай не утворюються. Проте більшість лактобацил мають слабку протеолітичну активність (за рахунок секретованих і пов'язаних з клітинною стінкою протеаз і пептидаз) і слабку ліполітичну активність (завдяки внутрішньоклітинним ліпазам).

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						27
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Хороше зростання спостерігається в напіврідкому живильному середовищі, що містить 0,15-0,75% агару. Невеликі концентрації агару забезпечують низький окислювально-відновний потенціал середовища та створюють сприятливі мікроаерофільні умови.

При рості на рідких живильних середовищах лактобацили найчастіше викликають рівномірне помутніння, невдовзі після припинення росту осаджуючись у вигляді рівного гомогенного, рідше пластівцеподібного осаду, ніколи не утворюючи плівок на поверхні середовища [7, 18, 33].

2.4 Біосинтез цільового продукту

Основною діючою речовиною запропонованого лікарського засобу у вигляді пастилок жувальних є екзометаболітний комплекс *Lactobacillus plantarum* 8P-A3.

Технологія біосинтезу екзометаболітного комплексу лактобактерій складається зі стадій, опис яких наведено нижче.

Складено також біологічну схему отримання ЕМК лактобактерій (рис. 2.3).

Стадія 1. Приготування поживних середовищ

Для приготування МРС середовища, у реактор завантажують очищену воду 5 л з температурою 35 ± 5 °C. Після цього при постійному перемішуванні додаються попередньо зважені на вагах компоненти, до МРС середовища входять такі компоненти як : сульфат марганцю 1 г, L-цистийн гідрохлорид 1 г, сульфат магнію 2 г, гідрофосфат калію 26 г, твін -80 13 г, глюкоза 258 г. Після додавання всіх компонентів, суміш перемішують 10–15 хвилин, поки всі компоненти повністю не розчиняться.

Після цього у реактор додають попередньо приготовані і відважені дріжджовий автолізат у кількості 645 г, та гідролізат знежиреного молока у кількості 6,445 кг.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

В готовому живильному середовищі вимірюють рН, значення якого має відповідати $6,4 \pm 0,2$. У разі потреби проводять коригування рівня кислотності, використовуючи одно- або двозаміщений фосфат.

Стерилізація живильного середовища здійснюється в цьому ж реакторі. Для цього в сорочку реактора подають пару, яка нагріває середовище до температури $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ за тиску $0,1\text{ МПа}$, цей процестриває 20 хвилин. Після завершення стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль для її виходу і, після зниження тиску до 0 МПа , в сорочку подають воду, яка охолоджує живильне середовище до температури близько $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для приготування казеїново-дріжджового живильного середовища у реактор завантажують попередньо приготовані і відважені дріжджовий автолізат у кількості $82,439\text{ кг}$, та гідролізат казеїну у кількості $45,500\text{ кг}$. Після цього суміш ретельно перемішують, та додають попередньо зважений натрій хлорид у кількості $0,650\text{ кг}$. Під час перемішування здійснюється коригування рівня рН до значення $7,7 \pm 0,2$, та кип'ятіння суміші протягом 20 хвилин.

Отриману суміш охолоджують протягом 1 години і фільтрують крізь фільтр у інший реактор та до отриманого фільтрату додають попередньо зважені на вагах компоненти, такі як : лактоза $1,3\text{ кг}$, мікробіологічний агар $0,098\text{ кг}$, та 13 г L-цистину, який попередньо потрібно розчинити в 20% розчині натрію гідроксиду.

Стерилізація живильного середовища здійснюється в цьому ж реакторі. Для цього в сорочку реактора подають пару, яка нагріває середовище до температури $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ за тиску $0,08\text{ МПа}$, цей процестриває 30 хвилин. Після завершення стерилізації перекривають подачу пари, відкривають вентиль для її виходу і, після зниження тиску до 0 МПа , в сорочку подають воду, яка охолоджує живильне середовище до температури близько $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Стадія 2. Отримання маточної культури

Флакони з ліофілізованим штамом *Lactobacillus plantarum* UCM-2693, обробляють спиртом етиловим 76% , відкивають і в асептичних умовах

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

вносять 5 мл стерильного розчину хлориду натрію 0,9 % для регідrataції. Вміст флакону переносять піпеткою у пробірки з 9,5 мл середовища МРС. Пробірки інкубують у термостаті при температурі 37 °С, 24 години.

Отриману культуру I генерації контролюють на відсутність сторонньої мікрофлори, на чистоту шляхом мікроскопіювання, а також на число життєздатних клітин. Після проведення контролю, культура передається на 2й етап генерації.

Культуру з пробірок I генерації пересівають у колби 200 мл, з 65 мл середовища МРС, та культивують при температурі 37 °С, 1,5 доби. Отриману культуру II генерації контролюють на чистоту, відсутність сторонньої мікрофлори та число життєздатних клітин.

Культуру з колб II генерації переносять у колби 1000 мл, зі збільшенням об'єму живильного середовища МРС, культивують при температурі 37 °С, 1,5 доби. Контроль культури III генерації здійснюють за тими ж показниками, що і попередні генерації.

Культуру з колб III генерації переносять у збірник на 10 л, зі збільшенням об'єму середовища МРС у 10 разів, та культивують при температурі 37 оС, 1,5 доби. Контроль маточної культури здійснюють за тими ж показниками, що і попередні генерації.

Стадія 3. Отримання бактеріальної суспензії

Перед початком культивування реактор об'ємом 250 л, стерилізують гострою парою при температурі 121 °С протягом 45 хвилин, забезпечуючи необхідну санітарну обробку. Далі у підготований реактор під вакуумом подають попередньо простерилізоване казеїново-дріжджове живильне сеедовище зі стадії 1, та повторно нагріваючи апарат до 110 °С шляхом подачі пари в сорочку реактора, витримують живильне середовище протягом 30 хвилин. Після завершення стерилізації середовище охолоджують до оптимальної температури 37 ± 1 °С, після чого здійснюють відбір проб для перевірки стерильності.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		30

Отриману маточну культуру зі стадії 2, дотримуючись всіх правил асептики переносять у реактор з поживним середовищем в кількості 10 % від об'єму внесеного у ферментер живильного середовища. Ферментацію проводять при 37 ± 1 °C протягом 8-12 годин. Кожні дві години здійснюється відбір проб для контролю параметрів, таких як оптична щільність, специфічна активність, рівень рН та чистота культури. Мішалка при цьому включається на 2–3 хвилини, тільки перед процесом відбору проб, а також після додавання 5% розчину аміаку, при цьому частота перемішування становить 70–100 об/хв.

Після завершення культивування, доводять значення рН до 6,3–6,5. Далі бактеріальна суспензія охолоджується, шляхом подачі холодної води в сорочку реактора. Для готової бактеріальної суспензії проводиться контроль на рівень рН, він має бути $6,4 \pm 0,4$, на кількість життєздатних лактобактерій, в 1 мл має міститися 10^9 життєздатних м/о, але при цьому не допускається наявність сторонньої мікрофлори та грибів.

Готова суспензія перекачується за допомогою насосу у стерильний пересувний збірник, який після цього герметично закривають, та передають на стадію 4.

Стадія 4. Отримання екзометаболітного комплексу

Отриману бактеріальну суспензію з біореактора при дотриманні всіх правил асептики, перекачують у резервуар, оснащений системою автоматизованої подачі до центрифуги, далі суспензія подається в центрифугу біля осі обертання і, під дією відцентрової сили, тверді частки з більшою густиною відкидаються до периферії, і осаджуються та накопичуються у вигляді суцільного осаду на стінці барабана, а освітлена рідина (фугат) переливається у кожух і відводиться з апарату через нижній патрубок. Після закінчення процесу центрифугу зупиняють і вивантажують осад.

Отримана культуральна рідина піддається спочатку попередній фільтрації, а потім стерилізуючої фільтрації. Отриманий екзометаболітний

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

комплекс *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 збирають в стерильні збірники, які оснащений тензометричним датчиком та фіксують масу.

Готовий езометаболітний комплекс перевіряється на відсутність контамінації, прозорість, специфічну активність, бактеріотропну дію, а також на показник рН, який повинен становити $4,55 \pm 0,02$.

Готовий продукт далі передають на виробничу дільницю твердих оральних лікарських засобів фармацевтичного підприємства для отримання пастилок жувальних «Лакомед».

Біологічну схему отримання екзометаболітного комплексу, для виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блістери в коробці картонній представлено на рисунку 2.3

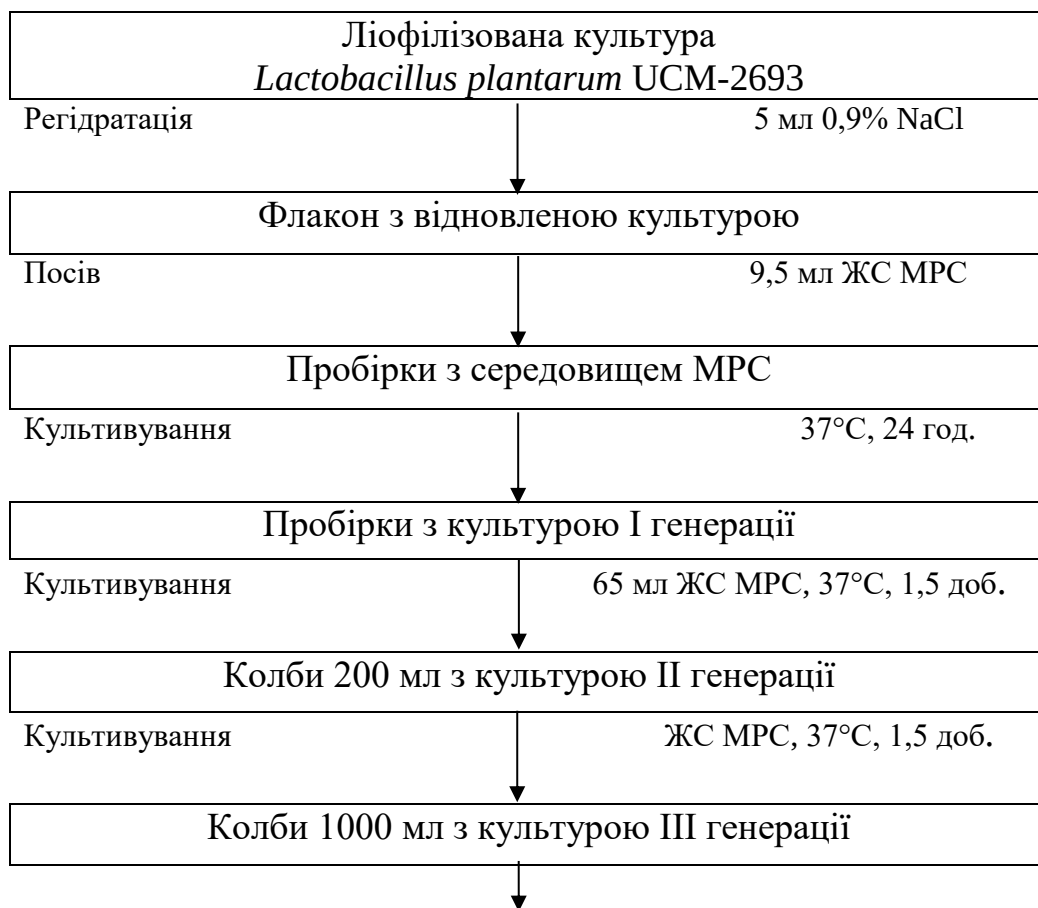


Рис. 2.3 – Біологічна схема виробництва лікарського засобу «Лакомед» у вигляді пастилок жувальних, для внутрішнього застосування, по 10 пастилок у блістерах.



Продовження рис. 2.3 – Біологічна схема виробництва лікарського засобу «Лакомед» у вигляді пастилок жувальних, для внутрішнього застосування, по 10 пастилок у блістерах.

Висновок до розділу 2:

У цьому розділі було детально проаналізовано склад і властивості готового продукту, наведено органолептичні та фізико-хімічні показники, а також основні вимоги до якості готової продукції, що відповідають встановленим стандартам.

Проведено аналіз сировини, допоміжних матеріалів, та напівпродуктів, які використовуються або утворюються у виробничому процесі.

Крім цього, були розглянуті особливості та характеристики *Lactobacillus plantarum*, що використовується для отримання екзометаболітного комплексу, який забезпечує пробіотичні властивості готового продукту. Додатково складено опис та біологічну схему технологічного процесу отримання екзометаболітного комплексу.

З ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

Складання матеріального балансу є фундаментальним етапом у будь-якому виробничому процесі, оскільки дозволяє точно відстежувати рух і трансформацію всіх компонентів. Це забезпечує повний контроль над сировиною, проміжною та готовою продукцією, мінімізуючи втрати та оптимізуючи ресурси. Завдяки матеріальному балансу можна ефективно виявляти джерела відхилень, підвищувати якість продукції та забезпечувати відповідність нормативним вимогам, що є запорукою економічної ефективності та безпеки виробництва.

Серія лікарського засобу «Лакомед», складає 100 кг пастилкової маси. Визначаємо необхідні кількості інгредієнтів для серії: як за стандартною рецептурою (для 100% активної речовини), так і з урахуванням фактичного вмісту (факторизована кількість). Результати розрахунків наведено нижче.

Таблиця 3.1 – Розрахунок сировини на серію лікарського засобу «Лакомед», пастилок жувальних з пробіотичними властивостями, розміром серії 100 кг

Найменування сировини	Кількість		
	На 1 кг	На серію, кг	
		100 %	фактично
1	2	3	4
ЕМК <i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3	200 г	21,000	21,000
Сахароза	270 г	28,35	28,38
Глюкоза	120 г	12,6	13,92
Фруктоза	100 г	10,5	10,55
Желатин	50 г	5,25	5,25

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Ароматизатор «Груша»	0,1 г	0,01	0,01
Ароматизатор «М'ята»	0,1 г	0,01	0,01
Барвник	0,1 г	0,01	0,01
Вода очищена	259,7	27,27	27,27

Проводиться розрахунок загальної кількості речовин (фактична кількість) для виготовлення серії заданої маси. Для розрахунків технічної маси завантаження сировини користуються такою формулою 3.1 :

$$X = \frac{c \times M \times 10}{a \times (100 - W)} \quad (3.1)$$

Де, X – маса наважки, кг

c – вміст компонента за рецептурою, г/кг;

a – вміст основної речовини в субстанції за даними вхідного контролю, %;

W – втрата в масі при висушуванні (або вміст води), %;

M – маса серії, кг;

З формули виходь :

Сахарози, кг:

$$X = \frac{28350 \times 10}{100 \times (100 - 0,1)} = 28,38$$

Глюкози, кг:

$$X = \frac{12600 \times 10}{100 \times (100 - 9,5)} = 13,92$$

Фруктози, кг:

$$X = \frac{10500 \times 10}{100 \times (100 - 0,5)} = 10,55$$

Матеріальний баланс виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блистери в коробці картонній наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Матеріальний баланс стадій виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блистери в коробці картонній

Найменування	Вміст осн. речовини, % Волога, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії 2 Підготовка основних та допоміжних компонентів						
<i>А. Сировини:</i>						
ЕМК	100,0	21,000	21,000			
Сахароза	100; втрата при вис.. 0,1	28,38	28,35			
Глюкоза	100,0, вода 9,5%	13,92	12,6			
Фруктоза	100,0, вода 0,5	10,55	10,5			
Желатин	100,0	5,25	5,25			
Ароматизатор «Груша»	100,0	0,01	0,01			
Ароматизатор «М'ята»	100,0	0,01	0,01			
Барвник	100,0	0,01	0,01			
Вода очищена		27,27	27,27			
Всього:		106,4	105			
Отримано на стадії 2						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
1. Цукровий сироп, в т.ч.			74,97			
- сахароза			27,0			
- фруктоза			12,0			
- глюкоза			10,0			
- вода очищена			25,97			
2. Розчин желатину, в т.ч.			25,0			

1	2	3	4	5	6	7
- ЕМК			20,0			
- желатин			5,0			
3. Ароматизатор «Груша» (наважка)			0,01			
4. Ароматизатор «М'ята» (наважка)			0,01			
5. Барвник (наважка)			0,01			
<i>В. Відходів:</i>			-			
<i>Г. Втрат: 5%</i>						
- сахароза			1,35			
- фруктоза			0,6			
- глюкоза			0,5			
- вода очищена			1,3			
- ЕМК			1			
- желатин			0,25			
Всього:			100,00			
Витрачено на стадії 3 Приготування маси пастилок						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Цукровий сироп			74,97			
Розчин желатину			25,0			
Ароматизатор «Груша» (наважка)			0,01			
Ароматизатор «М'ята» (наважка)			0,01			
Барвник (наважка)			0,01			
Всього:			100,00			
Отримано на стадії 3						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Маса пастилок			98,5			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						

1	2	3	4	5	6	7
Маса пастилок			1,5			
Всього:			100,00			
Витрачено на стадії 4 Формування пастилок						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Маса пастилок			98,5			
Всього:			98,5			
Отримано на стадії 4						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Пастилова маса у формах			97,02			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Пастилова маса			1,5			
Всього:			98,5			
Витрачено на стадії 5 Охолодження та виймання з форм						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Пастилова маса у формах			97,02			
Всього:						
Отримано на стадії 5						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Пастилки по 1,5 г			95,86			63905
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Пастилки			1,2			-
Всього:			98,5			
Витрачено на стадії 5 Маркування, пакування та відвантаження готового продукту						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Пастилки по 1,5 г			95,86			63905
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Коробки			-			2130
Всього:			95,86			66035
Отримано на стадії 5						
<i>А. Готового продукту:</i>						

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1	2	3	4	5	6	7
Пастилки жувальні «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блистери в коробці, в т.ч.						
- пастилки по 1,5 г			94,500			63000
- коробки						2100
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Б. Втрат:</i>						
1. Пастилки жувальні «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блистери в коробці (на упаковці, на контроль, в архів), в т.ч.						
- пастилки по 1,5 г			1,26			840
- коробки						28
2. Пастилки по 1,5 г			0,1			65
3. Коробки						2
Всього:			95,86			66035

3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Апаратурне оформлення виробничого процесу отримання лікарського засобу «Пастилки жувальні «Лакомед» по 1,5 г, по 10 пастилок у блистері, по 3 блистери в коробці» розроблено з урахуванням виробничого обладнання, наявного на ПАТ «ЛЕКХІМ-ХАРКІВ», та яке за призначенням та технічними характеристиками здатне забезпечити запропонований технологічний процес.

Серія препарату складає 100,00 кг за вагою приготованої маси пастилок, або 2100 коробок з пастилками, по 10 пастилок у блістері, по з блістери в коробці.

3.2.2. Ваги електронні КП 5, лабораторні ваги КП 7.

Для зважування наважок сахарози (28,38 кг), глюкози (13,92 кг), фруктози (10,55 кг), желатину (5,25 кг), пропонується застосування електронних ваг ТВ1 з нержавіючої сталі. Їхнє максимальне навантаження становить 30 кг, а дискретність 1/2/10 г.

Для зважування наважок ароматизатору «Груша» (0,01 кг), ароматизатору «М'ята» (0,01 кг), барвнику (0,01 кг), пропонується застосування електронних ваг ТВЕ1 з нержавіючої сталі. Їхнє максимальне навантаження становить 1,5 кг, а дискретність 0,5 г.

Таким чином, обрані марки ваг забезпечують необхідну точність та дають змогу проводити зважування за одну операцію.

3.2.3. Реактор Р 10, Р 12 та Р 15.

Для приготування цукрового сиропу запропоновано використання реактора для уварювання сиропів Р 10, з подвійною сорочкою, оснащеним комбінованою мішалкою, з робочим об'ємом 150 л. Серія пастилкової маси складає 100 кг. Густина цукрового сиропу 1,30 г/см³. Розрахуємо об'єм сиропу:

$$\rho = M/V, \text{ тоді } V = M/\rho = 100/1,30 = 76,92 \text{ л.}$$

Таким чином, робочий об'єм реактору Р 10 відповідає розміру серії.

Для приготування желатину запропоновано використання реактора для плавлення желатину Р 12, з робочим об'ємом 50 л. Згідно матеріального балансу, вага желатину становить 25,0 кг, що свідчить про те, що обраний реактор Р 12, з робочим об'ємом 50 л забезпечує можливість виконання цієї операції.

Хімічний реактор з якірною мішалкою та сорочкою Р 15, з робочим об'ємом 125 л, використовується для приготування маси пастилок.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Розрахований матеріальний баланс показує, що вага пастилок повинна складати 100 кг. Отже, це підтверджує, що реактор Р 15 з робочим об'ємом 125 л є придатним для даної операції.

3.2.1 Ротаційно запаювальна машина для блістерів, з безперервним картонувальним апаратом ГФ 18.

Для автоматизованого пакування продукції в блістери та подальшої упаковки в коробки запропоновано використання запаювальної машини для блістерів, з безперервним картонувальним апаратом Unity 300, з максимальною продуктивністю 300 блістерів/хв., та 300 коробок/хв. За даними матеріального балансу на упаковку в блістери надходить 63905 шт пастилок.

Для розрахунку кількості одиниць обладнання користуються такою формулою 3.2 [31] :

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

де N – кількість апаратів, од;

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

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

m – продуктивність апарату, фл./год.

Ротаційно запаювальна машина для блістерів, з безперервним картонувальним апаратом ГФ 18:

$$N = 63905 / (5 \times 18000) = 0,7$$

Відповідно, однієї одиниці цього обладнання буде достатньо для забезпечення виробничих потреб.

Розрахуємо час, який необхідно для упакування серії продукту, за такою формулою 3.3 :

$$T_p = \frac{G_1}{q} \quad (3.3)$$

де T_p – час роботи, год.; G_1 – кількість продукту, що переробляється за цикл, шт; q – продуктивність машини кг/год.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		41

Звідси виходить :

$$T_p = 63905 / 18000 = 3,6 \text{ год.}$$

Підсумовуючи, ефективність запропонованої машин є задовільною для обробки серій заданого об'єму.

3.2.3. Розрахунок основного апарату – Реактор для приготування маси пастилок.

Для отримання заданої серії пастилкової маси, а саме 100 кг, вирішено використовувати хімічний реактор з мішалкою та сорочкою Р 15.

Корпус реактора зварений з тришарової листової нержавіючої сталі. Корпус реактора та труби мають дзеркальне полірування або матове покриття, що повністю відповідає вимогам GMP. Пристрій обладнано реверсною якірною мішалкою з плаваючими скребками з фторопласту (Teflon F4) для знімання продукції зі стінок і днища реактора при обертанні в обох напрямках.

Реактор повністю герметичний, що дозволяє підключити його до вакууму для деаерації готової продукції. Забезпечення однорідної структури готової продукції, здійснюється за рахунок гомогенизатора, який вбудований в дно реактора. Для зручності обслуговування реактор має механізм підйому кришки, а також механізм нахилу ємності для повного вивантаження продукції та зручності миття після закінчення технологічного процесу приготування продукції.

Для оцінки придатності хімічного реактора з мішалкою та сорочкою від компанії «STS Group» (Україна) для виробництва пастилкової маси об'ємом 100 кг, проведемо аналіз на основі його технічних характеристик та властивостей сировини. Пастилкова маса має склад: 75% цукрового сиропу (60% концентрація) і 25% розчину желатину (25% концентрація), з густиною 1,23 г/см³.

Розрахуємо об'єм, температуру, час перемішування та потужність, щоб визначити відповідність реактора заданим умовам.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Розрахунок об'єму пастилкової маси

- Маса пастилкової маси: 100 кг.
- Густина пастилкової маси: $1,23 \text{ г/см}^3 = 1,23 \text{ кг/л}$.
- Об'єм маси:

$$V = \frac{\text{маса}}{\text{густина}} = \frac{100 \text{ кг}}{1,23 \text{ кг/л}} \approx 81,3 \text{ л}$$

- Робочий об'єм реактора: 125 л.
- Заповнення реактора: 81,3 л становить приблизно 65% від робочого об'єму ($81,3 / 125 \times 100\%$). Це відповідає рекомендованому діапазону заповнення реакторів (50–80%), що забезпечує ефективне перемішування без переливу.

Отже, об'єм пастилкової маси (81,3 л) потрапляє у межі робочого об'єму реактора (125 л), тому реактор придатний за об'ємом.

Придатність за температурним режимом

Процес виробництва пастилкової маси включає нагрівання сировини (цукровий сироп і розчин желатину) до температури, достатньої для формування однорідної маси. В запропонованому процесі це $50 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$, з подальшим охолодженням. За технічними характеристиками реактора:

- Діапазон регулювання температури реактора: до $+95 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Діапазон регулювання температури сорочки: до $+100 \text{ }^\circ\text{C}$.

Пастилкова маса потребує нагрівання до $50 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ для повного змішування, а потім охолодження до $35\text{--}40 \text{ }^\circ\text{C}$ для формування. Сорочка з температурою до $100 \text{ }^\circ\text{C}$ може використовуватися для нагрівання, а охолодження можливе через припинення подачі тепла або підключення охолоджувальної рідини (розсол).

Отже, температурний діапазон реактора (до $95 \text{ }^\circ\text{C}$) і сорочки (до $100 \text{ }^\circ\text{C}$) відповідає технологічним вимогам виробництва пастилкової маси, що підтверджує його придатність.

Придатність системи перемішування реактору

Потужність реверсної якірної мішалки з плаваючими скребками: 3 кВт.

Пастилкова маса має в'язку консистенцію через високий вміст цукрів і

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

желатину. Для ефективного перемішування в'язких мас потужність мішалки розраховують виходячи з питомої енергії (зазвичай 0,5–2 кВт/м³ для в'язких систем).

- Об'єм маси: 81,3 л = 0,0813 м³.

- Потреба в енергії:

$$P_{\text{необх.}} = 0,0813 \text{ м}^3 \times 0,5\text{--}2 \text{ кВт/м}^3 = 0,04\text{--}0,16 \text{ кВт.}$$

Фактична потужність: 3 кВт значно перевищує необхідну (0,04–0,16 кВт), що забезпечує надійне перемішування навіть при підвищенні в'язкості під час охолодження.

Реверсна якірна мішалка з фторопластовими скребками підходить для видалення маси зі стінок реактора, що важливо для пастилкової маси, яка має тенденцію прилипати.

Отже, конструкція з плаваючими скребками повністю задовольняють вимоги для перемішування 100 кг пастилкової маси.

Час перемішування

Час перемішування залежить від в'язкості та температури. Для пастилкової маси з цукровим сиропом і желатином процес триває 20–40 хвилин при температурі 90–95 °С для однорідності. Реактор із потужністю 3 кВт забезпечить достатню інтенсивність перемішування, а сорочка з температурою 100 °С дозволить швидко досягти робочої температури.

Час перемішування в межах 20–40 хвилин може бути реалізований завдяки технічним характеристикам реактора.

Габаритні розміри: 1200 × 1220 × 1875 мм (+550 мм підйом кришки) дозволяють комфортно завантажувати сировину (цукровий сироп і желатин) і вивантажувати готову масу вручну або за допомогою насоса.

Отже, реактор із робочим об'ємом 125 л, температурою до 95 °С, сорочкою до 100 °С, потужністю мішалки 3 кВт і реверсною якірною мішалкою з плаваючими скребками від «STS Group» є придатним для виробництва 100 кг пастилкової маси. Об'єм (81,3 л) становить 65% робочого об'єму, що оптимально для перемішування. Температурний режим і

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

потужність мішалки забезпечують необхідні умови для нагрівання, перемішування та формування маси. Габаритні розміри дозволяють інтегрувати реактор у виробничу лінію.

Технічні характеристики вибраного реактора :

Робочий об'єм, л 125

Потужність реактора, кВт 14

Потужність якірної мішалки зі скребками, кВт 3

Потужність нагрівального елемента сорочки (ТЕН), кВт $2 \times 4 = 8$

Частота обертання якірної мішалки, об/хв 0-56

Габаритні розміри (Д x Ш x В), мм :

1200 x 1220 x 1875 (+550 підйом кришки)

Маса, кг 664

Виробник : компанія «STS Group», Україна.

Таблиця 3.3 – Таблиця штуцерів

Позначення	Найменування	Кількість	Прохід умовний Ду, мм
А	Технологічний	1	65
А1	Технологічний	1	65
Г	Для термогільзи	1	65
Д	Під'єднання спускного вентилу	1	65
С	Технологічний	1	65
Е	Вхід теплоносія	1	40
Ж	Вихід теплоносія	1	150
Л	Люк-лаз	1	150
Ч	Вихід продукту	1	50

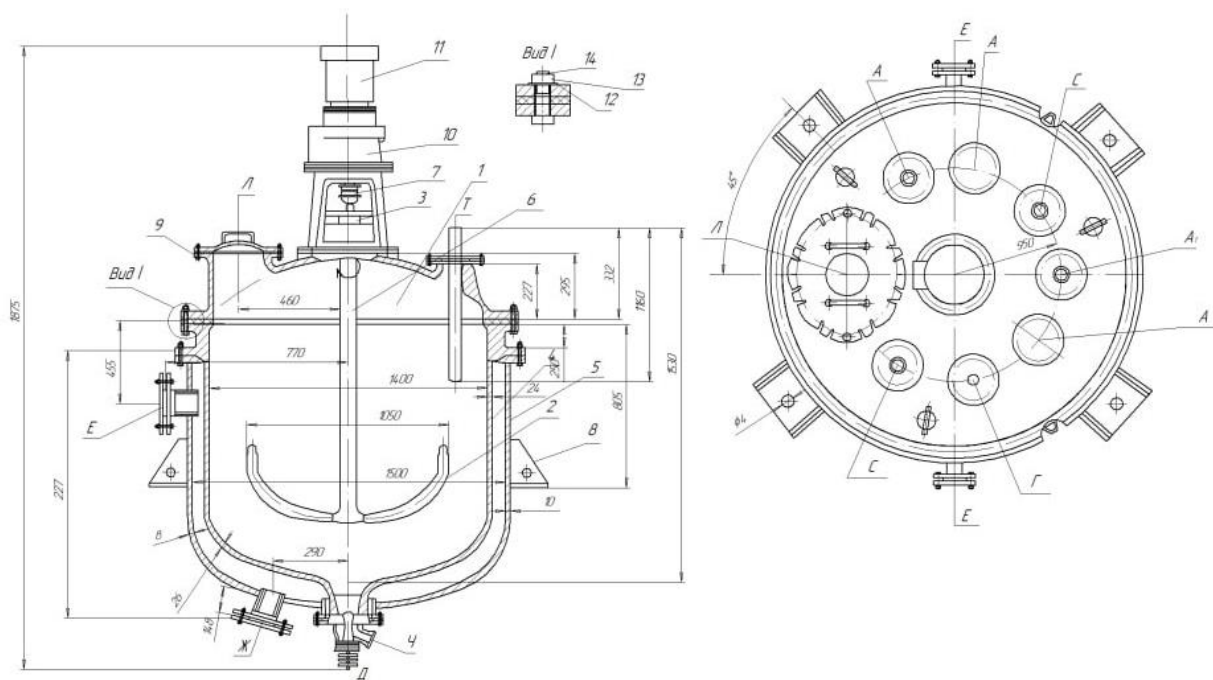


Рисунок 3.1 - Реактор для приготування маси пастилок від «STS Group».

Таблиця 3.4 – Перелік складових частин

Позиція	Найменування	Кількість
1	Кришка	1
2	Мішалка якірна	1
3	Вісь	1
4	Внутрішня стінка реактору	1
5	Зовнішня стінка сорочки	1
6	Вал мішалки	1
7	Ущільнювач	1
8	Опора	3
9	Люк	1
10	Корпус приводу	1
11	Привід	1
12-14	Фланець	4

3.3 Опис технологічного процесу

Технологічний процес отримання лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блистери в коробці, проводять за такими стадіями :

Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.

Підготовка повітря.

Процес підготовки вентиляційного повітря у приміщеннях дільниці передбачає його фільтрацію у два етапи: спочатку здійснюється попередня (груба) очистка, після чого відбувається тонка фільтрація із застосуванням НЕРА-фільтрів. Після фільтрації обов'язково проводиться моніторинг чистоти повітря, включаючи визначення вмісту механічних частинок та оцінку рівня мікробної контамінації, відповідно до встановлених стандартних операційних процедур (СОП).

Підготовка обладнання та виробничих приміщень.

Експлуатація та обслуговування виробничих приміщень здійснюються відповідно до положень СОП «Підготовка та обробка виробничих приміщень». Це включає регулярне щоденне прибирання та проведення генерального прибирання з періодичністю один раз на тиждень. Після завершення вологого прибирання проводиться дезінфекція повітряного середовища шляхом активації бактерицидних ламп. Технологічний процес виробництва жувальних пастилок реалізується в зонах з контрольованим рівнем чистоти, що відповідають класам С та D. Класифікація цих приміщень базується на встановлених нормативних значеннях вмісту механічних часток та життєздатних мікроорганізмів у повітрі робочої зони. (К 1.1.1, К 1.1.2)

Після завершення виробничого циклу обладнання підлягає миттю та стерилізації з метою його підготовки до обробки наступної виробничої серії. Ці операції виконуються суворо відповідно до вимог стандартних операційних процедур (СОП) «Підготовка технологічного обладнання» та «Підготовка виробничих приміщень». Контроль ефективності очищення

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		47

обладнання, включаючи оцінку його мікробіологічної чистоти, здійснюється згідно з СОП «Контроль мікробіологічної чистоти технологічного обладнання та інвентарю» (К 1.1.3). Додатково проводиться інспекція якості видалення всіх залишків дезінфікуючих розчинів. Усі отримані результати фіксуються у відповідних протоколах.

Підготовка персоналу.

Забезпечення кваліфікації та готовності персоналу до роботи передбачає обов'язкове проходження початкового навчання, вступних та періодичних інструктажів з правил експлуатації обладнання та поведінки у виробничих приміщеннях дільниці. Окрему увагу приділяють питанням підтримання особистої гігієни та дотримання норм техніки безпеки. Медичне обстеження працівників проводиться відповідно до затвердженого графіку.

Детальний порядок підготовки та допуску персоналу до виробничої діяльності регламентується наступними стандартними операційними процедурами (СОП): «Порядок допуску та правила поведінки персоналу у виробничих приміщеннях», «Гігієнічні вимоги до виробничого персоналу», «Підготовка та використання технологічного та захисного одягу» та іншими супутніми документами.

Контроль за дотриманням гігієнічних вимог персоналом здійснюється лаборантом відділу контролю якості відповідно до СОП «Контроль рук персоналу виробничих приміщень» та СОП «Контроль мікробної контамінації технологічного одягу працівників»". (К 1.1.4)

Стадія 2. Підготовка основних та допоміжних компонентів.

Операція 2.1. Зважування основних та допоміжних компонентів.

Сировина, яка пройшла вхідний контроль (К 2.1.1), передається у приміщення зважування та вимірювання компонентів лікарського засобу, які входять до складу пастилок жувальних «Лакомед».

На промислових вагах КП 1 [19] та вагах КП 2 в збірниках З 3 – З 7 здійснюється зважування та вимірювання розрахованих кількостей таких

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

компонентів, як: сахароза, глюкоза та фруктоза, желатин, ароматизатор «Груша», ароматизатор «М'ята», барвник, вода.

На цій стадії здійснюється перевірка відповідності фактичної ваги кожного компонента заданій за рецептурою. Дані вносять у протокол виготовлення серії. (К 2.1.2)

Наважки компонентів рецептури передають на операції та стадії, де їх використовують для приготування лікарського засобу.

Операція 2.2. Приготування цукрового сиропу.

Приготування цукрового сиропу проводять в машині для уварювання сиропів Р 10 [32], яка оснащена мішалкою комбінованого типу (рамна + шнекова) та подвійною сорочкою для підігріву сиропу. В ємність подають воду очищену з дільниці водопідготовки в розрахованій кількості для отримання сиропу – 100 кг. Температура води очищеної при подачі - 75 ± 2 °С. (К 2.2.1)

Наважки цукрози (28,35 кг), глюкози (12,6 кг) та фруктози (10,5 кг), відважені на операції 2.1 в точно зважених кількостях відповідно до затвердженої рецептури, за допомогою автоматизованих систем дозування подаються у машину Р 10. Сухі компоненти додаються до води очищеної при включеній мішалці для запобігання осадженню порошків на мішалці, стінках та утворенню грудочок. Починають поступове нагрівання суміші. При досягненні 110 °С температура підтримується на цьому рівні для повного розчинення цукрів та утворення однорідного сиропу, але не більше 20 хв. Тривале нагрівання може спричинити дегідратацію цукрів, утворення реакційно здатних сполук, зміну кольору сиропу через карамелізацію та погіршення смакових властивостей. Тому оптимальна тривалість нагрівання — це баланс між досягненням потрібної концентрації та збереженням якісних характеристик продукту.

Швидкість перемішування контролюється для запобігання пригоранню та забезпечення ефективного розчинення.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						49
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Приготований сироп охолоджують подачею води заволоженої (розсолу) в сорочку машини Р 10, не припиняючи перемішування, до 40-45°C.

На цій операції відбувається обов'язковий контроль маси доданих компонентів та сиропу, температури сиропу за допомогою термодатчиків та візуальний контроль повноти розчинення цукрів, тобто відсутність кристалів на стінках котла та в об'ємі сиропу. (К 2.2.2, К 2.2.3)

Показники технологічного процесу та результати контролю проміжного продукту фіксують в протоколі виготовлення серії.

Операція 2.3 Підготовка АФІ – екзометаболітного комплексу лактобактерій.

В якості АФІ в пастилках жувальних використовується екзометаболітний комплекс лактобактерій, отриманий шляхом культивування *Lactobacillus plantarum* UCM-2693, та подальшого виділення та очищення культуральної рідини.

Проводиться вхідний контроль екзометаболітного комплексу за показниками: опис, рН, оптична густина, мікробіологічна чистота, вміст органічних кислот, пептидів, ферментів (К 2.3.1), після отримання позитивних результатів контролю відбувається точне відмірювання необхідного об'єму (21 л) в збірник З 11. Здійснюється контроль об'єму ЕМК лактобактерій (К 2.3.2).

Збірник З 11 передають на операцію 2.4 Підготовка желатину.

Операція 2.4. Підготовка желатину

Підготовку желатину проводять у резервуарі для плавлення желатину Р 12 [4], виготовленому з трьох шарів нержавіючої сталі. Перехідна зона внутрішньої стінки резервуара має дугоподібну форму, що забезпечує відсутність мертвих кутів під час санітарної обробки. Оснащений лопатевим блендером-мішалкою, вимірювачем рівня рідини та важільним контролером.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

В резервуар вручну завантажують 21 кг екзометаболітного комплексу зі збірника З 11. Вмикають мішалку та завантажують зі збірника З 6 попередньо зважені на операції 2.1. 5,25 кг желатину. (К 2.4.1)

Важливо забезпечити рівномірне змочування желатину, щоб запобігти утворенню грудок, для цього і використовується мішалка. Змочений желатин залишають при повільному перемішуванні для набухання на 15-20 хвилин. Протягом цього етапу молекули желатину поглинають воду, при цьому збільшуючись в розмірі. Після того, як закінчилось набухання желатину, вмикають підігрів та вміст резервуар нагрівається до температури 50 ± 3 оС. Під час нагрівання, розчин постійно перемішується для забезпечення рівномірного розчинення желатину та запобігання його пригоранню до стінок ємності. На цьому етапі є важливим контроль температури, так як занадто висока температура може призвести до деградації желатину, по-перше, та до деструкції складових ЕМК, по-друге.

На цій операції здійснюється візуальна оцінка ступеня набухання желатину (рівномірність, відсутність сухих грудочок), контроль розчинення (візуально), контроль температури, часу набухання та розчинення. (К 2.4.2)

Показники технологічного процесу та результати контролю проміжного продукту фіксують в протоколі виготовлення серії.

Операція 2.5 Підготовка барвника.

Порошкоподібний барвник, відважений в збірнику З 9 на операції 2.1, попередньо розчиняють або диспергують в цьому ж збірнику у 100 мл сиропу, отриманого на операції 2.2.

На цій операції здійснюється контроль об'єму сиропу та рівномірності змішування (розчинення) в ньому барвника. (К 2.5.1)

Стадія 3. Приготування маси пастилок.

Підготовлений сироп з операції 2.2 подають за допомогою насоса Н 13 в реактор Р 15 [34], з терморубашкою та якірною мішалкою. До сиропу поступово додають насосом Н 14 желатин, попередньо приготований на операції 2.4, при постійному помірному перемішуванні, до утворення

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						51
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

однорідної в'язкої маси, не менше 20-25 хв. Температуру суміші підтримують в межах 50 ± 3 °С для запобігання передчасному застиганню желатину та забезпечення ефективного змішування.

Далі після змішування, однорідна в'язка маса охолоджується до 40°С, шляхом подачі у сорочку реактора охолодженої води.

На цій стадії контролюється час та швидкість змішування, температура маси, а також здійснюється візуально оцінка однорідності розподілу АФІ в масі. (К 3.1.1)

Підготовлені на стадії 2 ароматизатори та розчин барвника вводять в готову суміш маси для пастилок, при постійному помірному перемішуванні, до досягнення рівномірного кольору та запаху по всій масі. Температура маси на цьому етапі контролюється і підтримується в межах 35-40°С.

На цій стадії контролюється температура маси, час перемішування, вага приготованої маси (К 3.1.2)

Контролюють проміжний продукт – масу пастилок за показниками: зовнішній вигляд запах, рівномірність розподілення кольору (візуальний контроль), рН, кількісний вміст кислоти молочної, фосфатів, однорідність розподілу АФІ в масі. (К 3.1.3)

Під час проведення контролів не припиняють перемішування та підтримують температуру на рівні 35-40°С. (К 3.1.4)

Проконтрольовану масу подають на стадію 4. Формування пастилок.

Стадія 4. Формування пастилок

Готова маса з реактора Р 15 передається насосом Н 16 до формувальної машини ГФ 17 [1]. Температура маси підтримується в межах 35-40 °С, для запобігання руйнуванню АФІ. (К 4.1.1) Машина точно дозує масу у форми, для створення пастилок заданої форми та ваги. Швидкість формування контролюється для забезпечення точності дозування та якості пастилок.

На цій стадії контролюється температура маси на вході у формувальну машину, вага пастилок на виході з формувальної машини, повнота

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

наповнення форм та здійснюється візуальний контроль форми та розміру пастилок. (К 4.1.2)

Стадія 5. Охолодження та виймання з форм

Заповнені форми з пастилковою масою, передаються до тунелю охолодження ГФ 17. Температура в тунелі підтримується на рівні 15-20 °С, з обов'язково контролюваною вологістю. (К 5.1.1) Час та швидкість конвеєрної стрічки регулюється для забезпечення поступового охолодження та застигання пастилкової маси.

Застиглі пастилки акуратно виймаються з форм за допомогою автоматизованих систем, якими оснащена лінія для формування пастилок.

На цій стадії контролюється температура в різних зонах тунелю охолодження, час перебування пастилок в тунелі, перевірка твердості та пружності пастилок на виході з тунелю, а також перевірка якості та контроль цілісності пастилок після виймання. (К 5.1.2)

Стадія 6. Пакування та маркування

Готові пастилки зі стадії 7, подаються на стадію пакування, до ротаційно запаювальної машини для блістерів, з безперервним картонувальним апаратом ГФ 18 [10]. Пастилки автоматично дозуються, та упаковуються в первинне пакування, а саме блістери. Відбувається обов'язковий контроль герметичності блістера, перевірка на відсутність пошкоджень. (К 6.1.1)

Готові блістери запаковуються в картонну коробу разом з інструкцією для медичного застосування. Готова продукція маркується, на коробці проставляється номер серії, дата виробництва, термін придатності.

На цьому етапі контролюється правильність інформації, кількості пастилок в упаковці, наявність інструкції, вага упакованої продукції. (К 6.1.2)

На столі для пакування, готова продукція у вторинному пакуванні, вкладається в картонні ящики і далі транспортується на карантинний склад. Відбувається повторна перевірка на якість пакування, правильність

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		53

маркування та наявність всіх необхідних елементів у груповій упаковці. (К 6.1.3)

З кожної серії готової продукції відбирається проба для перевірки відповідності всім показникам нормативно-технічної документації. (К 6.1.4)

Готова продукція знаходиться на карантинному складі до завершення контролю якості та отримання дозволу на реалізацію.

3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання)

Технологічну схему виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блистері, по 3 блистери в коробці представлено на рисунку 3.2.

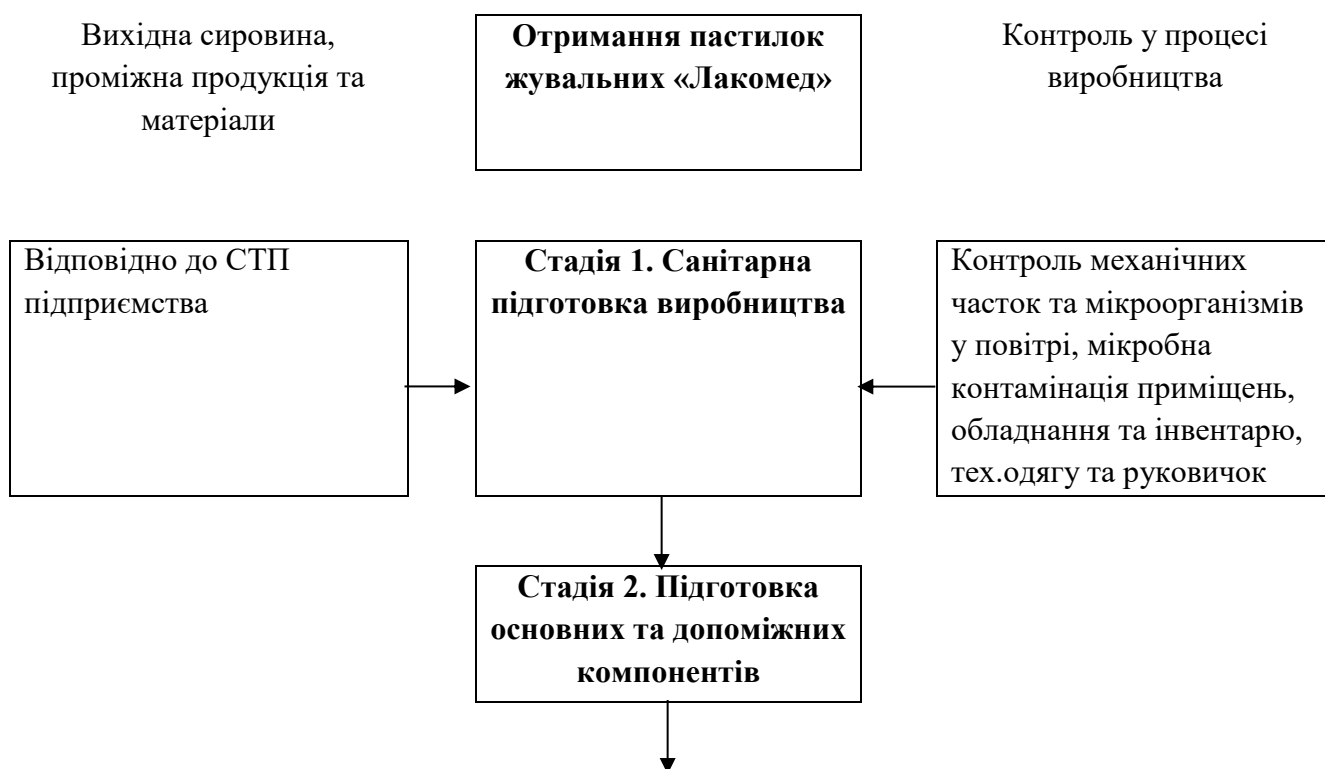
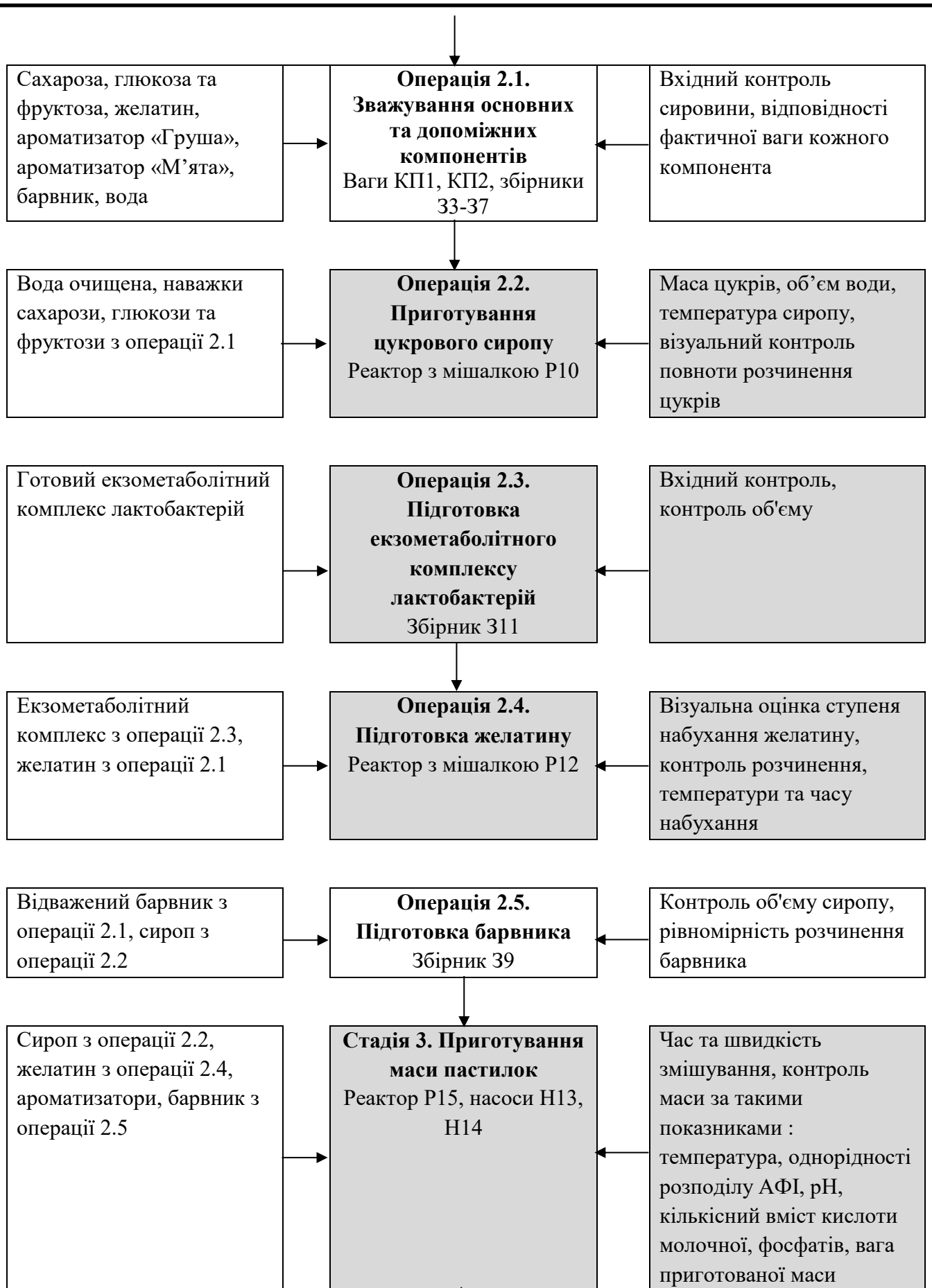
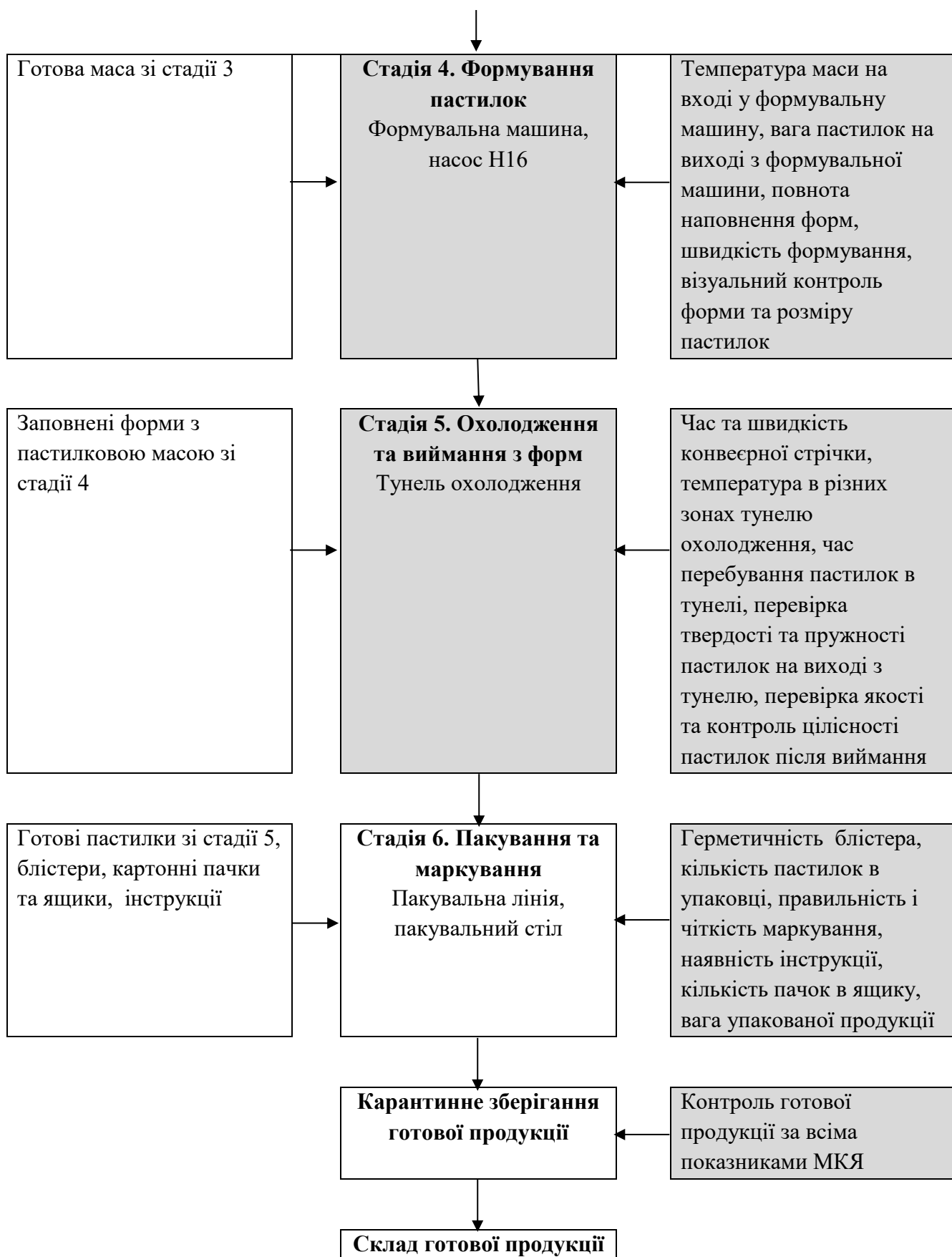


Рис. 3.2 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блистері, по 3 блистери в коробці.



Продовження рис. 3.2 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блистері, по 3 блистери в коробці.



Продовження рис. 3.2 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блістери в коробці.

Апаратурну схему виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блистері, по 3 блистери в коробці, наведено на рис. 3.3.

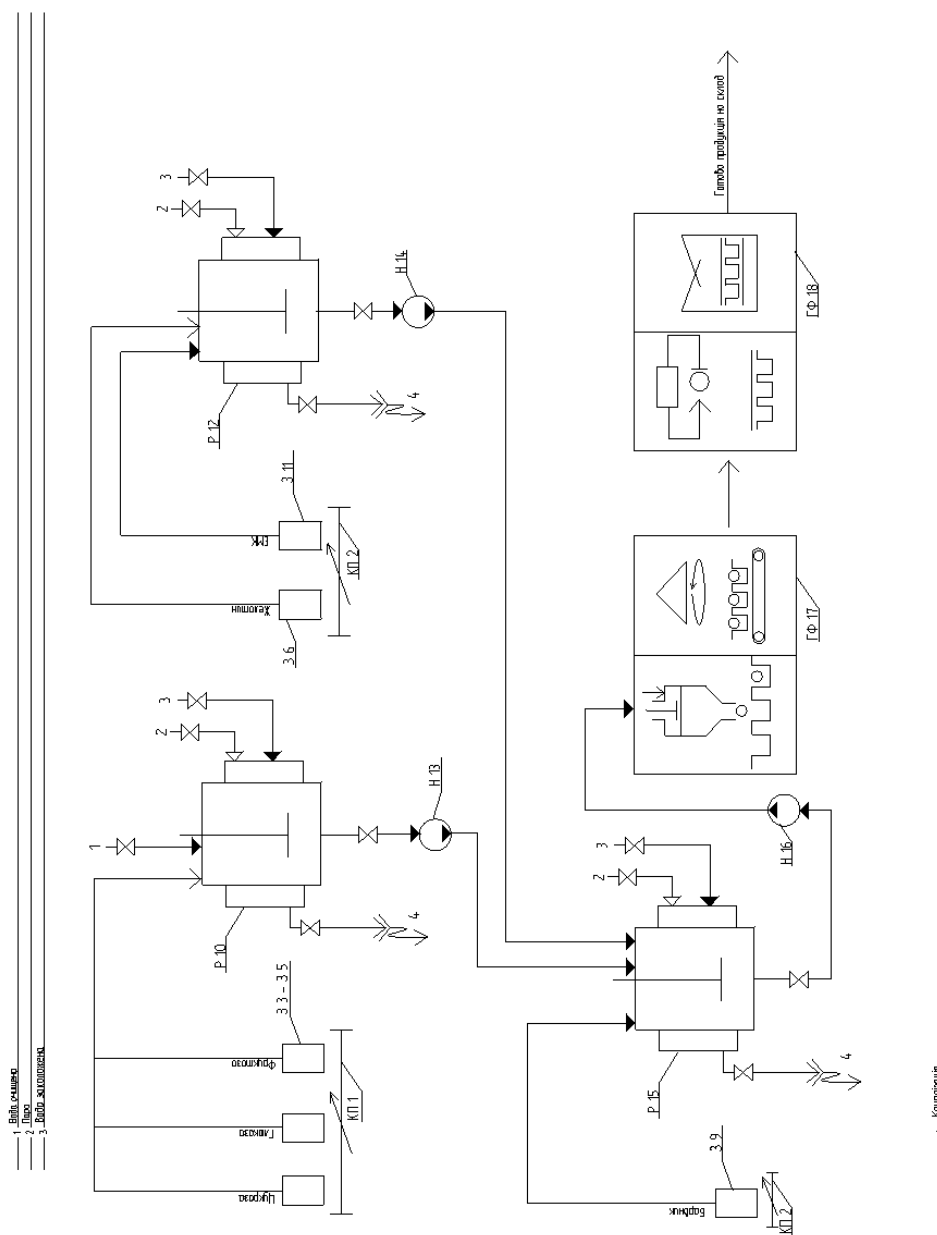


Рис. 3.3 – Апаратурна схема виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блистері, по 3 блистери в коробці.

Специфікація обладнання, яке використовується у виробництві лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блістери в коробці, представлена у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Специфікація обладнання виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блістери в коробці.

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
КП 1	ТВ1-3/6/30-1/2/10-(250x300)-N-15h	Ваги. Тип дисплея світлодіодний, робоча температура від -10 до + 40 °С, градування зовнішнє, ступінь захисту тензодатчик IP68 та вагопроцесор IP65, інтерфейси RS-232, харчування від мережі 220 В. Виробник : компанія «Техноваги», Україна.	1	1170	н/сталь
КП 2	ТВЕ1-1,5-0,5-N-a	Ваги. Тип дисплея рідкокристалічний (LCD) з підсвічуванням, робоча температура від + 15 до + 30 °С, ступінь захисту IP54, інтерфейси RS-232, харчування від вбудованого акумулятора та від мережі 220 В. Виробник : компанія «Техноваги», Україна.	1		н/сталь
З 3, З 4, З 5, З 6 З 11		Збірники. Бочка з нержавіючої сталі 50 л з кришкою під обруч, силіконове ущільнення, товщина металу 2,0 мм. Висота 50 см, діаметр 370 мм, довжина 40 см. Виробник : Україна.	5	14	н/сталь AISI304
З 7, З 8, З 9		Збірники. Стакан високий 100 - 1000 мл з носиком та градуванням Labexpert	3		Термостійке скло
Р 10	150	Машина для уварювання сиропів. Теплоізольована ємність, з подвійною сорочкою, теплоносій – масло, з тензометричним датчиком.	1	300	н/сталь AISI304

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
		Оснащена комбінованою (рамна+шнекова) мішалкою, частота обертання, об/хв.: рамна 8,5-9,5, шнекова 26-28. Робочий об'єм, л 150. Макс. температура, °С: 120. Габаритні розміри, мм: діаметр 1000, висота 1650. Виробник: компанія «ЄвроПром Технології», Україна.			
Р 12	SED-50HJG-I	Резервуар для плавлення желатину. Об'єм 50 л. Робочий тиск -0,09~0,08 МПа. Робоча температура 0-100 °С. Хід підйому 400 мм. Внутрішня поверхня дзеркально відполірована, зовнішня поверхня полірована, а ствол шліфований. Розміри 1200*600*1300 мм. Виробник: США, постачальник компанія «SED Pharma».	1	125	н/сталь AISI304
Н 13, Н 14, Н 16	3/8M0.3 5	Насос шестерний для в'язких продуктів, з внутрішнім зачепленням. Кількість обертів двигуна, об/хв 1450. Потужність, кВт 0,75. Продуктивність м3/год, 0,35. Тиск, МПа 0,6. Виробник: Туреччина, постачальник «Стрім-Енерджі».	3	3	н/сталь AISI304
Р 15		Хімічний реактор з мішалкою та сорочкою. Пристрій обладнано реверсною якірною мішалкою з плаваючими скребками з фторопласту з потужністю 3 кВт. Робочий об'єм 125 л. Діапазон регулювання температури реактора до +95 °С. Діапазон регулювання температури сорочки до +100 °С. Габаритні розміри (Д х Ш х В), мм : 1200 х 1220 х 1875 (+550 підйом кришки). Виробник : компанія «STS Group», Україна.	1	664	н/сталь AISI316L

1	2	3	4	5	6
ГФ 17	WDS ConfecPRO	Формувальна установка WDS ConfecPRO. Модульна, високоефективна та гнучка виробнича лінія. Забезпечується точне дозування в'язких продуктів з використанням технології WDS SmartPipe. Компактне охолодження завдяки принципу патерностера та упорядковане виймання з форми для запобігання злипанню виробів. Розмір форми 860 мм x 450 x макс. 35 мм. Швидкість установки до 25 форм/хв. Продуктивність від 5,5 г/продукт до 3,8 т/год (залежно від продукту та швидкості). Робоча висота 1000 мм. Виробник: компанія «W.D.S.» (Winkler und Dünnebier Süßwarenmaschinen GmbH), Німеччина.	1		н/сталь
ГФ 18	Unity 300	Ротаційна запаювальна машина для блістерів з безперервним картонувальним апаратом, що працює поперечно в одній колії. Максимальна продуктивність 300 (блістер/хвилину). Максимальна площа формування 150 × 190 (мм). Максимальна глибина формування 12 (мм). Максимальна продуктивність (коробок/хвилину), мін.10 – макс. 300. Розміри коробки (мм), А × В × С, мін. – макс. : від 35 × 15 × 65 до 105 × 100 × 160. Розміри блістера (мм), мін. – макс. : від 30 × 3 × 60 до 100 × 12 × 150. Розміри машини (L × W × H), мм : 8,270 × 1,890 × 2,230. Виробник: компанія «Romaco», Німеччина	1	5,3 00	н/сталь

3.5 Критичні параметри виробництва

Таблиця 3.6 – Контроль критичних стадій і проміжної продукції виробництва лікарського засобу пастилок жувальних «Лакомед», по 10 пастилок у блістері, по 3 блістери в коробці картонній

Номер	Критичні точки (критичні стадії, операції)	Критичні параметри і критичні характеристики якості	Одиниця виміру	Критерій прийнятності
1	2	3	4	5
К 1.1.1	Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва	Вміст механічних частинок у повітрі (в «оснащеному») стані	шт/м ³	Класи чистоти: С – 352 тис. D – 3 520 тис.
К 1.1.2	Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва	Підготовка виробничих приміщень : - мікробне забруднення повітря робочої зони	КУО/м3	Класи чистоти: С – не більше 100 D – не більше 200
К 1.1.3	Те ж	Підготовка обладнання : - мікробне забруднення поверхонь	КУО/м3	Класи чистоти: С – не більше 25 D – не більше 50
К 1.1.4	Те ж	Підготовка персоналу : - мікробна контамінації рукавичок (рук) персоналу	КУО/м3	Класи чистоти: С – не нормується D – не нормується
Стадія 2. Підготовка основних та допоміжних компонентів				
К 2.1.1	Операція 2.1. Вхідний контроль та зважування основних та допоміжних компонентів	Вхідний контроль сировини		Уся сировина за встановленими показниками НТД
К 2.1.2	Те ж	Контроль маси наважок : - сахароза - глюкоза	кг кг	28,35 12,6

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
		- фруктоза - желатин - барвник - вода	кг кг г кг	10,5 5,25 0,01 27,3
К 2.2.1	Операція 2.2. Приготування цукрового сиропу	Контроль температури води	°C	75±2
К 2.2.2	Те ж	Контроль маси компонентів: - цукроза - глюкоза - фруктоза	кг кг кг	28,35 12,6 10,5
		Контроль температури сиропа	°C	110
К 2.2.3	Те ж	Контроль повноти розчинення цукрів		відсутність кристалів
К 2.3.1	Операція 2.3. Підготовка АФІ	Вхідний контроль екзометаболітного комплексу : - опис		Пастилки овальної форми, світло-зеленого кольору, без тріщин і сторонніх включень
		- рН - мікробіологічна чистота	КОЕ/г	4,5-5,5 загальне число аеробних м/о (ТАМС) – не більше 102; дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) – не більше 101; не допускається в 1 г препарату Staphylococcus aureus та Pseudomonas aeruginosa

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
К 2.3.2	Те ж	Об'єм ЕМК	л	21
К 2.4.1	Операція 2.4. Підготовка желатину	Режим підготовки желатину: - маса желатину - маса ЕМК	кг кг	5,25 21
К 2.4.2	Те ж	Режим приготування желатину : - ступень набухання		рівномірність, відсутність сухих грудочок
		- час набухання - розчинення	хв	15-20 розчинений
К 2.5.1	Операція 2.5. Підготовка барвника	Режим підготовки барвника: - об'єм сиропу - рівномірності змішування	мл	100 розчинений
К 3.1.1	Стадія 3. Приготування маси пастилок	Режим приготування маси пастилок : - час змішування - температура - розподіл АФІ в масі	хв °C	20-25 50±3 однорідно
		- температура охолодження	°C	до 40°C
К 3.1.2	Те ж	Режим введення ароматизаторів і барвника : - температура маси - вага маси	°C кг	35-40 100
К 3.1.3	Те ж	Контроль проміжного продукту : - рівномірність розподілення кольору - запах - рН - кількісний вміст кислоти молочної - однорідність розподілу АФІ в масі	мкг/г г/г пастилки	рівномірно 4,5-5,5 5-10 0,2
К 3.1.4	Те ж	Підтримка сталої температури	°C	35-40

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
К 4.1.1	Стадія 4. Формування пастилок	Температура маси	°С	35-40
К 4.1.2	Те ж	Режим формування пастилок : - температура маси на вході у формувальну машину - вага пастилок на виході з формувальної машини - повнота наповнення форм	°С г	35-40 1,5 наповнені
К 5.1.1	Стадія 5. Охолодження та виймання з форм	Температура в тунелі охолодження	°С	15-20
К 5.1.2	Те ж	Режим виймання пастилок : - час перебування пастилок в тунелі - твердість та пружність пастилок - контроль цілісності пастилок - перевірка якості	кг/см ²	Не менше 5 цілі за методиками
К 6.1.1	Стадія 6. Пакування та маркування	Якість пакування в блістери : - герметичності блістера - відсутність пошкодження		герметичний відсутні
К 6.1.2	Те ж	Якість пакування у вторинну упаковку: - правильність інформації на коробці		номера серії і строку придатності
		- кількість блістерів в упаковці - наявність інструкції	шт	3 наявна

1	2	3	4	5
К 6.1.3	Те ж	Якість пакування в картонні ящики : - якість пакування - правильність маркування		Відсутність дефектів на коробках номера серії і строку придатності
К 6.1.4	Те ж	Контроль якості готової продукції		За всіма показниками згідно вимогам МКЯ

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Сучасний погляд на розвиток промислового виробництва, зокрема у сфері біотехнологій та фармацевтики, виявляє посилення уваги до стану природних ресурсів та впливу господарської діяльності на навколишнє середовище. Інтенсивна експлуатація ресурсів та генерація відходів підприємствами різних галузей обумовлюють необхідність розробки та впровадження ефективних механізмів підтримки екологічної безпеки на державному та корпоративному рівнях. Це вимагає формування науково-теоретичних обґрунтувань та стратегічних програм для системної модернізації екологічної політики.

В умовах глобальних викликів, таких як виснаження ресурсів та зміна клімату, екологічна безпека стає обов'язковою передумовою економічної стабільності та сталого розвитку високорозвинених країн. Розробка та застосування комплексних механізмів забезпечення екологічної безпеки промислових підприємств у контексті сталого розвитку економіки є ключовим фактором для переходу до нового рівня запобігання антропогенним впливам на планетарні ресурси.

Попри значні зусилля, в Україні залишається актуальною проблема недосконалості заходів із захисту довкілля. Недостатня розробленість механізмів управління організаційно-економічним захистом, а також застарілість або невідповідність нормативно-правового забезпечення ускладнюють ефективне вирішення екологічних проблем. Це призводить до значних матеріальних та фінансових втрат держави, пов'язаних з усуненням наслідків техногенних надзвичайних ситуацій, та зростанням викидів забруднюючих речовин в атмосферу від стаціонарних джерел промисловості. Для подолання цих викликів необхідні дієвіші заходи щодо забезпечення екологічної безпеки промислових об'єктів в умовах сталого економічного зростання.

Виникнення біологічних безпекових загроз, зумовлених економічним, технологічним та науковим прогресом, а також процесами глобалізації, висуває вимоги до формування ефективної системи біологічного захисту. З огляду на стрімкий розвиток сучасних біотехнологій, включаючи синтетичну біологію та генну інженерію, зростає ймовірність загроз біологічного походження. Особливу небезпеку становлять біологічні забруднення, в тому числі від промислових штамів-продуцентів, оскільки вони здатні до розмноження, адаптації та передачі спадкової інформації у навколишньому середовищі. Ці характеристики обумовлюють їхню мобільність та агресивність.

У зв'язку з цим, поняття біобезпеки та біозахисту набувають все більшого значення у біологічних галузях, особливо в контексті біотехнологічної науки.

Сучасні біотехнологічні процеси демонструють значний потенціал для зменшення негативного впливу промисловості на довкілля, що є критично важливим аспектом у контексті глобальних екологічних викликів та вимог сталого розвитку. На відміну від багатьох традиційних хімічних виробництв, біотехнології часто функціонують в умовах, близьких до природних систем. Це включає помірні температурні режими, відсутність високого тиску,

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

нейтральні або слабокислі/слаболужні середовища, а також високу специфічність ферментативних реакцій, що протікають з високою ефективністю навіть за низьких концентрацій вихідних речовин. Такі умови сприяють зниженню енергоспоживання та мінімізації утворення агресивних побічних продуктів.

Екологічні переваги біотехнологічних методів охоплюють декілька ключових аспектів:

- Біологічні системи ефективно трансформують або нейтралізують різноманітні забруднюючі речовини, пропонуючи рішення для очищення промислових стоків та викидів.
- Біотехнології відкривають широкі можливості для біоконверсії відходів різних галузей промисловості, перетворюючи їх на цінні продукти або енергію, тим самим сприяючи формуванню циркулярної економіки.
- Виробництво за допомогою біологічних систем часто дозволяє отримувати кінцевий продукт з високим ступенем чистоти, мінімізуючи використання токсичних розчинників або реагентів.
- Багато біотехнологічних процесів орієнтовані на використання дешевої та легкодоступної сировини, що є відновлюваною (наприклад, рослинна сировина, побічні продукти сільського господарства).
- Однією з вагомих переваг біотехнологічних виробництв є їхній відносно низький внесок у загальний обсяг газоподібних викидів в атмосферу порівняно з енергоємними та хімічно інтенсивними галузями.

Таким чином, біотехнологічний підхід до виробництва демонструє високий потенціал для зниження екологічного навантаження, забезпечуючи перехід до більш ресурсоефективних та екологічно відповідальних промислових практик.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						67
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВОК

1. Проведено аналіз сучасних джерел літератури, що дозволило виявити перспективні напрямки застосування препаратів-метабіотиків та обґрунтувати вибір жувальних пастилок як зручної та ефективної лікарської форми.
2. Здійснено обґрунтований вибір об'єктів дослідження: продуцента екзометаболітного комплексу та допоміжних речовин для отримання жувальних пастилок, що забезпечують необхідні технологічні та органолептичні властивості.
3. Досліджено особливості культивування пробіотичних лактобактерій з метою отримання якісного комплексу екзометаболітів, що є ключовим компонентом розроблюваного засобу.
4. Проаналізовано особливості процесу отримання жувальних пастилок, що дозволило визначити оптимальні технологічні параметри та послідовність операцій для забезпечення стабільності та якості кінцевого продукту.
5. Складено детальний опис технологічного процесу, а також розроблено апаратурну та технологічну схеми виробництва жувальних пастилок, що відображають всі етапи від підготовки сировини до готової продукції.
6. На основі аналізу ринку обладнання здійснено вибір найбільш новітнього та ефективного устаткування, яке забезпечить організацію якісного виробництва жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.
7. Отримані результати мають потенціал для використання в організації виробництва сучасного пробіотичного засобу у зручній лікарській формі, сприяючи розвитку фармацевтичної біотехнології та задоволенню ринкового попиту.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						68
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. ConfecPRO - Manufacturing Plants for Gum & Jelly - Winkler und Dünnebier Süßwarenmaschinen GmbH. Technologie für die Süßwarenindustrie. URL: <https://www.w-u-d.com/en/products/gum-jelly/confecpro.html> (Date of access: 15.04.2025).
2. Dipjyoti S., Suwendu B. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review. *Journal of Food Science and Technology*. 2010. Vol. 47. P. 587–597. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13197-010-0162-6> (Date of access: 15.04.2025).
3. Effects of Lactobacillus on the inhibition of Helicobacter pylori growth / S. Liyuan et al. *Biotechnology Biotechnological Equipment*. 2018. Vol. 32. P. 1–8. DOI: 10.1080/13102818.2018.1515599.
4. Gelatin Melting Tank. Softgel Machine Manufacturer and Supplier. URL: <https://www.jsequip.com/product/gelatin-melting-tank/?hl=uk> (Date of access: 15.04.2025).
5. High-density cultivation of Lactobacillus and Bifidobacterium using an automatic feedback feeding method / S. Cui et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 112. P. 108232. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0023643819305614?via%3Dihub> (Date of access: 15.04.2025).
6. Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing in Drug Product Design / L. Rodríguez-Pombo et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14(8). P. 1732. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081732.
7. Lactiplantibacillus plantarum. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Lactiplantibacillus_plantarum (Date of access: 15.04.2025).
8. Lucas G. Gut thinking: the gut microbiome and mental health beyond the head. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2018. Vol. 29(2). P. 1548250. DOI: 10.1080/16512235.2018.1548250.

					162.01.02.00 000 ІІЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		69

9. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry / Y. Wang et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2021. Vol. 9. P. 612285. DOI: 10.3389/fbioe.2021.612285.
- 10.Noack Unity 300. A Leading Processing and Packaging Machinery Manufacturers Romaco. URL: <https://www.romaco.com/products/product-details/unity-300> (Date of access: 15.04.2025).
- 11.Pothu R., Yamsani M. Lozenges formulation and evaluation: a review. *JAPR*. 2014. Vol. 5(5). P. 290–298.
- 12.PubMed Central Image Viewer. *National Center for Biotechnology Information*. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=9412656_pharmaceutics-14-01732-g004.jpg (Date of access: 15.04.2025).
- 13.Review of Criteria and Methods for Evaluating the Probiotic Potential of Microorganisms / S. Byakika et al. *Food Reviews International*. 2019. Vol. 35(5). P. 427–466.
- 14.Sandesh S. Medicated lozenges as an easy to use dosage forms. *WJPR*. 2018. Vol. 7(16). P. 305–322.
- 15.Sheflin A. M., Whitney A. K., Weir T. L. Cancer-Promoting Effects of Microbial Dysbiosis. *Curr. Oncol. Rep*. 2014. Vol. 16. P. 406. DOI: 10.1007/s11912-014-0406-0.
- 16.Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities–Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2018. Vol. 9. P. 147–189. DOI: 10.4236/abb.2018.94012.
- 17.Śliżewska K., Chlebicz-Wójcik A. Growth Kinetics of Probiotic Lactobacillus Strains in the Alternative, Cost-Efficient Semi-Solid Fermentation Medium. *Biology (Basel)*. 2020. Vol. 9(12). P. 423. DOI: 10.3390/biology9120423.

					162.01.02.00 000 ІІЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		70

- 18.Бактерії роду *Lactobacillus*: біологічні та лікувальні властивості / І. М. Волошина та ін. *Мікробіологічний журнал*. 2019. Т. 81, № 6. С. 107–122. DOI: 10.15407/microbiolj81.06.131.
- 19.Ваги платформенні ТВ1 нержавіючого виконання. *Техноваги*. URL: <https://technowagy.com.ua/ru/products/vesy-platformennye-tv1-nerzhaveyushhego-ispolneniya/> (дата звернення: 15.04.2025).
- 20.Виробництво желейних цукерок: можливості для нутрицевтичних і фармацевтичних препаратів. *Фармацевтична галузь / Pharmaceutical Industry review*. 2023. № 3(96). URL: <https://surl.li/oirjxt> (дата звернення: 15.04.2025).
- 21.Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
- 22.Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
- 23.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. 424 с.
- 24.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.
- 25.Желатин харчовий. *Снабхім*. URL: <https://snabhim.com.ua/zhelatin-pishhevoj> (дата звернення: 15.04.2025).
- 26.Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 15.04.2025).

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		71

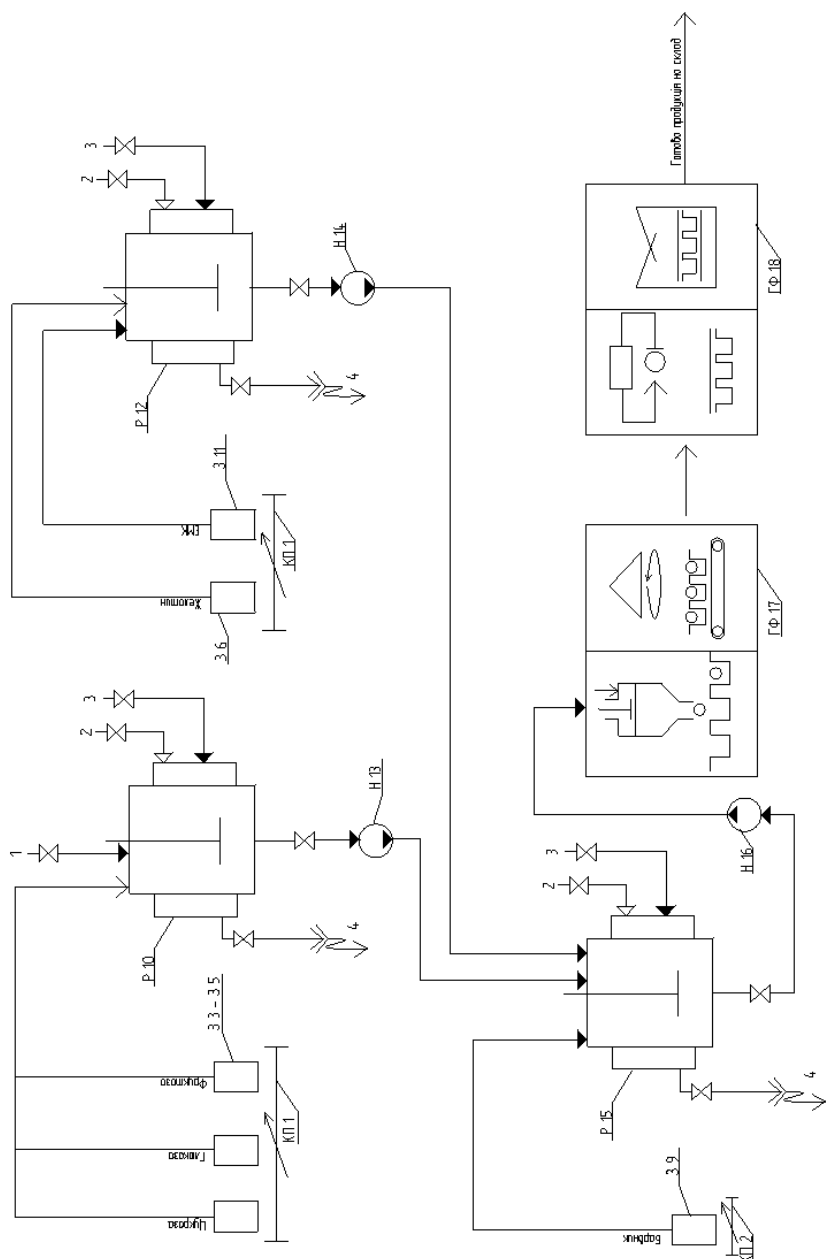
27. Крижак Л. М., Калініна Г. П. Метабіотики – розвиток пробіотичної концепції. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва* : зб. наук. пр. 2022. № 1. С. 135–142.
28. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2020. Чинний від 2020-05-04. Київ : МОЗУ, 2020. 356 с.
29. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / розроб.: ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2023. 97 с.
30. 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.
31. Сидоров І. Ю., Влязло Р. І., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічних виробництв : підручник. Харків : ХНФаМ, 2020. 256 с.
32. Темпер-збірник (машина для уварювання сиропів) 150. *Європромтех*. 2016. URL: <https://www.europromtech.com.ua/hlibopekarske-ta-konditerske-obladnannya/temperuyuchi-zbirniki/temper-zbirnik-mashina-dlya-uvaryuvannya-siropiv-150/> (дата звернення: 15.04.2025).
33. Технологія пробіотиків : підручник / С. О. Старовойтова та ін. Київ : НУХТ, 2012. 318 с.
34. Хімічний реактор з мішалкою. *СТ-ПРОМ*. URL: <https://stprom.com.ua/ua/p1720154888-himicheskij-reaktor-meshalkoj.html> (дата звернення: 15.04.2025).

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		72

ДОДАТКИ

162.0102.00 000 ПЗ

- 1 - Вода охладителя
- 2 - Пар
- 3 - Вода жидкая



Н. В. Двінських, Н. В. Хохленкова, О. С. Калюжная, А. В. Соловйова, О. Г. Александрова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.

1. Обґрунтування діючої речовини

Останнім часом настає нове розуміння концепції пробіотиків – використання замість живих клітин мікроорганізмів їхніх метаболітів. Вони здатні як пригнічувати розвиток патогенних бактерій, так і ефективно стимулювати розмноження індигенної мікрофлори. Можливо, метабіотики виявляться більш ефективними, ніж традиційні живі пробіотики. Ураховуючи перспективність пробіотичних ліків нового покоління та швидке зростання зацікавленості суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, пропонуємо створення жувальних пастилок із вмістом екзометаболітів лактобактерій, фармакологічна дія яких спрямована на профілактику та лікування дисбалансу мікрофлори ротової порожнини.

Мета роботи – теоретично-експериментально обґрунтувати вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій як діючої речовини лікарського засобу з пробіотичними властивостями у формі жувальних пастилок.

Матеріали та методи. Як об'єкт досліджень використовували екзометаболітний комплекс штаму *Lactobacillus plantarum* UCM-2693. Визначення кислотності, вмісту кислоти молочної, оптичної густини мікробної суспензії, кількісний облік лактобактерій виконували відповідно до загальноприйнятих методів, зазначених у ДФУ.

Результати та їх обговорення. Виявлено бактеріотропну дію екзометаболітного комплексу *L. plantarum* UCM-2693 на лактобактерії пробіотичного препарату «Лактобактерин-Біофарма» за культивування на середовищі з екзометаболітами проти контрольних зразків. Цей прийом стимулює кислотоутворення, проліферацію пробіотичних мікроорганізмів, змінює характеристики фаз їхнього зростання – скорочує лаг-фазу, пришвидшує експоненціальну фазу, що може прискорити настання терапевтичного ефекту, та є доказом доцільності використання цієї діючої речовини в складі жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.

Висновки. Обґрунтовано вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій (ЕМК) як діючої речовини нового лікарського препарату групи метабіотиків у формі жувальних пастилок. Отримано ЕМК лактобактерій та досліджено його бактеріотропну дію.

Ключові слова: екзометаболітний комплекс; жувальні пастилки; лактобактерії; біомаса; кислотність

N. V. Dvinskykh, N. V. Khokhlenkova, O. S. Kaliuzhnaia, A. V. Soloviova, O. G. Aleksandrova
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study on the development of the composition of chewable lozenges with probiotic properties. 1. Substantiation of the active substance

In recent times, a new understanding of the concept of probiotics has emerged – the use of their metabolites instead of living cells of microorganisms. They can both inhibit the development of pathogenic bacteria and effectively stimulate the reproduction of indigenous microflora. It is possible that metabiotics will be more effective than traditional live probiotics. Taking into account the prospects of new-generation probiotic drugs and the rapid growth of interest of pharmaceutical market entities in such a new dosage form as lozenges, we have proposed to create chewable lozenges containing *Lactobacillus* exometabolites, which pharmacological action is aimed at preventing and treating an imbalance of the oral cavity microflora.

Aim. To theoretically and experimentally substantiate the choice of the exometabolite complex of lactobacilli as the active substance of a medicinal product with probiotic properties in the form of chewable lozenges.

Materials and methods. The exometabolite complex of the *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 strain was used as the study object. Acidity, the lactic acid content, the optical density of a microbial suspension, as well as the quantitative count of lactobacilli were determined in accordance with the generally accepted methods specified in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

Results and discussion. The bacteriotropic effect of the exometabolite complex of *L. plantarum* UCM-2693 was detected on lactobacilli of the probiotic drug "Lactobacterin-Biopharma" when cultured on a medium with exometabolites compared to the control sample. This technique has a stimulating effect on the acid formation, proliferation of probiotic microorganisms, changes the characteristics of their growth phases, namely reduces the lag phase, accelerates the exponential phase, which can accelerate the onset of the therapeutic effect, and is the proof of the feasibility of using this active substance in the composition of chewable lozenges with probiotic properties.

Conclusions. The choice of the exometabolite complex of lactobacilli as the active substance of a new drug from the group of metabiotics in the form of chewable lozenges has been substantiated. The exometabolite complex of lactobacilli has been obtained, and its bacteriotropic effect has been studied.

Keywords: exometabolite complex; chewable lozenges; lactobacilli; biomass; acidity

ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНОЛЕПТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЖУВАЛЬНИХ ПАСТИЛОК З МЕТАБІОТИКАМИ

Александрова О.Г.

Науковий керівник: доц. Двінських Н.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

begunova1203@gmail.com

Вступ. Нове розуміння пробіотичних препаратів дало поштовх розробленню нових лікарських засобів з метабіотиками, що зберігають і стимулюють природні механізми захисту організму людини зсередини. Поряд з традиційними лікарськими формами (таблетки, сиропи, розчини для пиття тощо) набуває популярності лікарська форма «жувальні пастилки», яку використовують як засіб доставки багатьох різних лікарських засобів.

Ураховуючи перспективність та актуальність створення пробіотичних ЛЗ нового покоління – метабіотиків, та швидкий ріст зацікавленості суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, нами запропоновано створення пастилок жувальних з вмістом екзометаболітного комплексу (ЕМК) лактобактерій, фармакологічна дія якого передбачувано спрямована на профілактику та лікування захворювань та станів, спричинених дисбалансом пробіотичної мікрофлори.

Мета дослідження. Підбір ароматизаторів та барвників для покращення споживчих характеристик жувальних пастилок з ЕМК.

Матеріали та методи. Об'єкти досліджень – зразки жувальних пастилок з ЕМК, їх органолептичні показники, коригенти смаку та запаху: сахароза, глюкоза та фруктоза, ароматизатори та барвники «Сгіамо», та «Hertz & Selck». Оцінювали органолептичні показники за методиками О.І. Тенцової та І.А. Єгорова.

Результати дослідження. Нами запропоновано склад жувальних пастилок з ЕМК лактобактерій. Як основні допоміжні речовини, які «відповідають» за форму, використовували підсолоджувачі сахарозу, фруктозу та глюкозу в певних співвідношеннях та гелеутворювач желатин. Запах та колір перших отриманих зразків був невиразним та непривабливим, тому виявилася необхідність застосування ароматизаторів та барвників для покращення споживчих характеристик пастилок. В зразки наступних серій пастилок додавали ароматизатори (окремо та в комбінаціях) та барвники. Застосовували ароматизатори харчові виробництва «Сгіамо», Україна (персик, мигдальна вишня, груша, м'ята), «Hertz & Selck», Німеччина (кавун, виноград червоний, полуничний джем), гелеві барвники «Сгіамо», Україна (червоний, помаранчевий). Оцінювали органолептичні показники: зовнішній вигляд, колір, смак, запах за відомими методиками Тенцової О.І. (значення числового індексу) та Єгорова І.А. (смакова панель).

Прийнятні органолептичні характеристики мали зразки з однаковим загальним кількісним вмістом ароматизаторів 0,2 % (полуничний джем : м'ята та груша : м'ята) і барвника – 0.01%.

Висновки. Визначено оптимальні кількості та співвідношення коригентів смаку та запаху в складі жувальних пастилок з пробіотичними властивостями. Це дає можливість отримати лінійку пастилок з однаковими технологічними властивостями, а смако-ароматичні властивості варіювати за смаковими уподобаннями споживачів.

Кафедра біотехнології

1. **Сучасні тенденції використання рекомбінантних інсулінів та аналогів: відкриття, застосування, перспективи**
Доповідач: Паненко Мішель,
Науковий керівник: Калюжная О.С., к.фарм.н., доцент
2. **Назва доповіді Перспективи створення біоматеріалів на основі грибного міцелію**
Доповідач: Приходько Поліна,
Науковий керівник: Калюжная О.С., к.фарм.н., доцент
3. **Технології мікробного синтезу антибіотиків групи макролідів**
Доповідач: Матяш Наталія,
Науковий керівник: Хохленкова Н.В., д.фарм.н., професор
4. **Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями**
Доповідач: Александрова Олеся
Науковий керівник: Двінських Н.В., к. фарм. н., с.н.с.
5. **Характеристика методів одержання інтерферонів**
Доповідач: Бабінцева Дарина,
Науковий керівник: Двінських Н.В., к. фарм. н., с.н.с.
6. **Дослідження щодо створення ліпосомальних біопрепаратів**
Доповідач: Петрашенко Анна,
Науковий керівник: Соловйова А.В., PhD, асистент
7. **Дослідження щодо косметичних засобів з пробіотичним компонентом**
Доповідач: Дроздова Анастасія,
Науковий керівник: Соловйова А.В., PhD, асистент
8. **Живильні середовища для культивування клітинних культур тварин**
Доповідач: Маслова Тетяна
Науковий керівник: Двінських Н.В., к. фарм. н., с.н.с.
9. **Клітинні технології у дослідженнях токсичності лікарських речовин**
Доповідач: Двінських Анна,
Науковий керівник: Хохленкова Н.В., д.фарм.н., професор
10. **Аналіз технологій отримання моноклональних антитіл**
Доповідач: Хора Олександра,
Науковий керівник: Калюжная О.С., к.фарм.н., доцент

Вельмишановний (а)

Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичному семінарі

«ЗАКОНОДАВЧІ,
ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА
БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ
АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКІВ»

який відбудеться
21 березня 2024 року
о 12⁰⁰ за посиланням

Посилання конференції:

<https://us02web.zoom.us/j/87488351263?pwd=M0cya1lvNDBoTHRlYUlnOVBlZlZlZz09>

Ідентифікатор конференції: 874 8835 1263
Код доступу: 123

ПРОГРАМА СЕМІНАРУ

ПРИВІТАННЯ УЧАСНИКІВ СЕМІНАРУ

Вцишевська Лілія Іванівна – зав. каф. АТЛ НФаУ,
д. фармацев. н., професор.
Рубан Олена Анатоліївна – зав. каф. ЗТЛ НФаУ,
д. фармацев. н., професор.
Хохленкова Наталія Вікторівна - зав. каф.
Біотехнології НФаУ, д. фармацев. н., професор.
Кухтенко Олександр Сергійович - зав. каф. ТФП
НФаУ, д. фармацев. н., професор.

Виступи (12⁰⁰ – 13⁰⁰):

1. Методологія розробки лікарських засобів для лікування гельмінтозів травної системи
Семченко Катерина Валентинівна, д.фарм.н., проф. каф. АТЛ, НФаУ, м. Харків, Україна
2. Дослідження з розробки складу жувальних таблеток з пробіотичними властивостями
Александрова Олеся Геннадіївна, здобувачка вищої освіти 3 курсу бакалаврату, Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
Двінських Наталія Власівна, к. фарм. н., с.н.с., доц. каф. біотехнології, НФаУ, м. Харків, Україна

Для нотаток:

		Дон Єлизавета Андріївна, здобувачка 4 курсу бакалаврату, Ключка Лілія Вікторівна, ст. викладач, каф. мікробіології та біотехнології Національний університет харчових технологій, Київ, Україна Пирог Тетяна Павлівна, д. б. н., проф., каф. мікробіології та біотехнології НУХТ; Інститут мікробіології та вірусології НАН України, Київ, Україна
30.	15.20-15.30	Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями Александрова Олеся Геннадіївна, здобувачка вищої освіти 3 курсу бакалаврату, Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна Двінських Наталія Власівна, к. фарм. н., с.н.с., доц. каф. біотехнології, НФаУ, м. Харків, Україна

16.00 - 17.00

Майстер-клас

«Визначення кількісного й якісного складу клітинних суспензій відповідно до вимог Фармакопеї (Eur. Ph./ДФУ)»

с.н.с. відділу Державної Фармакопеї України
ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Кишинець Неля Віталіївна

17.00-17.20

Підбиття підсумків конференції / Summing up the conference

Сертифікати учасників конференції, майстер-класу та збірка матеріалів конференції будуть доступні для завантаження на сайті кафедри біотехнології НФаУ за посиланням:

<https://biotech.nuph.edu.ua/konferentsiia-2024/>

Certificates of participation, work-shop and Conference materials will be available for download on

<https://biotech.nuph.edu.ua/conference-2024/>

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ



Диплом

ІІ-ГО СТУПЕНЯ

НАГОРОДЖУЄТЬСЯ

студентка
Національного фармацевтичного університету

Александрова Олеся
Геннадіївна

*авторка роботи «Дослідження з розробки
складу жувальних пастилок з пробіотичними
властивостями»*

переможець

*Всеукраїнського конкурсу студентських
наукових робіт з «Біотехнології»
11 квітня 2024 р.*



Олександр ШЕВЧЕНКО

Київ 2024